

UNIVERSITÀ DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA
Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria
TESI DI LAUREA

ANALISI DINAMICA DI TRACCIATI EEG DURANTE STIMOLAZIONE LUMINOSA INTERMITTENTE

Relatore: **Prof. Alfredo Ruggeri**
Correlatori: **Prof. Dott. Francesco Ferro Milone**
Ing. Alessandro Pozzato

Laureanda: **Anna Stefani**

9 Luglio 2013

Anno Accademico 2012-2013

*Non aspettare di finire l'università,
di innamorarti,
di trovare lavoro,
di sposarti, di avere figli, di vederli sistemati,
di perdere quei dieci chili,
che arrivi il venerdì sera o la domenica mattina,
la primavera, l'estate,
l'autunno o l'inverno.
Non c'è momento migliore di questo
per essere felice.
La felicità è un percorso, non una destinazione.
Lavora come se non avessi bisogno di denaro,
ama come se non ti avessero mai ferito
e balla, come se non ti vedesse nessuno.
Ricordati che la pelle avvizzisce,
i capelli diventano bianchi e i giorni diventano anni.
Ma l'importante non cambia:
la tua forza e la tua convinzione non hanno età.
Il tuo spirito è il piumino che tira via
qualsiasi ragnatela.
Dietro ogni traguardo c'è una nuova partenza.
Dietro ogni risultato c'è un'altra sfida.
Finché sei vivo, sentiti vivo.*

*Vai avanti,
anche quando tutti si aspettano che lasci perdere.*

Sommario

L'Elettroencefalogramma riflette l'attività corticale di miliardi di neuroni che oscillano a frequenze diverse, per cui non può che essere visto come una misura variabile del cervello. Negli ultimi tempi, infatti, è stata forte l'esigenza di creare modelli matematici che esaminano l'EEG in modo dinamico e non statico. In particolare la banda alfa è un intervallo di frequenze che appare più stabilmente nel tracciato elettroencefalografico, ed è stata perciò, da questa tesi come da molte sperimentazioni degli ultimi decenni, scelta come 'finestra' per valutare le modificazioni dell'EEG in modo dunque dinamico. La stimolazione luminosa effettuata nel range di frequenze da 8 a 12 Hz è un'assoluta novità in questo campo, ed è facilitata dagli occhiali terapeutici per una sua applicazione universale.

Investigando le varie possibilità di 'misurare' questa dinamicità cerebrale dell'onda alfa utilizzando il metodo innovativo della Stimolazione Luminosa Intermittente (SLI), ho creato in modo originale una funzione che focalizza la propria attenzione sulla sincronizzazione tra picchi consecutivi del tracciato EEG. Essa non vuole essere una sostituzione dei metodi classici come la Trasformata di Fourier, bensì una fonte di ulteriore informazione tarata specificamente per l'investigazione della dinamicità della banda alfa e della sincronizzazione della stessa con una stimolazione esterna. Questa funzione chiamata *wavegap*, perché appunto esamina l'intervallo tra picchi consecutivi delle 'onde' di un tracciato, è in fase di rifinitura e necessita ulteriori gradi di ottimizzazione per una sua completa integrazione in un software dedicato.

La presente tesi si propone di descrivere il contesto in cui la funzione *wavegap* è nata e di analizzarne i risultati preventivi sui tracciati di un gruppo di 21 soggetti, per poi mostrarne la possibile applicazione in ambito terapeutico e gli sviluppi futuri della stessa.

Indice

I	Introduzione	1
1	L'Elettroencefalogramma (EEG)	1
1.1	Generazione del segnale elettrico corticale	1
1.1.1	La corteccia e i neuroni corticali	1
1.1.2	Il segnale EEG	2
1.2	Registrazione di EEG	5
1.2.1	EEG convenzionale	7
1.2.2	Montaggio	7
2	Il ritmo alfa	9
2.1	Frequenza e potenza	10
2.2	La IAF	11
2.3	Le suddivisioni della banda	13
2.4	Correlazione con la banda theta	15
2.5	Stabilità e variabilità della frequenza alfa	15
2.5.1	IAF come marker individuale e genetico	16
2.5.2	Variabilità interindividuale: età e sesso e localizzazione	16
2.5.2.1	Età	16
2.5.2.2	Sesso	17
2.5.2.3	Localizzazione	18
2.5.3	Variabilità intraindividuale: performance	19
3	Ritmo alfa e processi cognitivi	21
3.1	I sistemi della working e long-term memory	21
3.2	Prove cognitive	23
4	La Stimolazione Luminosa Intermittente	25
4.1	SLI per prove di attivazione	25
4.2	SLI in ambito terapeutico	26
4.3	Effetti dalla lunghezza d'onda della SLI	29
4.4	La sincronizzazione di fase	30
4.4.1	Sincronizzazione nella dinamica dei segnali	30
4.4.2	Sincronizzazione tra neuroni e SLI	32
4.4.3	Le funzioni della sincronizzazione di fase	34

5	Il progetto: Wavegap	35
5.1	Materiali e metodi	35
5.1.1	Soggetti	35
5.1.2	Strumentazione	36
5.1.3	Procedura di acquisizione degli EEG	38
5.2	Pre-processing dei dati	39
5.2.1	Scelta del canale O2	40
5.2.2	Filtraggio	40
5.3	Descrizione ed applicazione del metodo	42
5.3.1	Funzione <i>wavegap</i>	43
5.3.2	Funzione <i>wavegap</i> con ampiezza	47
5.4	Applicazioni del metodo	48
5.4.1	Caratterizzazione della IAF	48
5.4.2	Sincronizzazione effettiva con SLI	50
5.4.3	Misura dell'entropia	50
6	Risultati	53
6.1	Risultati preliminari	53
6.2	Risultati dell'applicazione del metodo <i>wavegap</i> a tracciati basali	54
6.2.1	Caratterizzazione IAF	54
6.2.1.1	IAF poco variabile	54
6.2.1.2	IAF molto variabile	57
6.2.1.3	IAF stabile	60
6.3	Risultati dell'applicazione del metodo <i>wavegap</i> a tracciati stimolati	62
6.3.1	Sincronizzazione con SLI	62
6.3.1.1	Soggetti caratterizzati nella IAF	62
6.3.1.2	Soggetti di controllo	65
6.3.1.3	Soggetti con disturbi psicologici	70
6.3.1.4	Soggetti con patologie	73
6.3.2	Entropia della funzione <i>wavegap</i>	76
6.3.3	Funzione <i>wavegap</i> con ampiezza	77
7	Sviluppi futuri	79
7.1	Test di memoria	79
7.2	Depressione	80
7.3	Stati d'ansia	81
8	Conclusioni	83

Elenco delle figure

1.1.1	<i>Le differenze di potenziale nelle cellule piramidali della corteccia vengono registrati dall'elettrodo dell'EEG.</i>	2
1.1.2	<i>(a) Il cervello umano. (b) Sezione della corteccia cerebrale e schema della generazione delle microcorrenti causate da potenziali d'azione e sinaptici. (c) Ciascun elettrodo EEG sullo scalpo registra l'attività media generata da sorgenti corticali presenti in diversi centimetri quadri. Rappresentazione di un'epoca di 4 secondi del ritmo alfa e il corrispondente spettro di potenza</i>	3
1.1.3	<i>Ritmi EEG osservati durante vari stati di coscienza: (a) eccitazione, (b) relax, (c) sonnolenza, (d) sonno (e) sonno profondo.</i>	4
1.1.4	<i>I ritmi EEG</i>	5
1.2.1	<i>Schema generale di acquisizione di un elettroencefalogramma.</i>	6
1.2.2	<i>Schema del sistema internazionale 10/20.</i>	7
2.0.1	<i>Un segmento di EEG di 10 secondi che mostra un ritmo alfa ben formato e regolato a 9 Hz. Si noti che è molto regolare, ritmico, crescente e calante, e dominante posteriormente. Il contrasto tra la prima e la seconda metà dell'immagine illustra la reattività di un normale ritmo alfa, con visibile attenuazione all'apertura dell'occhio.</i>	10
2.1.1	<i>Indici quantitativi della frequenza della banda alfa: a) gravity frequency; b) RP (relative power)</i>	11
2.2.1	<i>Individual alpha frequency (IAF)</i>	12
2.3.1	<i>Suddivisione della banda alfa</i>	13
2.5.1	<i>Dalla prima infanzia alla pubertà, la IAF aumenta da circa 5,5 a più di 10 Hz ma poi inizia a diminuire con l'invecchiamento.</i>	17
2.5.2	<i>Tendenze di frequenza e potenza spettrale in maschi e femmine.</i>	18
2.5.3	<i>Corrispondenza tra buoni e cattivi esecutori di test di memoria e la IAF</i>	19
3.2.1	<i>Desincronizzazione delle upper alpha per buoni e cattivi esecutori di test di memoria</i>	23
4.2.1	<i>Occhiali in commercio per il rilassamento associati alla stimolazione uditiva.</i>	27
4.2.2	<i>Shell per la programmazione dell'occhiale terapeutico</i>	28
4.2.3	<i>Aumento di ampiezza durante la stimolazione SLI</i>	29
4.3.1	<i>Effetto SLI a diverse lunghezze d'onda.</i>	30
4.4.1	<i>Ventilazione polmonare forzata</i>	31
4.4.2	<i>Sincronizzazione con impulso SLI</i>	33
4.4.3	<i>Sincronizzazione neurale di fase</i>	33
5.1.1	<i>Casco utilizzato con sistema di stimolazione luminosa intermittente integrato, e pc per la visualizzazione.</i>	37

5.1.2 Schermata principale del software <i>SystemPlus Evolution</i> utilizzato.	38
5.1.3 Montaggio elettrodi nel casco <i>Micromed</i>	38
5.1.4 Soggetto durante una registrazione.	39
5.2.1 Schermata di visualizzazione di un EEG con programma <i>System Plus Evolution</i>	40
5.2.2 Filtro IIR passabanda utilizzato	41
5.2.3 Effetto del filtro nel segnale e FT del segnale prima e dopo il filtraggio.	41
5.3.1 FT di due segnali sintetici a frequenze diverse.	42
5.3.2 Il metodo 'wavegap'	43
5.3.3 Funzione wavegap	44
5.3.4 Segnale sintetico di prova.	45
5.3.5 Applicazione della funzione wavegap al segnale sintetico nelle diverse bande di frequenza ($F_c=256$ Hz)	46
5.3.6 Applicazione della funzione wavegap al segnale sintetico nelle diverse bande di frequenza ($F_c=1024$ Hz)	47
5.4.1 a) FT di un tracciato basale in finestre di 2 secondi, b) funzione wavegap applicata allo stesso tracciato	49
5.4.2 Gruppi di campioni per il calcolo della probabilità con $F_c=256$ Hz.	51
6.2.1 Soggetto A con IAF poco variabile.	55
6.2.2 Funzione wavegap di tracciato EEG del soggetto A con IAF poco variabile.	55
6.2.3 Secondo soggetto B con IAF poco variabile.	56
6.2.4 Funzione wavegap del primo tracciato EEG del soggetto B con IAF poco variabile	57
6.2.5 Primo soggetto C con IAF molto variabile.	58
6.2.6 Funzione wavegap del primo tracciato EEG del soggetto C con IAF molto variabile	59
6.2.7 Secondo soggetto D con IAF molto variabile.	60
6.2.8 Funzione wavegap del secondo tracciato EEG con IAF molto variabile.	60
6.2.9 Il soggetto E con IAF stabile.	61
6.2.10 Funzione wavegap del tracciato EEG del soggetto E con IAF stabile.	61
6.3.1 Applicazione della wavegap classica in tracciato stimolato.	78
6.3.2 Applicazione della wavegap con ampiezza.	78
7.1.1 Punteggi del test prima e dopo la terapia SLI di 6 mesi.	80
7.2.1 Risultati ottenuti dalla light therapy sulla SDA.	80
7.2.2 Risultati ottenuti da stimolazione con occhiali terapeutici.	81

Parte I
Introduzione

Nella pratica dell'elettroencefalografia i miliardi di neuroni che trasmettono e ricevono informazioni sotto forma di impulsi elettrici, trovano una manifestazione collettiva sperimentale accessibile attraverso la misurazione delle loro oscillazioni elettriche sulla corteccia cerebrale. Dalla scoperta di questa importante branca della diagnostica medica, i più grandi esperti di elettroencefalografia leggono tra le gole e picchi di questo grafico continuo le complesse attività fisico-chimiche che stanno alla base del funzionamento del cervello umano. E' proprio nell'attività instancabile di neurologi, tecnici e studiosi che è stato riconosciuto uno dei ritmi più complessi e interessanti che appaiono nel tracciato elettroencefalografico.

Il ritmo alfa nell'uomo si manifesta a un intervallo determinato di frequenze, la cui media è di circa 10 Hz, ed è associato a una veglia non attiva, in cui il soggetto arresta il suo flusso di pensieri e rimane in uno stato di rilassamento. In questo caso i ritmi collegati invece all'attività cognitiva e del movimento scompaiono lentamente per dare spazio a un'onda più precisa, con un tratto decisamente più sinusoidale, l'*onda alfa*.



Figura 1: Un'esempio di onda alfa a 10 Hz

Quest'onda ha accompagnato i più illustri studiosi delle Neuroscienze nella scoperta delle sue connessioni con i processi più sconosciuti e importanti del sistema nervoso centrale come l'attenzione, l'elaborazione di informazioni e la memoria.

Il decadimento sinaptico fisiologico

I 10 miliardi di neuroni del nostro cervello sono tra loro interconnessi in modo tale da formare una rete neuronale. Le connessioni tra i neuroni, chiamate sinapsi, si modificano in continuazione con il ripetersi degli stimoli, ciò comporta sia modificazioni della loro efficacia a livello di sinapsi preesistenti, sia la formazione di nuove sinapsi, detta plasticità sinaptica. Ogni singola cellula nervosa porta sulla sua superficie migliaia di sinapsi per un totale di circa 10 milioni di miliardi (10^{15}). Il buon funzionamento delle sinapsi è legato sia dal continuo susseguirsi di impulsi elettrici fisiologici che provocano localmente la liberazione di sostanze chimiche come i neurotrasmettitori, sia dalla presenza di sostanze neurotrofiche, come i fattori di crescita e le neurotrofine.

Il *decadimento sinaptico* è l'evento più importante dell'invecchiamento cerebrale, e conduce al decadimento parallelo della memoria. Esso consiste in una progressiva perdita dell'efficacia della singola sinapsi nonché del numero progressivo delle stesse. Se la sinapsi non viene in stimolata in modo adeguato infatti, essa si "scarica" e perde la sua efficienza. Essendo il cervello un sistema ad alto rendimento, esso non permette l'esistenza di neuroni con sinapsi non utilizzabili, per cui il processo di scarica sue sinapsi si conclude con la morte programmata della stessa cellula nervosa.

Come effetto collaterale dell'invecchiamento e di questo decadimento si ha una riduzione, a livello pre-sinaptico, della sintesi e della liberazione dei neurotrasmettitori, una riduzione post-sinaptica dei ricettori per i neurotrasmettitori, e, dal punto di vista elettrofisiologico, un più rapido declino degli eventi legati al potenziale di membrana. In condizioni fisiologiche, la prima sede in cui si verificano tali alterazioni sono l'ippocampo, presente nel lobo temporale, il nucleo basale di Maynert, nel lobo frontale, e solo successivamente nella neocorteccia cerebrale fronto-parietale. Le principali conseguenze di tale degenerazione tissutale sono in particolare la difficoltà nella codifica del segnale e la diminuzione della plasticità sinaptica.

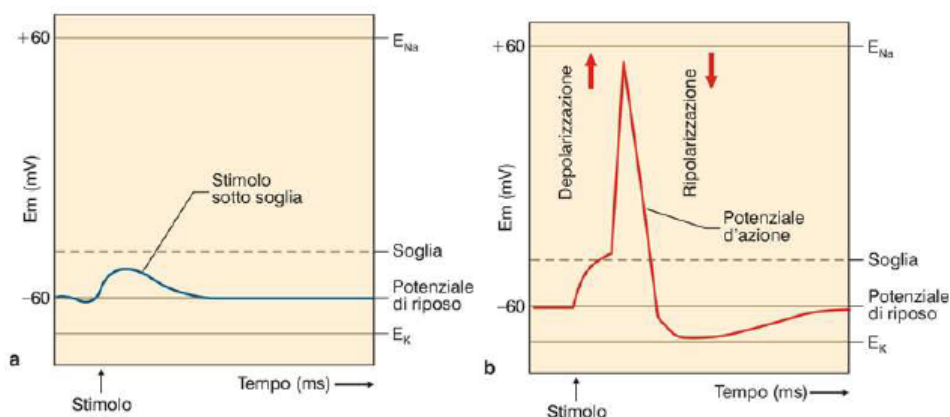


Figura 2: Impulso elettrico in arrivo sulla sinapsi: a) stimolo sotto-soglia b) stimolo sopra-soglia

Punto cardine del funzionamento della rete neurale è la capacità di *sincronizzazione* dell'attività elettrica dei singoli neuroni in relazione ai segnali che arrivano al cervello. In ogni sinapsi, infatti, vi è un meccanismo di soglia per cui se il segnale di ingresso non supera un certo limite, la sinapsi non scatta e, conseguentemente, col tempo si scarica. Se invece più neuroni sono sincronizzati, il loro impulso arriva contemporaneamente e si somma, generando il rilascio di neurotrasmettitori, il passaggio del segnale elettrico e dunque la "carica" della sinapsi.

Risulta pertanto possibile migliorare le prestazioni del sistema nervoso centrale aumentando il sincronismo dell'attività elettrica delle popolazioni di neuroni.

Il potenziamento sinaptico

Durante l'uso di dispositivi per la SLI (Stimolazione Luminosa Intermittente) a occhi chiusi, i fotoni di luce intermittente generati dai LED passano dalla retina, generando un impulso elettrico/chimico che percorre entrambi i nervi ottici fino alle più profonde regioni del cervello. Tale impulso arriva al Nucleo Sovra-chiasmatico, l'orologio biologico del cervello, da cui si espande in ipofisi, epifisi, talamo e ipotalamo. Il segnale luminoso è utilizzato proprio perché esso irradia in modo più completo il sistema nervoso centrale con la propria frequenza elettrica. La stimolazione dell'ipofisi genera una produzione di ormoni, mentre l'impulso, passando per l'ipotalamo, che regola appunto l'attivazione della ghiandola pineale, passa nel ganglio genicolato striato in cui stimola a sua volta la produzione di melatonina.

L'impulso elettrico arriva anche al talamo per poi espandersi verso la corteccia cerebrale. I neuroni interessati dalla stimolazione luminosa, soprattutto quelli appartenenti alla corteccia cerebrale e l'ippocampo, sono dunque influenzati dal *potenziamento sinaptico*.

Il potenziamento sinaptico deriva dal fatto che, sotto una precisa stimolazione, nella cellula nervosa interessata avviene l'attivazione dei geni del proprio DNA nucleare, la quale promuove la sintesi di nuove proteine. Si verifica dunque la creazione di nuove sinapsi sulla cellula nervosa stessa e un prolungamento assiale. La creazione delle sinapsi è associata ad un aumento della plasticità sinaptica e quindi un loro potenziamento. Tale processo è anche associato al passaggio da memoria a breve termine a memoria a lungo termine, meccanismo chiamato comunemente potenziamento a lungo termine.

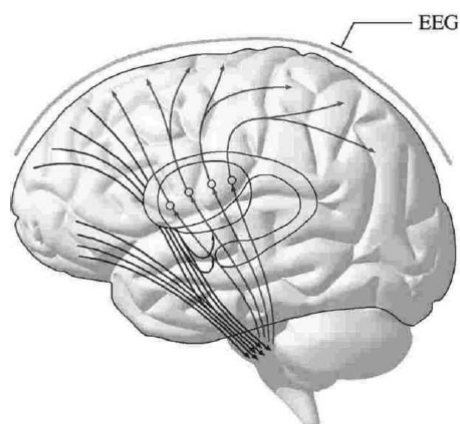


Figura 3: Il percorso delle interazioni neurali tra talamo e corteccia cerebrale che permettono l'espandersi dello stimolo luminoso

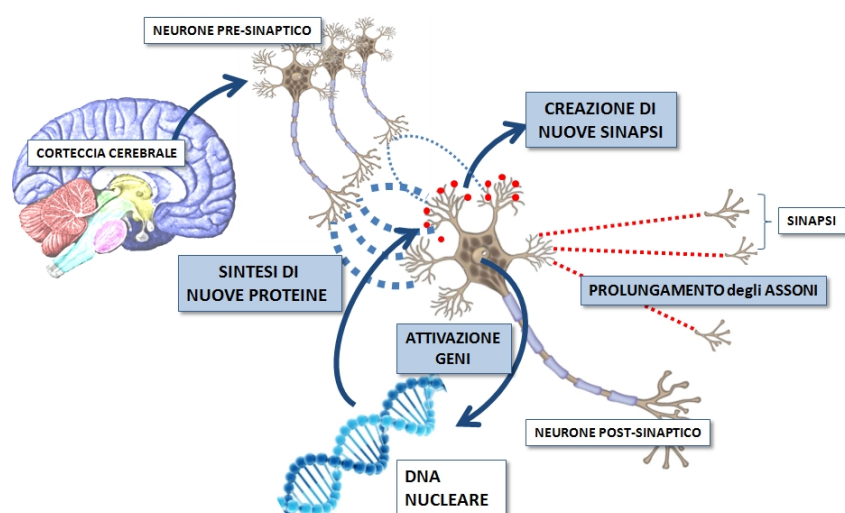


Figura 4: Il potenziamento sinaptico

Il progetto vicentino

E' proprio la passione per la comprensione dei processi insiti nel nostro cervello e sulla "decodifica" dell'onda particolare chiamata ritmo alfa che i vicentini, prof. Adolfo Porro, geriatra, prof. Francesco Ferro Milone, neurologo e il matematico esperto di Modelli, Tullio Minelli, notarono come quest'onda avesse un cruciale collegamento nel processo di memorizzazione [44]. Dalla letteratura sull'argomento era infatti evidente che le risposte alla terapia di stimolazione erano variabili a seconda dei soggetti e degli strumenti utilizzati per favorire la riparazione del danno. La scelta della stimolazione luminosa intermittente è nata dall'osservazione da parte del Prof. Ferro Milone, esperto di elettroencefalografia, di

come le risposte di alcuni soggetti alla stimolazione fossero più massicce nelle le onde alfa, rispetto alla popolazione di controllo.

Dopo 10 anni di studio rivolto a questa ricerca nei centri per anziani, dove ogni giorno s'imbattevano in pazienti affetti da svariate malattie neurologiche, essi trovarono l'idea per un trattamento di potenziamento della memoria: la stimolazione luminosa intermittente.

Questo progetto è iniziato nel 2002 ed è stato realizzato grazie a piccoli finanziamenti dell'Assessorato alla Salute del Comune di Vicenza e all'aiuto del personale tecnico, il quale ha partecipato alle sedute di valutazione psicologica (chiamate *Memotest*) ed alle registrazioni elettroencefalografiche, in un ampio campione della popolazione di Vicenza e sette comuni della Provincia. In totale sono stati testati, per quanto riguarda la memoria comportamentale (*test di Rivermead*), 851 soggetti di ambo i sessi e sono stati eseguiti 620 elettroencefalogrammi. Tra i soggetti sottoposti ai test di screening sono stati selezionati, in base al consenso informato: 150 soggetti con deficit cognitivo di vario grado e 20 soggetti di controllo volontari, testati in contemporanea ma non sottoposti a trattamento. I soggetti con deficit sono stati sottoposti, con specifico protocollo ad un trattamento con fotostimolazione intermittente programmata e personalizzata (due volte al dì, per 20-30 minuti, per un periodo di sei mesi), approvato dai comitati etici dell'Ordine dei Medici e dell'ULSS Vicenza. 90 soggetti sono stati sottoposti a controllo solo di osservazione e 60 soggetti sono stati inclusi, previo consenso informato, a valutazione statistica prima e dopo il periodo di stimolazione.

Al termine del periodo di osservazione è stata rimisurata la memoria comportamentale e registrato l'elettroencefalogramma. Dai controlli eseguiti risultò che oltre il due terzi dei soggetti sottoposti a fotostimolazione intermittente programmata e prolungata nel tempo, ha presentato un miglioramento significativo della memoria comportamentale (ANOVA¹ $p < 0,01$), un terzo è rimasto stazionario, mentre tutta la popolazione dei non trattati ha subito un peggioramento. Questo risultato fu evidente anche per la depressione, per lo più disconosciuta, che gravava su questi soggetti e che migliorò in misura consistente (ANOVA $p < 0,01$). Dall'insieme dei risultati si dedusse che:

- il trattamento SLI inizialmente blocca il decadimento delle funzioni mnesiche;
- dopo il retest, a distanza di mesi si assiste ad un graduale miglioramento dei punteggi totali dei test, il gruppo di controllo, invece, evidenzia un significativo e progressivo peggioramento.

Dall'esperienza dei tre studiosi vicentini l'azienda *Telea* di Sandrigo (VI), leader nel settore ingegneristico elettronico biomedico della Provincia di Vicenza, ha predisposto la progettazione di occhiali per la Stimolazione Luminosa Intermittente, dispositivo medico che permette la riabilitazione della plasticità sinaptica. E' stato necessario infatti fornire un dispositivo che erogasse la stimolazione luminosa intermittente e che fosse di facile utilizzo e di alta portabilità. In questo senso gli occhiali per la stimolazione risultarono la soluzione migliore per la realizzazione del progetto vicentino.

¹L'analisi della varianza (ANOVA) è un insieme di tecniche statistiche facenti parte della statistica inferenziale che permettono di confrontare due o più gruppi di dati misurando la variabilità specifica interna a questi gruppi con la variabilità tra i gruppi.



Figura 5: Telea Electronic Engineering di Sandrigo (VI)

L'occhiale progettato consiste in una scheda elettronica montata sul supporto a forma di occhiale che eroga impulsi luminosi grazie a diodi a emissione luminosa (LED) con lunghezza d'onda λ variabile di colore rosso, blu, verde e bianco con potenza radiante di $7 \mu W$, certificati CE 0051 di classe II a.

Ogni occhiale può essere programmato a seconda della terapia da utilizzare: vi è un programma standard, e la possibilità di personalizzare il programma secondo le esigenze proprie del paziente. La programmazione standard consiste in 5 step, per una durata totale di 10 minuti, con LED di colore rosso a frequenze ascendenti a partire da 8 Hz fino ad arrivare a 12 Hz, coprendo dunque tutto il range di frequenze che appartiene alla banda alfa. Ogni step ha durata di due minuti e un duty cycle, o ciclo di utilizzo, del 50% (50% acceso e 50% spento).



Figura 6: Gli occhiali per la SLI

La programmazione personalizzata viene stabilita dal medico curante il quale preventivamente effettua un EEG e valuta la migliore e più efficiente terapia. Essa può essere diversificata attraverso una composizione di frequenze personalizzata, un cambiamento nella colorazione della luce dei LED, una diversa durata oppure un aumento o diminuzione del duty cycle.

Questa tesi si propone di esporre un nuovo metodo applicativo da utilizzare durante l'analisi preliminare dell'elettroencefalogramma del paziente che necessita o desidera una terapia con l'occhiale terapeutico, al fine di visualizzarne le componenti dinamiche che determinano l'involuppo della banda alfa individuale in condizioni basali e durante la stimolazione luminosa intermittente per valutarne l'efficacia, la tipologia di aggancio di fase, e il trascinarsi della frequenza effettuato dalla stessa terapia. In questo modo il medico curante o il personale medico preposto all'assistenza durante la programmazione e calibrazione

dell'apparecchio, potrà valutare in modo migliore la terapia da utilizzare, e monitorare i cambiamenti dinamici nel tempo dell'elettroencefalogramma del paziente.

Tale metodo, sviluppato grazie alla supervisione dell'Ingegnere Alessandro Pozzato e del Prof. Francesco Ferro Milone, punta a semplificare la pratica dell'analisi delle componenti del tracciato elettroencefalografico, in modo tale da ottimizzare la scelta dell'opportuna stimolazione luminosa intermittente nelle sue varie applicazioni terapeutiche.

Nel primo capitolo sarà proposta un'introduzione sull'elettroencefalografia, per poi analizzare lo stato dell'arte della banda alfa in tutti i suoi aspetti nel capitolo successivo. Nel terzo capitolo ci soffermeremo sulle implicazioni di tale ritmo rispetto ai processi cognitivi, mentre nel quinto introdurremo la pratica della stimolazione luminosa intermittente come pratica terapeutica.

Il sesto capitolo spiegherà come è stato creato il metodo *wavegap* e ne descriverà nello specifico il funzionamento. Successivamente saranno presentati i risultati ottenuti dalle varie applicazioni sugli elettroencefalogrammi registrati per la sua messa a punto. Infine descriveremo i possibili sviluppi futuri in questo senso e le conclusioni.

Capitolo 1

L'Elettroencefalogramma (EEG)

Il cervello umano è il più importante e complesso organo del nostro organismo, poiché esso è capace di gestirne le più importanti funzioni vitali. Numerosi studi hanno ormai dimostrato come alla base del controllo cerebrale ci sia una complessa attività elettrica. Già nel 1875, Richard Caton dimostrava che i segnali elettrici nel range dei microvolt potevano essere registrati sulla corteccia cerebrale di cani e conigli. Diversi anni dopo, nel 1924 Hans Berger registrava per la prima volta le forme d'onda del segnale elettrico cerebrale applicando degli elettrodi sullo scalpo umano. Durante i suoi studi, Berger aveva osservato che le varie forme d'onda dei segnali registrati erano differenti sia a seconda della posizione di registrazione sullo scalpo, sia tra soggetti sani e patologici; inoltre egli ha notato la dipendenza da queste forme d'onda dello stato mentale del soggetto (attenzione, rilassamento, sonno). L'esperimento di Berger gettò dunque le basi dell'attuale elettroencefalografia, una delle tecniche più largamente utilizzate per la misura dell'attività elettrica nel cervello.

In questo capitolo saranno descritte le caratteristiche principali del segnale elettrico corticale e le metodologie di acquisizione tramite elettroencefalogramma.

Nella sezione successiva verranno brevemente descritti i meccanismi coinvolti nella generazione e propagazione del segnale elettrico nella corteccia. Saranno esposte poi le caratteristiche più importanti del segnale EEG, rendendo evidente come i meccanismi alla base dell'attività elettrica corticale si riflettono nei tracciati EEG. Infine saranno descritti gli aspetti legati all'acquisizione del segnale corticale tramite EEG.

1.1 Generazione del segnale elettrico corticale

1.1.1 La corteccia e i neuroni corticali

La corteccia cerebrale è la più importante parte del sistema nervoso centrale, e le diverse regioni che la compongono sono responsabili dei più importanti processi vitali quali ad esempio l'apprendimento, i movimenti volontari, la percezione. Essa costituisce la parte periferica degli emisferi cerebrali ed è caratterizzata da numerosi giri e solchi che ne incrementano così la superficie. In media è composta da 10^{10} cellule nervose, i neuroni corticali, fortemente interconnessi tra loro, tant'è che la superficie di ognuno di essi può essere ricoperta da 10^4 a 10^5 sinapsi che trasmettono input provenienti da altri neuroni. Gli input sinaptici diretti verso un neurone possono essere di due tipi: quelli che producono potenziali post-sinaptici eccitatori (PPSE) e quelli che inducono potenziali post-sinaptici inibitori (PPSI). I primi provocano una depolarizzazione nella membrana post-sinaptica del neurone, aumentando così la probabilità che venga generato un potenziale d'azione; i secondi agiscono in modo contrario, iperpolarizzando la membrana del neurone e abbassando così la probabilità che quest'ultimo scarichi un potenziale d'azione. Ogni neurone

è raggiunto sia da terminazioni eccitatorie e sia inibitorie, pertanto la somma temporale e spaziale di tutti i PPSE e PPSI determina se l'effetto finale sarà eccitatorio o inibitorio. I neuroni corticali possono essere classificati in due principali categorie: cellule piramidali e cellule non piramidali.

Le cellule piramidali costituiscono la parte preponderante della corteccia cerebrale e giocano un ruolo fondamentale nella generazione dell'EEG. Esse proiettano lunghi assoni ad altre regioni ed all'interno dell'area tramite collaterali assoniche che decorrono anche per molti millimetri in piani paralleli agli strati corticali. La caratteristica principale di queste cellule le quali, grazie alla loro morfologia, concorrono alla buona integrazione dei segnali afferenti, è proprio l'orientazione dei loro dendriti perpendicolare alla corteccia. Le cellule non piramidali sono caratterizzate da forma ovale e in genere i loro assoni non lasciano la corteccia ma terminano su neuroni vicini. Il loro orientamento spaziale rispetto alla corteccia non è ordinato come per le cellule piramidali: alcuni sono orientati orizzontalmente altri verticalmente, pertanto non partecipano in modo importante alla generazione dell'EEG.

1.1.2 Il segnale EEG

Il segnale elettroencefalografico è una misura del flusso di corrente extracellulare che viene generato dalla somma delle attività di un elevato numero di neuroni. Il contributo elettrico del singolo neurone corticale non può essere misurato sullo scalpo a causa dell'attenuazione provocata dai tessuti (fluidi, ossa, pelle) interposti tra la sorgente (la corteccia) e l'area di rilevazione (l'elettrodo). Il segnale EEG, perciò, riflette la somma delle attività elettriche di milioni e milioni di neuroni che hanno un'orientazione spaziale simile. I potenziali di superficie captati dagli elettrodi sono principalmente il risultato dell'attività dei neuroni corticali piramidali.

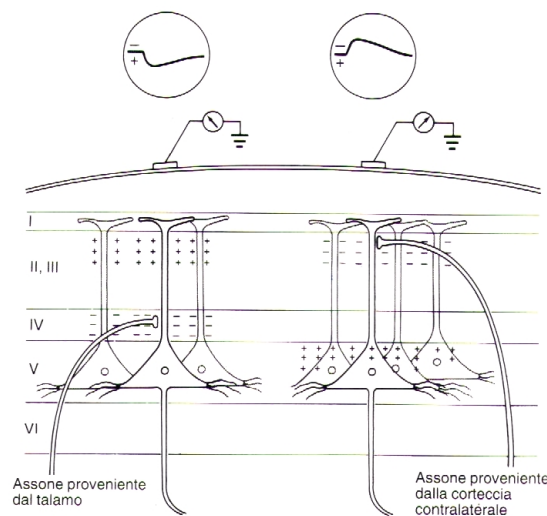


Figura 1.1.1: Le differenze di potenziale nelle cellule piramidali della corteccia vengono registrati dall'elettrodo dell'EEG.

Data la loro organizzazione corticale e la struttura intrinseca, la loro attivazione simultanea genera campi elettrici aperti che, se sincroni, si sommano generando un segnale più intenso e rilevabile dagli elettrodi sullo scalpo. Le attività elettriche descritte dai tracciati EEG derivano quasi totalmente da potenziali post sinaptici (eccitatori e inibitori) e non dai potenziali d'azione, sebbene questi ultimi siano i più ampi potenziali generati dai neuroni. Questo è dovuto alla loro breve durata, dell'ordine di 1 ms,

il che li differenzia dai potenziali post-sinaptici, che nonostante la loro minore ampiezza, sono più lenti e quindi possono sommarsi più efficacemente.

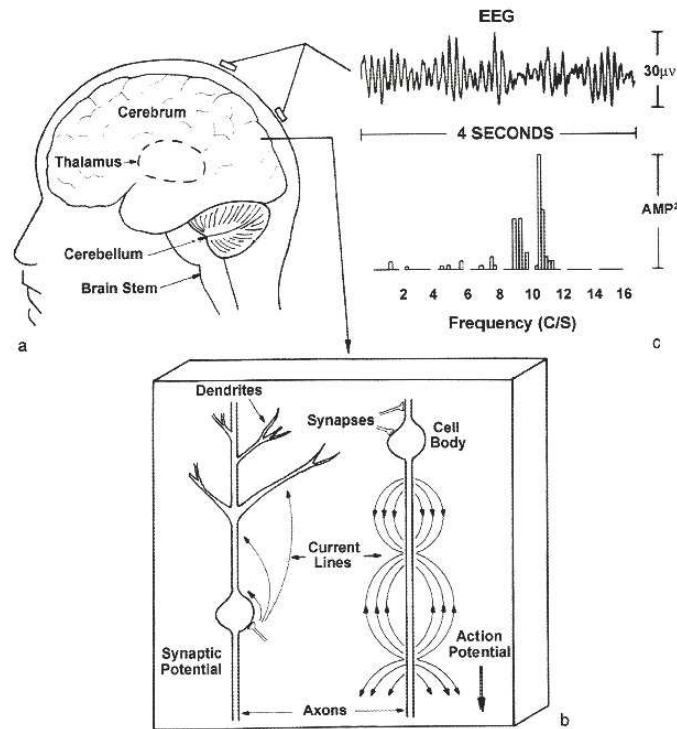


Figura 1.1.2: (a) Il cervello umano. (b) Sezione della corteccia cerebrale e schema della generazione delle microcorrenti causate da potenziali d'azione e sinaptici. (c) Ciascun elettrodo EEG sullo scalpo registra l'attività media generata da sorgenti corticali presenti in diversi centimetri quadri. Rappresentazione di un'epoca di 4 secondi del ritmo alfa e il corrispondente spettro di potenza

L'intera attività elettrica corticale presenta oscillazioni caratterizzate diversamente da ampiezza e frequenza e indicate col termine ritmi. L'ampiezza del segnale EEG dipende soprattutto dal grado di sincronia col quale i neuroni corticali interagiscono. L'eccitazione asincrona di un gruppo di neuroni genera un segnale EEG irregolare e con oscillazioni di bassa ampiezza. Un'eccitazione sincrona, invece, produce un segnale di grande ampiezza dovuto alla sommazione temporale dei singoli contributi elettrici. La frequenza delle oscillazioni nell'EEG è correlata alle proprietà pacemaker dei neuroni del talamo e a meccanismi di feedback che avvengono nel circuito neuronale. I tracciati EEG sono caratterizzati da fluttuazioni di voltaggio spontanee associabili a diversi stati mentali, livelli di coscienza o disturbi patologici. I ritmi con alta frequenza e bassa ampiezza riflettono attività cerebrali associate allo stato di sogno o di allerta, mentre ritmi con bassa frequenza e maggiore ampiezza si registrano durante lo stato di sonno profondo. Infatti, quando la corteccia è attivamente occupata nel processo di informazioni o nella generazione di input sensoriali come avviene nello stato di allerta, il livello di attività neuronale è relativamente alto ma anche asincrono.

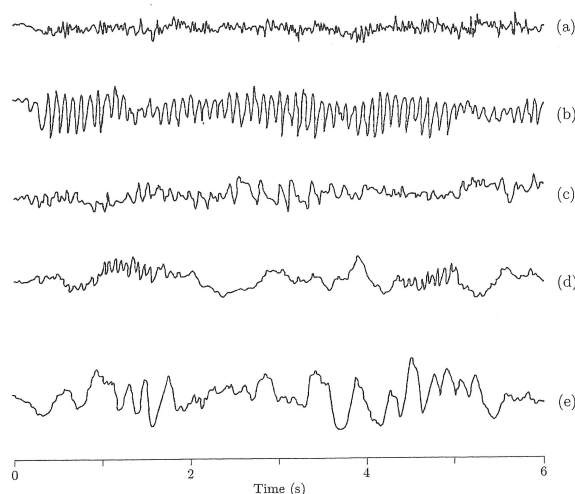


Figura 1.1.3: Ritmi EEG osservati durante vari stati di coscienza: (a) eccitazione, (b) relax, (c) sonnolenza, (d) sonno (e) sonno profondo.

Questo perché ogni singolo neurone, o un piccolo gruppo di neuroni, è occupato in uno specifico aspetto del complesso compito cognitivo; si attiva rapidamente ma con poca sincronia rispetto ai neuroni adiacenti. Durante lo stato di sonno profondo, invece, un gran numero di neuroni corticali, non essendo occupati da un'intensa elaborazione di informazioni, viene eccitato in fase da un input comune, generando una risposta altamente sincrona e producendo così un segnale EEG dotato di una maggiore ampiezza.

Le oscillazioni hanno caratteristiche bande di frequenza e distribuzioni spaziali e sono associate a differenti stati cerebro funzionali. I ritmi dell'EEG sono classificati in ritmo δ , θ , α , β e γ .

- Il *ritmo delta* (δ) ha oscillazioni a frequenze inferiori di 4 Hz; tipicamente non è presente in condizioni fisiologiche ed è pertanto associato a stati patologici.
- Il *ritmo theta* (θ) presenta oscillazioni nella banda 4 - 7 Hz ed è presente durante stati di sonno profondo.
- Il *ritmo alfa* (α) è caratterizzato da oscillazioni nella banda 8 - 13Hz, ha un'ampiezza media di 30 μV e viene registrato ad occhi chiusi in un soggetto sveglio, viene tipicamente correlato a stati di rilassamento mentale.
- Il *ritmo beta* (β) è un ritmo molto veloce, con oscillazioni tra 14 e 30 Hz, ha un'ampiezza piccola (1-20 μV) ed è associato a aree attive della corteccia e livelli di coscienza come l'attenzione e la concentrazione.
- Infine, il *ritmo gamma* (γ) ha oscillazioni con frequenze superiori a 30 Hz e con bassa ampiezza: è legato a stati di elaborazione attiva delle informazioni della corteccia ed è tipicamente osservato durante il movimento delle dita.

Nell'uomo, in condizioni di normalità, l'ampiezza dei potenziali registrati sullo scalpo varia da 10 a 100 μV e viene distinta in bassa ($< 30 \mu V$), media (30–70 μV) e alta ($> 70 \mu V$). Le oscillazioni, invece, hanno frequenze comprese tra 0.5 - 1 e 50 - 60 Hz. In generale, il comportamento dinamico dell'attività elettrica cerebrale può essere diviso in due principali categorie: i potenziali spontanei, come i ritmi alfa e del sonno, e i potenziali evocati o potenziali evento-correlati.

I potenziali evocati (EP) sono la risposta diretta ad alcuni stimoli esterni come un segnale luminoso o uditivo; mentre i potenziali evento-correlati (ERP) dipendono anche dallo stato di elaborazione cerebrale dello stimolo, e rappresentano l'attività media EEG che si registra in concomitanza alla stimolazione e al compito motorio o cognitivo somministrato al soggetto.

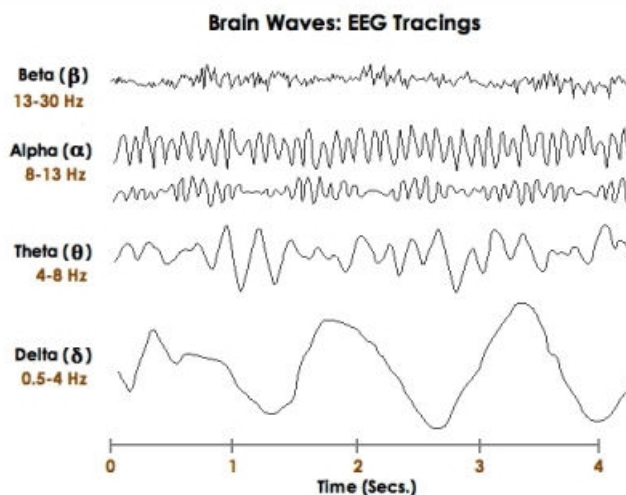


Figura 1.1.4: I ritmi EEG

1.2 Registrazione di EEG

L'EEG misura la differenza di potenziale presente tra un elettrodo attivo, posto sopra la sede dove si svolge l'attività neuronale, ed un elettrodo di riferimento, collocato ad una certa distanza dal primo. La registrazione dell'attività elettrica corticale tramite elettroencefalogramma garantisce numerosi vantaggi e offre possibilità di analizzare aspetti unici rispetto alle tecniche utilizzate in *neuroimaging* (fMRI, PET, SPECT):

- tecnica non invasiva,
- costi hardware sono significativamente bassi,
- registrazione effettuata tramite sensori, non con ingombranti apparecchiature, che permette un maggiore range di applicabilità,
- alta risoluzione temporale, nell'ordine dei millisecondi (ms),
- misura che può essere effettuata anche su soggetti in movimento,
- strumentazione impiegata silenziosa, questo permette un migliore studio della risposta a stimoli uditivi,
- non provoca o aggrava sensazioni di claustrofobia nei soggetti durante l'acquisizione del segnale, come succede ad esempio per RMN (Risonanza Magnetica Nucleare),
- non espone il soggetto a campi magnetici ad alta intensità, come avviene nell'MRI o a radioligandi come nella PET.

I tracciati EEG descrivono in modo dettagliato e preciso l'attività elettrica temporale, permettendo di individuare variazioni di potenziale con risoluzione temporale nell'ordine dei ms. A fronte dell'ottima risoluzione temporale, l'EEG non ha una buona risoluzione spaziale che consenta una corretta localizzazione delle sorgenti elettriche corticali. Essa, infatti, è nell'ordine circa del centimetro quadro e corrisponde all'attività media di circa 10 milioni di neuroni corticali.

Gli artefatti riscontrabili in un tracciato EEG possono essere classificati in base alla sorgente principale che li causa: il soggetto o la tecnologia. Gli artefatti soggetto-dipendenti derivano da qualsiasi piccolo movimento del corpo (movimento degli occhi, sudorazione); gli artefatti tecnologia-dipendenti riguardano le componenti a 50 - 60 Hz, le fluttuazioni di impedenza, il movimento dei cavi e il materiale usato come gel conduttore tra gli elettrodi e lo scalpo.

Schema di acquisizione

Gli elementi base che compongono i sistemi di registrazione dell'EEG comprendono elettrodi con mezzi di conduzione, amplificatori e filtri, un convertitore analogico-digitale e un dispositivo di registrazione. In Figura 1.4 sono rappresentate le componenti principali di un sistema di registrazione EEG.

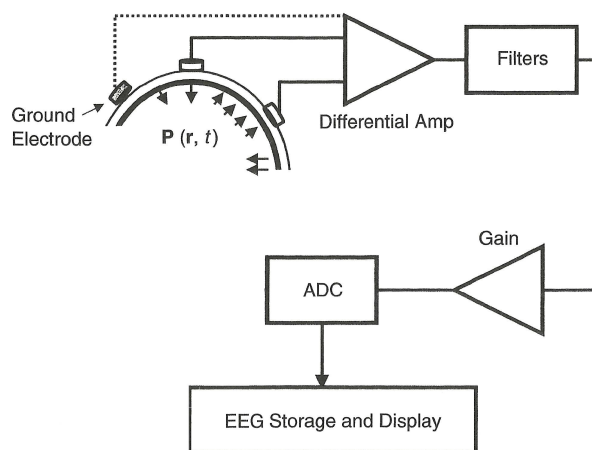


Figura 1.2.1: *Schema generale di acquisizione di un elettroencefalogramma.*

La scelta degli elettrodi impiegati nell'acquisizione rappresenta una caratteristica fondamentale per la qualità dei dati ottenuti. Spesso gli elettrodi sono in oro o argento e possono essere di diverse forme (a disco o a placchette) e vengono fissati mediante una cuffia ad aghi ipodermici inseriti sottocute, infine possono essere elettrodi a base di soluzione salina. Gli elettrodi sono collegati a un amplificatore differenziale con alta impedenza di ingresso e con rapporto di reiezione di modo comune. Lo scopo di questi amplificatori è di amplificare il voltaggio rilevato dalla differenza di potenziale tra l'elettrodo attivo e quello di riferimento (dell'ordine dei μV) di circa 1000 volte per poter visualizzare il segnale. Per ridurre gli artefatti, il segnale viene filtrato successivamente con un filtro analogico passa alto ed uno passa basso con frequenze di taglio a 0.5 - 1 Hz e 35 - 70 Hz rispettivamente. Per filtrare le componenti spettrali dovute dalla rete a 50 Hz viene utilizzato un filtro Notch. Il segnale viene ulteriormente amplificato attraverso un amplificatore a guadagno prima di essere digitalizzato per mezzo di un convertitore ADC, memorizzato e visualizzato.

1.2.1 EEG convenzionale

Nell'EEG convenzionale la registrazione è ottenuta applicando elettrodi sullo scalpo usando un gel conduttore, di solito dopo aver adeguatamente preparato la superficie dello scalpo con una leggera abrasione per ridurre l'impedenza elettrodo-scalpo. Ciascun elettrodo è collegato a un singolo filo. Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo segue le direttive specificate dal Sistema Internazionale 10-20 che assicura una denominazione coerente degli elettrodi nelle applicazioni. 10 e 20 indicano il valore percentuale della distanza dai quattro siti di repere anatomici: Inion, ovvero l'osso duro della nuca, Nasion, la depressione al ponte del naso e meati acustici, ossia le depressioni auricolari (Figura 1.5). Nella maggior parte delle applicazioni sono usati 19 elettrodi più uno di riferimento a massa con configurazione tipicamente bipolare.

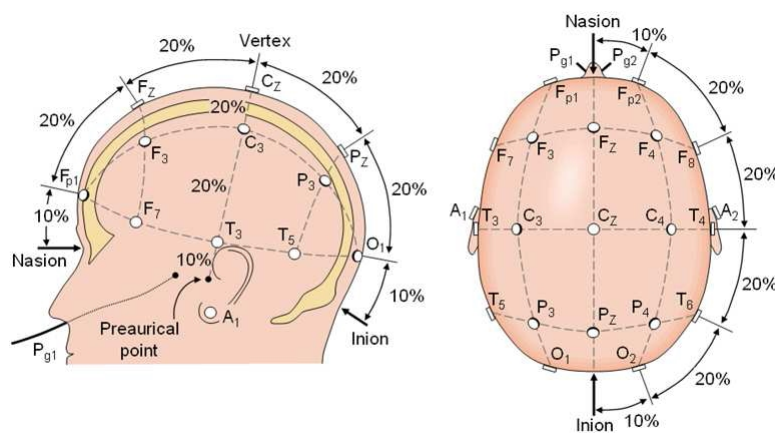


Figura 1.2.2: Schema del sistema internazionale 10/20.

Nel Sistema Internazionale di registrazione dell'EEG la testa è divisa in distanze proporzionali a partire dai punti di repere anatomici del cranio per fornire una copertura adeguata di tutte le regioni del cervello. La marcatura 10-20 indica la distanza proporzionale in percentuale tra orecchie e naso, dove vengono scelti i punti per gli elettrodi. A ciascun elettrodo è assegnata una nomenclatura che prevede una lettera e un numero. Le lettere indicano le aree dello scalpo: F (frontale), C (centrale), T (temporale), P (posteriore) e O (occipitale). I numeri associati, divisi in pari e dispari, indicano sia la lateralizzazione (i pari sull'emisfero destro e i dispari su quello sinistro), sia il grado di spostamento dalla linea mediana. Il punto di intersezione tra la linea saggittale che collega l'Inion al Nasion, e la linea che unisce le due depressioni auricolari rappresenta il centro della sommità del capo chiamato "vertice" ed è indicato convenzionalmente con C_z .

1.2.2 Montaggio

Le differenti modalità di disposizione delle derivazioni o *canali* (registrazione da ciascuna coppia di elettrodi) costituiscono i cosiddetti montaggi e conferiscono una diversa chiave di lettura al segnale EEG visualizzato.

- Nel *montaggio monopolare o referenziale* presa una coppia di elettrodi, uno è posto su un'area elettricamente attiva ed è collegato al morsetto (-) dell'amplificatore, mentre l'altro è posizionato su un'area relativamente inattiva e consiste in un ingresso comune per tutti gli amplificatori (è collegato al morsetto (+) dell'amplificatore). Il prelievo unipolare, che è in genere il più utilizzato, prevede

la registrazione di segnali generati nelle strutture più profonde del cervello, e pertanto l'elettrodo deve essere localizzato nel punto di massimo potenziale relativo alla sorgente considerata.

- Nel *montaggio bipolare* entrambi gli elettrodi di ogni coppia sono posti su regioni dello scalpo considerate elettricamente “attive”: il segnale registrato è quello proveniente dagli strati esterni della corteccia cerebrale, in quanto i potenziali generati da sorgenti più profonde vengono considerati di modo comune dall'amplificatore differenziale. In generale, diversamente da quanto si possa credere, la registrazione bipolare da' risultati più localizzati di quella unipolare e viene per questo comunemente usata in clinica per la ricerca di focus epilettici.
- Nel *montaggio a riferimento medio* tutti gli elettrodi “attivi” sono connessi ad un singolo punto tramite dei resistori di ugual valore. Questo punto è usato come riferimento comune a tutti gli elettrodi ed è connesso al morsetto non invertente di tutti gli amplificatori differenziali adoperati. Tale derivazione è però raramente usata per la registrazione dei potenziali evocati.
- Nel *montaggio laplaciano*, invece, il segnale proveniente da ciascun elettrodo rappresenta la differenza tra l'elettrodo e la media ponderata degli elettrodi circostanti .

Capitolo 2

Il ritmo alfa

La banda alfa è la frequenza dominante nell'EEG negli individui umani adulti. Essa si manifesta con un *picco* nell'analisi spettrale di Fourier, e riflette *'onde alfa'* ritmiche, conosciute sin da i primi investigatori dell'EEG come Berger e Canton.

$$P(\Omega) = \frac{1}{2\pi} \lim_{T \rightarrow \infty} \left| \frac{1}{2T} \int_{-T}^{+T} x(t) e^{-j\Omega t} dt \right|^2.$$

Il fatto che l'alfa sia chiaramente una componente oscillatoria dell'EEG umano ha portato ad una recente "rinascita" nell'interesse dell'attività alfa dell'EEG.

Le caratteristiche principali del ritmo alfa sono le seguenti:

Frequenza: varia tra circa 8-12 Hz, di cui il limite inferiore è generalmente accettato per gli adulti e per bambini con età maggiore di 8 anni.

Collocazione: è dominante posteriormente, soprattutto quindi nei canali Occipitali; occasionalmente il massimo può essere localizzato più anteriormente e in maniera più estesa, specialmente nel caso di soggetti più anziani o con disturbi neurologici. I canali dove le frequenze alfa sono state maggiormente studiate ed osservate sono gli Occipitali, prevalentemente nell'emisfero destro.

Morfologia: carattere ritmico, regolare, crescente e calante. L'alternarsi di picchi e gole in modo simil-sinusoidale le conferisce un andamento che appare visibile ad occhio nudo.

Ampiezza: generalmente tra i 20 e i 100 mV.

Reattività: l'onda alfa si vede in modo migliore se il soggetto è rilassato e a occhi chiusi, viene fortemente attenuata dall'apertura degli occhi come si può vedere anche dalla figura seguente.

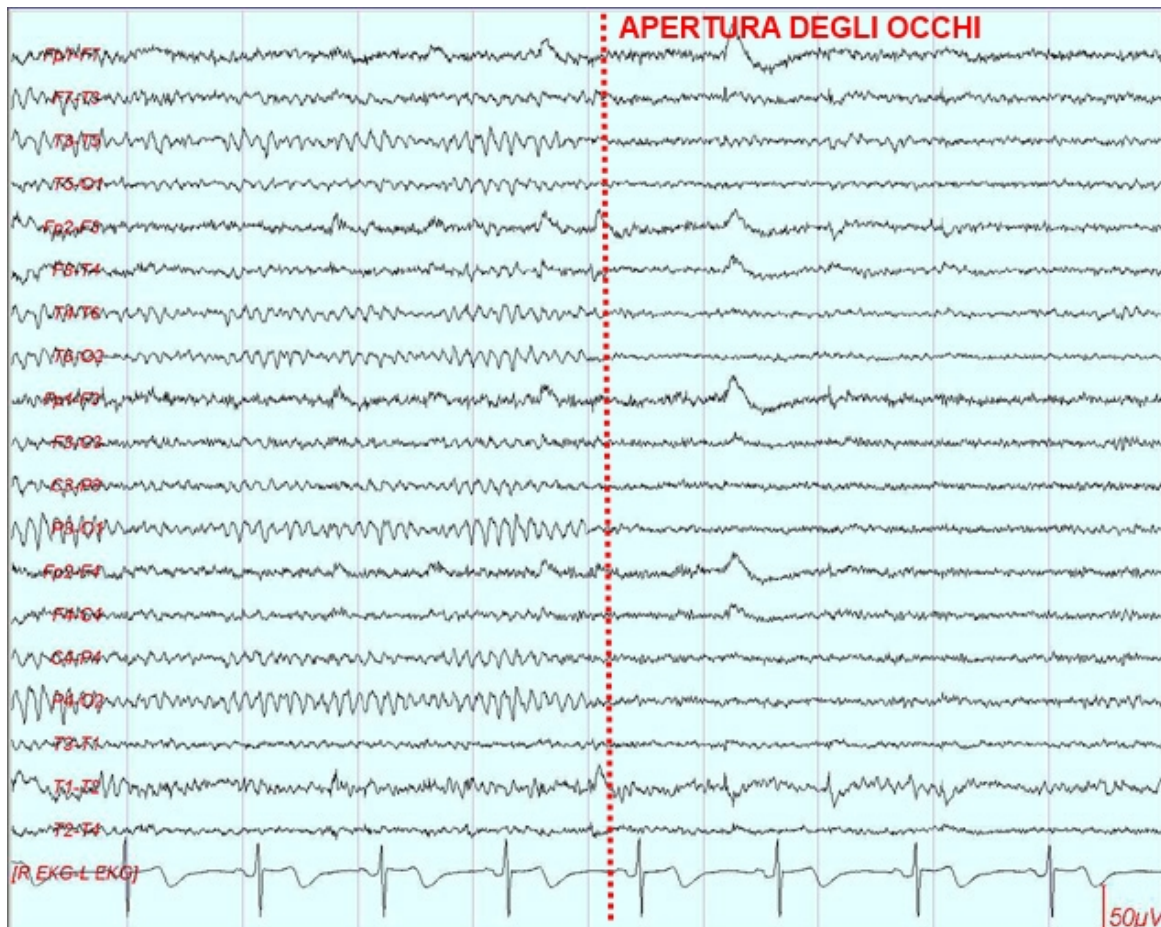


Figura 2.0.1: Un segmento di EEG di 10 secondi che mostra un ritmo alfa ben formato e regolato a 9 Hz. Si noti che è molto regolare, ritmico, crescente e calante, e dominante posteriormente. Il contrasto tra la prima e la seconda metà dell'immagine illustra la reattività di un normale ritmo alfa, con visibile attenuazione all'apertura dell'occhio.

2.1 Frequenza e potenza

Frequenza e potenza dello spettro sono misure strettamente inter-correlate. Solitamente, la frequenza alfa viene definita in termini di frequenza di picco o di gravità all'interno del tradizionale intervallo di circa 7.5-12.5 Hz (da f_1 a f_2). La frequenza del picco è quella che mostra la più alta densità spettrale di potenza al suo entro l'intervallo di frequenza che ha come limiti f_1 ed f_2 . La frequenza alfa può essere anche calcolata in termini di *gravity frequency* (o frequenza 'media', F_m), ovvero la somma ponderata delle stime spettrali, divisa per la potenza alfa:

$$F_m = \frac{\int_{f_1}^{f_2} f \cdot P(f) df}{\int_{f_1}^{f_2} P(f) df}$$

La potenza spettrale, o densità di potenza, calcolata alla frequenza f è indicata con $P(f)$, mentre gli indici dell'integrazione sono nell'intervallo di f_1 e f_2 . Notoriamente le varie bande di frequenza si riconoscono tra un range di 0,5 e 25 Hz, per cui integrando in tale intervallo un tracciato su cui è presente la componente alfa, il picco maggiore dello spettro ottenuto sarà nel range di frequenze 7,5-12,5 Hz. Soprattutto quando vi sono più picchi nella gamma alfa, la gravity frequency risulta essere più adeguata per stimare la frequenza alfa e, in particolare, il picco.

Un'altro indice appare evidenziare una caratterizzazione dello spettro nelle varie bande, chiamato *relative power*, ed è semplicemente la potenza relativa nella banda di interesse.

$$RP = 100 \frac{\int_{low=7,5}^{high=12,5} P(f)df}{\int_{f_1=0,5}^{f_2=25} P(f)df}$$

In questo caso le nostre f_1 e f_2 sono gli estremi di frequenza delle bande totali osservabili, mentre *high* e *low* corrispondono alla frequenza più alta (12,5 Hz) e più bassa (7,5 Hz) nella banda alfa che vogliamo osservare.

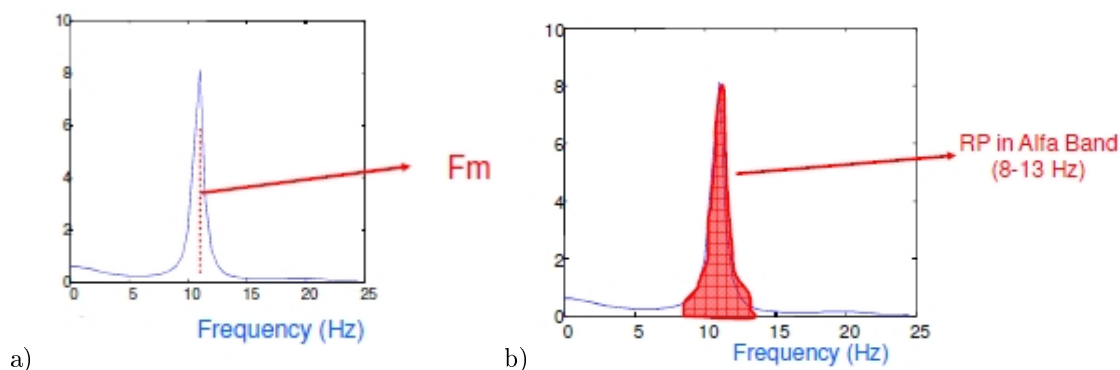


Figura 2.1.1: *Indici quantitativi della frequenza della banda alfa: a) gravity frequency; b) RP (relative power)*

2.2 La IAF

Dato che la frequenza alfa varia in modo importante in funzione dell'età, di malattie neurologiche, di performance di memoria, di volume cerebrale e di richieste di compiti [3], Klimesch suggerisce che l'uso di bande fisse di frequenza non risulta ottimale. Se ad esempio osserviamo un soggetto adulto, che dopo essere stato testato, risulta avere una bassa performance di memoria, esso potrebbe avere il picco di frequenza a 7 Hz. Tale picco verrebbe automaticamente eliminato dalla valutazione per la banda alfa e quindi descritto nella banda a frequenza minore, ovvero la banda theta. Durante test cognitivi però, il picco di frequenza alfa diminuisce in potenza in modo importante, confrontandolo con il periodo di riposo precedente al test. Come verrà descritto nel capitolo successivo, tale diminuzione in potenza indica un comportamento tipico della banda alfa in fase di elaborazione di informazioni. Per cui possiamo concludere che tale picco non appartiene alla banda theta, bensì a quella alfa.

E' risultato dunque necessario calcolare la banda alfa individualmente per ogni soggetto, con l'intento di prevenire la confusione delle misure tradizionali e assicurare la correttezza dei risultati. Tale frequenza tarata individualmente viene definita come il range tra due frequenze attorno alla 'frequenza dominante' dell'individuo: la *frequenza alfa individuale*, o IAF (Individual Alpha Frequency). La IAF varia in larga misura anche in un campione di soggetti appartenenti alla stessa fascia d'età come indicano i tre spettri

di potenza nella figura sottostante. A seconda della loro performance di memoria e di altri fattori, la IAF giace nell'intervallo di circa 9,5 e 11,5 Hz per giovani adulti sani.

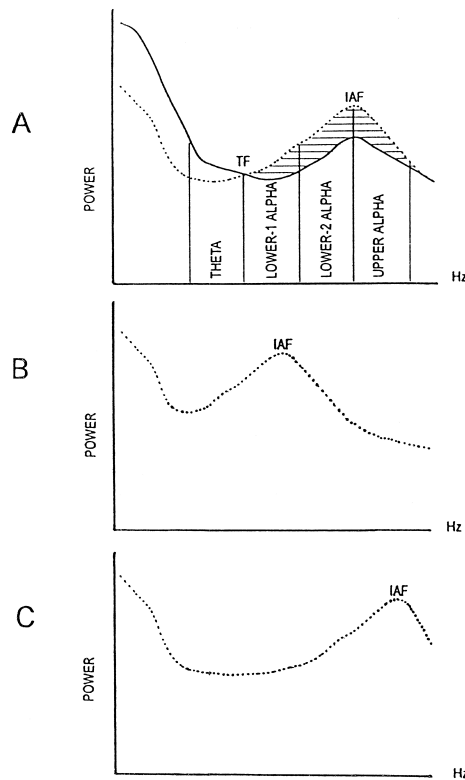


Figura 2.2.1: *Individual alpha frequency (IAF)*

Se lo spettro di potenza viene calcolato separatamente per un periodo di riposo in cui i soggetti sono in uno stato di veglia rilassata (A, linea tratteggiata) e durante la richiesta ad un compito (*task demand*) come ad esempio la memorizzazione di parole presentate visivamente, la potenza alfa viene soppressa ma la banda theta risulta aumentata in potenza (A, linea continua). La frequenza in cui i due spettri si intersecano è definita come *frequenza di transizione* (TF), tra la banda theta e alfa. Vari esperimenti eseguiti dal team di Klimesch su un grande range di soggetti di varie età, hanno comprovato come tale TF si trova a circa 4 Hz sotto la IAF, e che la banda alfa inferiore (che può essere ulteriormente divisa in due sottobande) è molto più vasta della banda alfa superiore. Nel grafico B è mostrato come la potenza alfa in un soggetto con ritmo alfa molto lento cadrebbe al di fuori delle frequenze alfa fissate tradizionalmente (7,5-12,5 Hz), come spiegato precedentemente.

Ad esempio, se la IAF nella parte A della figura fosse 10 Hz e nella parte B solo 8 Hz, la banda alfa inferiore in B comprende quel range di frequenze che in A appartiene alla banda theta, mentre la banda alfa superiore in B, cadrebbe nella gamma di frequenze della banda alfa inferiore in A. Problemi analoghi si presentano se la IAF giace presso il limite maggiore della banda alfa superiore, come accade nella parte C della figura. Qui, per un soggetto con una IAF molto veloce di circa 11,5 Hz o più, quasi l'intero range di frequenze mostrato nella banda alfa tradizionale cadrebbe nelle bande alfa inferiori. E' quindi di fondamentale importanza regolare le bande alfa di frequenza per ogni soggetto, utilizzando la IAF come punto di taglio tra la banda alfa superiore ed inferiore.

2.3 Le suddivisioni della banda

Un altro punto cruciale per la caratterizzazione completa della banda alfa è la definizione dei limiti di frequenza f_1 e f_2 . Per f_1 , TF (frequenza di transizione) è una buona stima ma per f_2 è evidente che manca un criterio fisiologico. Un modo indiretto per risolvere questo problema è stato quello di definire i limiti di frequenza della banda alfa inferiore ed assegnare la rimanente banda della finestra totale (AFW¹) alla banda superiore:

$$SABW = AFW - [IAF - f_1]$$

con $SABW$ (*Superior Alpha Band Window*) pari alla finestra della banda superiore e dunque

$$f_2 = IAF + SABW.$$

I risultati descritti da Klimesch indicano che la finestra della banda alfa inferiore $IABW$ ha una larghezza di circa 3,5-4 Hz. Di conseguenza la banda alfa superiore consiste nella gamma di frequenza posta al di sopra della IAF e appare piuttosto stretta: 1-1,5 Hz, se si assume che la finestra di frequenza della banda alfa (AFW) sia di circa 5 Hz.

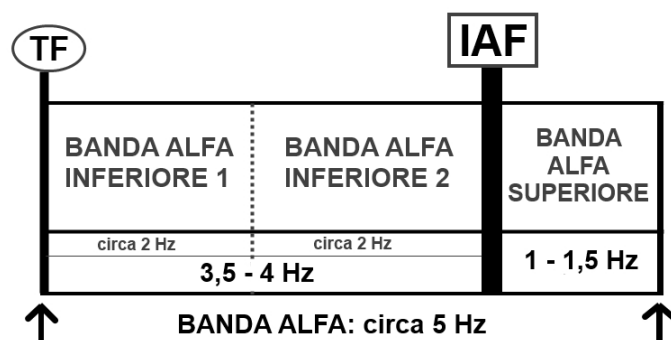


Figura 2.3.1: *Suddivisione della banda alfa*

Altri risultati sperimentali che verranno discussi più approfonditamente nel capitolo successivo, indicano che la banda alfa superiore risponde selettivamente a test di memoria semantica per verificare della memoria a lungo termine (LTM), e si comporta in un modo completamente differente e a volte opposto da quello della banda alfa inferiore. Inoltre, si è riscontrato che la banda alfa inferiore riflette la risposta a diverse richieste di attenzione, così è stato scelto di dividere tale intervallo in due sottobande chiamate banda alfa inferiore1 ed inferiore2.

In sintesi, quando si utilizza IAF come punto di ancoraggio, è stato provato essere utile distinguere tre bande alfa di lunghezza di circa 2 Hz ciascuna, due bande alfa inferiori e una banda alfa superiore.

La banda theta invece è definita come la banda di frequenza di 2 Hz che cade al di sotto della TF . Non ci sono chiari criteri per limitare la frequenza più bassa della banda theta. Tuttavia, è importante sottolineare che l'uso delle bande di frequenza strette riduce il pericolo che effetti specifici di frequenza non vengano rilevati, o si annullino l'un l'altro. Le analisi a banda alfa larga tradizionale devono però essere interpretate con grande cautela. La conseguenza è che una stima non distorta della potenza di alfa può essere ottenuta solo se le tradizionali analisi di banda fissa vengono abbandonate e se vengono aggiustate bande strette di frequenza, "tarate" sulla frequenza alfa individuale del soggetto. Tuttavia, la stragrande

¹ Alpha Frequency Window.

maggioranza degli studi usa ampie bande di frequenza, invece che bande strette che, oltretutto, non sono aggiustate individualmente.

Ref. no./author	Broad band	Subbands	Der.	N	Age	α -frequency
[1] Alloway et al.	8–12	–	M	10	29–62	–
[2] Anokhin and Vogel	8–13	–	M	101	20–45	–
[11] Besthorn et al.	–	7.5–9.5; 9.5–12.5	M	92	59–78	–
[14] Boiten et al.	8–13	–	M	8	22–29	–
[16] Brenner et al.	–	8.0–9.9; 10–12.9	–	119	51–89	6–14,r
[17] Breslau et al.	8.2–12.9	–	M	33	18–78	–
[24] Chiaromonti et al.	8–11.5	–	M	55	51–81	–
[27] Coben et al.	8–13	–	B	127	64–83	6.9–9.3*
[36] Duffy et al.	8–11.75	–	M	63	30–80	7.5–13# ,r
[44] Gevins et al.	8–13	–	M	55	–	–
[55] Hartikainen et al.	7.6–13.9	–	B	52	33–78	9.6–10.1#
[61] Jausovec	7.5–13	–	M	60	18–19	–
[62] John et al.	7.5–12.5	–	B	648	1–21	–
[65] Kaufman et al.	8–12	–	MEG	3	–	–
[87] Könönen and Partanen	7.6–13.9	–	B	54	23–80	–
[89] Krause et al.	–	8–10; 10–12	M	10	23–41	–
[99] Marciani et al.	8–12.5	–	C	60	19–89	–
[117] Obrist et al.	–	–	–	57	65–84	7.5–9.2#
[124] Pfurtscheller	–	1 or 2 Hz bands	M, B	§	§	–
[132] Salenius et al.	7–14 Hz	–	MEG	13	20–49	9.3–11# ,r
[134] Schmid et al.	7.4–12.5	–	B	536	5–11	–
[139] Somsen et al.	7.5–12.5	–	M	142	5–12	4.5–10#
[146] Sterman et al.	–	2 Hz bands 5–15	M	26	25–39	–
[153] Szeliés et al.	8–13	–	M	58	53–78	–
[156] Torres et al.	–	–	M	182	48–88	9.4\$,S.D. = 1
[157] Torsvall and Akerstedt	8–11.9	–	B	11	27–58	–
[162] Wada et al.	7.5–12.5	–	M	264	3–26	–
[164] Wieneke et al.	–	3 db below peak	M	110	18–50	9.9#,S.D. = 1
[166] Williamson et al	8–13	–	MEG	§	§	–

Der. = Derivation; M = monopolar; B = bipolar; C = Common average reference; N = sample size; §, Reviewed data; r, range for lowest and highest frequency; \$, Dominant frequency, defined by period of alpha wave.

Tabella 2.1: *Attività alfa dell'EEG : limiti in frequenza, picco (#) o gravity frequency (*)*

A causa delle notevoli differenze interindividuali di frequenza alfa, grandi porzioni di alfa potrebbero cadere al di fuori di una finestra a frequenza fissa e portare ad ingannevoli interpretazioni. Al fine di evitare molti dei problemi correlati con l'uso delle frequenze fisse, Klimesch et al. [3] suggeriscono di usare la frequenza alfa IAF mediata su tutte le derivazioni come punto di ancoraggio per aggiustare le frequenze alfa per ogni soggetto. Successivamente possono essere definite le quattro bande di frequenza della larghezza di circa 2 Hz per ognuna, in relazione alla IAF , arrivando a coprire la tradizionale gamma di frequenza theta e alfa da circa 4 a 12 Hz (a seconda della IAF di ogni soggetto). Le bande di frequenza ottenute con questo metodo sono:

- *theta*: da $[IAF - 6 \text{ Hz}]$ fino a $[IAF - 4 \text{ Hz}]$,
- *alfa inferiore 1*: da $[IAF - 4 \text{ Hz}]$ fino a $[IAF - 2 \text{ Hz}]$,
- *alfa inferiore 2*: da $[IAF - 2 \text{ Hz}]$ fino a $[IAF]$,
- *alfa superiore*: da $[IAF]$ fino a $[IAF + 2 \text{ Hz}]$.

2.4 Correlazione con la banda theta

Come si può notare nella suddivisione della banda alfa, la banda theta svolge un'importante azione di limite ultimo per la banda alfa inferiore ed è stata spesso interrogata al posto della banda alfa durante le mal interpretazioni degli spettri di potenza da parte di vari studiosi pre-Klimesch.

Nonostante non faccia evidentemente parte della banda alfa, la theta varia nello stesso periodo della banda alfa e ne è connessa in modo reciproco e opposto. Recenti ricerche sugli animali hanno dimostrato che la banda theta è una componente oscillatoria anch'essa dell'EEG ed è fortemente connessa ai processi di memorizzazione come è stato dimostrato per la banda alfa.

Essa si trova esattamente sotto alla banda alfa, ad una frequenza media compresa tra 4-7 Hz.

Studi di Somsen [45] riferiscono che tra i 7 e i 12 anni di vita di un soggetto vi è un vero e proprio "scambio" tra la banda alfa e quella theta. In molti soggetti, infatti, appare chiaro che, all'età di circa 7 anni, alfa e theta coesistono: si notano doppi picchi tarati sulla gamma alfa e theta corrispondentemente. All'età di circa 12 anni invece, molti soggetti mostrano come il picco di banda theta sia scomparso per lasciare spazio ad un più alto picco di frequenza alfa. Comparato con un bambino più giovane, il soggetto di 12 anni presenta una diminuzione sostanziale di banda theta ed un aumento pronunciato delle alfa superiori. Ciò dimostra un carattere della banda theta aumentato soprattutto nei primi anni di vita, per poi dare spazio alle frequenze della gamma alfa maggiori.

Anche la banda theta è positivamente collegata alle prestazioni cognitive e di memoria. Vari studi mostrano come sia correlata alla codifica di nuove informazioni, dato che il potenziamento a lungo termine (LTP) è assolutamente connesso con l'attività sincrona del ritmo theta ippocampale. L'LTP può essere indotto con modelli di stimolazione che mimano il ritmo theta, che è stato studiato avvenire nell'ippocampo e cresce linearmente con la potenza del ritmo theta.

Il fatto che, come l'alfa, il ritmo theta sia coinvolto nei processi legati all'apprendimento e alla memorizzazione trova riscontro anche su basi logiche farmacologiche. Farmaci che abbassano il ritmo theta come effetto generale risultano bloccare l'apprendimento; farmaci che invece promuovono un innalzamento a livello di potenza, facilitano conseguentemente l'apprendimento. Ciò è stato osservato con il fatto che il ritmo theta effettivamente cresce in potenza e parallelamente all'aumentare del carico di memoria.

2.5 Stabilità e variabilità della frequenza alfa

Gli aspetti dinamici della banda alfa sono stati molte volte sottovalutati dalla comunità scientifica per cui la maggior parte delle sperimentazioni sono state indirizzate verso uno studio della sua stabilità, come è stato fatto appunto per l'intero tracciato elettroencefalografico in generale degli anni. Il metodo che nella tesi verrà presentato volge infatti a "sbrogliare" queste caratterizzazioni sulla stabilità, trovando nuovo spazio per l'analisi dinamica della banda alfa e della sua frequenza caratteristica individuale.

E' necessario però, prima di descrivere il nostro metodo innovativo, soffermarci su quanto scoperto ed evidenziato fin'ora sulle possibilità di caratterizzazione della banda alfa in merito:

- alla sua stabilità individuale, per cui può essere usato come "marker" individuale,
- alla sua variabilità interindividuale, come attestano i suoi cambiamenti nel corso dell'invecchiamento e a seconda del sesso dell'individuo,
- alla sua variabilità intraindividuale in campo di performance cognitiva, aspetto che verrà poi largamente argomentato nel capitolo successivo.

Si pone l'attenzione sul fatto che il concetto di stabilità individuale può sembrare contraddittorio valutando l'ultima caratteristica accennata, quale variabilità intraindividuale. Essa però si riferisce ad un'analisi elettroencefalografica in pazienti in attività, che svolgono test cognitivi volti a determinare i cambiamenti

della banda alfa, mentre la stabilità individuale è stata analizzata per soggetti in veglia rilassata e, soprattutto, a occhi chiusi, come vale per l'attribuzione della caratteristica di variabilità interindividuale. Come è stato infatti spiegato precedentemente l'onda alfa appare in modo molto più sostanziale durante la veglia rilassata, mentre risulta scomparire o affievolirsi in modo massivo all'apertura degli occhi. Ciò non vuol dire che non vi sia alcuna componente alfa durante la veglia attiva, ma bensì che essa risulta "nascosta" dalla presenza di attività sostanziale in altre bande di frequenza, come ad esempio quella del ritmo beta.

2.5.1 IAF come marker individuale e genetico

Nel corso degli anni a seguito della scoperta di questa interessante oscillazione dell'EEG sono stati fatti i più diversi studi volti a determinare come e quanto la banda alfa cambi durante il corso della vita dell'uomo e durante vari test cognitivi. Questa variabilità fisiologica tra i soggetti analizzati sottolinea, d'altro canto, che il picco individuale di frequenza alfa, definito precedentemente come IAF, può essere riconosciuto come un *marker individuale* molto stabile quando calcolato sotto specifiche condizioni di riposo per ogni soggetto. Come Grandy e Bergner [46] scrivono nelle loro ricerche su di un grande numero di pazienti intervistati e dopo un massivo intervento cognitivo volto ad "addestrare" i pazienti, la IAF individuale di ogni paziente non risulta avere alcun cambiamento significativo rilevabile a distanza di qualche mese. Essa risulta essere un indice importante del funzionamento del sistema nervoso centrale e, come in molti altri studi presentano, appare sotto forte controllo genetico e molto indicativo per processi patologici.

2.5.2 Variabilità interindividuale: età e sesso e localizzazione

La mancanza di sperimentazioni che comprendessero un gran numero di soggetti di tutte le fasce d'età ha dapprima dissuaso nel collegare tale caratteristica dell'EEG, quale la frequenza di picco della banda alfa, all'avanzare dell'età. Tuttavia l'accresciuto interesse in questo campo ha mostrato un numero sempre più crescente di pazienti intervistati e analizzati per cui, grazie alla collaborazione tra i più grandi esperti in materia di EEG, si è arrivati ad una più completa caratterizzazione in base all'età, sesso e localizzazione nella corteccia.

2.5.2.1 Età

Si cita di seguito il lavoro di alcuni professori, svolto nel 2011 [10], in cui un grande campione di soggetti, con età compresa tra 7 e 68 anni è stato analizzato e sono stati rilevate varie caratteristiche della banda alfa quali frequenza IAF, occipitalità, estensione spaziale e potenza media del picco.

Questi studiosi notarono come la IAF diminuisse evidentemente con età crescente. Tale risultato è dimostrabile collegandosi al fatto che con età crescente si sviluppano vari cambiamenti anatomici, quali la perdita di volume di materia grigia e la diminuzione dell'integrità della materia bianca e dei neurotrasmettitori impiegati nelle sinapsi cerebrali. Risulta ovvio dunque definire l'alterazione della microarchitettura della materia bianca come potenziale determinante delle differenze interindividuali tra soggetti e i cambiamenti relativi all'età della frequenza alfa individuale. La frequenza di picco in questi risultati mostra un andamento crescente fino all'adolescenza, mentre poi diminuisce sostanzialmente durante la tarda maturità fino all'invecchiamento. Tale diminuzione si amplifica ulteriormente in soggetti con particolari patologie cognitive quali la demenza o altri.

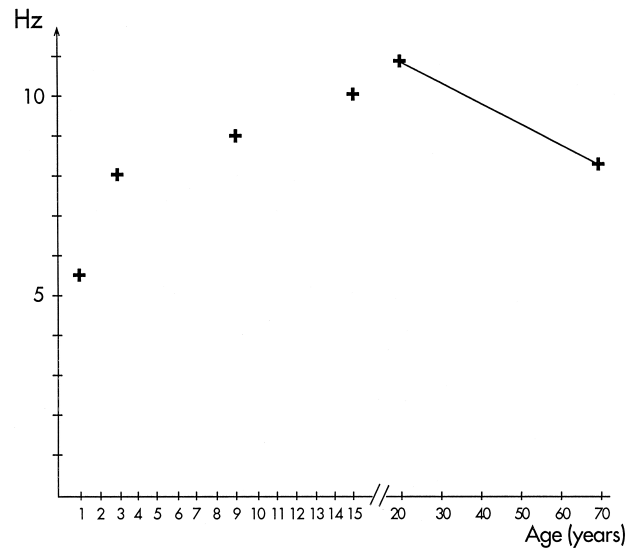


Figura 2.5.1: *Dalla prima infanzia alla pubertà, la IAF aumenta da circa 5,5 a più di 10 Hz ma poi inizia a diminuire con l'invecchiamento.*

Hughes [9] riferiva, infatti, più specificatamente come dalla prima infanzia alla pubertà la IAF da 1,3,9 fino a 15 anni aumenti da 5,8,9 fino a 10 Hz. Questi cambiamenti e aumenti dell'alfa non sono lineari, secondo lo studioso, ma bensì avanzano in diversi "scatti" di crescita.

Secondo un altro studio, pubblicato molto tempo prima da Duffy et al. [11], è solo tra i 60 e gli 80 anni che avviene il calo di frequenza alfa incriminato ma risulta consistere solamente in un Hertz di ampiezza.

Si può concludere, come comprovato da diverse trattazioni in materia, che la IAF diminuisce con l'accrescere dell'età del soggetto.

2.5.2.2 Sesso

Studi intrapresi da Chiang. et al. [10] nel 2011 e da Albada et al.[34] nel 2010 hanno confermato che i soggetti maschili da essi esaminati avessero una frequenza IAF superiore ai soggetto femminili, prima dell'età di 16 anni. In entrambi i gruppi di soggetti esaminati, che nel caso di Chiang era formato da ben 1456 persone con età compresa tra 7 e 68 anni, le donne con età minore a 16 anni mostrano un picco della banda alfa a frequenza minore rispetto agli uomini coetanei esaminati. Vi sono anche tendenze di potenza spettrale diversi tra maschi e femmine: vi è una diminuzione in potenza dei maschi fino all'età di 20 anni, ed un seguente piccolo aumento fino alla fine della fascia d'età, mentre nelle femmine vi è una piccola e coerente diminuzione in potenza durante tutta il range di età dai 20 anni in poi. Una tendenza del genere può essere vista nella figura seguente, dove i maschi hanno un calo in potenza spettrale più importante rispetto alle femmine.

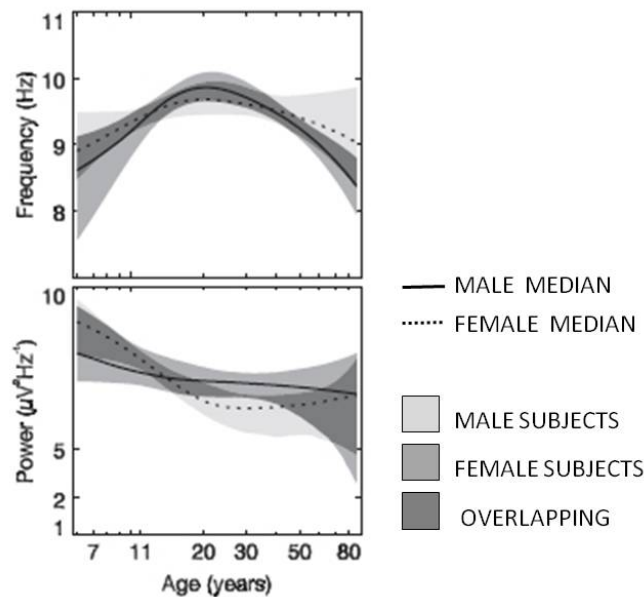


Figura 2.5.2: Tendenze di frequenza e potenza spettrale in maschi e femmine.

Come è dimostrato dal grafico le zone grigie rappresentano gli intervalli di confidenza al 95% per i fits con tonalità più chiare per i soggetti di sesso maschile, tonalità successive per i soggetti di sesso femminile e zone grigie di tonalità più scura per le parti sovrapposte dei due gruppi di soggetti. Le linee continue e tratteggiate tracciano le mediane delle singole misure rispettivamente per soggetti di sesso maschile e femminile. Come si nota dal grafico della frequenza i soggetti femminili prima dei 16 anni hanno una frequenza più bassa dei soggetti maschili. Tendenza che si inverte dopo i 20 anni, per poi aumentare leggermente per i maschi e diminuire per le femmine. Nella parte sottostante è rappresentato l'andamento della potenza spettrale: le donne, che nell'infanzia possiedono potenza minore, per il resto del range di anni rimangono piuttosto stabili in questi termini, per diminuire in potenza nella tarda maturità.

2.5.2.3 Localizzazione

Data un'ulteriore analisi statistica effettuata da Chiang sulla localizzazione dei picchi di banda alfa sullo scalpo, è possibile riconoscere i cluster frontali e occipitali dello studio di si evolvono in parallelo ed in verso opposto, in modo da fornire nessuna prova per l'ipotesi, in passato confutata, dell'esistenza di generatori alfa frontali e occipitali separati. Il picco alfa comunque è stato localizzato in media nella regione occipitale: il picco che è stato comunque rilevato nella zona fronto-centrale è più debole in potenza e risulta avere una frequenza minore di quello rilevato in zona occipitale. La frequenza di picco è dunque proporzionale alla sua occipitalità ed è noto che con l'età risulta spostarsi in regioni più frontali. Vi è perciò un aumento della potenza spettrale della IAF nelle regioni più frontali, a discapito di una sua diminuzione in quelle occipitali. Tale processo è stato chiamato *anteriorizzazione* della banda alfa con l'aumentare dell'età.

La localizzazione della IAF è infine un parametro che varia in modo significativo con l'età, in media si trova nella sua versione a potenza maggiore nelle regioni occipitali ed ha una lieve dominanza nell'emisfero destro.

Oltre alla occipitalità, infatti, la lateralizzazione destra è un'altra importante caratteristica che permette di selezionare il miglior canale dell'EEG per una visualizzazione più chiara della banda alfa.

2.5.3 Variabilità intraindividuale: performance

Le prime statistiche sulla IAF di una popolazione consistente riferivano sicuramente una certa correlazione con la performance di memoria. Harmony et al. [47] nel 1990 si discostavano nettamente dall'ipotesi che dunque il calo di frequenza individuale fosse determinato dall'invecchiamento di per sé, ma che fosse solamente connesso con disturbi neurologici, che per un certo verso erano comunque legati all'età, e dalla mancanza di educazione. Tale concetto apriva la nuova strada mai fino ad allora battuta dagli esperti della banda alfa: l'allenamento mentale.

Comparando infatti esecutori di test con cattiva memoria, ovvero scarsi risultati ai test, i bravi esecutori avevano una frequenza alfa significativamente alta: circa un Hertz in più per soggetti coetanei. Come si può vedere dallo schema ciò risultava vero non solo per giovani adulti sani, ma anche per soggetti affetti dalla malattia di Alzheimer.

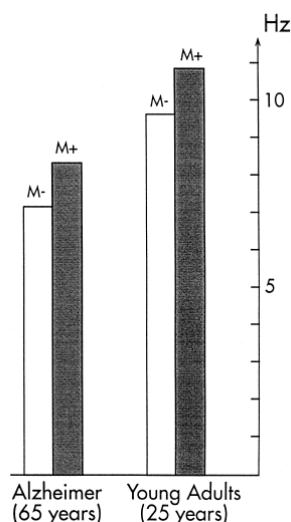


Figura 2.5.3: *Corrispondenza tra buoni e cattivi esecutori di test di memoria e la IAF*

A partire da queste deduzioni iniziarono diverse sperimentazioni che suggerirono come la frequenza alfa fosse un indicatore della *performance* cognitiva e della memoria in particolare. Attraverso infatti la misurazione dei *tempi di reazione* (RT) ad uno specifico task demand di memoria, i soggetti che possedevano piccoli RT, si mostravano più veloci nell'elaborare le informazioni ed avevano punteggi più alti nei test. Tale risultato era dunque associato ad una frequenza alfa individuale più alta di chi riceveva punteggi minori nel test. Per questo Surwillo [48] affermò che la IAF fosse così correlata alla velocità di elaborazione di informazioni.

Queste prime risposte positive alle ipotesi che da anni i neurologi e neurofisiologi avevano proposto, indussero una massiva e più finalizzata analisi dell'onda alfa elettroencefalografica nei suoi aspetti di collegamento con la memoria, la performance e i processi cognitivi in generale.

Capitolo 3

Ritmo alfa e processi cognitivi

L'attenzione verso questa banda alfa è sicuramente condivisa in tutto il mondo come mostrano i centinaia di articoli e studi fatti in questo senso, proprio perché essa, oltre ad essere l'attività EEG dominante nell'adulto sano e in stato di veglia, è la componente dell'EEG continuo che ha appunto ricevuto più indagini in relazione agli eventi mentali.

Valutando fisiologicamente l'EEG, infatti, esso contiene informazioni riguardo al numero di neuroni che emettono scariche elettriche simultaneamente. Dato che il volume del cervello e la durezza dello strato corticale sono positivamente correlate con l'intelletto [12] si è tentati di assumere che anche la densità di potenza dell'EEG sia una misura che riflette la capacità o le prestazioni dell'elaborazione delle informazioni corticali. Sebbene si può sostenere che questa sia una regola di base, si deve sottolineare che la densità di potenza delle misurazioni è fortemente influenzata da una varietà di fattori specifici come lo spessore del cranio o il volume di liquido cerebrospinale, da fattori metodologici e tecnici (come la distanza tra elettrodi o il tipo di montaggio), ma anche da fattori più specifici quali l'età, la stimolazione e il tipo di richieste cognitive valutate durante l'effettiva *task performance*.

Vi sono però a tal riguardo diverse pubblicazioni che dimostrano come l'EEG sia fortemente legato alla performance cognitiva e alla memoria, ma sicuramente in modo complesso e in parte non lineare. All'interno della banda di frequenza alfa, infatti, la potenza EEG è positivamente correlata con le prestazioni cognitive e la maturità del cervello. La reattività della banda alfa, così come i cambiamenti evento-relati nella sua densità potenza, mostrano ancora una volta un ampio campione di risultati. Durante le *task demands* utilizzate per testare le prestazioni cognitive rispetto a vari ambiti (come la memoria, l'attenzione, il calcolo mentale o l'elaborazione di dati), l'estensione della soppressione di potenza nella banda alfa è risultata essere positivamente correlata alla performance cognitiva richiesta, in particolar modo alla performance di memoria.

Vengono descritti di seguito i processi principali della memoria e memorizzazione e come essi possono essere influenzati dalle modificazioni dinamiche e statiche della potenza della banda alfa. Successivamente vi sarà un breve excursus sui risultati ottenuti nelle varie sperimentazioni sulla correlazione tra la banda alfa e la performance cognitiva.

3.1 I sistemi della working e long-term memory

Vi sono due aspetti basilari che è necessario analizzare per capire la base di questa complessa ma importante connessione tra la memoria e la banda alfa: il primo si riferisce al processo del sistema della *working memory* (WMS), o memoria di lavoro, mentre il secondo riferisce a quello della long-term memory (LTMS), la cosiddetta memoria a lungo termine. Probabilmente ogni processo cognitivo dipende

dalle risorse di entrambi i sistemi. Consideriamo, ad esempio, il processo quotidiano di riconoscere un oggetto familiare: l'idea di base è quella che, dopo aver stabilito un codice sensoriale, un "percorso di memoria", si accede alle informazioni semantiche della long-term memory (LTM) ed esse vengono poi utilizzate per identificare l'oggetto percepito. Se il processo di corrispondenza tra l'oggetto visto e quello immagazzinato della long-term memory ha esito positivo, l'oggetto viene riconosciuto, il che di conseguenza porta alla creazione di un codice di short-term memory, o memoria a breve termine (STM). In questo modo i percorsi di fondo attivati sono simili o identici a quelli che sarebbero serviti per recuperare informazioni dalla LTM. Questa spiegazione classica di codifica di informazioni riflette ancora la visione attuale del sistema di memorizzazione, come era stato originariamente dichiarato da Shiffrin e Geisler [13]: "Il processo di codifica è essenzialmente un processo di riconoscimento: l'immagine o caratteristica appropriata è contattata nella long-term memory e poi posta, ovvero copiata, nella short-term memory".

Complessi processi cognitivi come parlare e pensare possono anche essere descritti in termini di stretta interazione tra WMS e LTMS. La differenza tra questi processi e l'esempio precedente sta nel fatto che nell'esempio il codice sensitivo manca, per cui un codice viene generato dalla STM, mentre per il parlare il codice rappresenta un "piano" di cosa si vuol dire. I codici generati nella STM innescano poi processi di ricerca in LTM per recuperare la relativa conoscenza delle informazioni semantiche, sintattiche e di articolazione appropriate. Quest'ultima idea è simile al concetto di working memory sviluppato da Badeley's [16], che comprende un controllo attentivo e i sistemi centrale esecutivo e sussidiario.

Nel WMS (Working Memory System) la codifica ha due diversi significati: uno si riferisce alle informazioni episodiche, l'altro a quelle sensoriali-semantiche. La codifica delle informazioni sensoriali (come il processo di riconoscimento) punta sempre alla comprensione semantica dell'informazione percepita che viene prima elaborata nel LTMS. A causa di questa stretta relazione tra la codifica sensoriale e semantica, sarà usato il termine 'codifica sensor-semantic'. La creazione di un nuovo codice include le informazioni episodiche che secondo Tulving [17], è quel tipo di informazione contestuale che mantiene un individuo autobiograficamente ambientato nello spazio e nel tempo. Poiché il tempo cambia, nel contesto autobiografico, in modo permanente, vi è una consistente e vitale necessità di aggiornare e memorizzare le informazioni episodiche. Così la formazione episodica delle "tracce" di memoria è una dei più importanti compiti del WMS.

La performance cognitiva è in stretta relazione e fortemente connessa alla performance del WMS e del LTMS. Come esempio, la maggior parte dei test di intelligenza comprendono delle parti che misurano la durata della memoria, *memory span*, un'importante funzione della WMS, e altre prove di valutazione di analogie, che riflettono un importante aspetto del LTMS semantico. L'incremento della performance cognitiva dall'infanzia alla pubertà, così come la diminuzione delle prestazioni cognitive durante la tarda maturità, con estrema probabilità, è causato o almeno strettamente legato ai cambiamenti di performance nel WMS e nel LTMS.

Con rispetto all'anatomia funzionale della memoria, ci sono buone prove che le strutture cerebrali che si trovano nel lobo temporale mediale, che comprende anche la formazione dell'ippocampo, e la corteccia prefrontale supportino diverse funzioni del WMS [36, 37, 38] e risultati circa il contributo della regione dell'ippocampo per la generazione di potenziali evento-relati sull'EEG dello scalpo umano. Studi concentrati sull'ontogenesi della memoria umana indicano che l'ippocampo matura relativamente presto nella vita postnatale, mentre la corteccia prefrontale, che è importante per lo sviluppo di una maggiore capacità di memoria, matura molto più tardi [39, 40]. Sebbene molti aspetti della memoria si sviluppino nella prima infanzia, fino ad un'età di circa 2 o 3 anni non si sa ancora esattamente quando la memoria è pienamente maturata. Vi sono comunque diverse prove che esista una complessa struttura di "feedbackloops" (cicli rientranti) che collegano l'ippocampo con diverse regioni corticali, tra cui la corteccia prefrontale, che possono fornire una base anatomica per il WMS. Appare probabile che questi feedbackloops si sviluppino e diventino sempre più differenziati all'aumentare dell'età dell'individuo oltre l'intero arco di tempo dell'infanzia e forse nella prima età adulta. L'aumento della frequenza EEG durante quel periodo della vita può, oltre ad altri fattori, riflettere questo processo di maturazione del cervello.

Il concetto di base dunque è che: più, e in modo migliore, questi feedbackloops diventano integrati e interconnessi con le altre aree cerebrali, più saranno veloci le oscillazioni della frequenza dell'EEG individuale.

3.2 Prove cognitive

Cambiamenti fasici dell'EEG avvengono soprattutto in presenza di ERD (event related desynchronization), ovvero la diminuzione della densità spettrale di potenza alfa relativamente ad un evento. Esperimenti in questo senso [3], di *visual task demands* mostrano come questa ERD, in particolare nelle lower alpha, la banda alfa con circa 2 Hz in meno della IAF, appare anche in anticipo dopo una serie di prove (*trials*), dunque arriva a predire l'evento prima che esso accada. Questi risultati sono stati comprovati da desincronizzazioni della banda alfa nelle sue componenti superiori ed inferiori (*upper e lower*), e da una particolare sincronizzazione (aumento della potenza spettrale) in banda theta.

1. Desincronizzazione delle alfa inferiori (range 6-10 Hz¹) è stata ottenuta in risposta ad esperimenti di attenzione, nel senso di veglia attiva e rivolta all'attesa di una domanda.
2. Desincronizzazione delle alfa superiori (range 10-12 Hz) si sviluppa durante l'elaborazione sensoriale-semantiche dell'informazione richiesta dal task. Essa appare dalle misurazioni in modo chiaro in una regione ristretta dello scalpo, nell'emisfero sinistro in particolare, ed è associata ad un aumento dell'afflusso di sangue nelle zone prefrontali sinistre. Tali risultati sono stati rilevati in esperimenti di "naming", ovvero in richieste di denominazione di oggetti presentati visivamente al paziente.

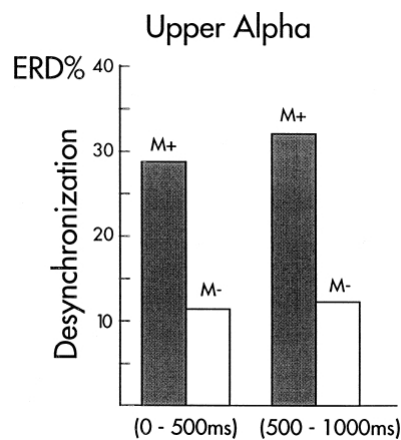


Figura 3.2.1: *Desincronizzazione delle upper alpha per buoni e cattivi esecutori di test di memoria*

L'entità di tale desincronizzazione delle alfa superiori è proporzionale alla mole di informazioni da processare. Sperimentazioni con test di associazioni semantiche (ad esempio associazione: casa-porta=corretta, associazione: cane-nuvola=errata) hanno concluso che nei soggetti che rispondono correttamente al maggior numero di associazioni corrette la desincronizzazione è maggiore (circa il 20%) dei coetanei che rispondono in modo corretto ad un numero minore di associazioni. Ciò è facilmente correlato con una buona prestazione per la memoria semantica ed episodica e mostra

¹Range calcolato con una IAF media di 10 Hz.

un massivo collegamento della stessa con la desincronizzazione, rilevata primariamente nella parte occipitale sinistra.

3. Sincronizzazione theta è elevata quando un paziente viene testato sull'effettiva memoria: esso vede una parola su di uno schermo e a distanza di tempo gli viene chiesto di ripeterla. Il test dunque verifica se effettivamente è stata creata una traccia di memoria. La sincronizzazione in banda theta riflette un maggior numero di risposte corrette dei pazienti anche per questa prova cognitiva.

Infine è stato specificato dalla letteratura che nei periodi di *reference*, ovvero senza alcun evento o stimolazione in atto sul paziente e quindi quando lo stesso è in attesa del compito, si presenta una grande desincronizzazione, ovvero una massiva diminuzione, della potenza in banda alfa, mentre l'opposto è vero per la potenza in banda theta. La reattività della potenza della banda che riflette le prestazioni del soggetto nel task può essere predetta dunque direttamente osservando la potenza nel periodo di *reference*.

L'aumento della desincronizzazione della banda alfa, nella sua sottobanda inferiore e superiore, è anche correlato con la rilevanza e la difficoltà del compito richiesto dalla task demand.

La desincronizzazione che abbiamo descritto sembra implicare che i milioni di neuroni corticali, che in fase di sincronizzazione oscillano con la stessa fase e comparativamente una stessa frequenza, non restano più accoppiati in tale oscillazione e iniziano a muoversi a frequenze diverse. Queste diverse "bande oscillatorie" cui appartengono questi neuroni disaccoppiati riflettono l'attività sincrona di più reti corticali e talamo-corticali, e sono chiamate *alfa locali o funzionali*. Una grande sincronizzazione in banda alfa appunto blocca l'elaborazione delle informazioni perchè grandi popolazioni di neuroni oscillano alla stessa frequenza e fase, viceversa una grande desincronizzazione riflette l'attività cognitiva, perchè le diverse reti neuronali iniziano ad oscillare con frequenze e fasi diverse per ricercare le informazioni di cui hanno bisogno dalle diverse regioni del cervello.

Capitolo 4

La Stimolazione Luminosa Intermittente

La Stimolazione Luminosa Intermittente (SLI) o Intermittent Photic Stimulation (IPS) viene comunemente usata nella diagnostica neurologica ed è un esame di routine per le prove di attivazione. Essa viene soprattutto utilizzata per la diagnosi dell'epilessia ed è comunemente usata anche sui bambini. Di seguito viene descritto il suo utilizzo nella pratica diagnostica comune e, successivamente, l'utilizzo in ambito terapeutico utilizzato dagli occhiali progettati per l'erogazione della SLI.

4.1 SLI per prove di attivazione

Il fotostimolatore utilizzato nelle prove di attivazione è posto alla distanza di circa 30 cm dal nasion del paziente, con un'angolazione di circa 13°. Il paziente deve essere seduto comodamente, con la testa leggermente reclinata, in un ambiente in penombra, fissando il centro della lampada. I flash di luce bianca hanno un'intensità compresa tra 0.4 e 1 Joule/flash. La SLI va effettuata di routine ad occhi chiusi ma nelle prove di attivazione è altrettanto importante registrare anche il momento del passaggio degli occhi da aperti a chiusi.

Uno schema standard applicato in Laboratorio, secondo le norme Europee, può essere il seguente: un treno di stimolazione della durata di 10 secondi per ogni frequenza (5 s ad occhi aperti e 5 s ad occhi chiusi), con un intervallo di riposo tra un treno e l'altro di 7-10 secondi (ad occhi aperti). Le frequenze testate sono in prima istanza: 1 - 2 - 4 - 6 - 8 - 10 - 12 - 14 - 16 - 18 - 20 Hz. Successivamente vanno testate in senso decrescente le seguenti frequenze: 60 - 50 - 40 - 30 - 25 - 20 Hz.

La SLI viene eseguita in un Laboratorio in penombra (scarsamente illuminato), mentre il tecnico osserva attentamente la comparsa di qualsiasi componente motoria da documentare anche con la poligrafia e la videoregistrazione.

Attraverso questa metodica è possibile verificare se sussiste una particolare risposta epilettica, detta appunto 'risposta foto parossistica', a determinate frequenze luminose della luce intermittente. Questa stimolazione, infatti, incide soprattutto sulla scissura calcarina della corteccia occipitale ove possono emergere particolari tipi di crisi epilettiche.

4.2 SLI in ambito terapeutico

Come è stato precedentemente descritto, la SLI è uno dei metodi attivanti dell'EEG ma i suoi meccanismi e la fenomenologia che la sottende sono tuttora "poco compresi". D'altra parte la misura dell'EEG e la sua interpretazione nei confronti degli stati mentali costituiscono una procedura abbastanza complessa.

In particolare, la risposta elementare del ritmo alfa ad uno stimolo sensoriale, come lo stimolo visivo, uditivo e somestetico in ordine decrescente, può essere molto, affatto o appena evidente in una registrazione simultanea. Tale risposta, qualora presente, può esaurirsi in pochi secondi o persistere per dei minuti, a seconda delle condizioni in cui si trova psicologicamente il soggetto (stato d'ansia, allerta o di tranquillità attesa) ed a seconda del ritmo dominante del suo elettroencefalogramma al momento dello stimolo (attività alfa a basso voltaggio, dunque poco visibile, oppure ad alto voltaggio e persistente). Queste osservazioni avevano già condotto Gray Walter [49] nel 1946 a suddividere i tracciati EEG a riposo ad occhi chiusi in:

- *Minus* (M): tracciati con ritmo alfa poco visibile,
- *Con Rispondenza* (R): tracciati con ritmo alfa ben evidente, ampia e persistente agli stimoli ambientali o mentali,
- *Persistenti* (P): tracciati con ritmo alfa persistente con modificazioni poco evidenti agli stimoli ambientali e mentali.

In passato la risposta alla Stimolazione Luminosa Intermittente poteva essere considerata sotto diversi aspetti, a seconda della morfologia, come una serie di risposte elementari isolate o sequenziali, oppure come somma della risposta evocata con l'onda locale spontanea. Essa poteva essere interpretata anche come effetto di trascinamento (*driving*) del ritmo fondamentale, o infine come risposta armonica alla frequenza superiore o inferiore, in corrispondenza dell'area visiva primaria e in aree secondarie.

Successivamente le ricerche [41] si orientarono verso un effetto del trascinamento del ritmo alfa, più che in potenziali di natura evocata. In alcuni casi fu notato come la seconda armonica osservabile nello spettro di frequenza poteva essere un tratto molto più distintivo della variazione del ritmo fondamentale. Nella maggior parte dei casi però le modificazioni di ampiezza si presentavano in misura più ampia e costante quando la frequenza di stimolazione coincideva con il ritmo fondamentale spontaneo o era prossima alla frequenza spontanea di base: secondo Pigeau [42] l'intervallo consisteva in 0.66 Hz sopra e sotto la frequenza base dell'alfa, tale IAF descritta precedentemente.

La risposta alla fotostimolazione in generale è giudicata variabile a seconda del soggetto e dunque correlata strettamente alla sua IAF, ovvero la sua frequenza basale, e l'ampiezza del ritmo individuale. Essa varia da pochi mV fino a 100 e più mV, non è circoscritta all'area visiva bensì interessa l'intera area corticale. Sono stati riferiti anche effetti comportamentali illusionali ed effetti di rilassamento, soprattutto se la terapia della fotostimolazione viene associata alla stimolazione uditiva. In tal caso però la stimolazione risulta avere tali effetti se la frequenza dell'impulso risulta ampiamente minore di quella basale del soggetto.

La stimolazione viene utilizzata nell'ambito terapeutico per favorire i diversi processi che essa determina quali il miglioramento della memoria, il rilassamento e altri aspetti della sincronizzazione della banda alfa con una frequenza specifica.



Figura 4.2.1: Occhiali in commercio per il rilassamento associati alla stimolazione uditiva.

Gli effetti mostrati dalla terapia di fotostimolazione devono essere collegati all'importanza che assume lo stimolo visivo nel contesto dell'anatomia generale del nostro cervello. E' noto, infatti, da studi di anatomia comparata che nei mammiferi superiori oltre il 50 % dei neuroni del cervello rispondono direttamente o indirettamente allo stimolo visivo. Questo anche perchè la corteccia, caratterizzata grande densità di neuroni, risponde per la metà degli stimoli a impulsi visivi. Ciò sottolinea e chiarisce il motivo dell'uso della stimolazione luminosa per appunto creare una connessione con la maggior parte dei neuroni cerebrali, e in questo senso risulta essere una delle meno invasive e più intensive forme di "sollecitazione" cerebrale. Questo tipo di stimolo risulta peraltro essere essenziale per la sintesi dei fattori trofici, come il BDNF (Brain Derived Growth Factor), una neurotrofina che agisce su determinati neuroni del sistema nervoso centrale e del sistema nervoso periferico, che contribuisce a sostenere la sopravvivenza dei neuroni già esistenti, e che favorisce la crescita e la differenziazione di nuovi neuroni e sinapsi. Esso è attivo nell'ippocampo, corteccia cerebrale, e prosencefalo basale, aree vitali per l'apprendimento, la memoria, e il pensiero. Il BDNF riveste di per sé, infatti, un ruolo molto importante per la memoria a lungo termine.

SLI con gli occhiali terapeutici

Per l'utilizzo della SLI come terapia, possibilità offerta gli occhiali terapeutici progettati dalla *Telea engineering*, la stimolazione viene effettuata obbligatoriamente con gli occhi chiusi in quanto le palpebre fungono da diffusori di luce e da filtri selettivi per le lunghezze d'onda dello spettro della luce visibile. La stimolazione è effettuata con LED posti ad una distanza di circa 2 cm dall'occhio del paziente, montati su supporto di occhiale.

Per l'erogazione della terapia SLI è stata adottata una luce emessa da LED, con un software appositamente configurato che permette di graduare intensità, frequenza, ciclo di utilizzazione, colore e durata della stimolazione, come si può vedere della figura che rappresenta la shell di programmazione dell'occhiale.

E' possibile regolare i 5 step della terapia a seconda della disposizione decisa dal medico o dal tecnico specializzato, come anche creare step senza stimolazione, dunque di controllo, per migliorare l'analisi durante le registrazioni. Dopo la configurazione dei cinque step è necessario memorizzare la terapia e inviarla tramite il cavo apposito all'occhiale.

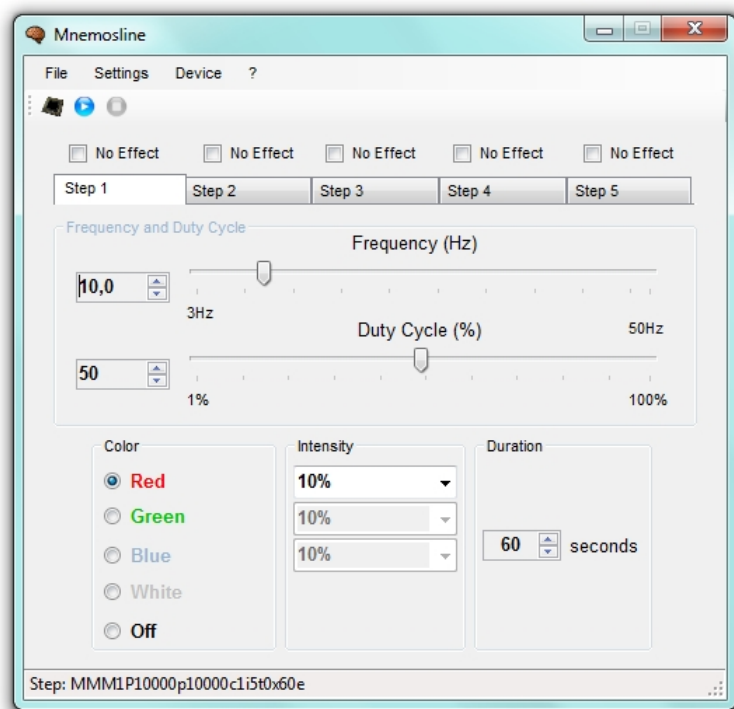


Figura 4.2.2: Shell per la programmazione dell'occhiale terapeutico

Utilizzando la programmazione progressiva degli occhiali ed eseguendo diverse prove su pazienti è stato notato che la luce rossa risulta essere più indicata per la terapia in quanto mostra dei maggiori risultati nella banda alfa, favorisce maggiormente il rilassamento del paziente e l'efficacia della terapia. Tale aspetto verrà spiegato più dettagliatamente in seguito.

Oltre ad avere un grande impatto sul miglioramento della memoria di lavoro in conseguenza ad una maggiorazione della banda alfa, la SLI determina nella popolazione dei soggetti sottoposti alla stimolazione prolungata (trattamento della durata di 10-20 minuti al giorno per almeno 4-8 settimane) un effetto antidepressivo significativo. Tale effetto, che molte pubblicazioni americane chiamano *light therapy*, è utilizzato per il trattamento delle depressioni stagionali. E' necessario ricordare anche come la stimolazione abbia buoni risultati sul ciclo sonno-veglia, con regolarizzazione del sonno notturno, ed anche nel caso limite di alterazione legata al cambiamento del fuso orario, denominato comunemente *jet-lag*. Questi ultimi concetti sono è particolarmente significativo in quanto conseguenze del percorso della luce emessa dalla SLI che, dopo il passaggio dalla retina al nervo ottico, arriva al nucleo sovra chiasmatico regolando il nostro "orologio biologico" il qual è uno dei meccanismi ipotalamici essenziali del funzionamento del cervello.

I primi notevoli risultati ottenuti attraverso la stimolazione luminosa degli occhiali terapeutici possono essere riassunti dallo schema proposto successivamente [27]. E' interessante notare come durante la stimolazione l'ampiezza in termini di densità spettrale aumenti e tale aumento risulti più significativo per soggetti con demenza o malattia di Alzheimer.

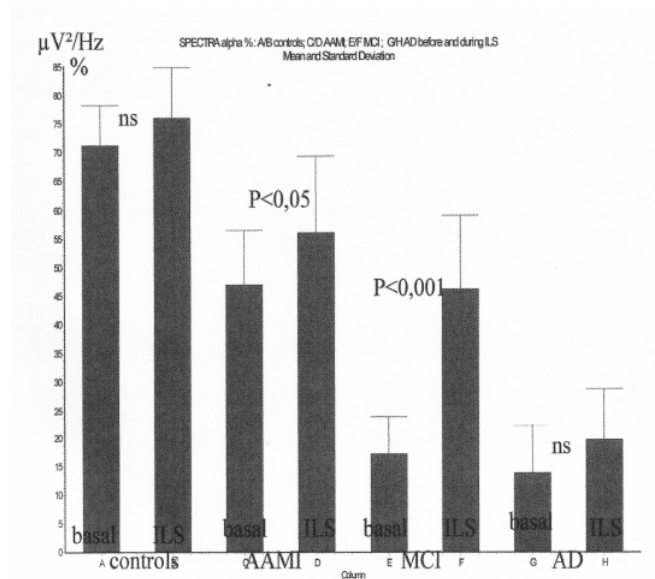


Figura 4.2.3: Aumento di ampiezza durante la stimolazione SLI

La figura mostra la densità spettrale relativa in $\mu V^2/Hz$ di 4 gruppi di soggetti analizzati: soggetti di controllo (adulti, sani), soggetti affetti da AAMI¹ (il normale declino della memoria dovuto all'invecchiamento), soggetti con MCI² (demenza) e soggetti affetti dalla malattia di Alzheimer (AD). La differenza tra i tracciati non stimolati e stimolati di ogni gruppo aumenta con la diminuzione della potenza spettrale relativa e diventa molto significativa nel gruppo di soggetti affetti da MCI dove la densità spettrale basale dell'attività alfa, dunque senza stimolazione, è diminuita del 20% e con la stimolazione aumenta del 45%.

4.3 Effetti dalla lunghezza d'onda della SLI

Recentemente sono state redatte alcune pubblicazioni a proposito della differenza degli effetti della stimolazione luminosa a lunghezze d'onda diverse, dunque con colorazioni diverse. I professori Ferro Milone, Minelli e Cian [43] mostrano come l'uso dell'occhiale mostra una più marcata risposta se utilizzati con lunghezze d'onda appartenenti alla luce rossa.

¹Age Associated Memory Impairment.

²Mild Memory Impairment.

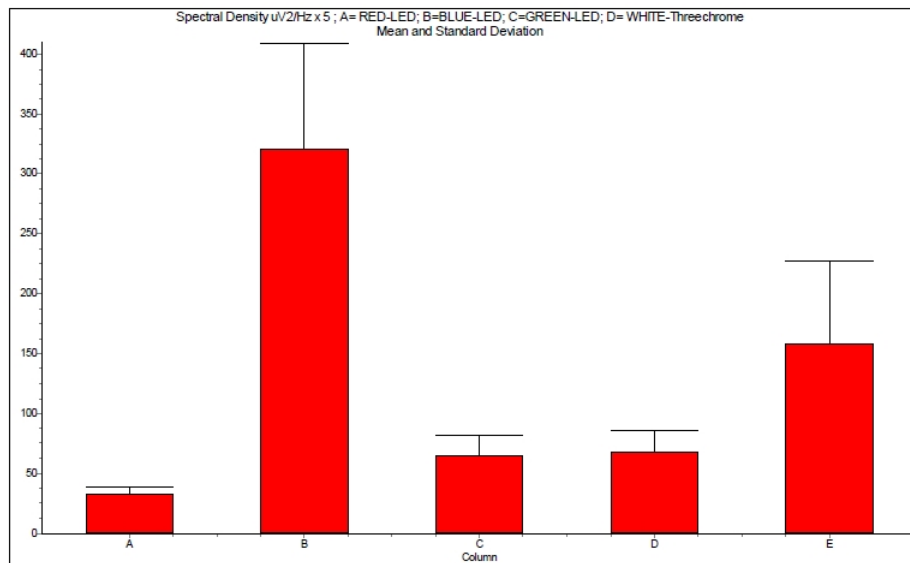


Figura 4.3.1: *Effetto SLI a diverse lunghezze d'onda.*

Lo schema rappresenta la densità spettrale in banda di frequenze alfa abbondante, dunque da 7 a 14 Hz, di tracciati rilevati a diverse lunghezze d'onda, ovvero con colorazioni diverse della luce intermittente della terapia fornita dagli occhiali. La colonna A indica la condizione basale, ovvero dei tracciati senza stimolazione, la colonna B indica la media dei tracciati stimolati una SLI a 10 Hz con flash a LED di colore rosso (lunghezza d'onda λ di 650 nm). La colonna C indica la media dei tracciati stimolati con SLI a colore blu (λ di 468 nm), la colonna D con colore verde (λ di 520 nm) e infine la colonna E rappresenta la media dei tracciati stimolati con luce bianca (che comprende le tre colorazioni). E' immediato notare come la luce rossa determini un aumento considerevole in ampiezza rispetto alle condizioni basali in media dei tracciati analizzati. La luce bianca determina in aumento comunque notevole anche perchè comprende anche la lunghezza d'onda della luce rossa ed è infatti, per definizione, la somma di tutte le lunghezze d'onda presenti nello spettro di luce.

4.4 La sincronizzazione di fase

Tali grandi risultati nel campo della stimolazione luminosa, che possono rientrare nell'ambito della Neuroriabilitazione cognitiva, appaiono come la conseguenza di una sincronizzazione del nostro cervello con l'impulso luminoso erogato dall'esterno. La sincronizzazione in questo senso, infatti, è un allineamento della fase dell'oscillazione dell'EEG con la fase dello stimolo luminoso.

Il termine 'sincronizzazione' (dal greco 'syn', che significa 'insieme', e 'chronos', significato 'tempo') può essere utilizzato in modo diverso a seconda del contesto.

4.4.1 Sincronizzazione nella dinamica dei segnali

La sincronizzazione in campo dinamico [15] si riferisce specificatamente ad una corrispondenza di fase tra due segnali differenti. Utilizzando un oscillatore di periodo T come modello cui può essere associato il nostro dispositivo per la SLI, la sua fase può essere definita come:

$$\phi(t) = \frac{2\pi}{T} + cost. = \omega t + cost.$$

Un oscillatore in questo senso è un circuito elettronico che genera forme d'onda di frequenza, ampiezza e tipologia senza un segnale di ingresso. Un esempio può essere un oscillatore sinusoidale reale con funzione pari a

$$x(t) = \sin(\varphi(t) + \phi(t))$$

La fase dunque è una variabile che cresce linearmente col tempo, di cui la pulsazione di oscillazione è $\omega = \frac{d\phi(t)}{dt}$.

Quando un oscillatore periodico è, ad esempio, sottoposto ad una forzante periodica $u(t)$ con $\phi_u(t)$ fase della forzante e $\phi(t)$ fase dell'oscillatore, si dice che l'oscillatore sia sincronizzato con la forzante in sincronizzazione di fase o *phase locking* quando:

$$\phi(t) - \phi_u(t) = cost.$$

e tale uguaglianza è vera se e solo se $\omega = \omega_u$. In questo caso una sincronizzazione di fase equivale dunque ad una sincronizzazione di frequenza (*frequency locking*).

In generale si parla di sincronizzazione in frequenza di ordine $n:m$ con n, m interi quando:

$$n\omega_u = m\omega \quad \text{cioè} \quad n\phi_u(t) - m\phi(t) = cost.$$

ciò significa che l'oscillatore compie n periodi ogni m periodi della forzante.

Un esempio della sincronizzazione tra un segnale periodico fisiologico con una forzante è quello della ventilazione polmonare forzata. Come è mostrato dall'immagine sottostante il segnale periodico fisiologico è rappresentato dall'elettromiogramma polmonare, mentre la forzante in questione è il segnale relativo alla ventilazione meccanica del respiratore.

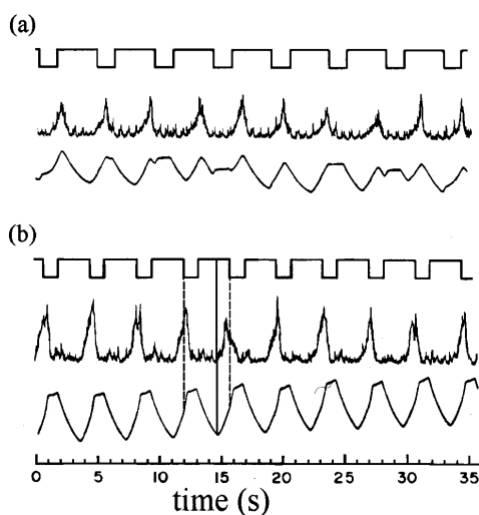


Figura 4.4.1: Ventilazione polmonare forzata

La figura mostra i modelli di respirazione asincrona (a) e sincrona (b). Le curve quadrangolari sulla parte alta delle immagini mostrano la ventilazione meccanica (la quadratura verso il basso corrisponde alla

ventilazione); mentre curve nel mezzo sono gli elettromiogrammi pre-elaborati della membrana, segnali che riflettono la produzione dell'attività respiratoria centrale. Nell'immagine, infine, le curve inferiori indicano il volume di ventilazione e linee tratteggiate o continue nella parte (b) indicano l'insorgenza di inflazione e di ispirazione, rispettivamente. È importante notare che trascinarsi della respirazione spontanea da una forza esterna (inflazione meccanica) dà come risultato una modifica periodica del volume di ventilazione.

Nel caso dell'EEG se vogliamo assimilare tale segnale ad un modello è necessario farlo corrispondere dunque ad un *oscillatore caotico*. La fase $\phi(t)$ di un oscillatore caotico deve essere definita come una variabile monotonicamente crescente, che parametrizza il movimento del sistema, in questo caso le oscillazioni di voltaggio rilevate dagli elettrodi. La frequenza media dell'oscillatore è definita come:

$$\omega = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\phi(t)}{t}.$$

Se il dispositivo per la SLI viene poi definito come forzante periodica avremo ancora una volta due fasi:

- $\phi_u(t)$ è la fase della forzante periodica, modello per gli occhiali terapeutici che somministrano la SLI, con pulsazione $\omega = \frac{d\phi(t)}{dt}$;
- $\phi(t)$ è la fase dell'oscillatore caotico, modello per l'EEG, di cui la pulsazione è pari a $\Omega = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\phi(t)}{t}$,

L'oscillatore caotico si dice sincronizzato con la forzante quando la differenza tra le due fasi può variare ma deve essere limitata e in questo caso se e solo se $\Omega = \omega$, dunque:

$$|\phi(t) - \phi_u(t)| < cost.$$

In definitiva la sincronizzazione di fase tra un oscillatore caotico e una forzante periodica equivale ad una sincronizzazione in frequenza. Essa fa dunque in modo che l'oscillatore sia "agganciato" alla frequenza della forzante. Questo può essere dunque un modello per l'EEG e la Sincronizzazione Luminosa Intermittente.

4.4.2 Sincronizzazione tra neuroni e SLI

La sincronizzazione in ambito neurologico e neurofisiologico il più delle volte si riferisce a correlazioni tra i picchi di frequenza di due regioni cerebrali, all'accoppiamento tra i picchi di una regione o ai potenziali di campo locale nella stessa regione o una diversa, nota come *spike field coherence*. Inoltre alcuni studi hanno analizzato sincronizzazione di fase dei potenziali di campo locale in due regioni cerebrali ed hanno trovato una correlazione positiva tra la sincronizzazione di fase e la spike field coherence interregionale. Nel mondo dell'elettroencefalografia 'sincronizzazione' si riferisce sia alla relazione di fase delle oscillazioni EEG tra due regioni (sincronizzazione di fase), sia ad una potenza EEG aumentata (cioè il quadrato dell'ampiezza del segnale EEG) in una regione.

Modifiche locali alla potenza del segnale EEG hanno origine dai potenziali post-sinaptici di milioni di neuroni sincronizzati, corrispondenti a più di un cm² di superficie corticale. La potenza EEG può variare in diversi ordini di magnitudine e dipende dal grado di sincronizzazione con cui contribuiscono i neuroni. Pertanto, gli effetti di sincronizzazione e di potenza di fase non possono essere separati senza ambiguità su scala locale (fino a 1 cm). I termini "sincronizzazione evento-correlata" e "desincronizzazione evento-correlata" sono quindi spesso utilizzati per descrivere un aumento o una diminuzione rispettivamente della potenza locale in risposta ad una stimolazione che può essere appunto quella derivante dalla SLI. La figura successiva mostra, infatti, come l'impulso fornito dagli occhiali terapeutici per la Stimolazione Luminosa Intermittente si sincronizza in alcuni casi con l'EEG del paziente.

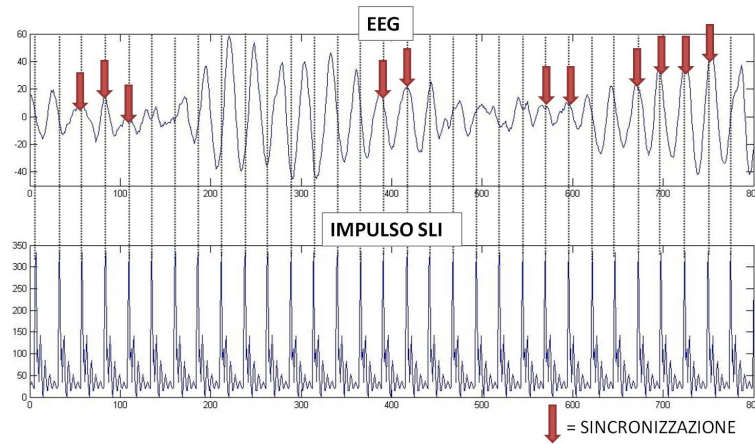


Figura 4.4.2: Sincronizzazione con impulso SLI

I neuroni infatti funzionano in modo coordinato e sono integrati nelle reti neuronali. In queste reti essi si influenzano l'altro attraverso connessioni sinaptiche eccitatorie ed inibitorie e, come risultato, si attivano e si inibiscono ritmicamente. La frequenza del ritmo delle oscillazioni neurali è funzione di varie costanti di tempo e varie proprietà della rete neurale e determina l'attività del cervello suddividendola in attività lenta, con periodi di oscillazione pari a vari secondi, e in attività veloce, con un ciclo dura pochi millisecondi. La sincronizzazione di fase è un meccanismo neurale fondamentale in quanto esso supporta la *comunicazione neurale*, *plasticità neurale* ed è probabilmente rilevante per molti processi cognitivi.

Come mostra l'immagine sottostante le oscillazioni neurali possono mostrare o no una sincronizzazione di fase (A e B): a sinistra infatti vediamo sincronizzazione di fase stabile tra due segnali di regioni diverse del cervello, mentre a destra vi sono relazioni di fase variabile. Questa sincronizzazione di fase può infatti favorire una coincidenza di più segnali in arrivo sullo stesso neurone (come mostra la figura Ba) con lo scopo di far "scattare" il neurone della specifica regione per la sommazione di essi. Allo stesso modo le reti neurali tra due regioni possono essere sincronizzate e dunque possono favorire la comunicazione neurale come mostrato in figura Bb.

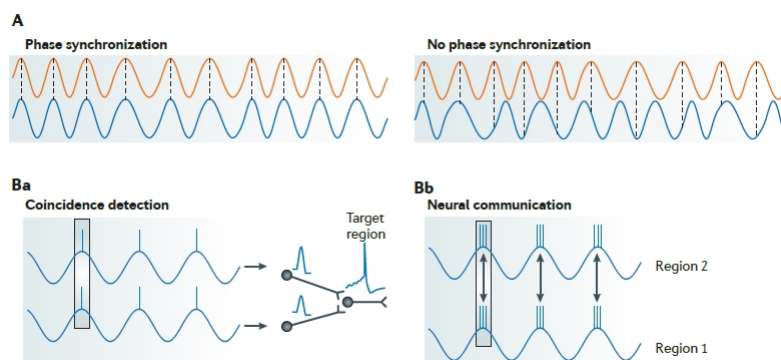


Figura 4.4.3: Sincronizzazione neurale di fase

4.4.3 Le funzioni della sincronizzazione di fase

COMUNICAZIONE NEURALE La sincronizzazione di fase può supportare la comunicazione neurale consentendo l'ingresso contemporaneo di più segnali nelle sinapsi di un neurone postsinaptico. Tale coincidenza degli ingressi sinaptici consente il verificarsi di rapide depolarizzazioni e quindi l'aumentare del potenziale di membrana post-sinaptico al di sopra della soglia, come viene mostrato nella parte Ba della figura precedente. Le depolarizzazioni veloci sono le più efficaci nel provocare il superamento della soglia per i potenziali d'azione, diversamente da quelle lente, a causa delle piccole costanti di tempo di inattivazione dei canali del sodio, necessarie per il passaggio dell'impulso lungo l'assone del neurone post-sinaptico. Per facilitare la comunicazione neurale, la precisione temporale di questi ingressi sinaptici coincidenti deve essere nel range del millisecondo. Tuttavia va notato che tale rilevamento della coincidenza tra neuroni dipende dalle varie proprietà degli stessi, quali la distribuzione dei canali di membrana, che può cambiare a seconda della storia dell'attivazione neuronale. La sincronizzazione di fase si mostra anche come finestra per una comunicazione ottimale tra due o più aree del cervello (come mostra la figura Bb). Se i potenziali d'azione, che si verificano durante la fase depolarizzata di un'oscillazione, sono trasferiti da una zona cervello per un'altra e arrivano nuovamente durante la fase di depolarizzazione nella zona di destinazione, essi sono suscettibili ad innescare altri potenziali d'azione in quella zona. Per contro, se non c'è fase di sincronizzazione o se vi è sincronizzazione di fase con una fase di latenza non appropriati, i potenziali d'azione arriveranno ad una fase in cui la sensibilità alla neurale input è non ottimale, ed è probabile che la comunicazione venga bloccata.

PLASTICITA' NEURALE Studi su esseri umani e animali hanno dimostrato che la sincronizzazione di fase è più precisa durante la codifica di informazioni che sono successivamente ricordate, piuttosto che durante la codifica delle informazioni che non vengono poi ricordate. Questi risultati, insieme con il concetto di *apprendimento di Hebbian*, porta all'ipotesi che la sincronizzazione di fase può facilitare la *spike timing-dependent plasticity*, ovvero la plasticità di picco tempo dipendente. Nei modelli comuni di *spike timing-dependent plasticity*, il potenziamento sinaptico a lungo termine (LTP) si verifica quando i neuroni post-sinaptici si attivano ad un intervallo di meno di 10-20 ms dopo i neuroni pre-sinaptici. Conseguenza del fatto che i potenziali d'azione si verificano prevalentemente durante la fase depolarizzata dell'attività del campo del potenziale oscillatorio (la cosiddetta coerenza spike-field), sincronizzare le fasi di oscillazioni pre e postsinaptiche può consentire una tempistica correlata di potenziali d'azione pre e post-sinaptici. E' importante ricordare però che le finestre temporali, in cui picchi possono verificarsi, si accorciano con una sempre maggiore frequenza di oscillazione.

Infine la comunicazione e la plasticità neurale possono supportare l'una il "lavoro" dell'altra. Infatti, l'attivazione simultanea di due regioni del cervello che comunicano tramite la sincronizzazione di fase può probabilmente anche indurre la plasticità sinaptica tra queste regioni. Ciò è particolarmente probabile quando la comunicazione mediata dalla sincronizzazione di fase si verifica ripetutamente o per un periodo prolungato, come ad esempio durante il mantenimento delle informazioni nella memoria di lavoro (working memory). Inoltre se le connessioni sinaptiche tra le due regioni sono state rafforzate, la sincronizzazione di fase può essere più facilmente indotta e le due regioni avranno più probabilità di comunicare tra loro.

Capitolo 5

Il progetto: Wavegap

Al fine di progettare uno strumento per permettere di individuare i parametri fondamentali per la caratterizzazione dell'EEG in tutte le sue variabili specifiche per la terapia SLI, abbiamo creato una funzione che può permettere ad un medico, o ad un comune tecnico specializzato, di eseguire tale mansione nella più totale facilità e precisione.

Il nostro progetto parte da un “allenamento” iniziale nella pratica dell'elettroencefalografia, un'analisi visiva iniziale volta a comprendere la natura intrinseca delle oscillazioni di voltaggio associate allo scalpo umano, e diverse prove di “collaudo”. Con l'aiuto del Prof. Ferro Milone e la guida attenta di Alessandro Pozzato abbiamo individuato come tale strumento di analisi potesse essere utile per il suo affiancamento ad una terapia tramite gli occhiali per la SLI, e per una caratterizzazione iniziale del paziente da parte del medico o personale curante.

Innanzitutto è stato sottolineato come l'aspetto della *dinamicità* dell'elettroencefalogramma è stato molto sottovalutato in passato. Vi sono state infatti diverse correnti di pensiero atte ad analizzarne la stazionarietà in tutte le forme, focalizzando l'attenzione su finestre di tracciati elettroencefalografici di parecchi secondi tramite una media. Anche di per sé la funzione di Fourier, conosciutissima in ambito matematico e soprattutto usata per l'analisi dei segnali, risultava mediare in un qualche modo la natura dinamica del segnale EEG. Pur essendo esso un metodo validissimo ed indispensabile per calcolare la frequenza ad esempio caratteristica (IAF) per i tracciati EEG in genere, abbiamo cercato di andare oltre ad una media ponderata del segnale, per cercare di particolareggiare l'analisi dell'EEG negli aspetti più infinitesimi e dinamici del segnale.

5.1 Materiali e metodi

5.1.1 Soggetti

E' stato eseguito l'elettroencefalogramma su gruppo di 27 soggetti con età dai 10 agli 86 anni, con una media di 47 anni. Nel campione sono stati inclusi anche 2 soggetti ansiosi, 2 soggetti patologici e 2 soggetti dementi, la cui diagnosi è stata fatta dal neurologo prof. Ferro Milone. Tutti gli altri 22 soggetti non sono affetti da malattie neurologiche, mentali, o lesioni cerebrali.

Dal campione sono stati poi esclusi 6 tracciati non indicativi.

In totale i tracciati analizzati di cui verranno presentati i risultati nel capitolo successivo sono 21, e la tabella seguente ne mostra, le specifiche di tipologia di soggetto, Fc del tracciato, SLI applicata, età e IAF definita.

Id. soggetto	Controllo/patologia	Fc	SLI (in Hz)	Età	IAF (in Hz)
A	Controllo	256	9-10-10-11-11	26	tra 9 e 10
B	Controllo	256	9-10-10-11-11	54	10
C	Controllo	256	10	65	indefinita
D	Controllo	256	9-10-10-11-11	70	10
E	Controllo	256	9-10-10-11-11	23	11
F	Demenza (MCI)	1024	8-9-10-11-12	85	tra 11 e 12
G	Ansia	256	10-off-10-off-10	25	tra 11 e 12
H	Controllo	256	11-off-11-off-11	30	11
I	Ansia	256	10 (colore ¹)	31	tra 11 e 12
L	Controllo	256	8-9-10-11-12	25	11
M	Controllo	256	10-off-10-off-10	27	10
N	Disturbi dell'attenzione	256	10 (colore)	10	11
O	Patologia: Ictus	1024	10 (colore-off ²)	75	tra 8 e 9
P	Patologia: Amnesia	1024	10 (colore-off)	37	11
Q	Controllo	1024	10 (colore-off)	44	tra 8 e 9
R	Depressione	256	8-9-10-11-12	58	9
S	Controllo	256	10-off-10-off-10	66	tra 11 e 12
T	Demenza (MCI)	1024	10 (colore-off)	84	tra 8 e 9
U	Controllo	256	10-off-10-off-10	27	11
V	Controllo	1024	10 (colore-off)	39	9
Z	Controllo	1024	10 (colore-off)	86	tra 9 e 10

Tabella 5.1: *Tabella dei soggetti coinvolti.*

5.1.2 Strumentazione

La strumentazione utilizzata per l'acquisizione dei tracciati elettroencefalografici, l'analisi preliminare e l'elaborazione consiste in:

- Casco con SLI integrata, elettroencefalografo WSPY per l'acquisizione dei tracciati e software SystemPlus Evolution per l'analisi preliminare e la visualizzazione, gli ultimi prodotti da Micromed s.p.a. di Mogliano Veneto (TV),
- Software Mnemosline prodotto da Telea s.n.c., per la programmazione della terapia della stimolazione luminosa intermittente,
- Software Matlab 2012a della MatWorks per l'elaborazione finale del progetto.

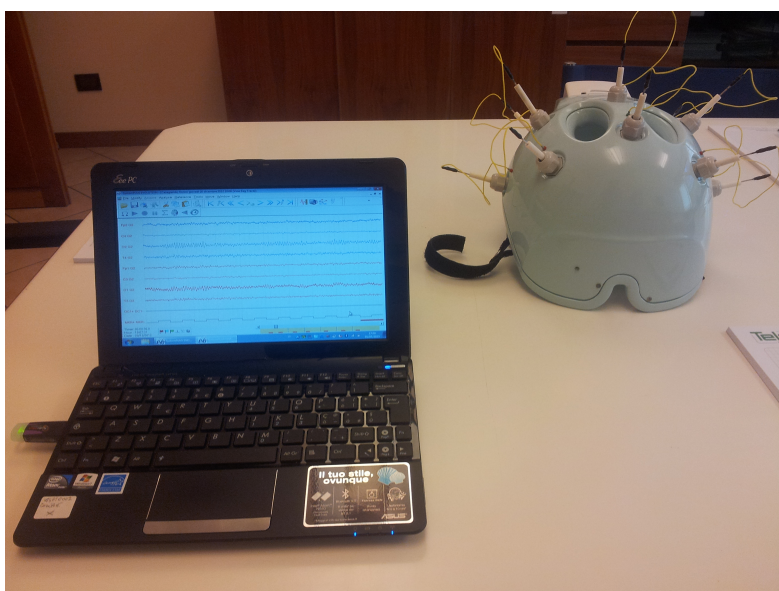
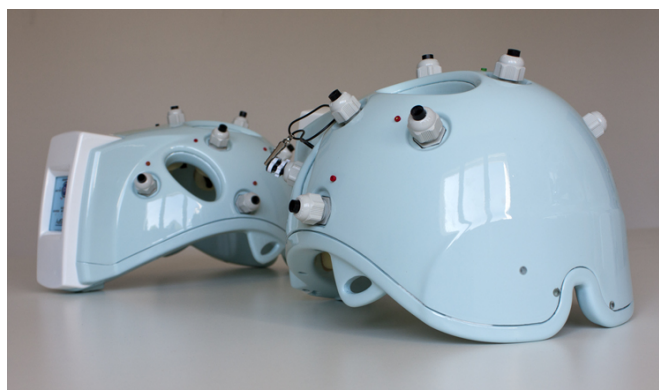


Figura 5.1.1: Casco utilizzato con sistema di stimolazione luminosa intermittente integrato, e pc per la visualizzazione.

Il casco è stato appositamente progettato per l'erogazione della terapia della SLI in contemporanea ad una registrazione EEG nei 10 canali presenti. L'elettroencefalografo WSPY comunica tramite il software System Plus Evolution tramite protocollo Bluetooth, tale caratteristica permette una più semplice registrazione escludendo l'uso dei cavi. Il casco permette una localizzazione definita dei canali avendo lo spazio per gli elettrodi esattamente sopra al sito preciso della registrazione, evita dunque spostamenti accidentali e permette una compattezza di strumentazione.

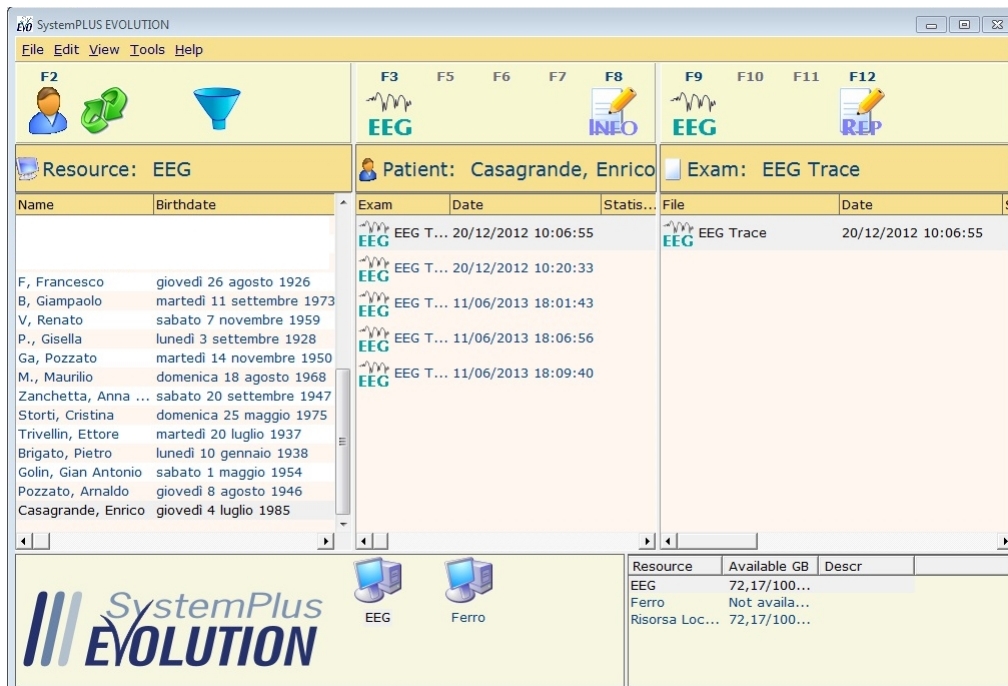


Figura 5.1.2: Schermata principale del software SystemPlus Evolution utilizzato.

5.1.3 Procedura di acquisizione degli EEG

La procedura di acquisizione dei tracciati si è basata sull'utilizzo del casco, per la registrazione dell'EEG e l'erogazione della SLI, vari accessori come gli elettrodi con punte d'argento e liquidi conduttivi. Il casco consiste in un guscio di plastica su cui sono posizionati 10 fori per l'inserimento degli elettrodi. Esso ospita due canali frontali (Fp1, Fp2), due temporali (T3 e T4), due centrali (C3, C4) e due canali occipitali (O1 e O2), elettrodo di terra (\perp) ed elettrodo di riferimento (G2) come mostrato nella figura 5.1.3.

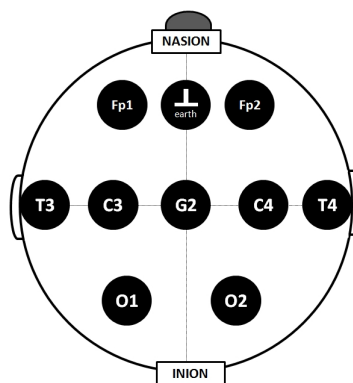


Figura 5.1.3: Montaggio elettrodi nel casco Micromed

Gli elettrodi utilizzati consistono in bastoncini di spugna assorbente imbevute di liquido conduttivo in cui vengono inserite delle punte d'argento collegate poi alla strumentazione di acquisizione. Durante

la preparazione per l'acquisizione e prima dell'inserimento degli elettrodi, la testa del paziente viene cosparsa di liquido conduttivo nella zona corrispondente al contatto con l'elettrodo al fine di diminuire la resistenza della pelle sullo scalpo e facilitare l'acquisizione. Le impedenze infatti sono state mantenute al di sotto di $20\text{ k}\Omega$, controllandone l'entità attraverso il programma SystemPlus Evolution ed aggiungendo liquido conduttivo per mantenerle accettabili.

I pazienti sono stati fatti sedere in modo che potessero essere il più possibile comodi, ad alcuni è stato fornito un cuscinetto su cui appoggiare la schiena, e fatti rimanere in silenzio con gli occhi chiusi durante tutta la registrazione, sia stimolata che non.

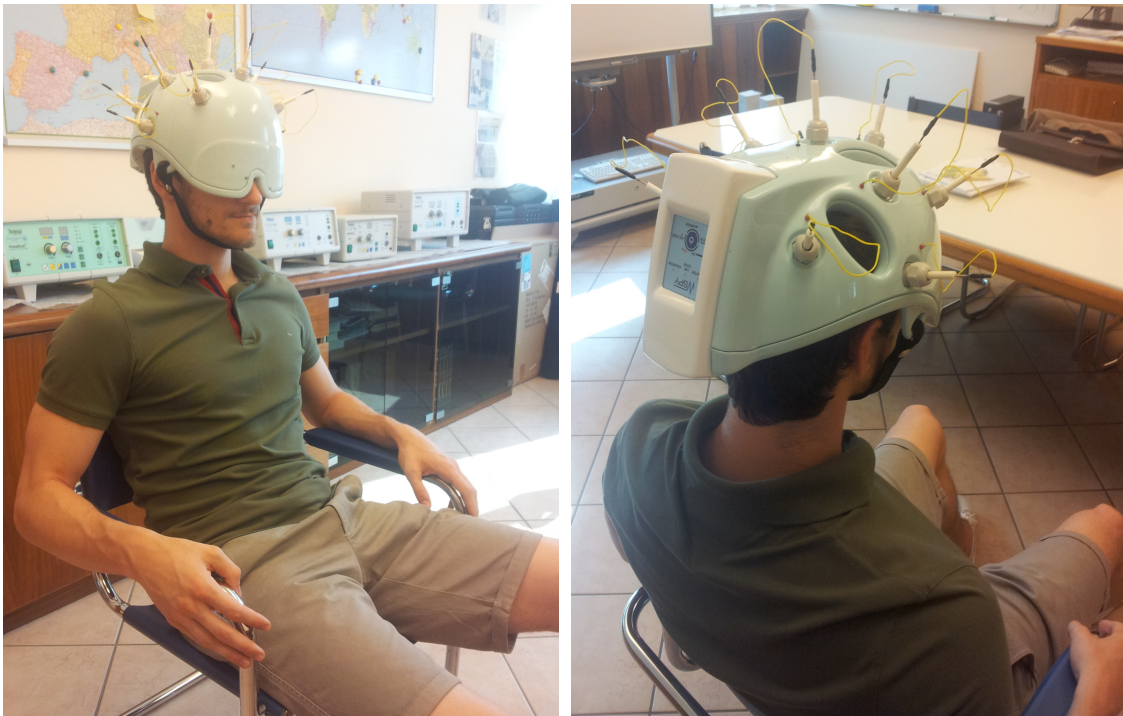


Figura 5.1.4: *Soggetto durante una registrazione.*

5.2 Pre-processing dei dati

Per ottenere dei dati da cui estrarre le informazioni di cui necessitavamo, è stato necessario effettuare una pulizia iniziale dei dati rilevati dal programma System Plus Evolution. La schermata iniziale del programma da noi utilizzato mostra il segnale EEG in modo calibrato e adattato allo schermo in modo da poter visualizzare contemporaneamente e in 'real time' tutti i cambiamenti dello stesso.

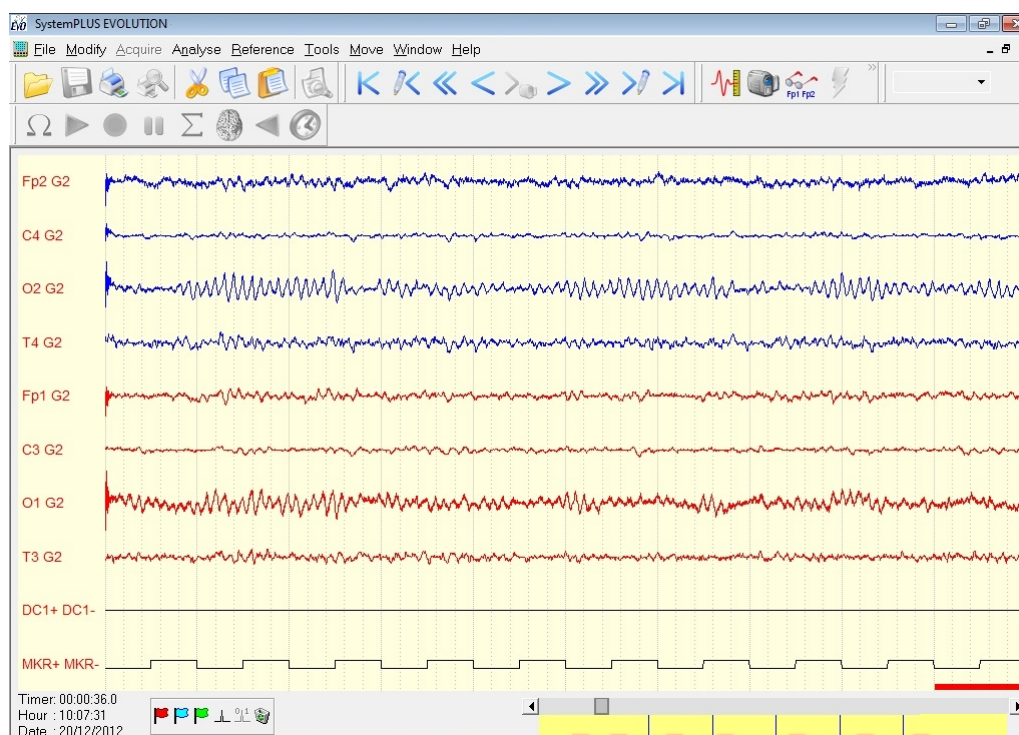


Figura 5.2.1: Schermata di visualizzazione di un EEG con programma System Plus Evolution

5.2.1 Scelta del canale O2

Come è stato sottolineato nel paragrafo dedicato alla localizzazione della banda alfa del secondo Capitolo, risulta evidente che essa appare in modo maggiormente definito nei canali Occipitali. In particolare è stato stabilito che essa si mostra preferibilmente nell'emisfero destro. Come è possibile vedere dalla schermata del programma SystemPlus Evolution che visualizza una registrazione standard, nel canale O2, ovvero l'occipitale destro, l'onda alfa è distinguibile anche a occhio nudo. Per questo abbiamo preso in considerazione solamente il canale O2 nelle nostre analisi per concentrarci sulla banda di frequenza di nostro interesse.

5.2.2 Filtraggio

Dopo l'estrazione dei dati necessari dal programma è stato applicato un filtro passabanda IIR (Infinite Impulse Response) normalizzato, rappresentato in ampiezza e fase nelle immagini sottostanti. Le specifiche del filtro sono:

- Ordine di numeratore e denominatore: 8.
- Prima frequenza stop-band: 5 Hz.
- Seconda frequenza pass-band: 8 Hz.
- Seconda frequenza pass-band: 13 Hz.
- Prima frequenza stop-band: 16 Hz.

- Fattore di densità: 20.

Il filtro taglia le frequenze che cadono al di fuori della banda alfa che a noi interessa, ciò ci ha permesso di visualizzare ed enfatizzare le frequenze dagli 8 e 13 Hz, grazie alla banda di stop per frequenze minori di 5 Hz e maggiori di 16 Hz.

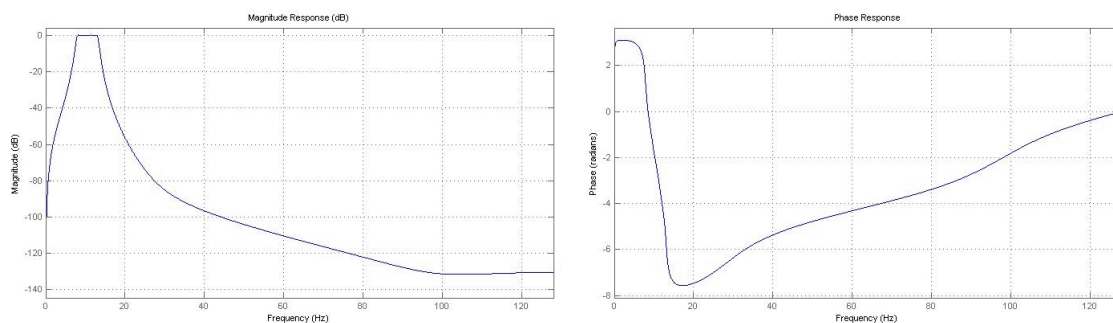


Figura 5.2.2: *Filtro IIR passabanda utilizzato*

Successivamente all'applicazione del filtro sul segnale ricevuto si è proceduto a renderlo un segnale a media nulla, per facilitare il nostro lavoro nel riconoscimento dei picchi, come verrà spiegato in seguito nella descrizione del metodo.

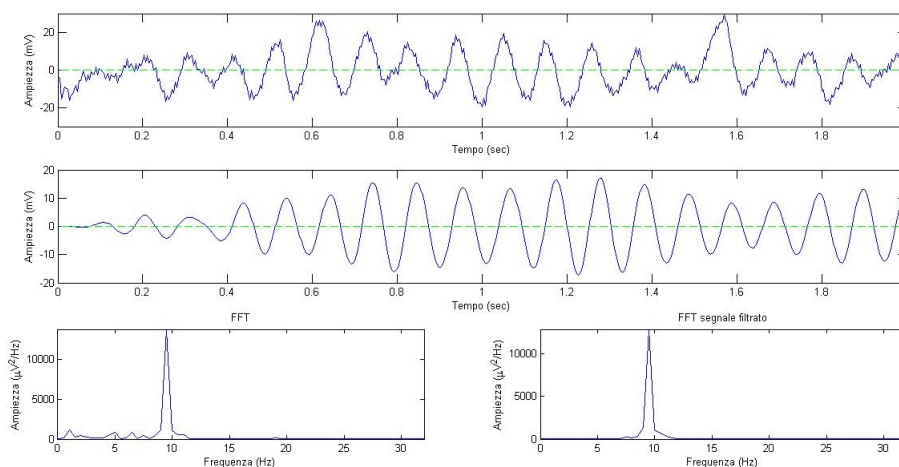


Figura 5.2.3: *Effetto del filtro nel segnale e FT del segnale prima e dopo il filtraggio.*

Come si può notare il filtro permette di eliminare il rumore ad alte frequenze nel segnale, semplificandolo e riassumendolo nelle frequenze di nostro interesse, ovvero tra 8 e 13 Hz. La FT risulta dunque più pulita e concentrata nella regione di frequenze appartenenti alla banda alfa.

5.3 Descrizione ed applicazione del metodo

Osservando i tracciati ci è giunta all'occhio la particolarità che i picchi potessero descrivere in toto i cambiamenti di voltaggio dei neuroni corticali, dunque le oscillazioni delle differenze di potenziale registrate dagli elettrodi utilizzati per eseguire un EEG. Se la distanza tra i picchi rimane costante significa che le oscillazioni avvengono ad una frequenza costante, e se tale frequenza è uguale a quella erogata dalla Stimolazione Luminosa Intermittente nel paziente, ciò significa che i neuroni oscillano in modo sincronizzato alla SLI. Questo concetto ci permette di bypassare altre interferenze come ritardi del segnale registrato e sincronizzazioni errate perché con fase di grado diverso.

Un problema nel riconoscimento di un'effettiva sincronizzazione è quello della *zero-lag synchronization*, è necessario infatti che due segnali siano esattamente sincronizzati perché vengano riconosciuti come tali. Dunque le fasi dei due segnali devono essere assolutamente identiche, o al più differire di 360° . Una conseguenza di tale tipo di sincronizzazione che verrebbe catalogata come errata da un programma automatico di riconoscimento, potrebbe essere il ritardo del passaggio dell'impulso luminoso, ad esempio, dalla retina a tutti i vari percorsi neurali fino ad arrivare alla corteccia. Questo ritardo può essere anche provocato dalla strumentazione, dal passaggio del segnale dall'EEG all'elaboratore di segnali.

Un altro motivo perché si è cercato di produrre un sistema di riconoscimento di picchi consecutivi, e "accantonare" l'uso della notissima e pluriapplicata Funzione di Fourier, è stato quello di voler produrre una stima non mediata di questo susseguirsi di picchi e gole, ma di determinarne il peso secondo la quantità di picchi successivi in un dato tracciato. La banda alfa infatti non appare in modo visibile in tutti gli stadi da noi osservati: in alcuni pazienti era pressoché continua, mentre in alcuni appariva stabile a tratti.

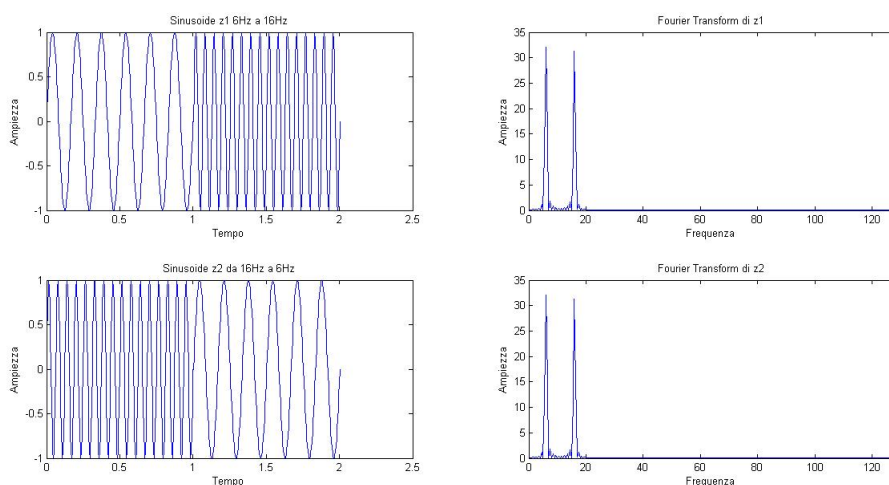


Figura 5.3.1: *FT di due segnali sintetici a frequenze diverse.*

Un andamento di questo tipo non era dunque classificabile con una normale Trasformata di Fourier (FT), infatti esso, anche se applicato in finestre di pochi secondi, determina una media delle frequenze rientranti nell'intervallo, e ne 'spalma' le ampiezze nel grafico da noi noto. Se infatti applichiamo la FT ad un segnale sintetico formato da due sinusoidi ad ampiezza diversa, in tempi diversi, essa risulta essere identica per un segnale formato dai due sinusoidi precedenti invertiti. Ciò sottolinea la grande limitazione propria della FT, ovvero la scarsa risoluzione temporale.

Esistono metodi che utilizzano la FT in modi diversi, come la Fast Fourier Transform (FFT) e la Trasformata Wavelet (WT), applicandola in intervalli di tempo più brevi per ovviare al problema della risoluzione temporale, e calibrata in forma, ovvero con un fattore correttivo che si modifica a seconda del segnale da trasformare. In prima battuta abbiamo infatti intrapreso la strada dell'applicazione della WT ai nostri tracciati e ad altri metodi per riconoscere la fase del segnale e la sua corrispondenza con l'impulso come ad esempio la Trasformata di Hilbert. Tali metodi comunque non sono risultati apparentemente per noi indicativi ed adatti ad una visualizzazione istantanea, veloce e soprattutto di semplice interpretazione come il nostro metodo.

Si sottolinea tuttavia che tale metodo è stato da noi applicato ai vari tracciati registrati e, di volta in volta, modificato per soddisfare le specifiche richieste dal neurologo e per la sua più semplice interpretazione e affidabilità. Nonostante ciò è necessario ricordare che esso è ancora in fase di rifinitura per una sua più completa implementazione su di un pacchetto software futuro. Necessita infatti di prove ulteriori, di un database di tracciati più completo e di una sua specializzazione per tipologie di tracciati differenti a seconda della patologia dei soggetti analizzati.

Proseguiamo dunque nella descrizione dettagliata di come esso funziona e mostriamo il *training* eseguito per la sua prima rifinitura.

5.3.1 Funzione *wavegap*

Il metodo da noi creato consiste nell'osservazione degli intervalli di campioni presenti tra due picchi consecutivi del tracciato EEG, che ovviamente dipendono dalla frequenza di campionamento (F_c) utilizzata nell'acquisizione del segnale.

Il programma riconosce gli *zero-crossing* (attraversamenti dello zero), essendo l'EEG un segnale a media nulla. Gli attraversamenti valutati sono stati quelli positivi, ovvero quelli che da un voltaggio negativo passavano a positivo, e da positivo passavano poi a negativo, al fine di fornire un algoritmo che risultasse leggero abbastanza per un programma di analisi che tratta segnali EEG, formati da centinaia di migliaia di campioni. Tale scelta ha consentito di valutare metà del segnale ed avere una descrizione comune adatta alla sua classificazione. A partire da questo primo intervallo considerato si ricerca il valore maggiore tra i campioni, ovvero il picco, e si avanza nel tracciato ricercando un nuovo intervallo positivo (passaggio dello zero da negativo a positivo e poi da positivo a negativo) ed un nuovo picco. La distanza misurata in campioni tra i picchi successivi è chiamata *wavegap*, ovvero l'intervallo tra i due picchi consecutivi.

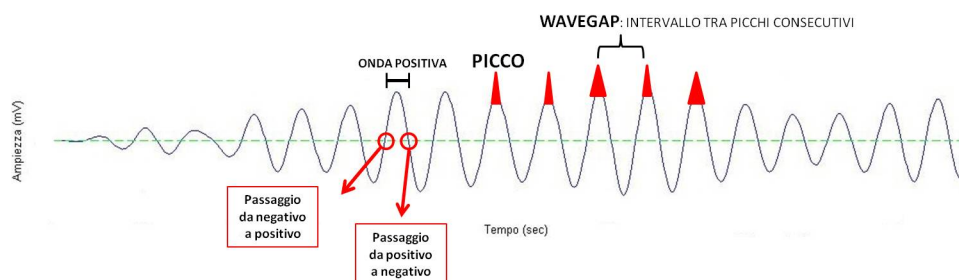


Figura 5.3.2: Il metodo 'wavegap'

L'entità dell'intervallo, ovvero del *wavegap*, è comunque proporzionale alla frequenza di campionamento (F_c) con cui è stato acquisito il segnale. Se ad esempio abbiamo una F_c di 256 Hz, dunque 256 campioni al secondo, una frequenza IAF di un tracciato EEG di 10 Hz è determinato da intervalli consecutivi con *wavegap* pari a 25 o 26 campioni.

Dopo aver quindi calcolato gli intervalli tra picchi, è possibile determinare se essi appartengono o meno ad una specifica frequenza per verificare che più intervalli consecutivi siano proporzionali.

Dato che le frequenze di campionamento da noi usate per le registrazione degli EEG sono state pari a 256 Hz e 1024 Hz, abbiamo proceduto perciò a creare delle “mappe” delle frequenze corrispondenti a intervalli wavegap di campioni.

Per F_c pari a 256 Hz:

- 8 Hz = da 30 a 32 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 9 Hz = da 27 a 29 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 10 Hz = da 25 a 26 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 11 Hz = da 23 a 24 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 12 Hz = da 21 a 22 campioni nell'intervallo *wavegap*.

Per F_c pari a 1024:

- 8 Hz = da 113 a 127 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 9 Hz = da 102 a 112 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 10 Hz = da 95 a 101 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 11 Hz = da 85 a 94 campioni nell'intervallo *wavegap*;
- 12 Hz = da 75 a 84 campioni nell'intervallo *wavegap*.

Se un intervallo dunque appartiene ad una data frequenza secondo la mappa appena stabilita, la funzione *wavegap* sale in modo proporzionale al numero di intervalli consecutivi uguali, moltiplicandosi per un fattore amplificatore pari a 10. Non appena si trova un intervallo diverso da quelli catalogati precedentemente, la funzione scende di conseguenza. In questo modo l'altezza della funzione *wavegap* determina ogni volta quanti intervalli consecutivi sono uguali, dunque quanti picchi consecutivi distano l'un l'altro dello stesso numero di intervalli. Un esempio di come la funzione *wavegap* sale e scende in modo proporzionale agli intervalli è fornito dalla figura sottostante.



Figura 5.3.3: *Funzione wavegap*

Applicando dunque la funzione ad un tracciato EEG, precedentemente pulito dalle alte frequenze rumorose mediante un filtro, è possibile vedere quanti intervalli consecutivi tra picchi sono uguali, e osservare la frequenza a cui essi si agganciano. Nel caso di tracciati EEG a riposo la funzione *wavegap*

aiuta a capire verso quale frequenza principale la popolazione neurale tende ad oscillare, dunque mostra la IAF dell'individuo. Nel caso in cui l'EEG sia stato eseguito contemporaneamente ad una stimolazione luminosa intermittente, tale funzione aiuta a notare con maggior particolarità e precisione gli intervalli con cui il soggetto si aggancia da una certa frequenza e dunque il livello di sincronizzazione tra tracciato e impulso luminoso.

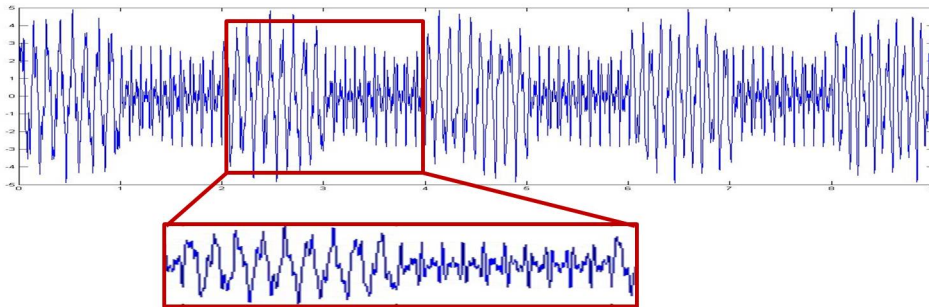


Figura 5.3.4: *Segnale sintetico di prova.*

Un modo per testare l'efficacia iniziale della nostra funzione è stato quello di applicarla ad un segnale sintetico a 9 step, composto da un sinusoide rumoroso diviso in 5 parti di frequenze crescenti da 8 Hz fino a 12 Hz, intervallato da 4 parti di rumore ad alte frequenze. Nello specifico:

- Sinusoide a frequenza proporzionale alla banda alfa a 8 Hz + rumore (sinusoide a frequenza proporzionale alla banda beta a 42 Hz e 23 Hz);
- Rumore a frequenza proporzionale alla banda beta (Sinusoide 21 Hz, 31 Hz, 41 Hz);
- Sinusoide a frequenza proporzionale alla banda alfa a 9 Hz + rumore (sinusoide a frequenza proporzionale alla banda beta a 22 Hz e 39 Hz);
- Rumore a frequenza proporzionale alla banda beta (sinusoide 21 Hz, 31 Hz, 41 Hz);
- Sinusoide a frequenza proporzionale alla banda alfa a 10 Hz + rumore (sinusoide a frequenza proporzionale alla banda beta a 19 Hz e 35 Hz);
- Rumore a frequenza proporzionale alla banda beta (sinusoide 21 Hz, 31 Hz, 41 Hz);
- Sinusoide a frequenza proporzionale alla banda alfa a 11 Hz + rumore (sinusoide a frequenza proporzionale alla banda beta a 18 Hz e 34 Hz);
- Rumore a frequenza proporzionale alla banda beta (sinusoide 21 Hz, 31 Hz, 41 Hz);
- Sinusoide a frequenza proporzionale alla banda alfa a 12 Hz + rumore (sinusoide a frequenza proporzionale alla banda beta a 17 Hz e 38 Hz).

Le frequenze del rumore sono state scelte in modo da non essere multiple le une delle altre.

I risultati della funzione wavegap applicata al segnale rappresentato precedentemente con F_c pari a 256 sono quelle rappresentate dalla figura in basso.

La prima delle due figure rappresenta con le barrette blu la densità degli intervalli tra picchi appartenenti alla specifica banda di frequenza di 8,9,10,11 o 12 Hz; mentre la seconda rappresenta esattamente l'andamento della funzione wavegap che cresce in corrispondenza di un'aumentata densità di intervalli consecutivi tra picchi uguali.

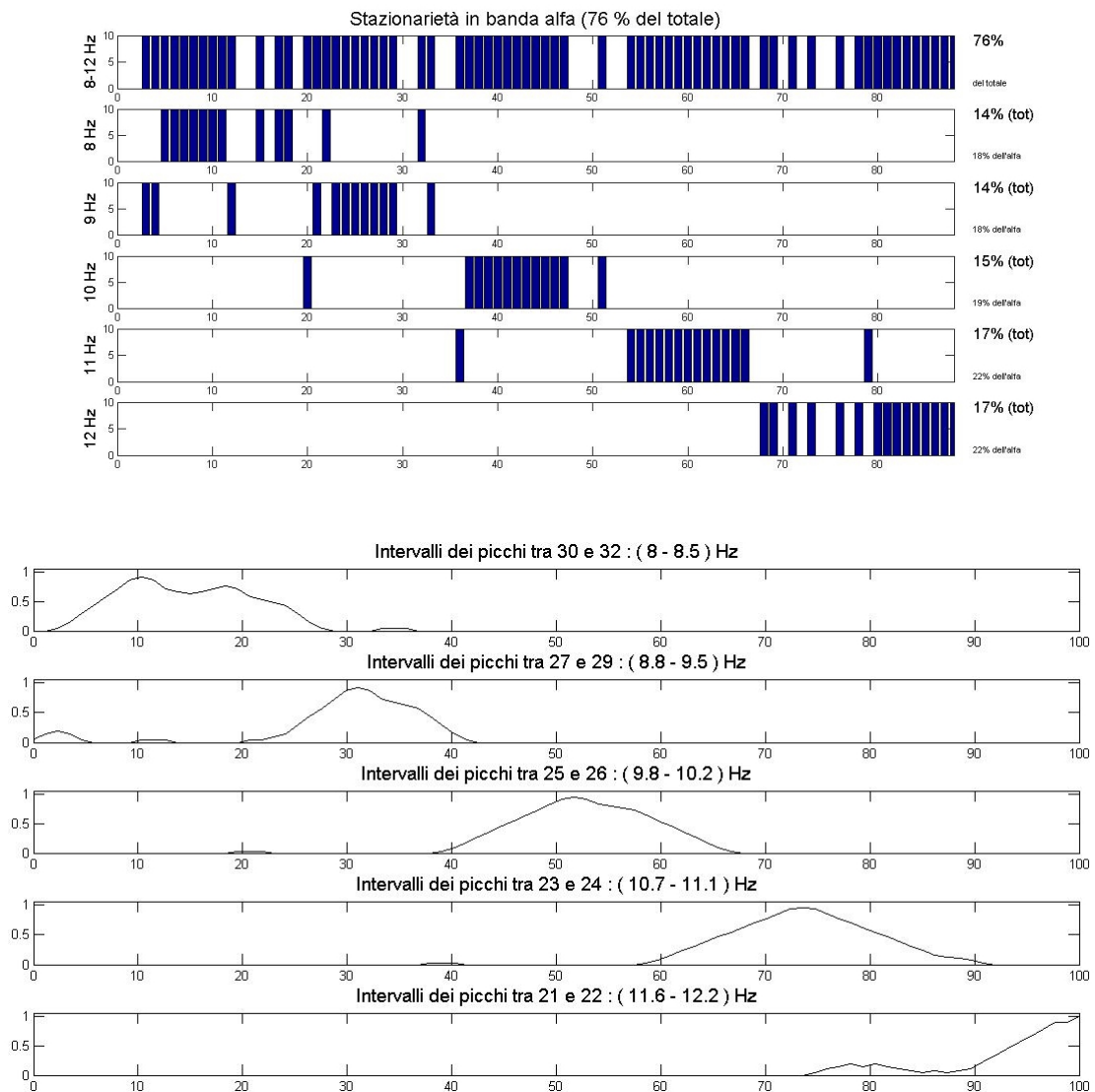


Figura 5.3.5: Applicazione della funzione wavegap al segnale sintetico nelle diverse bande di frequenza ($F_c=256$ Hz)

Come si vede la funzione wavegap appare crescere in corrispondenza dello step di frequenza che essa analizza. La seconda delle due immagini produce esattamente l'andamento che si intende di visualizzare in un software dedicato all'analisi di tracciati. In questo caso è stata normalizzata nell'intervallo $[0,1]$ per consentire una migliore comprensione del concetto.

Se aumentiamo la frequenza di campionamento, e dunque il numero di campioni in un secondo, è possibile notare che il metodo funziona in maniera migliore. Costruendo ad esempio il segnale precedente con F_c pari a 1024, la successiva applicazione della nostra funzione produce questo risultato:

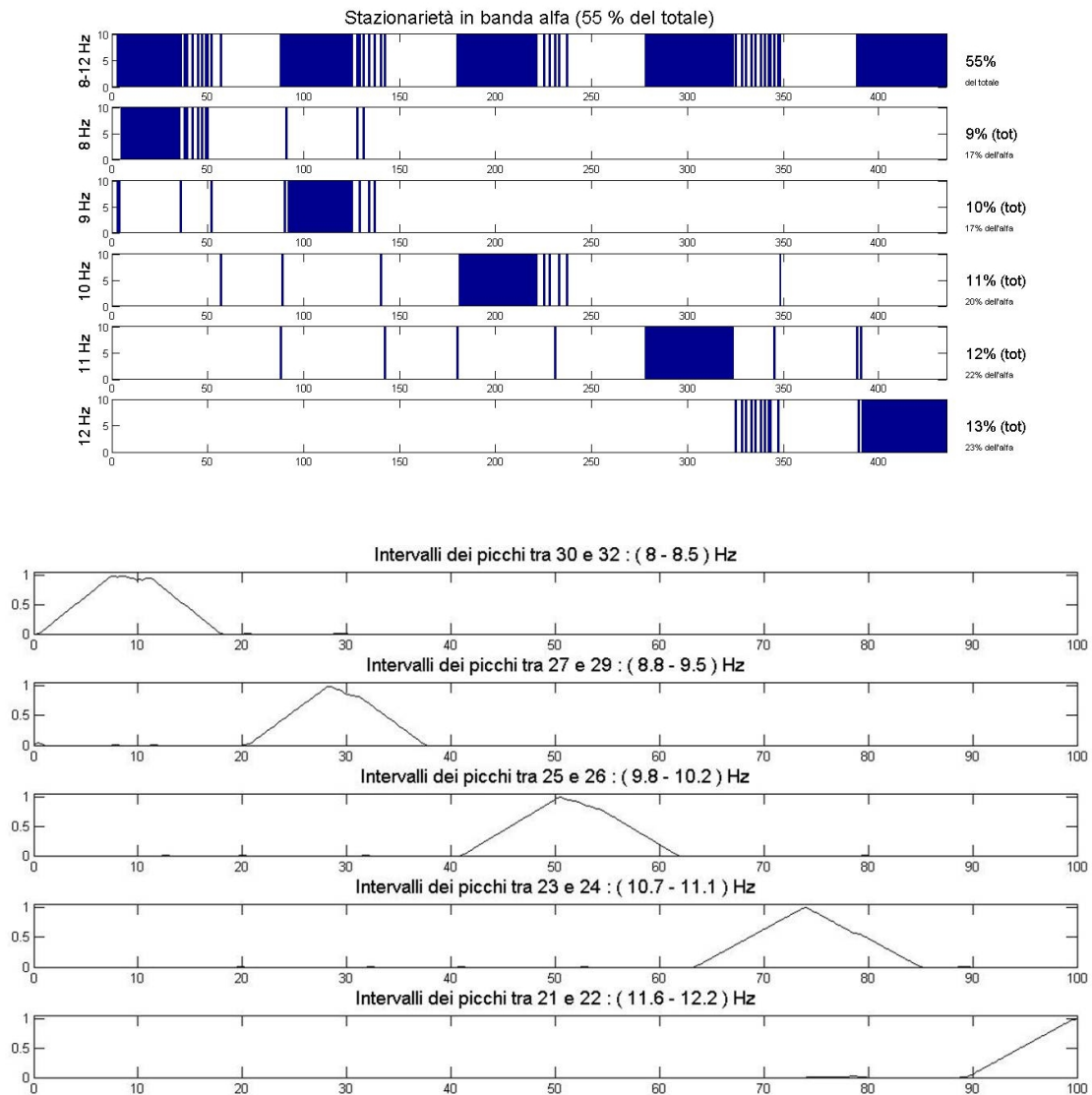


Figura 5.3.6: Applicazione della funzione wavegap al segnale sintetico nelle diverse bande di frequenza ($F_c=1024$ Hz)

Aumentando la frequenza di campionamento, infatti, gli step si distinguono più precisamente, proprio perchè aumenta la specificità della funzione wavegap nel tracciato in quanto essa riconosce in modo più dettagliato la posizione dei picchi e la relativa distanza tra di essi.

5.3.2 Funzione wavegap con ampiezza

Nella funzione wavegap può essere implementata l'informazione dell'ampiezza in microVolt del tracciato. Appare infatti significativo che i cambiamenti di ampiezza, in particolare l'aumento, influenzino il grado di sincronizzazione dell'onda EEG con uno stimolo esterno, rappresentata dalla SLI (Stimolazione Luminosa Intermittente). Durante la stimolazione con gli occhiali terapeutici, infatti, è stato notato che l'ampiezza

dell'onda alfa visibile nei tracciati di molti soggetti da noi analizzati risulta aumentare. Ciò appare ancora più evidente in presenza di soggetti ansiosi, con alfa basale di basso voltaggio, i quali, oltre a sincronizzarsi ad alcune frequenze che poi vedremo, aumentano la propria ampiezza di banda alfa proprio durante la stimolazione.

Per questo l'informazione dell'ampiezza è stata inserita nella funzione wavegap, modulando la pendenza in funzione di un aumento, diminuzione o invarianza della differenza di ampiezza tra due picchi consecutivi. Il valore della differenza tra l'ampiezza dei più picchi viene moltiplicato per il valore val della funzione wavegap che rappresenta il numero di picchi consecutivi, con n il numero di picchi della funzione:

$$val(n) = val(n - 1) \cdot 10 \cdot \exp^{DA(n)}.$$

Per tale formula DA è la differenza di ampiezza tra i picchi ed a seconda che esso sia maggiore minore o uguale a zero, determina un aumento, diminuzione e invarianza della pendenza.

5.4 Applicazioni del metodo

Il metodo da noi proposto non si pone come sostitutivo di una trasformata di Fourier, bensì uno strumento per una maggiore caratterizzazione della banda alfa nello specifico interesse di migliorare una terapia fornita dagli occhiali prodotti da Telea. In questo senso abbiamo valutato due possibili applicazioni dello stesso in campo di analisi dei tracciati elettroencefalografici: la caratterizzazione della frequenza alfa individuale, la cosiddetta IAF, e la scelta del range di frequenze adatte alla terapia attraverso la determinazione della migliore frequenza di sincronizzazione.

5.4.1 Caratterizzazione della IAF

Da quanto risulta dalla bibliografia esistente la frequenza individuale alfa è sempre stata decisa dall'osservazione della trasformata di Fourier di un intero tracciato del paziente. In tal caso la dinamicità del tracciato veniva eliminata e sostituita da una media della frequenza totale. Già applicando la FT in piccole finestre del tracciato è possibile vedere che tale frequenza non è stabile ma varia nel tempo della registrazione. In alcuni dei soggetti da noi analizzati tale variazione era pressochè minima, mentre in altri tracciati era assolutamente grande. Questo concetto è rappresentativo del modo in cui la banda alfa risulta essere dinamica nel tempo e associata a vari "stadi" psicologici che possono avvenire all'interno del cervello durante il tempo di una registrazione. Valutando dunque la frequenza media verso cui un soggetto tende a spostarsi e la sua deviazione standard rispetto ad essa, è possibile notare una risposta proporzionale in ampiezza o sincronizzazione alla stimolazione.

Viene mostrato di seguito come la funzione wavegap fornisce informazioni dettagliate sulla variabilità della IAF in un tracciato basale, dunque senza stimolazione.

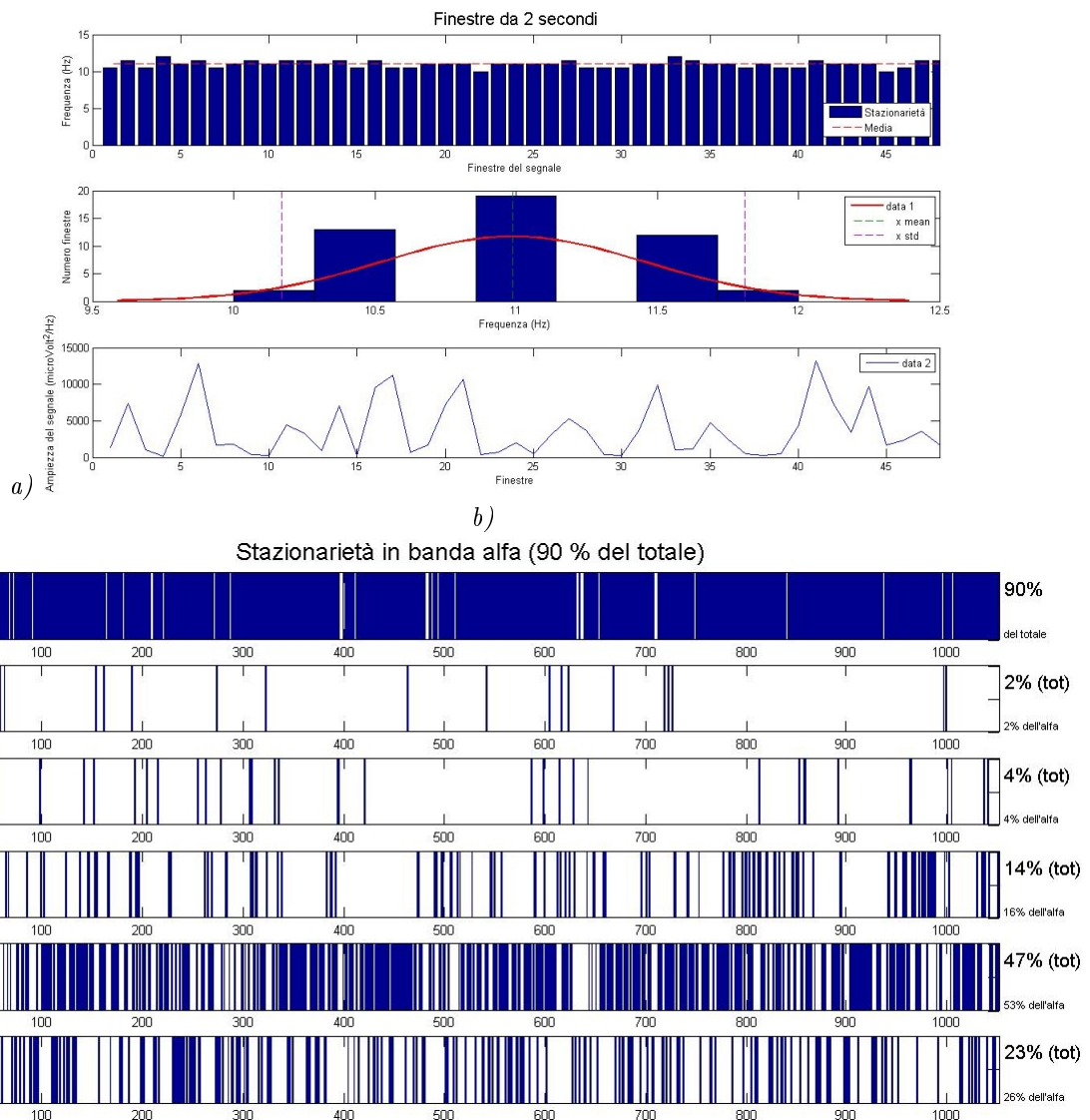


Figura 5.4.1: a) FT di un tracciato basale in finestre di 2 secondi, b) funzione wavegap applicata allo stesso tracciato

Come si può vedere entrambe le funzioni (FT e wavegap) forniscono l'indicazione dell'effettiva frequenza individuale che in questo caso è 11 Hz. Nella parte b) della figura la densità di barrette blu indica l'effettiva densità di intervalli tra picchi della determinata frequenza analizzata. In tale figura si può notare come il 47% degli intervalli appartengono alla frequenza di 11 Hz, mentre il 23 e il 14% si distribuisce tra le frequenze di 12 e 10 Hz. Nella parte centrale del tracciato la IAF è univocamente distribuita a 11 Hz mentre nella parte iniziale e finale risulta avere molti picchi a 12 Hz. In questo caso la nostra funzione fornisce un'indicazione sulla distribuzione temporale delle diverse frequenze basali del soggetto. Come sosteneva Klimesch la IAF è il punto di mezzo tra la banda alfa individuale superiore ed inferiore. In questo caso la banda superiore dell'individuo si pone a 12 Hz mentre quella inferiore è a 10 Hz. Il range di variabilità in questo caso è di un Hertz. A partire da queste considerazioni è possibile

caratterizzare a pieno la frequenza individuale e altre sue caratteristiche. La caratterizzazione della IAF attraverso la nostra funzione permette di notare in modo più immediato:

- la frequenza individuale IAF,
- il range di variabilità di tale frequenza,
- il numero massimo di intervalli consecutivi alla stessa frequenza (massimo della funzione wavegap).

5.4.2 Sincronizzazione effettiva con SLI

Un'applicazione di indubbia utilità è sicuramente quella dell'individuazione della sincronizzazione effettiva tra stimolazione luminosa e EEG. Tale misura è importante per calcolare come il soggetto si sincronizza alla stimolazione, in quale frequenza di stimolazione e per una durata minima o prolungata. La sincronizzazione calcolata tramite wavegap è invariante ad eventuali ritardi dovuti alla strumentazione e determina l'effettivo aggancio di fase tra il segnale caotico rappresentato dall'EEG e la forzante periodica rappresentata dalla SLI, come spiegato nel Capitolo precedente.

5.4.3 Misura dell'entropia

L'entropia è stata utilizzata in tutti i campi per avere una misura del disordine di un sistema. Essa misura la quantità di 'incertezza' o informazione presente nel segnale, e consiste essenzialmente in una probabilità pesata attraverso la funzione logaritmo: quanto più la probabilità è incerta, tanto più l'entropia tende ad uno, viceversa se la probabilità è meno incerta, l'entropia tende a zero. L'entropia di una variabile aleatoria, o del segnale X , è la media della autoinformazione $I(x_i)$ dei possibili valori della variabile stessa $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$, ovvero dei valori dei campioni.

$$H(X) = E[I(x_i)] = \sum_{i=1}^n I(x_i) \cdot P(x_i) = \sum_{i=1}^n P(x_i) \log_2 \frac{1}{P(x_i)}.$$

Come si può notare dalla formula, l'entropia può variare solamente tra 0 e 1: più si avvicina da uno, più la variabile aleatoria o il segnale sono incerti, o in disordine; più si avvicina a zero, quindi essi sono caratterizzati da meno disordine.

L'idea di partenza riguardo all'applicazione nel nostro caso consisteva nel fatto che durante una registrazione basale di EEG, fisiologico e a riposo, l'entropia sarebbe stata elevata, mentre registrando l'EEG con una stimolazione come la SLI che induce dunque una *sincronizzazione*, si sarebbe notato un maggiore ordine e dunque un'entropia minore.

Sono state fatte diverse prove direttamente sui nostri dati EEG, anche particolareggiando il concetto di entropia attraverso l'uso della *permutation entropy*, che associa ad ogni gruppo di campioni del segnale (nel nostro caso il tracciato) una permutazione per poi calcolarne la probabilità ed applicarne, infine, la definizione di entropia. I risultati in questo senso non sono stati però informativi e dunque abbiamo deciso di tralasciare questa sezione.

Tuttavia abbiamo notato che, applicando la definizione di entropia al nostro metodo ed utilizzando ogni gruppo di frequenze (e proporzionalmente di campioni) definito per questo, i risultati seguivano la nostra idea di fondo e dimostravano le nostre ipotesi. La funzione entropia è stata dunque applicata alla probabilità, in una determinata finestra del tracciato, che ogni campione appartenesse ad un certo gruppo di campioni, dunque alla stessa frequenza.

Abbiamo quindi provveduto a creare tali gruppi di campioni, che per una F_c di 256 Hz sono stati decisi essere 10, composti da due numeri di campioni e associati alla relativa frequenza, nel modo indicato nella figura seguente.

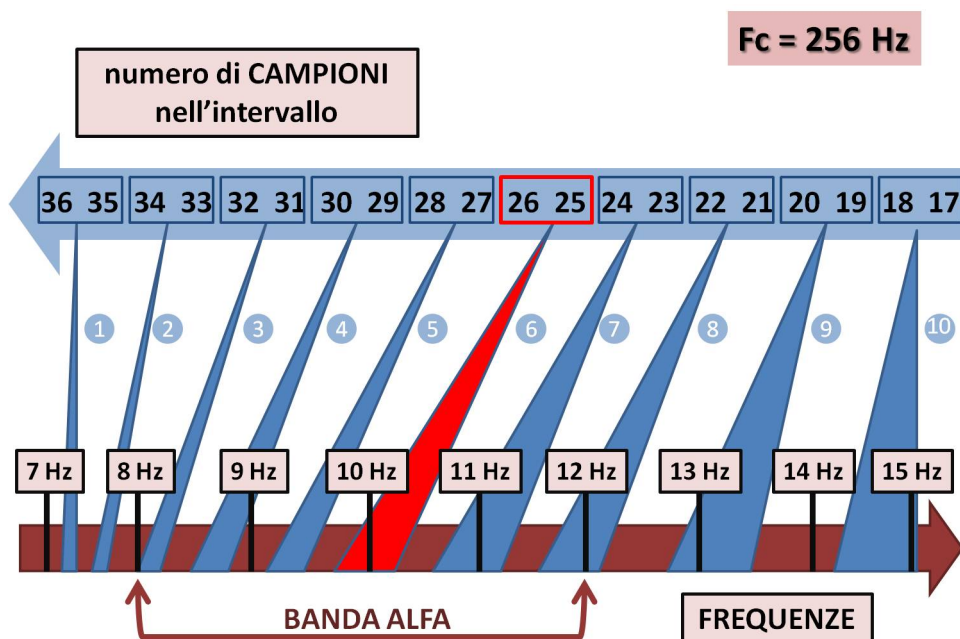


Figura 5.4.2: Gruppi di campioni per il calcolo della probabilità con $F_c=256 \text{ Hz}$.

Dopo aver calcolato la funzione degli intervalli associata alla wavegap, è stata misurata la probabilità che ogni intervallo appartenesse a tali gruppi e infine applicata la definizione di entropia ad essa.

Come sarà possibile notare dai risultati da noi ottenuti nel Capitolo successivo tale metodologia di applicazione dell'entropia risulta in questo senso un buon indicatore dell'ordine del tracciato, collegato alla sua sincronizzazione con la Stimolazione Luminosa Intermittente.

Capitolo 6

Risultati

In questo capitolo mostreremo i risultati da noi ottenuti in primis dall'osservazione semplice dei tracciati raccolti e dall'applicazione della trasformata di Fourier per carpirne le prime informazioni a noi utili. Successivamente verranno analizzati i tracciati in condizioni basali, ovvero non stimolati, per fornire notizie riguardo alla IAF e la sua caratterizzazione. Infine verranno presentati i risultati ottenuti applicando la wavegap ai tracciati stimolati con la SLI, in particolare per la sincronizzazione e l'applicazione dell'entropia e l'utilizzo dell'ampiezza nella funzione.

6.1 Risultati preliminari

I risultati ottenuti dall'analisi preliminare della banda alfa sono stati confermati dal prof. Ferro Milone in quanto da lui notati durante gli studi effettuati nel vicentino. L'utilizzo del software fornitoci dalla Micromed ci ha permesso di notare variazioni di frequenza e di visualizzare *real-time* i cambiamenti dinamici dei tracciati registrati.

Tali risultati sono i seguenti:

1. E' possibile, secondo i campioni da noi analizzati, che la frequenza basale, la cosiddetta IAF sia genetica come è stato suggerito dalla letteratura. Analizzando gruppi di padre-figlio in tracciati basali nella loro totalità, la frequenza individuale nella banda alfa è, in tutti i casi, uguale o molto simile tra padre e figlio:
 - Arnaldo e Luca, padre e figlio, possiedono entrambi una IAF tra 11 e 12 Hz;
 - Gianantonio e Alessandro, padre e figlio, possiedono entrambi una IAF di 10 Hz.
2. Durante la stimolazione la risposta del tracciato e dunque la sua sincronizzazione o aggancio di fase, risulta più evidente con l'uso di terapia con LED rosso. Tale colore infatti è stato utilizzato per le prime applicazioni in ambito terapeutico, come dice la letteratura, e ha mostrato caratteristiche aumentate nella risposta sia nel tracciato EEG sia nella sensazione espressa dal paziente.
3. I soggetti ansiosi, di cui avevamo un campione formato da due elementi, risultano avere una banda alfa di basso, o bassissimo, voltaggio. Durante la stimolazione il voltaggio visualizzato aumenta.
4. La frequenza IAF basale può essere abbastanza stabile oppure variare considerevolmente in tutto il range di frequenze della banda alfa. Tale effetto è stato notato principalmente in soggetti dai 50 anni in su.

5. Nei soggetti con demenza ($MMSE^1 < 20$) la frequenza basale appare stabile con una varianza di circa SD^2 pari a 0,2 Hz e si nota che in presenza di stimolazione non si sincronizza a nessuna delle frequenze del range della banda alfa.

6.2 Risultati dell'applicazione del metodo *wavegap* a tracciati basali

6.2.1 Caratterizzazione IAF

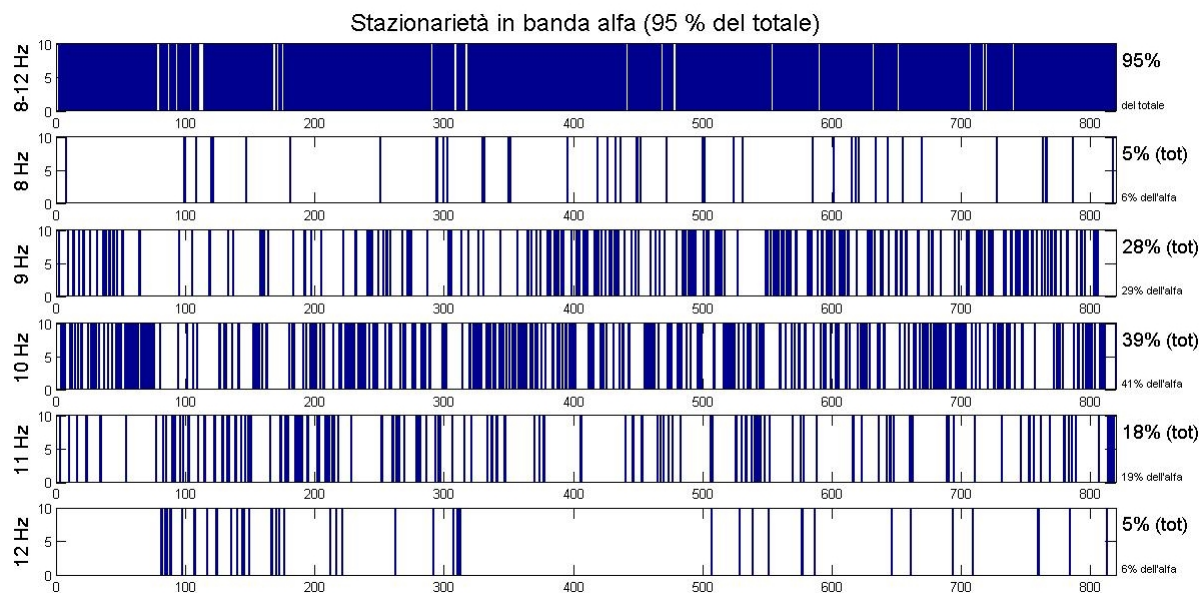
Abbiamo diviso in tre categorie i risultati da noi ottenuti dall'analisi fatta per la caratterizzazione della banda alfa individuale:

- IAF poco variabile: soggetti A e B,
- IAF molto variabile: soggetti C e D,
- IAF stabile: soggetto E.

Per ognuna delle tre categorie verrà mostrato un esempio dei risultati ottenuti.

6.2.1.1 IAF poco variabile

Ecco di seguito una caratterizzazione iniziale della densità degli intervalli appartenenti ad ogni gruppo di frequenza rilevata con il nostro metodo *wavegap*. Nella seconda delle due figure è presentata la FT in finestre da 2 secondi ciascuna, che mostra come essa sia, in questo caso, poco informativa.



¹MMSE = Mini Mental State Examination è un test utilizzato nella pratica clinica per la valutazione delle funzioni cognitive dei soggetti anziani. Per un punteggio tra 16 e 20 indica una compromissione lieve, tra 10 e 15 indica una compromissione moderata mentre per punteggi minori di 10 la compromissione risulta grave.

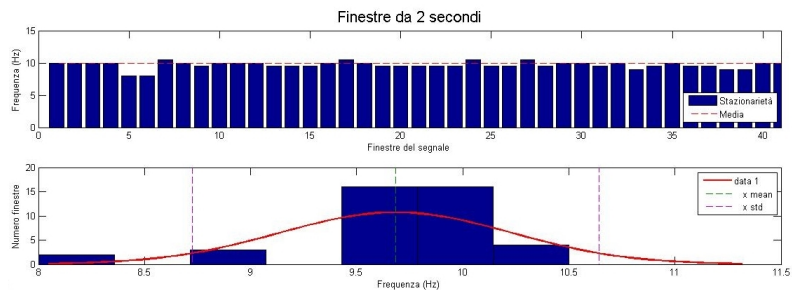


Figura 6.2.1: *Soggetto A con IAF poco variabile.*

Come si può notare la densità blu è concentrata nella banda a 9 e 10 Hz con una percentuale di 28 e 39 %. Tale distribuzione non comprende però tutto il range di frequenze esaminate bensì ci è una non trascurabile densità del 18 % anche in banda 11 Hz. E' possibile notare dallo schema della FFT che la media di questa registrazione è di circa 9,6 Hz, con deviazione standard pari a circa 0,94 Hz. In questo caso dunque la IAF risulta poco variabile tra due frequenze principali con picchi ripetuti anche a frequenza maggiore (11 Hz). E' possibile notare il numero effettivo di salite della funzione wavegap osservando la prossima figura, in cui vi sono più picchi consecutivi nella fascia di 10 Hz: il wavegap qui è pari a 18 intervalli consecutivi (per consentire una migliore visualizzazione infatti la funzione wavegap è moltiplicata di un fattore 10). I risultati nelle altre bande di frequenze son stati eliminati perchè non rilevanti in confronto alle due bande da 9 e 10 Hz.

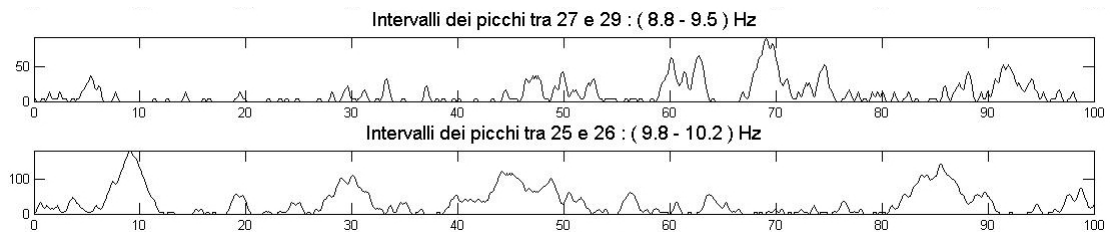


Figura 6.2.2: *Funzione wavegap di tracciato EEG del soggetto A con IAF poco variabile.*

Le informazioni principali del soggetto A riconosciute sono:

- IAF: 10 Hz, tendente a spostarsi verso 9 Hz (ipotizziamo sia di 9.5 Hz);
- Range di variabilità: circa 0,9 Hz con maggior tendenza al negativo;
- Massimo della funzione wavegap: 18.

Il secondo tracciato indicativo per la IAF poco variabile è il seguente:

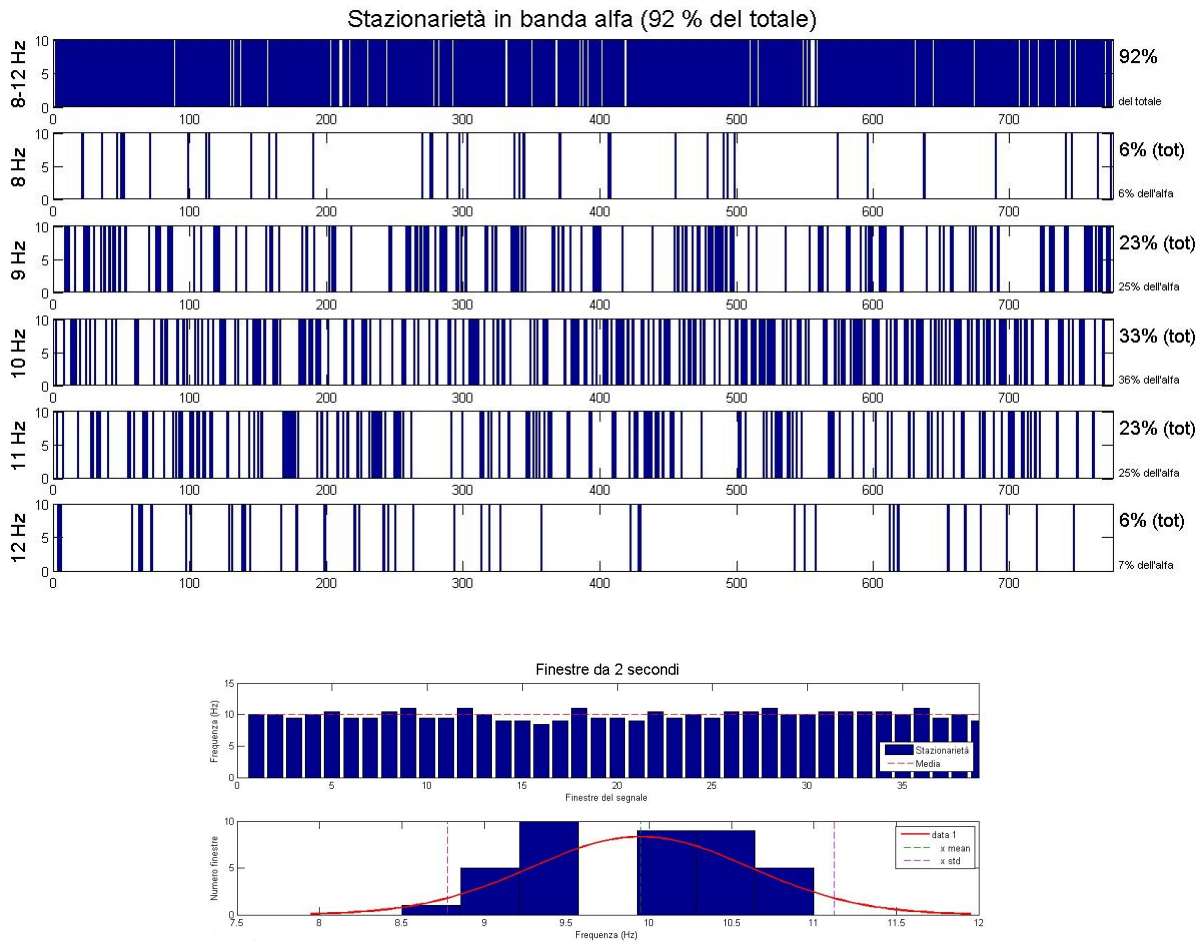


Figura 6.2.3: Secondo soggetto B con IAF poco variabile.

A differenza di quello soggetto precedente, l'EEG di questo soggetto poco variabile ha una frequenza distribuita in due gruppi: il primo che include la frequenza principale a 10 Hz con probabilità maggiore (33%), e il secondo formato da due frequenze ugualmente presenti nel tracciato in termini di densità (entrambi 23%). Ciò caratterizza una IAF variabile tra 9 e 10 Hz. La funzione wavegap ci aiuta, oltretutto, a capire come in tempi diversi la frequenza si sposti da una frequenza principale all'altra. Nel primo tratto infatti, la IAF è più spostata tra 10 e 11Hz, dunque è più alta, nel tratto centrale è spostata verso il basso mentre nel tratto finale è prevalentemente composta da intervalli a 10 Hz. La IAF qui è sicuramente a 10Hz e varia di circa un Hertz durante il tracciato.

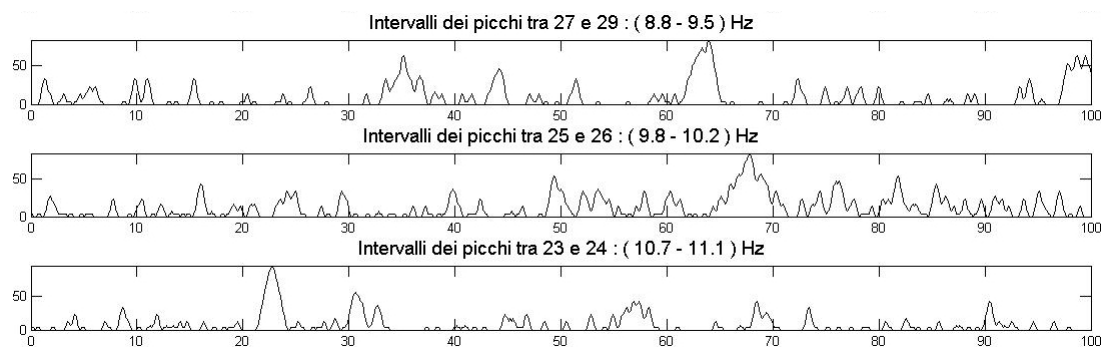


Figura 6.2.4: Funzione wavegap del primo tracciato EEG del soggetto B con IAF poco variabile

Dall'analisi tramite wavegap i picchi risultano distribuiti prevalentemente tra 9 e 10 Hz, soprattutto nella parte centrale e finale del tracciato. Qui infatti vi sono parecchi agganci in frequenza di almeno 5 intervalli di picchi consecutivi. Per la frequenza di 11 Hz i picchi consecutivi sono presenti soprattutto nella transizione tra parte iniziale e centrale del tracciato, per poi rimanere variabile tra 2 e 3 picchi consecutivi nel resto del tracciato.

Le informazioni principali del soggetto B riconosciute sono:

- IAF: 10 Hz, tendente a spostarsi spesso a 9 e 11 Hz;
- Range di variabilità: 1 Hz, tendenza alta a spostarsi in positivo e in negativo;
- Massimo della funzione wavegap: 9.

6.2.1.2 IAF molto variabile

Sono stati evidenziati tracciati basali molto variabili per due soggetti in particolare. In questo caso la funzione wavegap risulta indispensabile per notare tale caratteristica. Il primo soggetto C ha una distribuzione di picchi della totalità della banda alfa, risulta dunque completamente caotico.

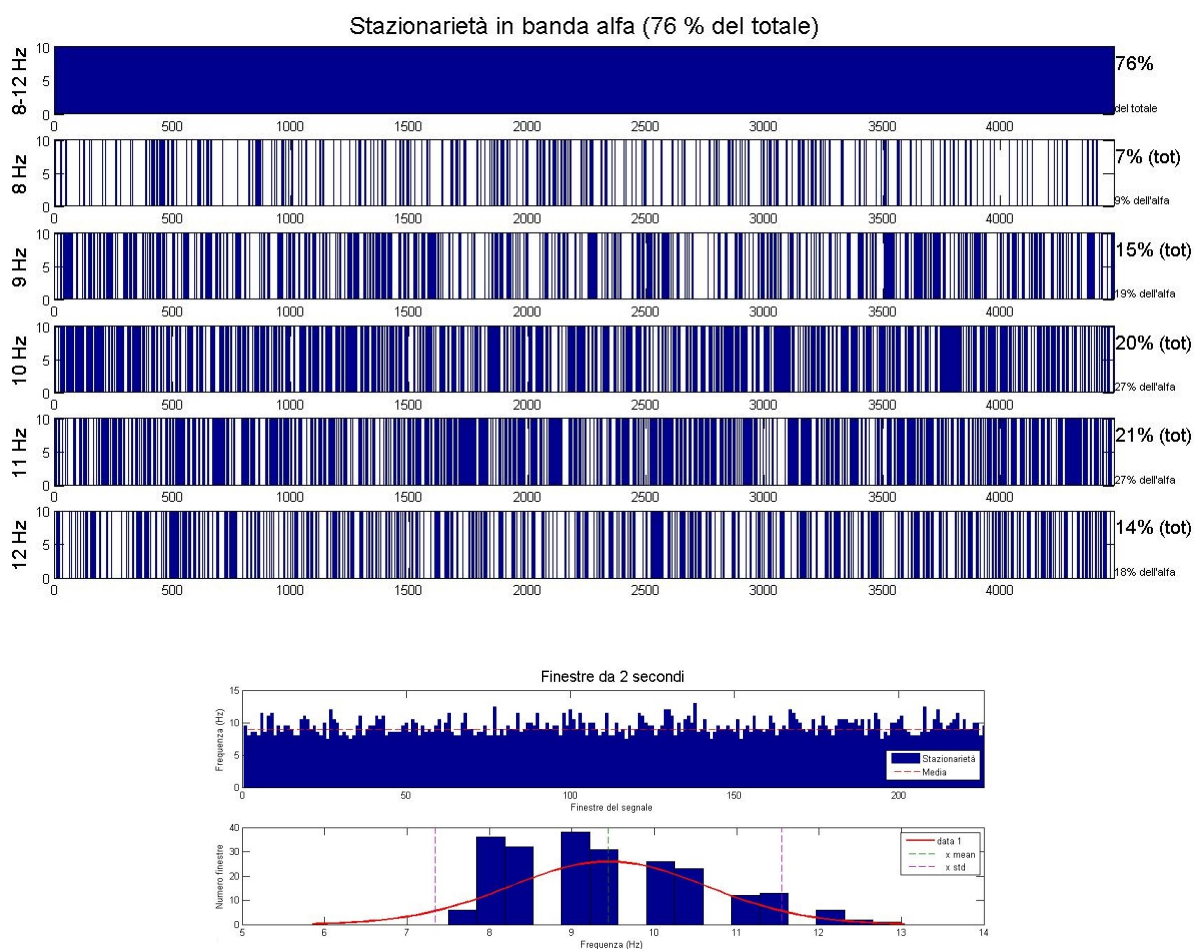


Figura 6.2.5: Primo soggetto C con IAF molto variabile.

Come si può notare tale soggetto presenta una distribuzione totale in tutto il range di frequenze della banda alfa. Ha una IAF non distinguibile in quanto le percentuali di maggior densità sono pressochè identiche (20%, 21%) a 10 e 11 Hz. La media del tracciato, calcolata con la FT, è di 9,5 Hz ed ha una deviazione standard di ben 2 Hz. La funzione wavegap sottolinea come la frequenza vari nel soggetto in un modo particolare che assomiglia ad un'onda che si ripete per 4 volte: la maggior densità di intervalli tra picchi consecutivi passa da 9, a 10, 11 ed infine 12 Hz, per poi tornare indietro da 11, 10 e 9 Hz.

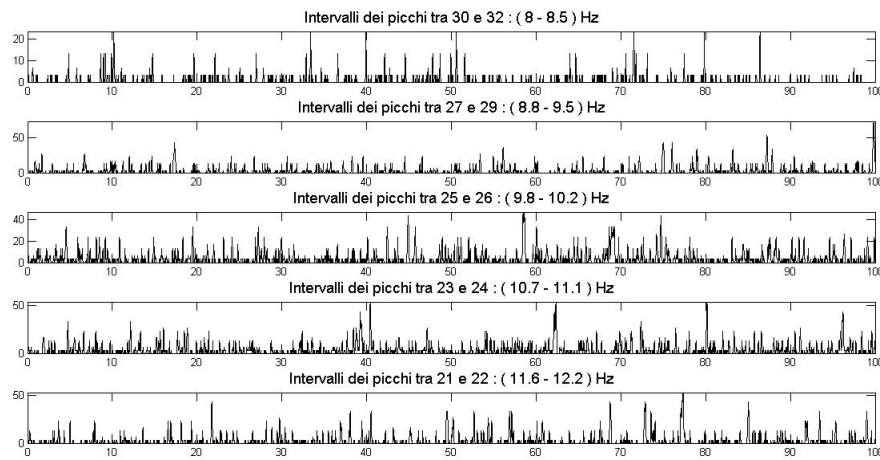


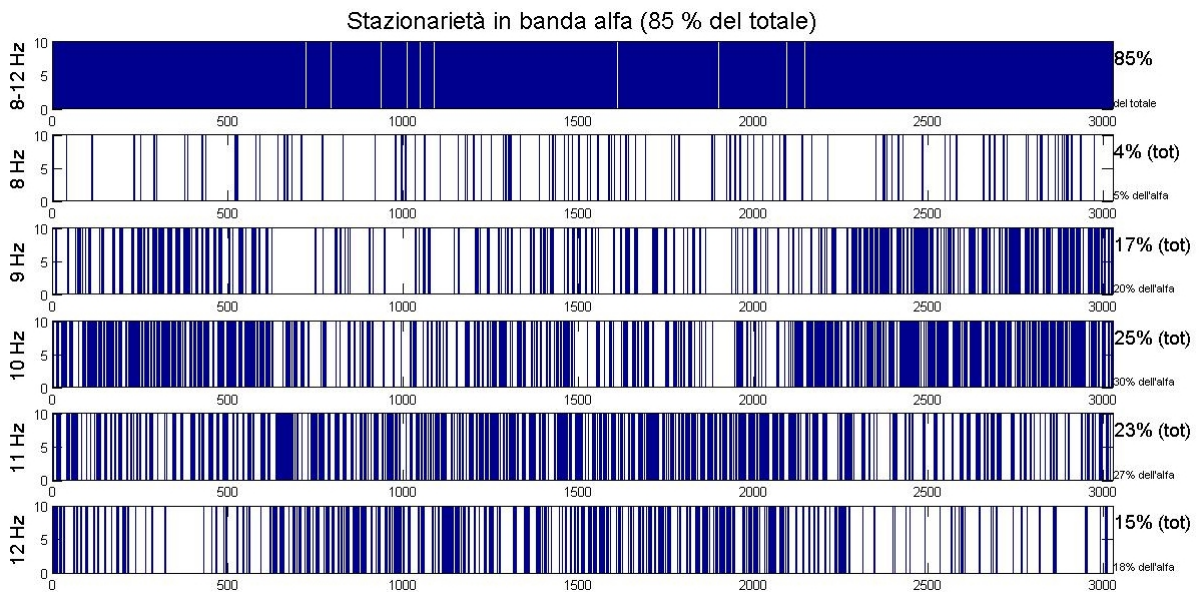
Figura 6.2.6: Funzione wavegap del primo tracciato EEG del soggetto C con IAF molto variabile

L'applicazione della funzione wavegap dimostra come l'aggancio tra picchi sia minimo, con picchi massimi di 5 intervalli non continuativi. L'andamento frastagliato della funzione si rispecchia in ogni banda di frequenza considerata. Ciò si allinea al grafico iniziale di densità di picchi nel determinare tale tracciato caotico e senza una IAF definita.

Le informazioni principali del soggetto C riconosciute sono:

- IAF: indefinita;
- Range di variabilità: 2 Hz, il massimo possibile entro la banda alfa;
- Massimo della funzione wavegap: 5.

Il secondo soggetto D da noi analizzato risulta avere una IAF visibilmente variabile nel tempo.



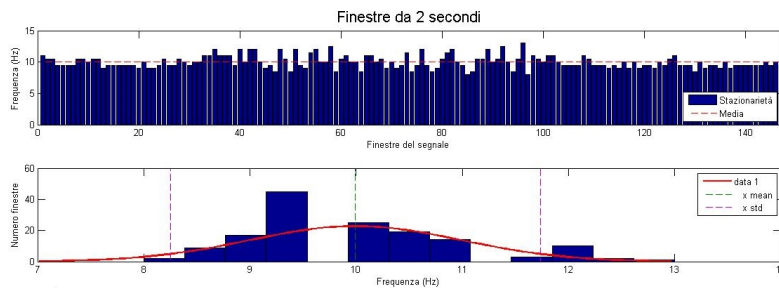


Figura 6.2.7: Secondo soggetto D con IAF molto variabile.

L’analisi del tracciato in questione mostra chiaramente che nella parte centrale della registrazione vi sia uno “spostamento” della IAF a frequenze superiori. In questo caso anche la FT denota una certa variabilità al centro del tracciato ma senza descriverne in modo chiaro l’entità dello spostamento. All’inizio e alla fine dell’EEG la frequenza IAF risulta essere compresa tra 10 Hz e 9 Hz, con una predominanza visibile per i 10 Hz, mentre al centro vi è una disposizione principale della frequenza tra 11 e 12 Hz.

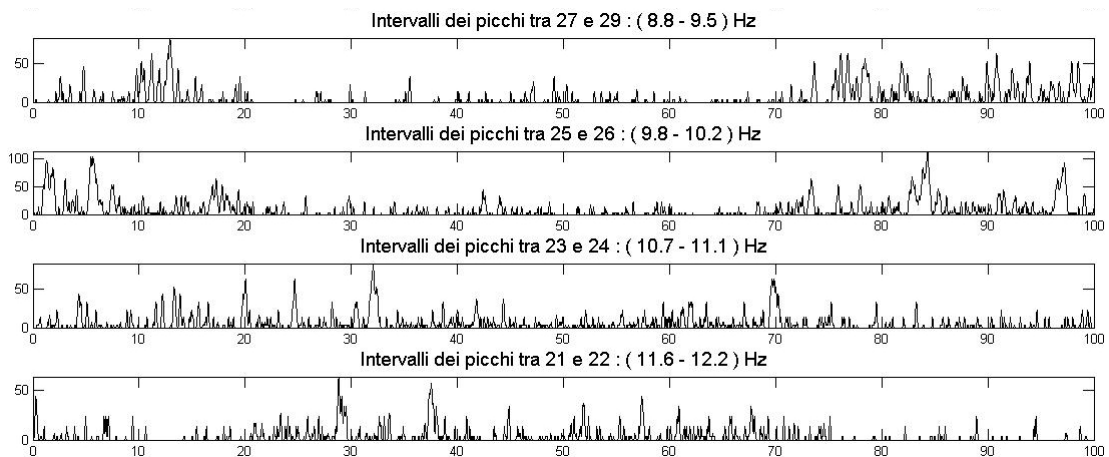


Figura 6.2.8: Funzione wavegap del secondo tracciato EEG con IAF molto variabile.

Lo schema fornito dalla nostra funzione wavegap mostra appunto l’alternarsi delle fasce da 2 Hz della banda alfa del soggetto intervistato. Gli picchi successivi con intervalli uguali arrivano anche a 10 ripetizioni solo nella banda di 10 Hz, per cui si ipotizza che sia essa la “vera” IAF del soggetto.

Le informazioni principali del soggetto D riconosciute sono:

- IAF: 10 Hz, variabile nel tempo;
- Range di variabilità: circa 2 Hz ma con maggior tendenza al positivo;
- Massimo della funzione wavegap: 11.

6.2.1.3 IAF stabile

La maggior parte dei tracciati di soggetti senza patologie e soprattutto con età minore di 35 anni ha mostrato comunque una IAF stabile. Un esempio di questo è mostrato dal seguente schema.

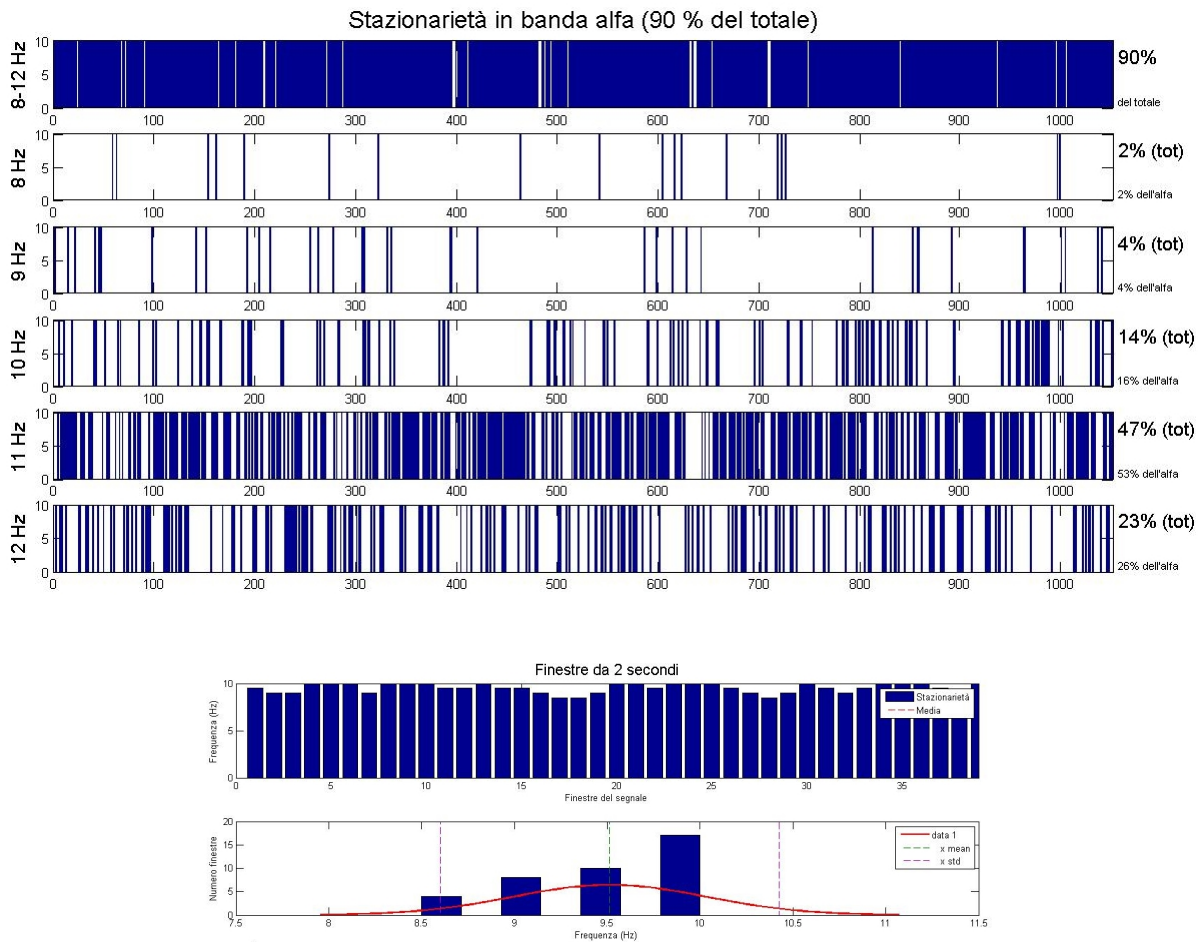


Figura 6.2.9: Il soggetto E con IAF stabile.

La stabilità di tale tracciato si denota dalla alta percentuale e densità nella banda proporzionale alla IAF, ovvero quella a 11 Hz, e con una minore aggancio in altre bande. Anche la funzione wavegap racconta come l'aggancio tra picchi consecutivi sia importante nelle due bande con maggiore densità (10 e 11 Hz) e ne enfatizza l'aggancio prolungato tra picchi ad intervalli consecutivi a 11 Hz proprio all'inizio del tracciato. Tale aggancio è importante perchè 'simula' la risposta ad una stimolazione, che in questo caso non è stata effettuata, e dunque dimostra che la IAF è stabile.

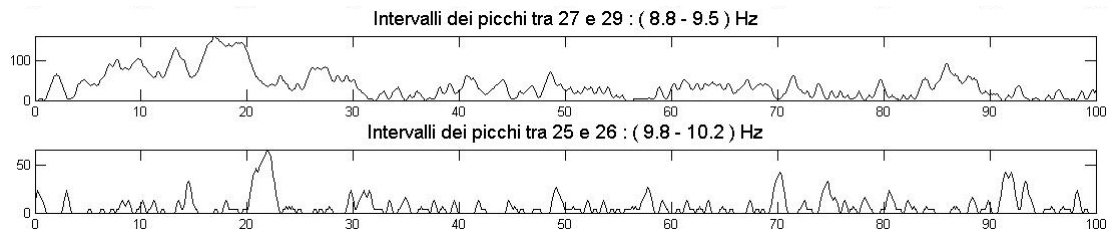


Figura 6.2.10: Funzione wavegap del tracciato EEG del soggetto E con IAF stabile.

Le informazioni principali del soggetto E riconosciute sono:

- IAF: 11 Hz;
- Range di variabilità: 0,9 Hz;
- Massimo della funzione wavegap: 16, con una media di 10 costante nella zona iniziale del tracciato.

6.3 Risultati dell'applicazione del metodo *wavegap* a tracciati stimolati

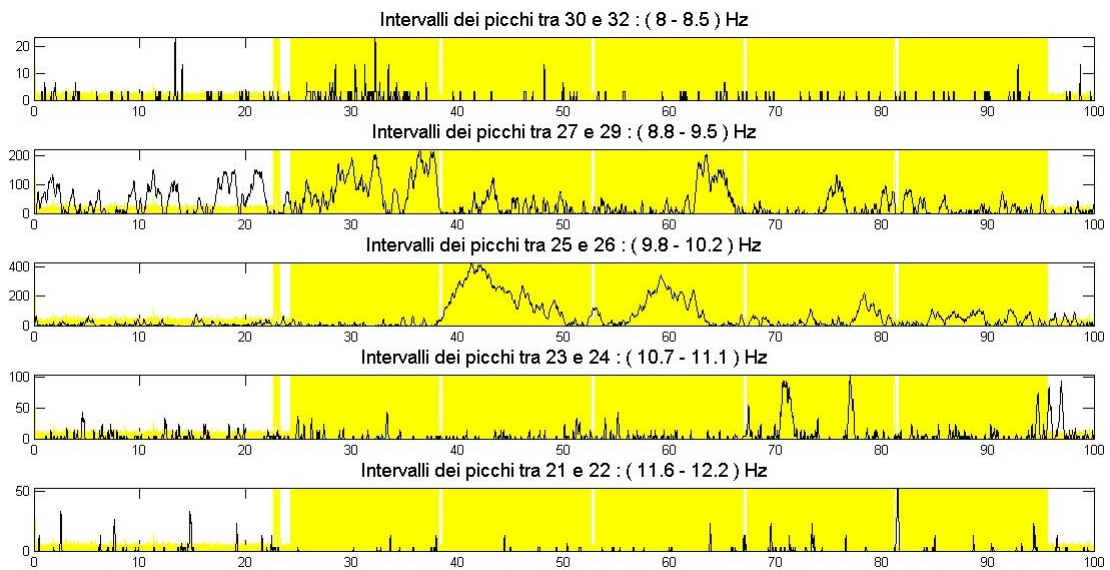
Mentre senza stimolazione gli intervalli sono più variabili cioè il cervello accelera e decelera in continuazione a seconda del significato che attribuisce all'input ovvero in relazione all'aspettativa (mi interessa/non mi interessa, aspetto un amico/oppure un nemico, sono ansioso/sono calmo, ecc.); durante la stimolazione prevale l'effetto di sincronizzazione e gli intervalli tendono a diventare tutti uguali. Tale effetto appare a tratti e di durata variabile da un individuo all'altro ed è stato provato dalle nostre analisi che vi è anche un collegamento con la frequenza basale: i soggetti, infatti, risultano agganciarsi e dunque sincronizzarsi con frequenze pari o vicine a quella basale. Durante la stimolazione a frequenze vicine alla IAF (circa 1 Hz di differenza) vi è l'effetto di trascinarsi della IAF, ovvero, secondo i nostri studi, il soggetto reagisce alla stimolazione sincronizzandosi alla frequenza erogata dalla terapia se e solo se essa è vicina a quella basale.

6.3.1 Sincronizzazione con SLI

In questa sezione mostreremo i risultati più promettenti per l'analisi della sincronizzazione tra il tracciato e la Stimolazione Luminosa Intermittente. Elencheremo infatti i soggetti con la loro IAF basale, partendo da quelli caratterizzati nella sezione precedente.

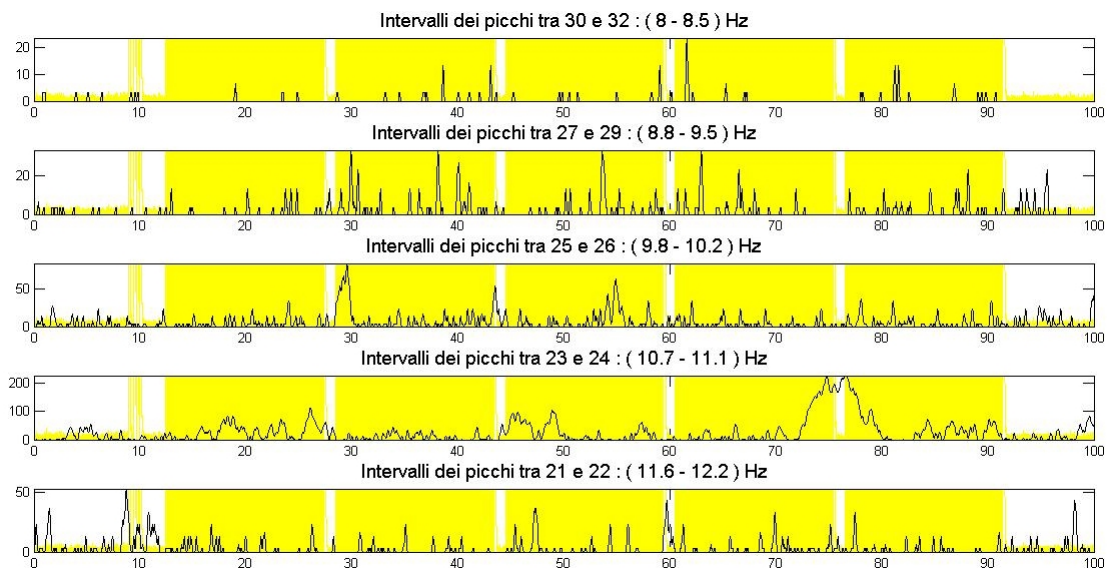
6.3.1.1 Soggetti caratterizzati nella IAF

A) Il soggetto ha risultava avere una IAF compresa tra 9 e 10 Hz (IAF poco variabile). La SLI applicata è composta da 5 step di: 9-10-10-11-11 Hz.



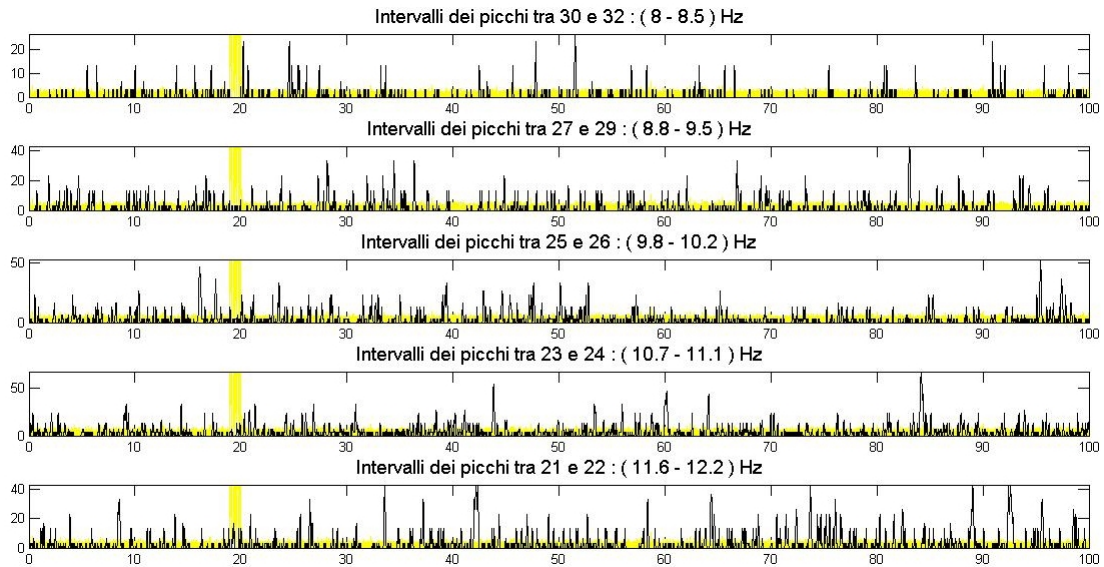
Commento: Il soggetto si sincronizza alla stimolazione di 9 Hz a tratti, la sincronizzazione con i 10 Hz è invece prolungata. Non si sincronizza visibilmente altrove, tranne un breve aggancio alla fine della seconda stimolazione a 10 Hz, con intervalli a 9 Hz. Dal tracciato basale iniziale notiamo un presenta maggiore di picchi a 9 Hz, diversamente dalla registrazione basale. Esso segue efficacemente la stimolazione nelle frequenze vicine alla propria basale.

B) Il soggetto ha risultava avere una IAF a 10 Hz tendente a 9 e 11 Hz (IAF poco variabile). La SLI applicata è composta da 5 step di: 9-10-10-11-11 Hz.



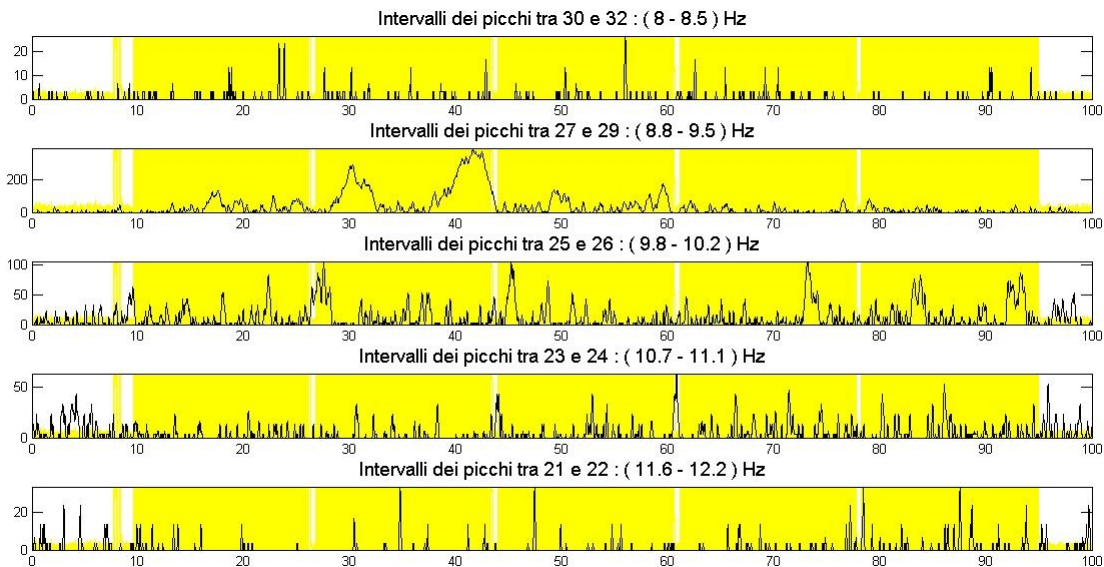
Commento: Il soggetto mostra una gran sincronizzazione nella fine del primo step a 11Hz e l'inizio del secondo. La tendenza in questo caso è che la IAF sia dai 10 agli 11 Hz.

- C) Il soggetto ha risultava avere una IAF indefinita (IAF molto variabile). La SLI applicata è composta da uno step² prolungato a 10 Hz.



Commento: Il soggetto non mostra una definita sincronizzazione in nessuna delle frequenze. In questo caso sarebbe utile stimolarlo in un range di frequenze più ampio.

- D) Il soggetto ha risultava avere una IAF a 10 Hz variabile nel tempo (IAF molto variabile). La SLI applicata è composta da 5 step di: 9-10-10-11-11 Hz.

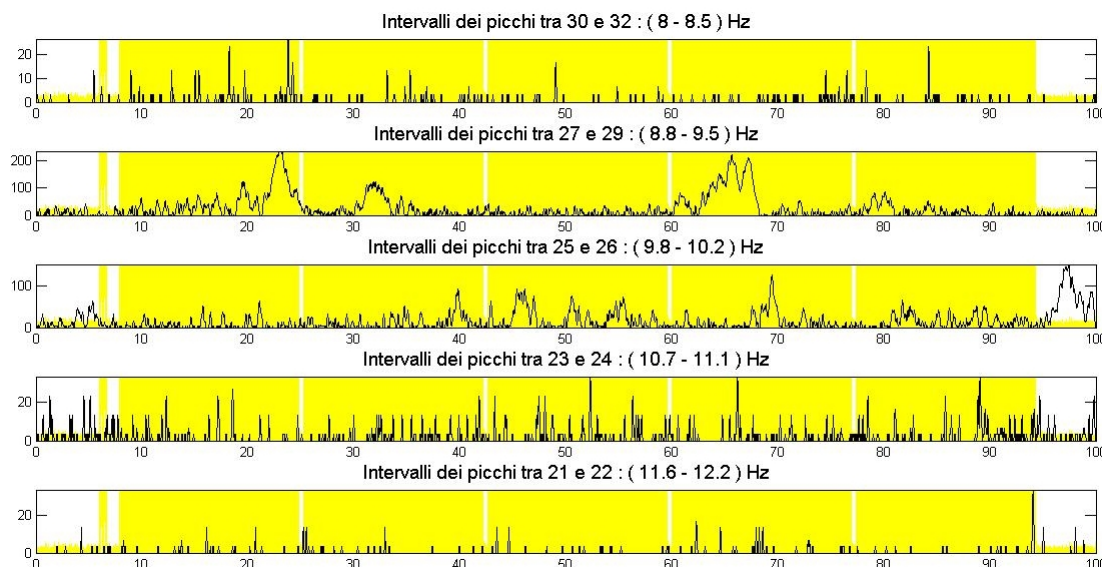


Commento: Il soggetto si sincronizza ampiamente alla prima stimolazione di 10 Hz, con intervalli pari però a 9 Hz. All'inizio del primo step a 10 Hz si sincronizza per un periodo pari ad

²La SLI non risulta rappresentata nello schema ma è stato eseguito dal 20% del tracciato fino al 90% come segnalato dall'asse delle ascisse del grafico.

un quarto quello della stimolazione successivamente si sincronizza a tratti nei 10 Hz con la stimolazione a frequenze diverse.

E) Il soggetto ha risultava avere una IAF a 11 Hz (IAF stabile). La SLI applicata è composta da 5 step di: 9-10-10-11-11 Hz.



Commento: Il soggetto si sincronizza alla stimolazione di 9 Hz verso la fine del primo step. La sincronizzazione avviene a tratti negli step a 10 Hz, mentre per frequenze superiori il soggetto continua a tratti a seguire le frequenze minori. In questo caso il soggetto che precedentemente mostrava una IAF di 11 Hz stabile mostra un comportamento assimilabile ad una IAF di 10 Hz (dimostrato dalla gran sincronizzazione in condizioni basali dopo la stimolazione).

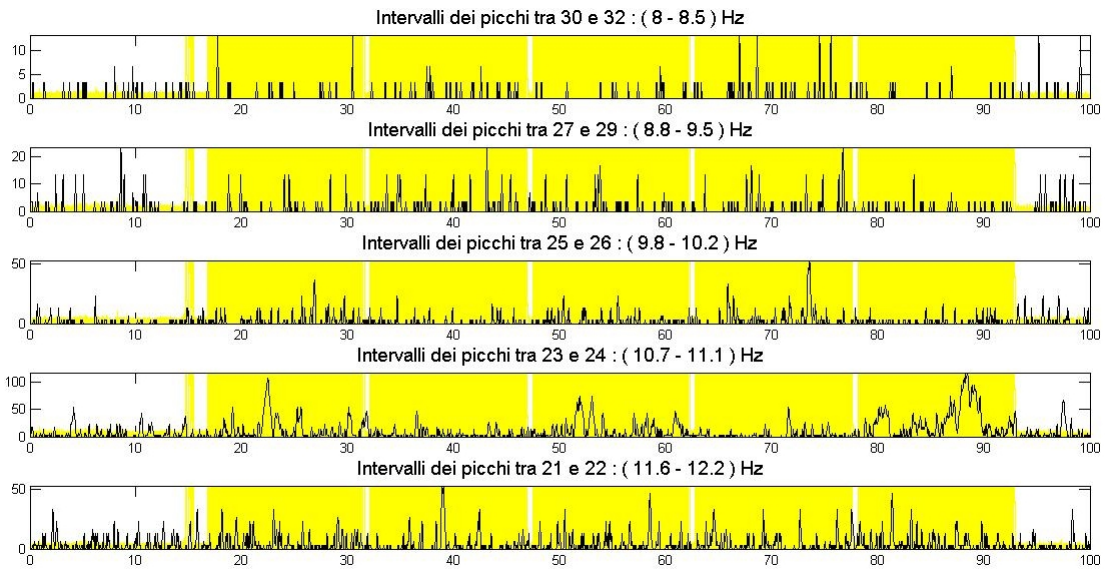
Al termine delle prime analisi sulla stimolazione di soggetti precedentemente caratterizzati nella loro IAF si deduce che i soggetti poco variabili si sincronizzano con la stimolazione paria alla propria frequenza basale o vicina ad essa. Per i soggetti molto variabili nel primo caso non vi è alcuna sincronizzazione, ed è quindi impossibile avere alcuna informazione, nel secondo caso la stimolazione aiuta a stabilizzare la frequenza del soggetto che nella caratterizzazione risultava variare nel tempo. Nel soggetto considerato stabile vi è una discrepanza dell'aggancio di fase durante la stimolazione. E' necessario dunque considerare gli altri soggetti inseriti nel nostro studio divisi in:

- *soggetti di controllo*, ovvero senza patologie o disturbi psicologici;
- *soggetti con disturbi psicologici* come ansia, depressione o disturbi dell'attenzione;
- *soggetti patologici* come dementi (con MMSE minore di 20) o affetti da amnesia.

6.3.1.2 Soggetti di controllo

H) Al soggetto H è stata applicata una SLI composta da 5 step a led accesi e spenti: 11-off³-11-off-11

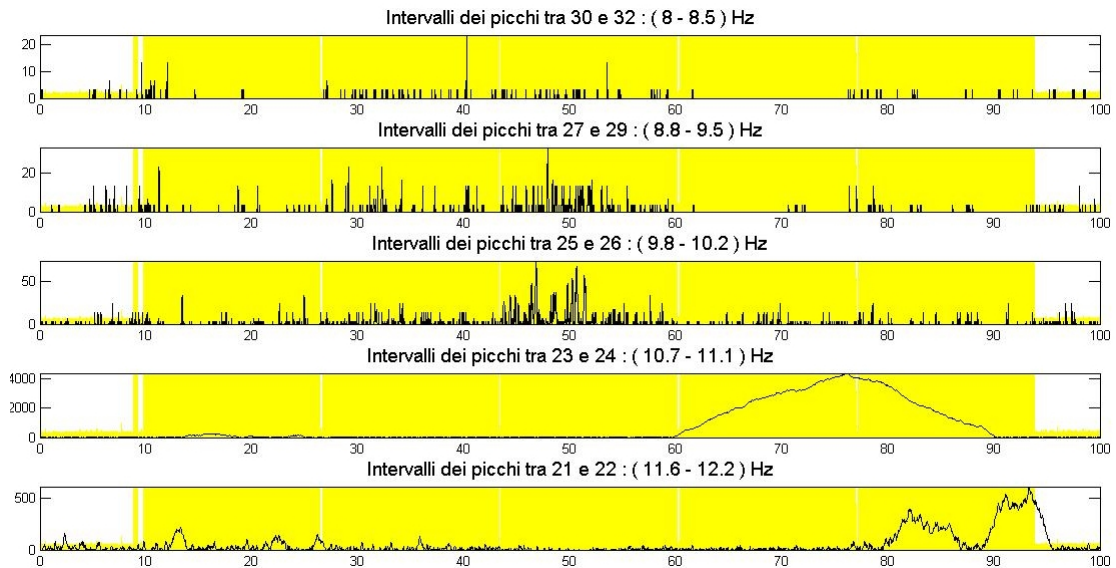
³Step in cui lo schema riproduce comunque il periodo della stimolazione colorandolo in giallo, ma in cui la luce della SLI non è attiva.



IAF⁴: 11 Hz.

Commento: Il soggetto si sincronizza efficacemente in tutti gli step con stimolazione, in particolare nell'ultimo step si verifica un aggancio prolungato e consistente.

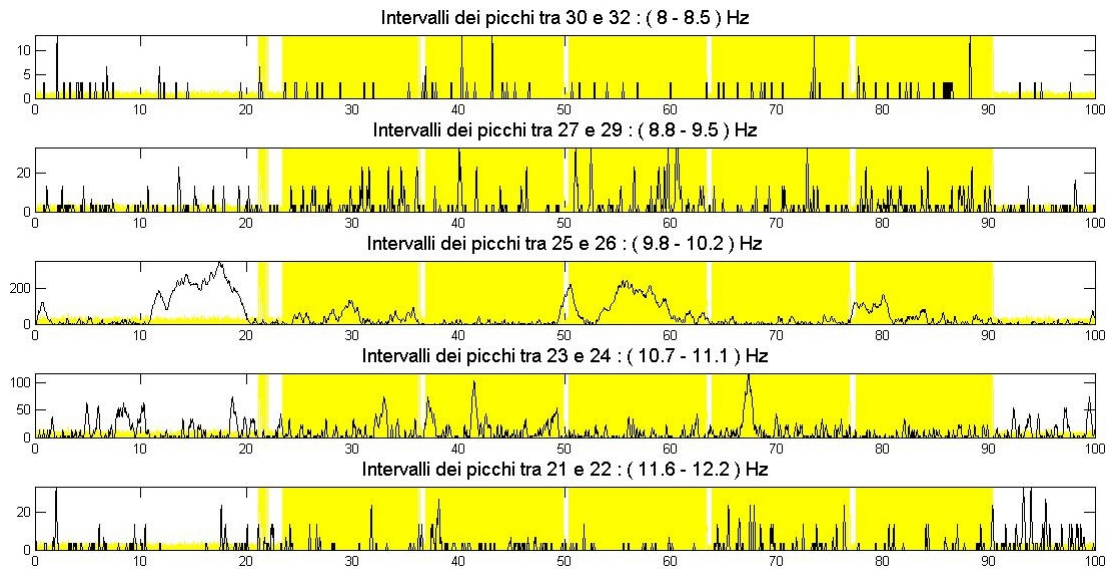
L) Al soggetto L è stata applicata una SLI composta da 5 step di: 8-9-10-11-12 Hz.



IAF: 11 Hz.

Commento: E' assolutamente notevole l'aggancio di questo soggetto in modo prolungato e di grande ampiezza a 11 Hz e a 12 Hz.

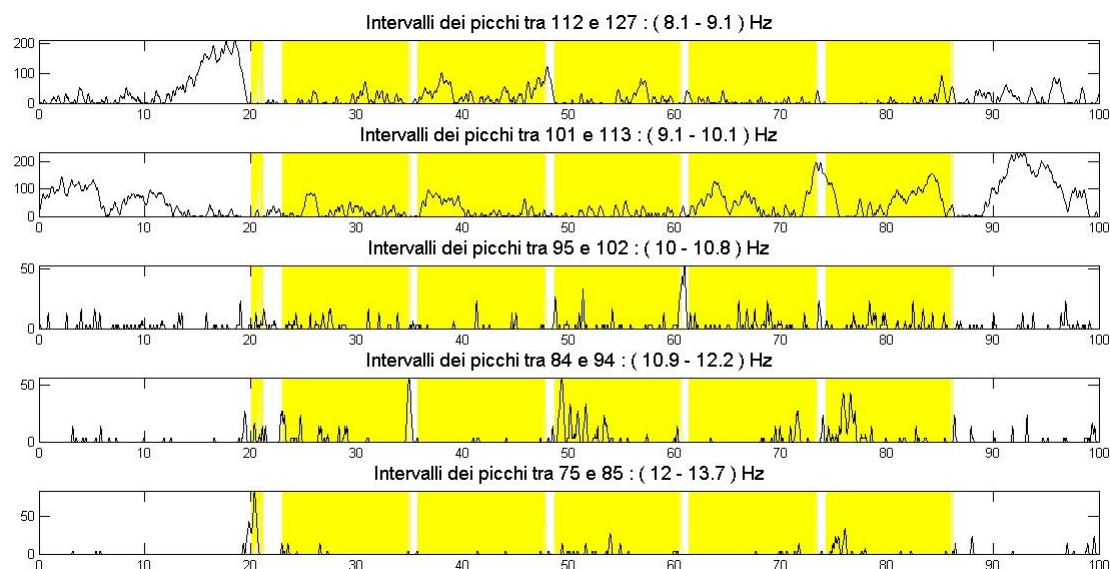
M) Al soggetto M è stata applicata una SLI composta da 5 step a led accesi e spenti: 10-off⁵-10-off-10 Hz.



IAF: 10 Hz.

Commento: Il soggetto mostra un grande aggancio di picchi consecutivi anche prima della SLI a 10 Hz, e si aggancia efficacemente in maniera prolungata nel secondo step a 10 Hz. Negli step a luce spenta il soggetto si sposta verso gli 11 Hz.

Q) Al soggetto Q è stata applicata una SLI composta da 5 step di 10 Hz con luce di diverso colore: red-off-blue-off-red.

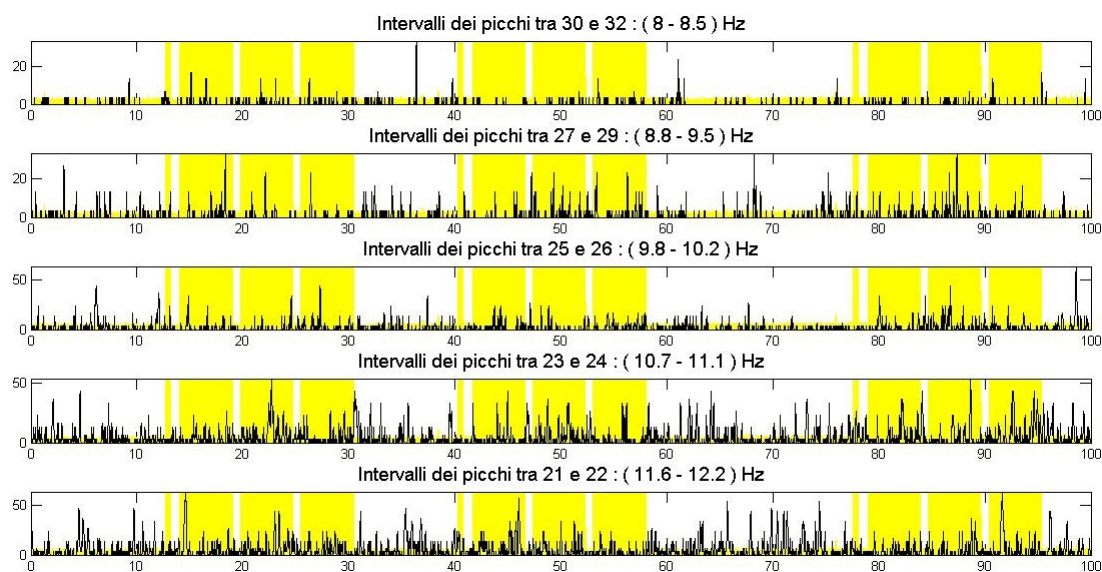


⁵Step in cui lo schema riproduce comunque il periodo della stimolazione colorandolo in giallo, ma in cui la luce della SLI non è attiva.

IAF: variabile tra 8 e 9 Hz.

Commento: Il soggetto durante tutta la stimolazione risulta saldamente agganciato alle sue due frequenze basali, con grande e maggiore ampiezza nei tratti pre e post stimolazione. La stimolazione erogata appare in questo caso errata per notare una sincronizzazione. Si ipotizza che una stimolazione adeguata nelle sue frequenze basali (8 e 9 Hz) l'ampiezza della sincronizzazione osservata con la wavegap potrebbe aumentare considerevolmente.

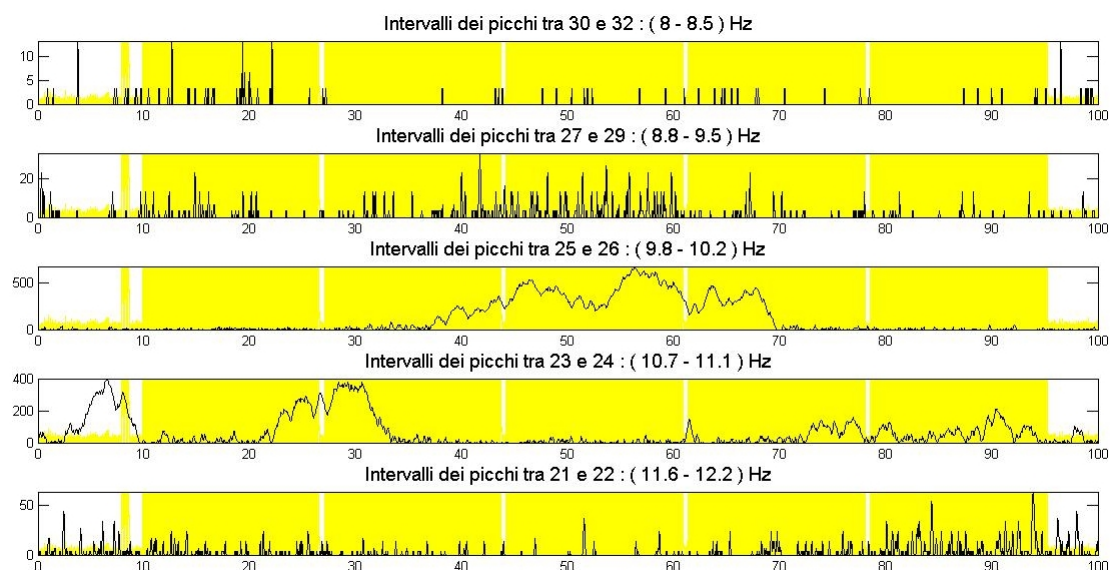
S) Al soggetto S è stata applicata una SLI composta da 3 ripetizioni da 3 step ciascuna: 10-off-10 Hz.



IAF: 11/12 Hz.

Commento: Sincronizzazione massima di 5 picchi a tratti molto piccoli. Il soggetto non sembra essere influenzato dalla stimolazione.

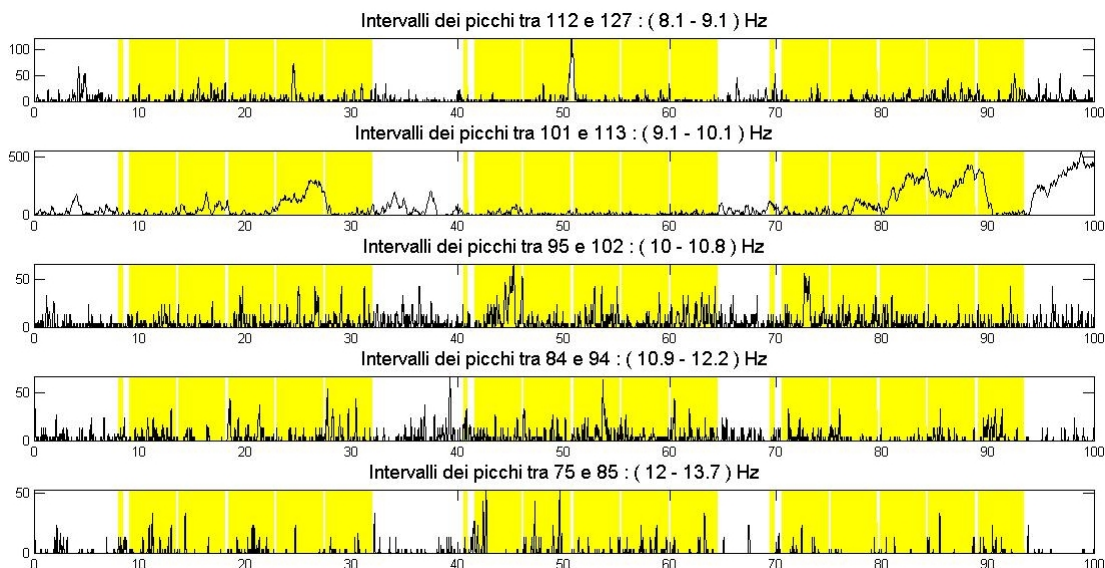
U) Al soggetto U è stata applicata una SLI composta da 5 step di: 10-off-10-off-10 Hz.



IAF: 11 Hz.

Commento: Nello step iniziale il soggetto segue la propria IAF ma si sincronizza in modo importante e visibilmente prolungato nel secondo step centrale a 10 Hz.

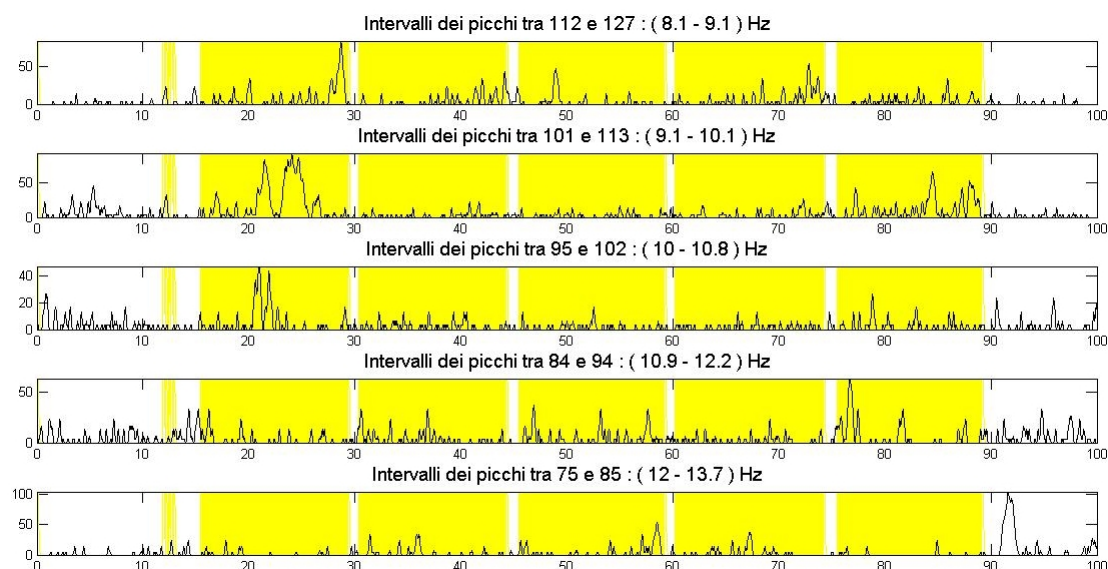
V) Al soggetto V è stata applicata una SLI ripetuta tre volte, ognuna composta da 5 step da 10 Hz di colore diverso: red-off-blue-off-red.



IAF: 9 Hz.

Commento: Il soggetto si sincronizza solamente all'intervallo della propria frequenza basale pari a 9 Hz in modo considerevole nel quarto step della prima ripetizione e nel secondo, terzo e quarto step dell'ultima ripetizione. E' importante notare come, una volta finita la terapia il soggetto aumenti considerevolmente l'aggancio tra picchi della propria IAF.

Z) Al soggetto Z è stata applicata una SLI composta da 5 step da 10 Hz di colore diverso: red-off-blue-off-red.



IAF: 9/10 Hz.

Commento: Il soggetto mostra un aggancio variabile, maggiormente enfatizzato nel primo step della terapia, e alla fine della quale si sposta verso frequenze maggiori (11 e 12 Hz).

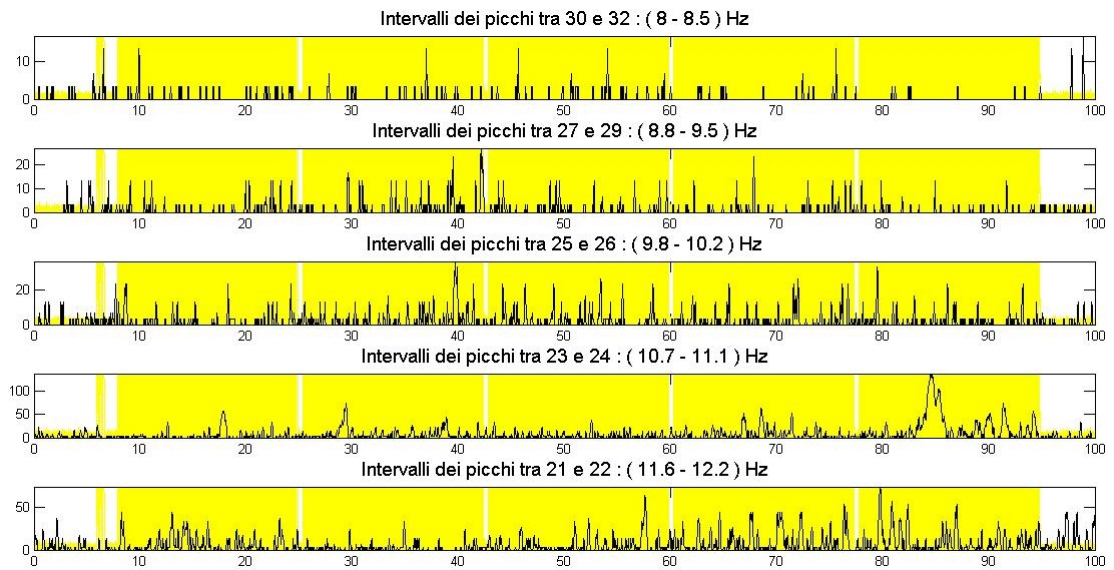
In generale possiamo dedurre che i soggetti di controllo intervistati mostrano, tranne alcuni casi e qualora stimolati a frequenze uguali o vicine alla propria IAF, un'importante sincronizzazione e prolungata nel tempo.

6.3.1.3 Soggetti con disturbi psicologici

1. *Soggetti ansiosi*

G) Il soggetto G al quale è stata applicata una SLI composta di 5 step: 10-off⁶-10-off-10 Hz

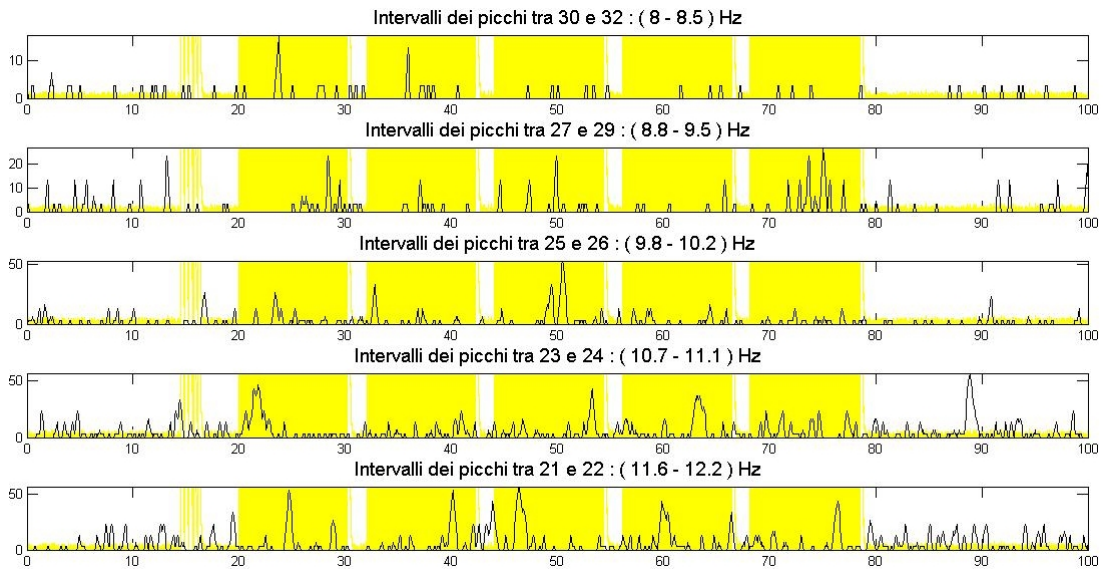
⁶Step in cui lo schema riproduce comunque il periodo della stimolazione colorandolo in giallo, ma in cui la luce della SLI non è attiva.



IAF: tra 11 e 12 Hz.

Commento: Il primo soggetto ansioso riesce a sincronizzarsi solamente per una tratto abbastanza consistente durante l'ultima stimolazione a 10 Hz. Anche in questo caso essendo la stimolazione lontana dalla IAF dell'individuo di 2 Hz sarebbe necessario effettuarla a frequenze maggiori per vedere di avere risultati.

- I) Il soggetto I al quale è stata applicata una SLI composta di 5 step a 10 Hz di colore diverso: red-blue-red-blue-red

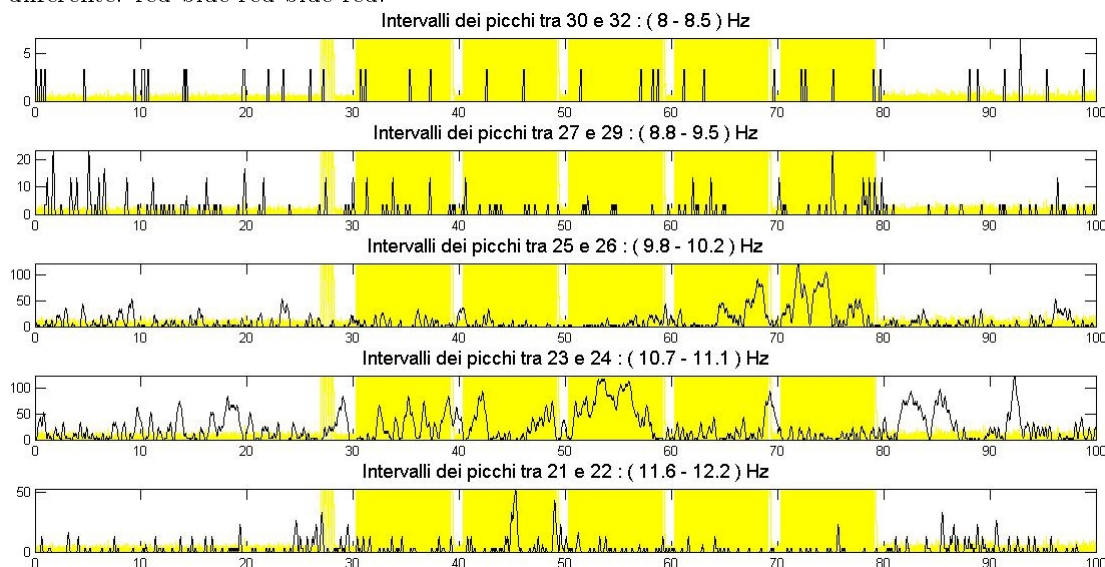


IAF: 11/12 Hz.

Commento: Il soggetto ansioso non segue alcuna frequenza in particolare, ma osserviamo come risponda in modo maggiore nell'intero range di frequenze negli step con luce rossa.

2. Soggetto con disturbi dell'attenzione

N) Il soggetto N al quale è stata applicata una SLI composta di 5 step a 10 Hz con colorazione differente: red-blue-red-blue-red.



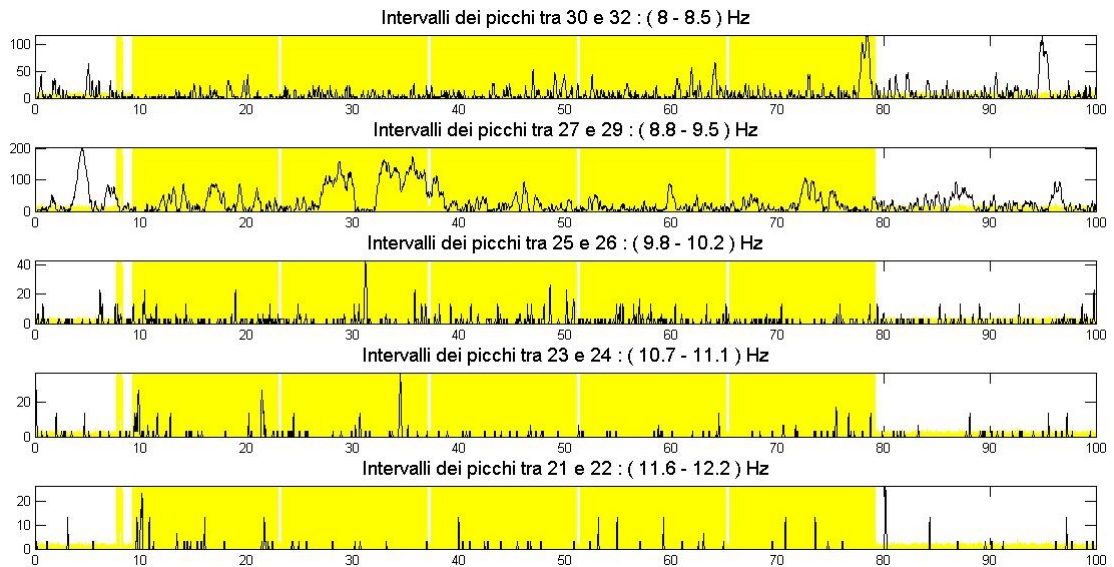
IAF: 11 Hz.

Commento: Il soggetto con disturbi dell'attenzione si sincronizza efficacemente nei primi tre step con intervalli pari alla propria frequenza basale. Nei successivi due step vi è uno spostamento nella frequenza di stimolazione e il soggetto risulta agganciato alla frequenza di 10 Hz. Esso risponde in modo efficace sia alla luce rossa che alla luce blu.

3. Soggetto con depressione lieve ($Beck^7 = 16$)

R) Il soggetto R al quale è stata applicata una SLI composta di 5 step: 8-9-10-11-12 Hz

⁷Il Beck Depression Inventory è un test per la valutazione iniziale dell'esistenza di una depressione nel paziente.



IAF: 9 Hz.

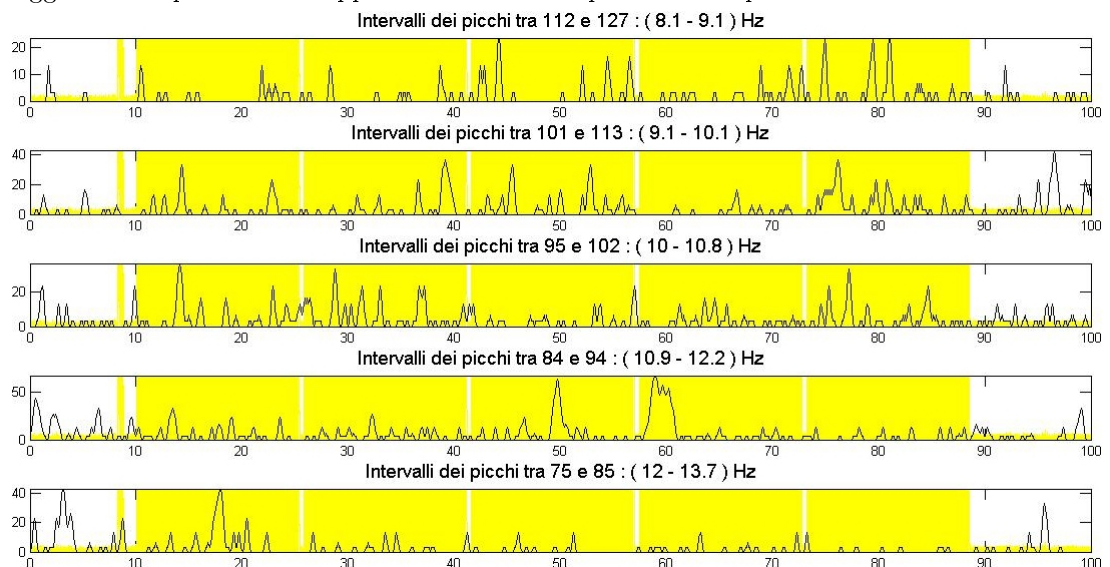
Commento: Il soggetto con lieve depressione si sincronizza nell'intervallo di 9 Hz in modo prolungato e abbastanza consistente. Mostra anche una sincronizzazione durante la stimolazione a 8 Hz nella sua frequenza basale.

I soggetti con disturbi psicologici da noi analizzati mostrano tracciati influenzati solo in parte dalla stimolazione: stimolati a varie frequenze essi aumentano i picchi consecutivi alla frequenza propria basale ma non si sincronizzano alla frequenza dell'impulso.

6.3.1.4 Soggetti con patologie

1. Soggetti affetti da demenza (MCI)

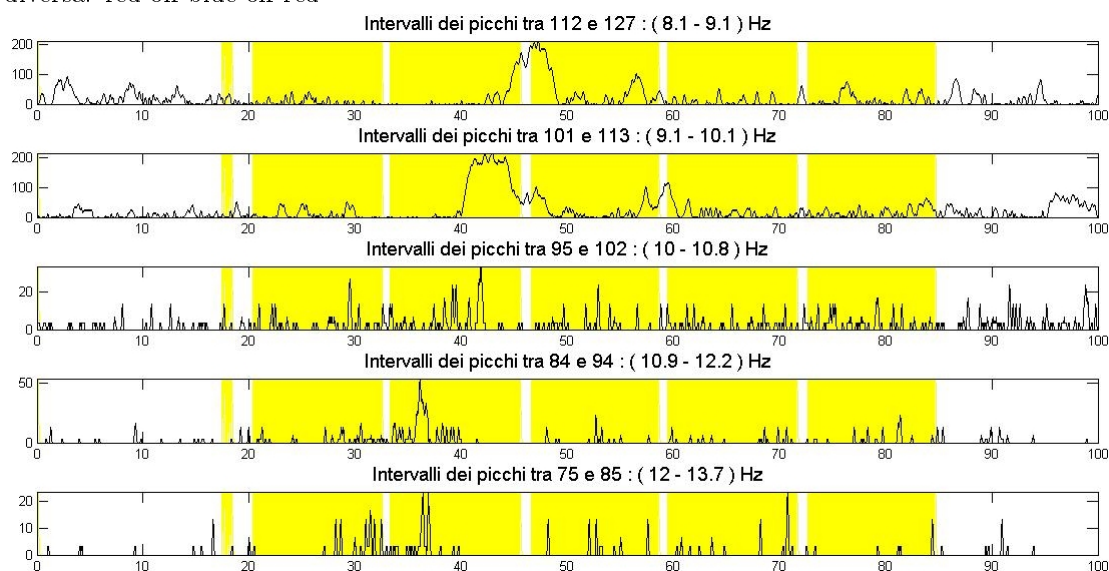
F) Il soggetto F al quale è stata applicata una SLI composta di 5 step: 8-9-10-11-12 Hz



IAF: 11/12 Hz.

Commento: Il soggetto demente mostra sincronizzazioni a frequenze diverse dalla propria basale durante l'alternarsi delle frequenze ed in particolare mostra una lieve sincronizzazione a 11 Hz durante la stimolazione 10 e 11 Hz. L'aggancio è molto discontinuo e caotico.

T) Il soggetto T al quale è stata applicata una SLI composta di 5 step da 10 Hz con colorazione diversa: red-off-blue-off-red

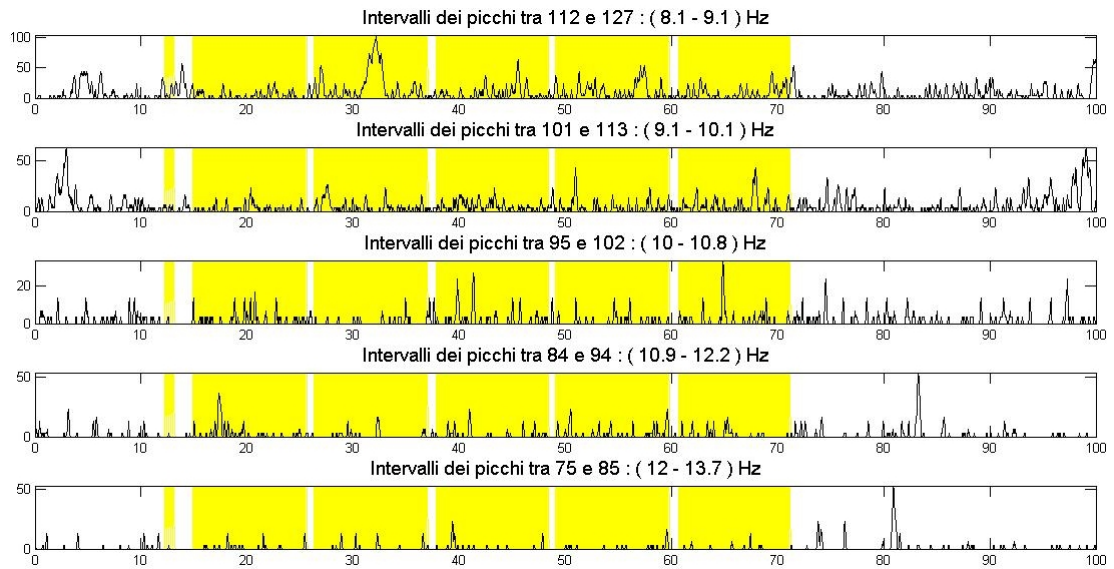


IAF: 8/9 Hz.

Commento: Il soggetto reagisce nella propria banda di frequenza basale in modo consistente e quasi simmetrico nelle due frequenze (8 e 9 Hz) dopo la prima stimolazione con luce rossa e alla fine del successivo step a luce blu.

2. *Soggetti patologici*

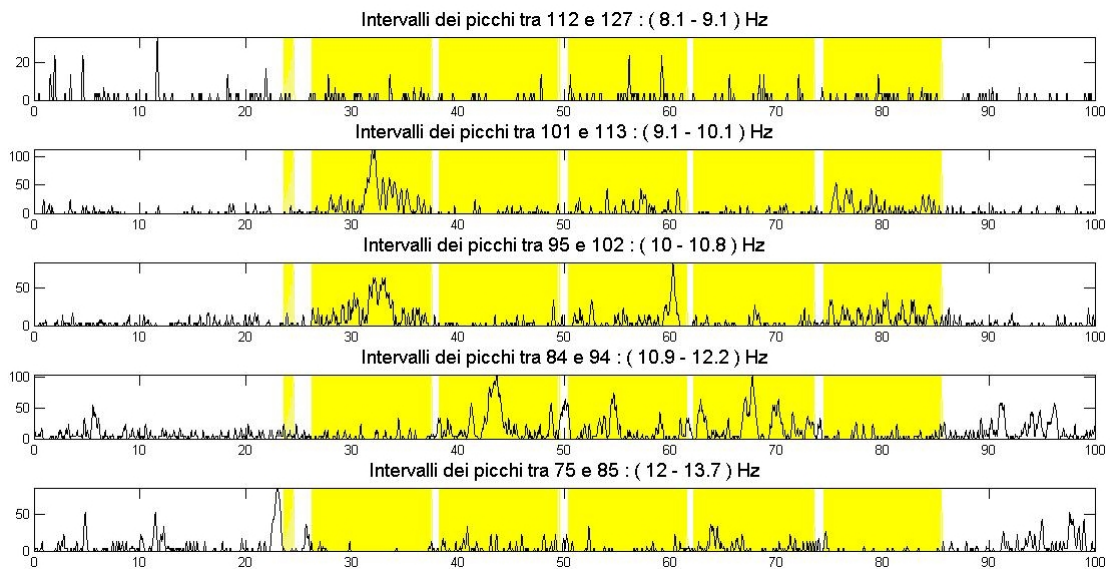
O) Il soggetto O ha avuto un Ictus nell'emisfero destro con conseguente emiparesi, soffre altresì di un disturbo circolatorio cerebrale. Ad esso è stata applicata una SLI composta di 5 step di 10 Hz con colorazione differente: red-off-blue-off-red



IAF: 8/9 Hz.

Commento: Il primo soggetto patologico mostra una risposta nella propria banda di frequenza basale durante la stimolazione a 10 Hz. Reagisce con picchi distribuiti nelle frequenze di 8, 9 e 10 Hz mentre mostra alcuna sostanziale sincronizzazione e frequenze maggiori.

P) Il soggetto P soffre di amnesia a seguito di un trauma, ad esso è stata applicata una SLI composta di 5 step a 10 Hz di diversa colorazione: red-off-blue-off-red.



IAF: 11 Hz.

Commento: Nel primo step il paziente si sincronizza nella banda dei 9 e 10 Hz, ciò corrisponde ad un iniziale effetto di *flashing*⁸. Successivamente il soggetto mostra maggiore sincronizzazione nella sua banda di frequenza basale pari a 11 Hz, dunque non risulta

⁸Effetto di iniziale e non duratura sincronizzazione dell'EEG con un impulso, in questo caso luminoso.

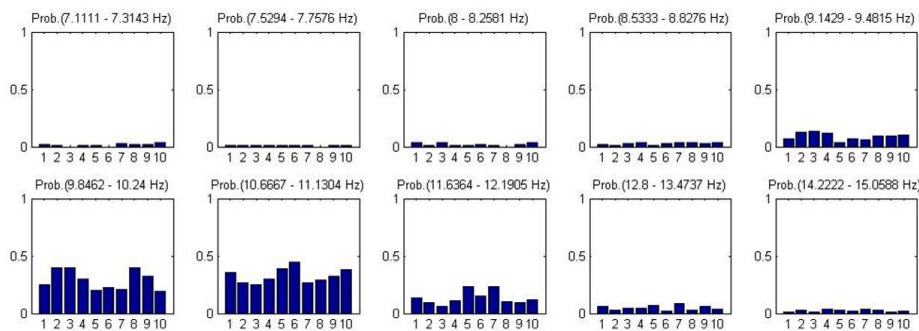
poi essere influenzato dalla stimolazione se non nell'ultimo step dove mostra un minimo aggancio sempre a 9 e 10 Hz.

Nei soggetti intervistati con demenza l'aggancio di fase non avviene se non alle frequenze proporzionali alla propria basale, come si nota soprattutto nel secondo paziente demente intervistato. Per i soggetti patologici prevale l'effetto di flashing iniziale, in cui viene avvertita la stimolazione tramite una sincronizzazione parziale all'inizio della terapia. In generale mostrano una distribuzione dei picchi in tutte le bande di frequenza tranne quelle troppo lontane dalla propria basale (con differenza maggiore di 3 Hz).

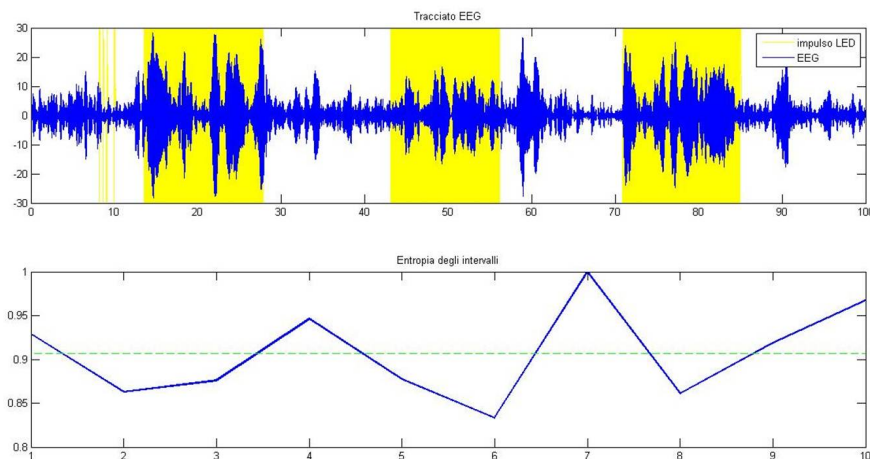
6.3.2 Entropia della funzione *wavegap*

L'applicazione dell'entropia del metodo wavegap ha fornito da subito buoni risultati nei tracciati stimolati con SLI. La stimolazione è stata effettuata a intervalli regolari durante la registrazione per permettere di notare la differenza tra tracciato stimolato e non, e la risposta della funzione entropia a questi diversi stati. Si è proceduto in primis a calcolare le differenti probabilità nel tracciato diviso in un certo numero di finestre, successivamente si è proceduto al calcolo dell'entropia per ognuna di esse producendo i seguenti risultati.

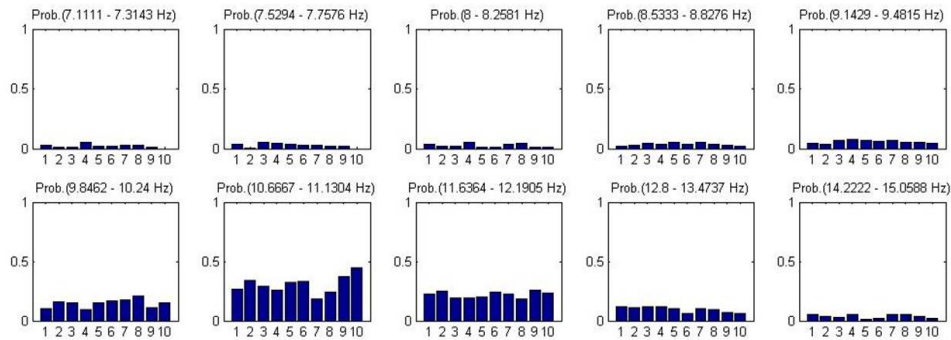
a) *Probabilità dei 10 intervalli di frequenza nelle finestre del primo tracciato*



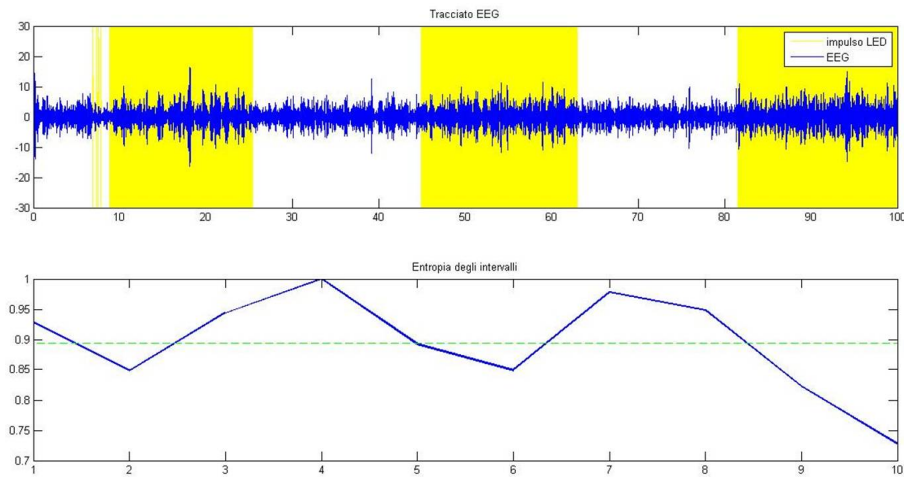
Tracciato stimolato e andamento dell'entropia del secondo tracciato



b) *Probabilità dei 10 intervalli di frequenza nelle finestre del secondo tracciato*



Tracciato stimolato e andamento dell'entropia del secondo tracciato



In entrambi i casi analizzati la funzione entropia calcolata sulla base della wavegap del tracciato risulta essere minore in presenza di stimolazione e maggiore durante la fase non stimolata. L'utilizzo della funzione wavegap permette primariamente di analizzare i singoli picchi di voltaggio dell'EEG in maniera particolareggiata e, in secondo luogo, applicare la funzione entropia che ne classifica il livello di ordine. Ciò sta a significare che durante la stimolazione il "disordine" delle correnti rilevate sullo scalpo, che rappresenta la miriade di neuroni che oscilla in frequenze differenti, si abbassa, ovvero induce una sincronizzazione per cui la rete neuronale risulta oscillare con una frequenza uguale per tutti i neuroni presenti in essa.

Oltre a questo importante effetto della stimolazione possiamo notare ad occhio nudo, e specialmente nel primo dei due tracciati, che l'ampiezza di voltaggio durante la stimolazione è, a tratti, maggiore. Questo in termini fisiologici significa che durante la stimolazione l'aumento della sincronizzazione provoca un aumento di voltaggio del tracciato stesso, in quanto più neuroni, oscillando simultaneamente, fanno aumentare il voltaggio della corrente prodotta sommando il loro effetto.

6.3.3 Funzione *wavegap* con ampiezza

Abbiamo, infine, proposto una variante della funzione wavegap per permettere una migliore interpretabilità del suo significato, per permettere di includerla in un futuro software per analisi realtime di tracciati

EEG con stimolazione. In tal caso abbiamo applicato la formula fornita nel capitolo precedente e abbiamo prodotto questi risultati preliminari su di un tracciato EEG stimolato, confrontando le due versioni della nostra funzione.

Il tracciato in questione ha una frequenza IAF principale pari a 9 Hz e risponde efficacemente a stimolazioni pari alla propria IAF o di un Hertz in più.

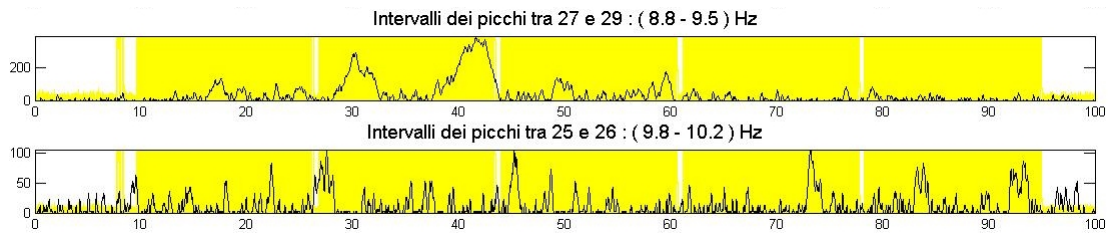


Figura 6.3.1: *Applicazione della wavegap classica in tracciato stimolato.*

Applichiamo ora la funzione wavegap con l'informazione dell'ampiezza che ne modula la pendenza:

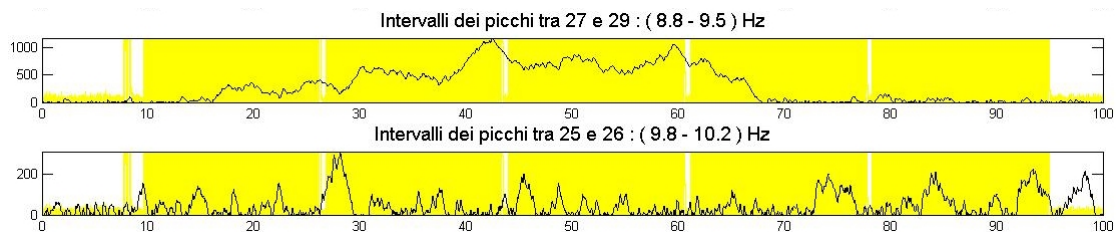


Figura 6.3.2: *Applicazione della wavegap con ampiezza.*

E' immediato notare come la sincronizzazione sia maggiormente distinguibile nel tracciato analizzato tramite wavegap con l'informazione in ampiezza. L'ampiezza del tracciato è una componente importante perchè risulta anch'essa influenzata dalla stimolazione luminosa ed è concettualmente collegata con l'aumento di popolazione neuronale che oscilla in sincronia. Tuttavia nel tracciato analizzato la parte della funzione wavegap con ampiezza nel terzo intervallo di stimolazione, non appare seguire il tracciato originale in termini di picchi consecutivi sincronizzati. In tale intervallo analizzato con la wavegap classica, infatti, abbiamo al massimo 10 picchi consecutivi allo stesso intervallo. In tal caso la misura risulta influenzata dalla grande sincronizzazione rilevata nel secondo intervallo di stimolazione e dunque non è propriamente affidabile per tale misura.

E' necessario dunque migliorare e tarare efficacemente la funzione wavegap in questo senso, forse diminuendo l'impatto della differenza di ampiezza sulla funzione wavegap definitiva.

Capitolo 7

Sviluppi futuri

La seguente tesi si pone sicuramente come punto di partenza per diverse sperimentazioni che possono vedere applicare la stimolazione luminosa e la sua influenza sull'EEG in molti campi.

L'EEG è uno strumento molto importante per la rilevazione dello stato elettrico corticale del cervello e dunque è un filo diretto nell'osservazione delle dinamiche neuronali. Esso è di veloce implementazione ed una sua registrazione è di gran lunga più economica di molte altre analisi diagnostiche effettuate tramite strumentazione. E' utile e indispensabile cercare di sfruttare appieno le informazioni che esso può permetterci di conoscere.

La stimolazione luminosa, d'altro canto, è una pratica conosciuta da decenni dagli esperti di elettroencefalografia proprio perchè il segnale visivo è quello che può maggiormente irradiare e stimolare il nostro cervello.

Dalla collaborazione tra queste due importanti punti descritti dalla mia tesi è possibile spaziare nelle più diverse branche della scienza, tra cui la psicologia e la medicina in campo cardiologico.

7.1 Test di memoria

Il primo collegamento che viene fornito da questa tesi è sicuramente quello che coinvolge la grande influenza della banda alfa nei processi cognitivi. Diverse sperimentazioni infatti hanno puntando l'attenzione della frequenza alfa individuale collegandola anche ad una performance cognitiva. Vi sono stati vari risultati a proposito che spingono a credere che tale ipotesi è dimostrabile.

L'utilizzo di test forniti dalla pratica psicologica per la caratterizzazione della memoria sarebbe utile per correlare i diversi risultati ad una precisa influenza della banda alfa. Sarebbe utile notare come la stimolazione erogata dai nostri occhiali con una terapia adeguata potesse agire in questo senso.

I primi risultati in questo senso mostrano che tale sviluppo futuro è abbastanza promettente. In particolare è stata testata attraverso il Test di Rivermead¹ l'efficacia della terapia sulla memoria episodica, visuospatiale e sulla fluency verbale dopo 6 mesi di trattamento [27].

¹Test neuropsicologico per la memoria comportamentale.

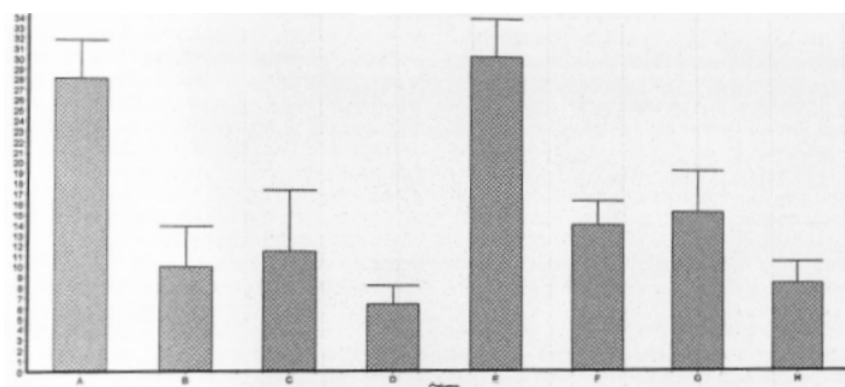


Figura 7.1.1: *Punteggi del test prima e dopo la terapia SLI di 6 mesi.*

Le prime quattro colonne rappresentano i punteggi ottenuti dai pazienti nel test prima della fotostimolazione con valutazioni diverse per memoria episodica (A), memoria visuospatiale (B), fluency verbale (C) e totale (D). Le seconde quattro colonne E, F, G, H rappresentano i risultati dopo 6 mesi di trattamento SLI per 20/40 minuti al giorno. Il risultato più visibile è quello determinato dalla differenza tra D ed H, in cui vi è stato un aumento del 5 %.

7.2 Depressione

Studi psicologici effettuati in passato volti a determinare una terapia per diversi stati di depressione, hanno utilizzato la tecnica della stimolazione luminosa sui pazienti. In particolare dalla letteratura è emerso come un gruppo di studiosi americani [26] ha applicato una terapia di luce chiamata *light therapy* a pazienti che soffrivano di SAD, ovvero il disturbo affettivo stagionale che ai cambi di stagione, ed in particolare con l'arrivo dell'autunno, scatena ansia, irritabilità, depressione, stanchezza, mal di testa e insonnia. Essi applicarono ai pazienti un'ora di terapia di luce testandoli sia prima sia dopo il trattamento. I primi risultati da loro ottenuti furono positivi proporzionalmente con la lunghezza della durata della terapia. La terapia in questo caso utilizzata consisteva in un'esposizione a luce bianca per un ora circa.

Subject no.	% change from baseline after 1 h	% change from baseline after 2 wk
1	67	83
2	67	100
3	50	40
4	57	75
5	100	100
6	100	92
7	0	56
8	33	67
9	50	32
10	0	21
11	50	38
12	25	7

Figura 7.2.1: *Risultati ottenuti dalla light therapy sulla SDA.*

I risultati del test utilizzato nella sperimentazione (SIGH-SAD) aumentano corrispondentemente della percentuale espressa sulla tabella. In alcuni pazienti migliora considerevolmente dopo la prima ora di trattamento e in modo minore dopo 2 settimane; mentre in altri pazienti il miglioramento è sempre maggiore.

Queste sono i primi passi fatti ottenuti da una sperimentazione del genere e forniscono una buona base per progettare una sperimentazione clinica anche con gli occhiali terapeutici. Un accenno di tale ipotesi è stato già confutato da studi preliminari di cui lo schema sotto mostra alcuni risultati.

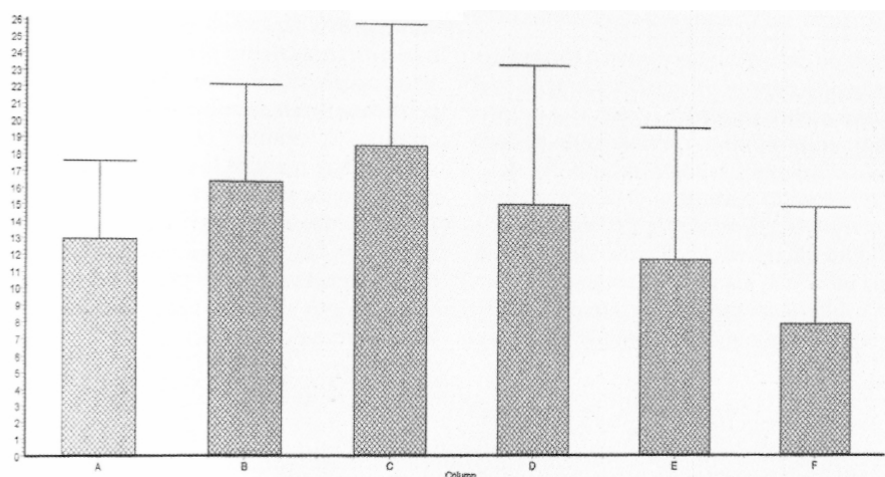


Figura 7.2.2: Risultati ottenuti da stimolazione con occhiali terapeutici.

Le prime tre colonne mostrano i punteggi medi del test di Beck per la depressione dei pazienti di controllo mentre le ultime tre colonne rappresentano i punteggi dei pazienti trattati con fotostimolazione a 10 Hz della durata di 20/30 minuti al giorno per 6-9 mesi). La differenza tra le colonne B-D e quella tra le colonne C-F mostra una diminuzione del punteggio: nei non trattati la depressione aumenta mentre nei trattati con stimolazione la depressione diminuisce.

7.3 Stati d'ansia

A partire dalle due potenzialità descritte precedentemente nell'uso degli occhiali terapeutici si è pensato ad un'altra applicazione nel campo della terapia dell'ansia. Come è stato mostrato dai risultati preliminari con la stimolazione, il soggetto ansioso difficilmente segue la stimolazione iniziale, tuttavia gli effetti benefici mostrati per la depressione spingono a cercare una nuova strada nell'ambito di stress e ansia.

Il punto di partenza sarebbe un'analisi dei cambiamenti e delle caratteristiche che si riscontrano in un soggetto ansioso tramite Elettrocardiogramma nelle dinamiche, questa volta, del cuore, per poi applicare la nostra terapia per un tempo prolungato. L'ansia infatti spesso si manifesta con eventi di tachicardia, sudorazione, palpitazioni, costrizione ed è spesso causata ad uno squilibrio tra la componente simpatica e parasimpatica del nervo vago. Esso agisce infatti nel controllo del ritmo cardiaco non autonomo ed è stato collegato agli stati d'ansia proprio perchè una sua compromissione provoca gli stessi sintomi dell'attacco di panico: nausea, acidità di stomaco, vertigini, giramenti di testa, rossori in viso, tachicardia, dolore e rigidità del collo, mal di testa, pallore, sudorazione fredda, salivazione ridotta, vomito e dissenteria. La stimolazione dello stesso tramite impulsi elettrici trasmette tali impulsi a specifiche aree del cervello che

regolano importanti funzioni quali la regolazione dell'umore, del sonno, dell'appetito, della motivazione e di altri importanti sintomi.

Data l'influenza della Stimolazione Luminosa Intermittente sull'ipotalamo, organo direttamente collegato al nervo vago, l'ipotesi confutata è che permetterebbe di innescare forse processi simili alla stimolazione elettrica che provoca effetti benefici.

Da questa prima analisi superficiale risulta ipotizzabile un collegamento in questo campo, che comunque necessita una più profonda conoscenza dei processi fisio-anatomici e altresì psicologici che influiscono nello stato d'ansia.

Capitolo 8

Conclusioni

In conclusione dobbiamo nuovamente sottolineare che la funzione sviluppata in questa tesi, a partire da un lungo *brain storming* sui diversi aspetti dei tracciati EEG, è in fase di ottimizzazione e necessita un'ulteriore grado di rifinitura. Tuttavia i primi risultati che sono stati mostrati nei capitoli precedenti evidenziano alcuni vantaggi riconoscibili:

DINAMICITA' Il più importante concetto che ci ha spinto a creare una funzione che notasse anche le più piccole modificazioni del tracciato EEG è stata la dinamicità. In questo, anche a discapito di una facile interpretazione, la funzione mostra tali aspetti dinamici dei tracciati in modo buono.

VELOCITA' A differenza di altri metodi la funzione wavegap necessita solamente della posizione di due picchi in un tracciato EEG per avere una prima informazione sulla frequenza. Se infatti abbiamo un EEG con F_c pari a 256, dopo solo 75 campioni, ovvero dopo due onde positive ed una negativa, sappiamo che esso ha una frequenza di 10 Hz (25 campioni di intervallo). Tale metodo risulta dunque veloce e impiegabile in un'analisi *real-time* di tracciati EEG.

SEMPLICITA' Il metodo wavegap si riconosce come semplice in quanto effettua solamente operazioni di conteggio, riconoscimento del picco e aggiornamento. Non necessita di attributi esterni per il suo calcolo ma semplicemente di una taratura iniziale con i gruppi appartenente alle varie frequenze rispetto alla sua frequenza di campionamento.

SINCRONIZZAZIONE Durante l'uso della nostra funzione applicata ad un tracciato è possibile notare da subito il grado di sincronizzazione con un'eventuale stimolazione esterna, cosa che è avvenuta utilizzando gli occhiali terapeutici erogatori di SLI. In particolare, soprattutto in tracciati di controllo, essa enfatizza in modo appropriato la sincronizzazione con l'impulso.

Bibliografia

- [1] A. Anokhin, F. Vogel, *EEG alpha rhythm frequency and intelligence in normal adults*, *Intelligence* 23 (1996) 1-14
- [2] G. M. Toffolo, Slide del corso di Elaborazione di segnali Biologici, Anno Accademico 2010-2011
- [3] Wolfgang Klimesch, *EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis*, *Brain Research Reviews* 29 (1999) 169-195
- [4] J.C. Shaw, *The brain's alpha rhythms and the mind. A review of classical and modern studies of the alpha rhythm component of the electroencephalogram with commentaries on associated Neuroscience and Neuropsychology*, Elsevier, 2003
- [5] F. Benfrati, slides: *Dalla plasticità sinaptica alle funzioni superiori*, Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Università degli Studi di Genova.
- [6] F. Piccolo, *Analisi parametrica multivariata del segnale EEG per la stima della connettività corticale*, Università degli Studi di Padova, Facoltà di Ingegneria, 2011.
- [7] E. R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, *Principi di Neuroscienze*, versione italiana a cura di V. Perri e G. Spidalieri, Casa Editrice Ambrosiana Milano, 1994.
- [8] E. Niedermayer, F.L. Da Silva, *Electroencephalography, Basic principles, Clinical Applications and Related Fields*, Fourth Edition, William & Wilkins, 1999.
- [9] J.R. Hughes, Normal limits of the EEG, in: R.M. Halliday, S.r. Butler, R. Paul Eds., *A Textbook of Clinical Neurophysiology*, Wiley, New York, 1987, pp. 105–154.
- [10] A.K.I. Chiang , C.J. Rennie , P.A. Robinson , S.J. van Albada , C.C. Kerr, *Age trends and sex differences of alpha rhythms including split alpha peaks*, *Clinical Neurophysiology* 122 (2011) 1505–1517
- [11] F.H. Duffy, M.S. Albert, G. McAnulty, A.J. Garvey, *Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects*, *Ann. Neurol.* 16 1984. 430–438.
- [12] E.D. Bigler, S.C. Johnson, C. Jackson, D.D. Blatter, *Aging, brain size, and IQ*, *Intelligence* 21(1995) 109-119.
- [13] R.M. Shrifin, W.S. Geisler, *Visual recognition in a theory of information processing* in: R.L. Solso Ed., *Contemporary Issues in Cognitive Psychology*, The Loyola Symposium, Washington, 1973, pp. 53–101.
- [14] A. Baddeley, *Neuropsychological evidence and the semantic/episodic distinction (Commentary to Tulving)*, *The Behav. Brain Sci.* 7 (1984) 238-239

- [15] C. Piccardi, slide del corso di *Dinamiche dei sistemi complessi*, Politecnico di Milano, 2009
- [16] A. Baddeley, *Working memory*, Science 255 (1992) 556-559
- [17] E. Tulving, *Precis of elements of episodic memory*, Behav. Brain Sci. 7 1984. 223–268.
- [18] H.J. Markowitsch, M. Pritzel, *The neuropathology of amnesia*, Progr. Neurobiol. 25 1985. 189–288.
- [19] J. Fell, N. Axmacher, The role of phase synchronization in memory processes, Nature Reviews, Neuroscience, 2011, Volume 12
- [20] L.R. Squire, *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*, Psychol. Rev. 99 1992. 195–231.
- [21] L.R. Squire, B. Knowlton, G. Musen, *The structure and organization of memory*, Ann. Rev. Psychol. 44 1993. 453–495.
- [22] G.E. Edelman, *Neural Darwinism*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- [23] J.J. Wright, P.A. Robinson, C.J. Rennie, E. Gordon, P.D. Bourke, C.L. Chapman, N Hawthorn, G.J. Lees, D. Alexander, *Toward an integrated continuum model of cerebral dynamics: the cerebral rhythms, synchronous oscillation and cortical stability*, BioSystems 63 (2001) 71–88
- [24] F. Parpaiola, *Desincronizzazione / Sincronizzazione e Variabilità Interindividuale del Ritmo Alpha in Segnali Elettroencefalografici: Applicazione ad un Compito di Memoria Prospettica*, Università degli studi di Padova, 2010
- [25] X. Bornas, M. Noguera, M. Tortella-Feliu, J. Llbraés, P.Montoya, C. Sitges, I.Tur, *Exposure induced changes in EEG phase synchrony and entropy: A snake phobia case report*, International Journal of Clinical and Health Psychology, 2010, Vol. 10, N° 1, pp. 167-179
- [26] L. Sher, MD; J.R. Matthews; E. H. Turner; T. T. Postolache; K. S. Katz; N.E. Rosenthal, *Early response to light therapy partially predicts long-term antidepressant effects in patients with seasonal affective disorder*, Psychiatry Neurosci 2001;26(4):336-8.
- [27] F.Ferro Milone, T. Minelli, A. Porro, F. Binda, *EEG alpha rhythm and behavioural memory test(Rivermead): a study of a possible interdependence in controls and subjects affected by mild cognitive impairment*, Psicogeriatrics, 2009, II: 5965
- [28] C.R.Clark, M.D. Veltmeyer, R.J. Hamilton, E.Simms, R. Paul, D. Hermens, E. Gordon, *Spontaneous alpha peak frequency predicts working memory performance across age span*, International Journal of Psychophysiology, 53, (2004) 1-9
- [29] C. Even, C. M. Schröder, S.Friedman, F. Rouillon, *Efficacy of light therapy in nonseasonal depression: A systematic review*, Journal of Affective Disorders 108 (2008) 11–23
- [30] S. Nishifuji, K. Fujisaki and S. Tanaka, *Effects of Light Stimulus Frequency on Phase Characteristics of Brain Waves*, SICE Annual Conference 2007 Sept. 17-20, 2007, Kagawa University, Japan
- [31] Osvaldo A. Rosso, *Entropy changes in brain function*, International Journal of Psychophysiology 64 (2007) 75–80
- [32] W. Klimesch, B.Schack, M.Schabus, M. Doppelmayr, W. Gruber, P. Sauseng, *Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1–N1 complex and are related to memory performance*, Cognitive Brain Research 19 (2004) 302–316

- [33] Ian J. Deary, Lars Penke and Wendy Johnson, *The neuroscience of human intelligence differences*, Centre for Cognitive Ageing and Cognitive Epidemiology, Department of Psychology, University of Edinburgh, Nature Review, Neuroscience, Volume 11, March 2011
- [34] S.J.V. Albada and P. A. Robinson, *Relationships between electroencephalographic spectral peaks across frequency bands*, Frontiers in Human Neuroscience, March 2013, Volume 7, Article 56
- [35] Steriade M., Contreras D., Amzica F., and Timofeev, I. (1996). *Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks*. J. Neurosci. 16, 2788–2808.
- [36] H.J. Markowitsch, M. Pritzel, *The neuropathology of amnesia*, Progr. Neurobiol. 25 1985. 189–288.
- [37] L.R. Squire, *Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans*, Psychol. Rev. 99 1992. 195–231.
- [38] L.R. Squire, B. Knowlton, G. Musen, *The structure and organization of memory*, Ann. Rev. Psychol. 44 1993. 453–495.
- [39] C.A. Nelson, *The ontogeny of human memory: a cognitive neuroscience perspective*, Dev. Psychol. 31 1995. 723–738.
- [40] M.L. Howe, M.L. Courage, *The emergence and early development of autobiographical memory*, Psychol. Rev. 104 1997. 499–523.
- [41] Shevelev, L. A., V. M. Kamenkowitz, E. D. Bark, V. M. Verkhutov, G. A. Sharaev, and M. S. Mikhailova: *Visual illusion and travelling alpha waves produced by flicker at alpha frequencies*: Int.J.Psychophysiol.,39:9-20,2000.
- [42] Pigeau, R. A. and A. M. Frame: *Steady-state visual evoked responses in high and low alpha subjects*. EEG Clin.Neurophysiol.,84:101-109,1992.
- [43] F. F. Milone, A. T. Minelli, R. Cian, *Alpha Rhythms Response to 10 Hz Flicker Is Wavelength Dependent*, Neuroscience & Medicine, 2013, 4, 94-100
- [44] G. Dall'Oglio, *Verifica dell'efficacia della stimolazione luminosa intermittente nel potenziare la memoria nell'invecchiamento*, Università degli studio di Padova, 2007
- [45] R.J.M. Somsen, B.J. Van-Klooster, M.W. Van-der-Molen, H.M. Van-Leeuwen, *Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra*, Biol. Psychol. 44 1997. 187–209.
- [46] Grandy TH, Werkle-Bergner M, Chicherio C, Schmiedek F, Lövdén M, Lindenberger U, *Peak individual alpha frequency qualifies as a stable neurophysiological trait marker in healthy younger and older adults*, Psychophysiology. 2013 Jun;50(6):570-82
- [47] Harmony T, Hinojosa G, Marosi E, Becker J, Rodriguez M, Reyes A, Rocha C., *Correlation between EEG spectral parameters and an educational evaluation*, Int J Neurosci. 1990 Sep;54(1-2):147-55
- [48] W. Surwillo, *Human reaction time and period of the EEG in relation to development*, Psychophysiology 8 1971. 468–482.
- [49] Walter, W. G., V. J. Dovey, and H.W. Shipton: *Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation*. Nature, 158:540-541, 1946