



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA DI II LIVELLO IN BIOINGEGNERIA

ANALISI SPETTRALE MULTIVARIATA DI FLUSSO EMATICO
CEREBRALE E EEG IN CORSO DI BYPASS
CARDIOPOLMONARE

Relatore: Chiar.ma Prof. Gianna Maria Toffolo

Correlatore: Dott. Paolo Zanatta

Laureanda: Anna Bet

Anno Accademico 2009/2010

Padova, 20 Aprile 2010

*Cioè, tu fai uno sbaglietto, una svista,
un più o un meno, chi lo sa...
È che poi te lo porti dietro!
e nella riga sotto cominci già a vedere degli strani numeri.
E dici: va beh, tanto poi si semplifica.
E poi numeri sempre più brutti, più grossi, sgraziati anche.
Addirittura enormi, incontenibili, schifosi.
E alla fine: $x = \frac{472.827.324}{\sqrt{87.225.035+c}}$
E ora prova un po' a semplificare!
Non c'è niente da fare.
La matematica deve avere una sua estetica: $x = 2$. Bello!
La semplicità.
Forse, per fare bene un'equazione è sufficiente avere delle buone basi.
Ma per fare una storia d'amore vera e duratura
è necessario essere capaci di scrostare quella vernice indelebile
con cui abbiamo dipinto i nostri sentimenti.*

(G. Gaber-L'equazione)

Sommario

Onde lente spontanee sono presenti nella circolazione sistemica cerebrale e riflettono l'attività di autoregolazione cerebrale. Abbiamo supposto che in corso di bypass cardiopolmonare, in assenza di variabilità cardio-respiratoria, tali fluttuazioni fossero controllate da un meccanismo di controllo neuronale.

Da studi precedenti si riscontra una dipendenza tra flusso e diametro dei vasi che variano entrambi ad una frequenza inferiore a 0.1 Hz in condizioni normali. In corso di bypass cardiopolmonare il picco di frequenza è a 0.070 ± 0.009 Hz. Il picco non varia sensibilmente in frequenza con diverse condizioni di anestesia (da lieve a profonda) o in seguito a stimolazioni elettriche (mediante PES) ma varia l'ampiezza delle oscillazioni di velocità di flusso. La piccola differenza nella latenza del segnale può essere legata alle alterazioni dipendenti dalla anestesia sul tono vascolare e/o sulla trasmissione sinaptica.

I risultati ottenuti mediante implementazione della funzione di coerenza (per l'analisi di correlazione tra i segnali di velocità e potenza in banda θ) riflettono una non associazione tra i due segnali (valori inferiori a 0.5). L'analisi dell'indice di Cross-Approximate Entropy, tuttavia, mostra un buon grado di sincronismo tra i due segnali (valori compresi tra 1 e 2) in accordo con ciò che già era stato dimostrato da Golanov [1],[2] su studi condotti sui ratti. È dimostrato, infatti, che ci sia un controllo neuronale specifico legato al sistema vascolare. Tuttavia non è ancora chiaro come il segnale neuronale venga tradotto a livello dei vasi. Alcune teorie dimostrano la presenza di cellule specifiche, gli astrociti, i quali hanno il compito di dilatare o costringere i vasi, mediante meccanismo chimico, sotto attivazione neuronale.

In conclusione i risultati ottenuti dimostrano una regolarità nel segnale di flusso, indipendente da agenti di disturbo (anestesia, stimolazioni elettriche, variazioni di temperatura) durante interventi di bypass cardiopolmonare. Tale segnale risulta essere sincrono con il segnale di potenza in banda θ . Visti i risultati si conclude che esiste un controllo neuronale del sistema di autoregolazione dei vasi.

Material e metodi: Sono stati analizzati i tracciati di velocità di flusso cerebrale ematico di 14 pazienti e i tracciati di potenza in banda θ per 10 di questi. L'analisi di velocità di flusso è stata condotta nel dominio del tempo (Approximate Entropy) e nel dominio della frequenza (Analisi spettrale). La correlazione tra i segnali di velocità e potenza in banda θ è stata condotta nel dominio del tempo (Cross-Approximate Entropy) e nel dominio della frequenza (cross spettri e funzione di coerenza). Le velocità di flusso sono state registrate mediante l'utilizzo del doppler transcranico (periodo di campionamento, $T_c = 1$ Hz) per periodi di tempo variabili da paziente a paziente. Il segnale di Potenza in banda θ è stato ricavato a partire dal segnale EEG ($T_c = 0.5$ Hz) registrato contemporaneamente al segnale di velocità.

Indice

1	Introduzione	5
2	Il monitoraggio cerebrale in cardiocirurgia	11
2.1	Il monitoraggio cerebrale intraoperatorio	12
2.2	Il monitoraggio cerebrale multimodale	13
2.3	Transcranical Doppler	14
2.4	EEG - Elettroencefalogramma	15
2.5	WorkStation di monitoraggio neurofisiologico	17
2.6	Flusso ematico cerebrale	18
2.6.1	Autoregolazione	21
3	Protocollo e dati	25
3.1	Dati	25
4	Metodi	33
4.1	Analisi di una serie temporale	35
4.1.1	Analisi spettrale	35
4.1.2	Approximate Entropy	37
4.2	Analisi di due serie temporali	39
4.2.1	Analisi multivariata	40
4.2.2	Spettri parziali	44
4.2.3	La funzione di Coerenza	46
4.2.4	Cross-Approximate Entropy	47
5	Flusso ematico cerebrale: Risultati	49
5.1	Analisi spettrale	50
5.2	Approximate Entropy	56

6	Correlazione tra Flusso cerebrale e EEG: Risultati	61
6.1	Analisi spettrale del segnale di potenza in banda θ	61
6.2	Approximate Entropy del segnale di potenza in banda θ	63
6.3	Analisi spettrale multivariata	63
6.4	Cross-Approximate Entropy	67
6.5	Effetto dell'isofluorano	70
7	Conclusioni	73

Capitolo 1

Introduzione

Il corpo umano, come spesso viene affermato, è un *meccanismo perfetto*. Ad ogni causa corrisponde un effetto, ad ogni segnale corrisponde un azione. In alcuni casi è interessante analizzare un segnale singolarmente in altri, invece, per identificare alcuni meccanismi di autoregolazione può risultare efficace interpretare le relazioni che intercorrono fra più processi.

Lente oscillazioni nella velocità di flusso ematico cerebrale sono caratteristiche del sistema circolatorio sia durante interventi di bypass cardiopolmonare sia in condizioni normali.

Tali fluttuazioni sono state ampiamente indagate sia su studi condotti su animali sia su studi condotti sull'uomo mediante l'utilizzo del transcranial doppler (TCD). I risultati di tali lavori evidenziano una ciclicità nel flusso ematico cerebrale, con fluttuazioni ad una frequenza caratteristica della banda B (8 – 50 mHz). L'intervento di bypass cardiopolmonare sposta la frequenza di tali fluttuazioni, misurate nell'arteria cerebrale media, da tale banda alla banda UB (50 – 200 mHz), riducendo le fluttuazioni nel flusso in seguito ad un meccanismo di protezione del sistema, [3].

Pazienti sani presentano oscillazioni nella velocità di flusso ematico a diverse frequenze specifiche alle quali si sommano i contributi legati alla respirazione e alla caratteristica pulsatile della pompa cardiaca. In particolare si distinguono tre tipi differenti di contributi: le onde in banda B, legate principalmente alle funzioni del tronco encefalico (saranno diverse in pazienti che soffrono di emicranie), le onde di Mayer, legate principalmente ai meccanismi di scarica-carica del sistema parasimpatico e simpatico e le onde R, legate alla frequenza respiratoria. I pazienti sottoposti a interventi di bypass cardiopolmonare mostrano avere una frequenza delle fluttuazioni caratteristica delle onde Mayer, quindi sembrano essere influenzate da

un meccanismo autonomo che si riflette in oscillazioni a basse frequenze, [4].

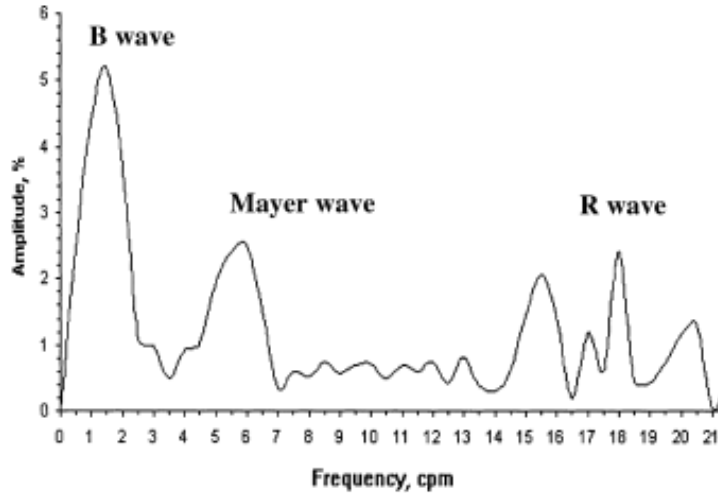


Figura 1.1: Diagramma dell'ampiezza dell'analisi delle componenti in frequenza del flusso cerebrale ematico. I valori delle onde R sono legati alla frequenza respiratoria, [4].

Non è però ancora chiara quale sia l'origine di questa ciclicità. Numerose sono le ipotesi avanzate: effetti della pressione sanguigna o della percentuale di CO_2 , conseguenza della funzione di autoregolazione del tono vascolare, presenza di un pacemaker centrale, legame con le variazioni locali delle oscillazioni di flusso.

Tali oscillazioni sono strettamente legate al processo di costrizione e dilatazione dei vasi circolatori, sia a livello cerebrale sia a livello sistemico. Non è propriamente noto da cosa tale processo di vasomotricità sia pilotato. Tale controllo può essere di origine nervosa, ormonale e metabolica, quindi un controllo a "distanza" o "locale". Tutti i distretti circolatori secondo l'importanza o le caratteristiche fisiologiche dell'organo irrorato avranno il prevalere di un meccanismo di azione rispetto un altro.

La vasocostrizione di origine nervosa, dipende dall'azione del simpatico adrenergico vasocostrittore che agendo sulla muscolatura attraverso un mediatore chimico (noradrenalina), induce vasocostrizione. L'azione del sistema simpatico vasocostrittore è costante, tanto da considerarlo come responsabile del tono vasale, ma specificatamente sulle arterie responsabile della determinazione della pressione diastolica, agendo direttamente sulla resistenza periferica. La vasodilatazione può essere passiva, in tal caso dipendente dall'inibizione del simpatico adrenergico, oppure attiva con azione indiretta (stimolazione di un nervo sensitivo) o diretta (basata sull'azione di mediatori sulla muscolatura vasale).

L'azione cerebrale sulle resistenze vascolari è il punto chiave del lavoro qui presentato. Si è, infatti, ricercato un legame tra l'attività elettrica cerebrale, durante interventi di bypass cardiopolmonare, e le variazioni nel flusso ematico misurato a livello dell'arteria cerebrale media.

Alcuni studiosi trovano una relazione tra le variazioni di flusso e le variazioni nel diametro della arteria cerebrale media dimostrano che le fluttuazioni nella velocità di flusso sono in fase con le variazioni nella pressione intracranica. Le variazioni di diametro del sistema vascolare sono legate alle variazioni di resistenze interne dei vasi stessi, le quali vengono opportunamente variate per mantenere il giusto apporto di flusso ai vari organi (nel caso al sistema cerebrale), [5].

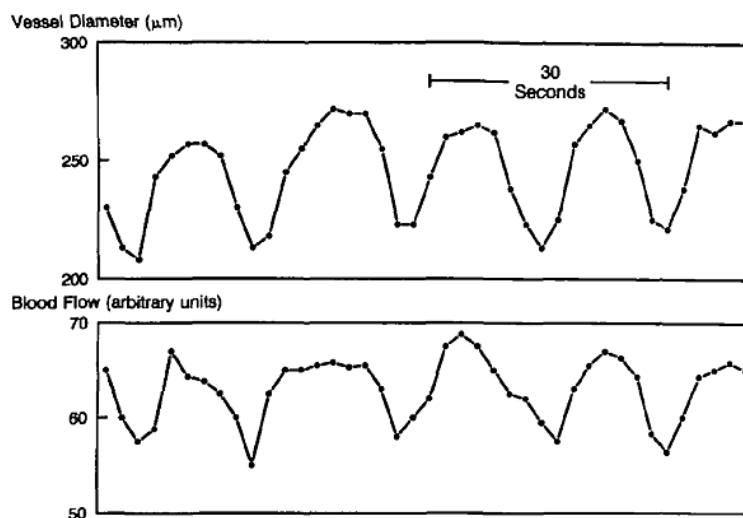


Figura 1.2: Variazione del diametro dell'arteria basilare e del flusso dell'arteria basilare. I due segnali sono in fase, [5].

Le variazioni di diametro nei grandi vasi hanno la stessa frequenza, inferiore a 0.1 Hz (circa 5 – 6 cicli/min), della velocità di flusso e si riscontra una frequenza leggermente superiore nella microcircolazione. Verrebbe, dunque da pensare che le fluttuazioni del flusso ematico siano conseguenza diretta della proprietà di vasocostrizione-vasodilatazione dei vasi. Si riscontra, infatti, che le variazioni del diametro dell'arteria basilare sono strettamente collegate alle variazioni di flusso di perfusione cerebrale.

La presenza di anestesia porta la frequenza delle fluttuazioni dalla banda B alla banda UB, quindi ad una frequenza inferiore a 0.1 Hz. Non sussiste una relazione tra tipo di anestetico e fluttuazioni della velocità la quale mantiene il suo andamento

fluttuante in tutte le situazioni analizzate. In particolare con diversi dosaggi di anestetici con potere di vasocostrizione (ad esempio, isofluorano) la velocità media si mantiene costante nel tempo, mentre con anestetici in cui questo potere non è contemplato la velocità media diminuisce ma la velocità di flusso non perde comunque la sua caratteristica fluttuante.

Tali risultati mostrano un possibile accoppiamento tra attività elettrica e velocità di flusso ematico cerebrale. Resta ancora da spiegare come questo legame avvenga realmente.

Nei neonati, si riscontra un accoppiamento tra l'attività spontanea neuronale e il pattern emodinamico, tuttavia non è chiaro se questo risultato possa essere legato all'immaturità del cervello neonatale e, quindi, non essere un vera e propria dimostrazione di accoppiamento.

L'identificazione di alcuni neuroni del midollo rostrale ventrolaterale (area critica nel controllo centrale del sistema nervoso simpatico periferico) il cui spettro della variabilità di scarica presenta di un picco significativo a bassa frequenza (0.12 ± 0.02 Hz), a portato a pensare che l'esistenza di tali componenti a bassa frequenza fossero responsabili della regolazione del sistema vascolare. Anche nel talamo sono presenti delle oscillazioni molto lente, con frequenza compresa tra 0.3 – 0.5 Hz. Tuttavia la relazione tra queste oscillazioni e le variazioni di flusso ematico cerebrale non è stata verificata, [6].

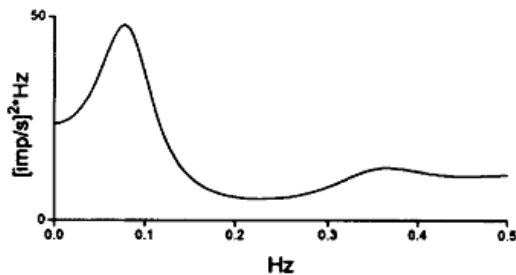


Figura 1.3: Analisi spettrale della variabilità di scarica di un neurone del midollo ventrolaterale. [7]

Per alcuni studiosi, sono presenti a livello cerebrale alcuni "nervi perivascolari", [8], la cui funzione è direttamente collegata con le funzioni cerebrovascolari. In particolare gli impulsi neuronali regolano il tono vascolare mediante una "unità neurovascolare" in cui la trasmissione del segnale neuronale neurone-vaso non avviene direttamente ma indirettamente mediante la presenza di astrociti. L'accoppiamento neurovascolare è, quindi, determinato da segnali chimici (dilatazione e costrizione sono collegati ad un aumento di Ca^{2+}) rilasciati dai nervi perivascolari e dagli astrociti, che alterano il tono vascolare per regolare, a livello locale, la perfusione in relazione a mutamenti spaziali e temporali dell'attività cerebrale.

Per alcuni studiosi, sono presenti a livello cerebrale alcuni "nervi perivascolari", [8], la cui funzione è direttamente collegata con le funzioni cerebrovascolari. In particolare gli impulsi neuronali regolano il tono vascolare mediante una "unità neurovascolare" in cui la trasmissione del segnale neuronale neurone-vaso non avviene direttamente ma indirettamente mediante la presenza di astrociti.

L'accoppiamento neurovascolare è, quindi,

La presenza di astrociti con la funzione di tradurre il segnale neuronale in azione vascolare spiegherebbe come unità neuronali specifiche possano agire sul sistema di autoregolazione dei vasi.

Obbiettivo di questo studio è ricercare una possibile relazione tra segnali elettrici cerebrali e variazioni nelle fluttuazioni del flusso ematico cerebrale durante interventi di bypass cardiopolmonare e evidenziare se vari fattori di disturbo, quali variazione nel dosaggio di anestetici o temperatura, influiscono su tale relazione. A tale scopo viene analizzato l'andamento della velocità di flusso ematica, registrata su 14 pazienti mediante l'utilizzo del transcranial doppler, e della potenza in banda θ (3 – 7 Hz) del segnale EEG relativa a 10 di questi pazienti.

Mediante lo studio della funzione di coerenza si ricercherà un possibile componente in frequenza comune ai due processi. Parallelamente allo studio in frequenza viene proposto uno studio sulla sincronia tra i due segnali, mediante l'indice di Cross-Approximate Entropy.

Dall'analisi spettrale del segnale di velocità di flusso si rivela, come già [3], una frequenza di picco a 0.070 ± 0.009 Hz.

L'analisi di coerenza tra i due segnali ha portato in tutti i casi a valori inferiori a 0.5 evidenziando come non ci sia un contenuto in frequenza comune ai due processi. Tuttavia con l'analisi di Cross-Approximate Entropy si riscontra un valore dell'indice inferiore a 1.5 in tutti i casi. Questo rispecchia un buon sincronismo tra i due segnali.

Fluttuazioni nella velocità di flusso e attività cerebrale sono, quindi, correlati fra loro e tale correlazione e tale correlazione resta invariata in corso di bypass cardiopolmonare.

Capitolo 2

Il monitoraggio cerebrale in cardiocirurgia

È possibile analizzare segnali di natura diversa, elettrici e non, grazie allo sviluppo di strumenti sempre più specifici direttamente a disposizione dell'equipe medica. Il monitoraggio cerebrale intraoperatorio consente agli operatori di avere un quadro completo sulle funzionalità cerebrali del paziente durante tutto l'iter operatorio.

Il monitoraggio cerebrale consente di ottenere informazioni sulle funzionalità del sistema nervoso. Nell'ambito di interventi chirurgiche queste permettono, unite alla tipologia dello stesso, alla perfusione extracorporea, di migliorare la prognosi neurologica del paziente. Tale tipo di monitoraggio ha ancora un campo di applicazione molto limitato, soprattutto legato ad interventi sull'arco aortico (dove il rischio di complicanze neurologiche è molto elevato), perchè la vera efficacia di una tale pratica non è ancora stata provata. Il monitoraggio cerebrale si distingue in due distinte categorie: *monoparametrico* e il *multiparametrico*. Il primo è il più largamente diffuso (visti i costi contenuti e la facilità di applicazione) ma ha il grande svantaggio di monitorare solo una piccola parte regione del cervello. Il secondo viene condotto con l'associazione di NIRS o della saturazione del sangue venoso refluo della giugulare interna, doppler transcranic (TCD), elettroencefalogramma (EEG) e potenziali evocati somato sensitivi (PES). Questo fornisce numerose informazioni aggiuntive quali metabolismo e funzione cerebrale ed emodinamica che sono molto importanti per la fase intraoperatoria della protezione cerebrale. Lo svantaggio principale di questo tipo di neuromonitoraggio risiede nella necessità di avere a disposizione personale preparato sia all'esecuzione che alla valutazione dei dati ottenuti.

La cardiocirurgia utilizza prevalentemente la metodica metabolica rappresentata

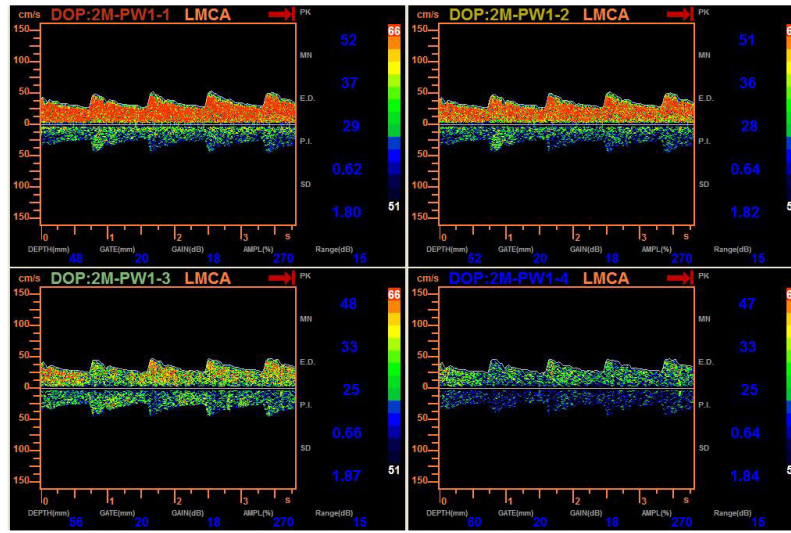


Figura 2.1: Esempio di immagine Doppler

dalla NIRS e solo in alcuni casi ad alto rischio, la combinazione delle tecniche neurofisiologiche (PE, EEG, EMG, stimolazione cerebrale profonda), neurosonologiche e metaboliche (TCD). Questa scelta si basa principalmente sulla multifattorialità del danno ischemico e sulla necessità di indagare i meccanismi che la possono compromettere.

2.1 Il monitoraggio cerebrale intraoperatorio

L'esame obiettivo neurologico è la miglior valutazione del sistema nervoso centrale e per tale motivo molte equipe operatorie eseguono interventi chirurgici a rischio ischemico cerebrale con anestesia a paziente sveglio per superare le difficoltà legate all'esecuzione e interpretazione di tecniche di monitoraggio complesse. Con questo approccio si può agire tempestivamente al rischio di stroke senza però poter utilizzare l'anestesia generale come strategia preventiva di neuroprevisione.

Se da un lato l'anestesia generale sopprime la capacità di valutare l'obiettività neurologica del paziente dall'altra abolisce lo stress chirurgico e assicura la stabilità dei parametri cardiorespiratori di ossigeno. L'anestesia generale, inoltre, riduce l'attività metabolica riducendo, così, il grado di embolizzazione nei pazienti.

Dato che il meccanismo di insorgenza del danno neurologico è multifattoriale, è necessario avere a disposizione strumenti che consentono di avere informazioni ad ampio raggio, sia sullo stato della funzione cerebrale sia sui meccanismi patogenetici circolatori (embolizzazione e ipoperfusione). La complessità logistica ed interpretativa di un monitoraggio cerebrale completo è tale da rendere accessibile all'equipe medica in primo luogo un monitoraggio metabolico e neurosonologico e solo in supporto quello neurofisiologico. Tra gli strumenti a disposizione dell'equipe medica figurano:

- *EEG*, utile per individuare e prevenire ischemie. L'entità dell'ischemia è associata alla severità delle alterazioni elettroencefalografiche.
- *EEG digitale*, fornisce dati più raggruppati in modo da rendere più accessibile l'interpretazione e l'identificazione precoce dell'ischemia
- *Potenziali evocati somatosensitivi (PES)*, forniscono una correlazione diretta tra la funzione e la perfusione del territorio dell'arteria cerebrale media. È noto che più importante è la riduzione del flusso ematico cerebrale più precoci sono le alterazioni dei PES.
- *Ossimetria corticale e venosa mista*

2.2 Il monitoraggio cerebrale multimodale

Alcuni studiosi sostengono che in cardiocirurgia il danno cerebrale perioperatorio è determinato principalmente dalla presenza di due fattori, embolizzazione e disaccoppiamento tra domanda e disponibilità di ossigeno. Per questo motivo è necessario possedere degli strumenti che permettano di individuare e correggere questi eventi. Il monitoraggio cerebrale multimodale viene utilizzato in interventi in cui il rischio di ischemia cerebrale è elevato sia per procedura chirurgica che per la ridotta o assente riserva cerebrovascolare del paziente. Unitamente all'utilizzo dell'EEG, del TCD (Trascranial doppler), del NIRS (Near Infrared Reflectance Spectroscopy) viene introdotto anche il PES. Questo per sorpassare i limiti dell'EEG nel valutare la funzione cerebrale, suscettività del segnale elettroencefalografico all'ipotermia, variazioni del piano anestetico e interferenze elettriche che si verificano in sala operatoria (anestesia e ipotermia deprimono il segnale bioelettrico spontaneo della corteccia). Inoltre l'EEG non consente di differenziare la sede della lesione sia corticale che sottocorticale mentre il PES è un segnale stabile, più resistente a variazione di temperatura e

a interferenze elettriche.

Il monitoraggio multimodale assume, quindi, una notevole importanza in casi di pazienti con elevati fattori di rischio ischemico. Poichè in cardiocirurgia è frequente il danno neurologico è assolutamente giustificato utilizzare un monitoraggio cerebrale che consenta di limitare questi danni. Tuttavia è ancora complesso impiegare un monitoraggio di questo tipo nella routine operatoria viste le complessità tecniche delle tecniche di monitoraggio impiegate. La maggiore difficoltà risiede non tanto nella collocazione in sala operazione di tali apparecchiature ma quanto nella capacità di interpretazione delle informazioni ottenute.

2.3 Transcranial Doppler

Transcranial Doppler (TCD) è un test che misura la velocità di flusso sanguigno attraverso i vasi sanguigni cerebrali. Viene usato come strumento di monitoraggio durante gran parte degli interventi chirurgici, dato che consente di diagnosticare la presenza di emboli, stenosi, vasospasmi legati ad emorragie (sanguinamento da rottura di aneurismi) e altri problemi. L'utilizzo in larga scala (predominante rispetto ad altre tecniche) è legato alla semplicità di utilizzo e ai costi ridotti dell'esame.

La velocità di flusso viene registrata attraverso l'emissione di un'onda sonora dalla sonda ad ultrasuoni, che rimbalza incontrando materiali diversi, per essere misurata dalla sonda stessa. Viene utilizzata una specifica frequenza (in genere un multiplo di 2 MHz), e la velocità del sangue in relazione alla posizione della sonda provoca uno spostamento di fase, in cui la frequenza è aumentata o diminuita. Questo cambiamento di frequenza è direttamente correlato con la velocità del sangue, che viene poi registrata elettronicamente per una successiva analisi.

Normalmente la profondità del vaso e gli angoli devono essere misurati a priori per verificare la correttezza della misura, in quanto la variazione dell'angolo di misura produce una velocità diversa da quella reale.

Poichè le ossa del cranio bloccano la trasmissione degli ultrasuoni si preferisce, per migliorare la misurazione, di utilizzare le pareti più sottili come re-

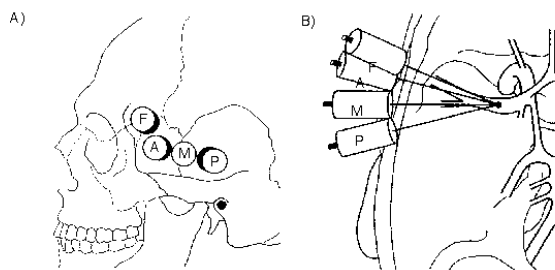


Figura 2.2: Schema posizionamento sonda ultrasuoni

gione di analisi. Per questo motivo la registrazione viene effettuata nella regione temporale (sopra lo zigomo, attraverso gli occhi o nella parte posteriore della testa, come nel caso di studio).

2.4 EEG - Elettroencefalogramma

L'EEG è la registrazione dell'attività elettrica prodotta dal cervello. Il cervello produce correnti elettriche che sono espressione della'attività propria dei neuroni. I neuroni corticali sono organizzati in modo da formare ammassi colonnari ad orientamento perpendicolare alla superficie della corteccia cerebrale, di cui costituiscono le unità funzionali elementari. L'EEG è l'espressione dei processi sinaptici (potenziali elettrici pre- e post-sinaptici), di potenziali dendritici.

I potenziali rilevabili tramite EEG sono quelli associati a correnti all'interno dell'encefalo che fluiscono perpendicolarmente rispetto allo scalpo. Una tecnica complementare all'EEG è la magnetoencefalografia (MEG), che permette di misurare le correnti che fluiscono parallelamente allo scalpo. Per potere raccogliere le informazioni relative ai potenziali elettrici bisogna applicare degli elettrodi sulla superficie del cranio. Poichè le correnti sono dell'ordine dei μV , è necessario utilizzare degli amplificatori per amplificarli.

I potenziali cerebrali possono essere raccolti in due metodi differenti:

- a derivazione *monopolare*, in cui ogni elettrodo attivo è collegato ad un unico elettrodo indifferente (massa)
- a derivazione *bipolare*, in cui gli elettrodi attivi sono collegati fra loro a coppie.

La configurazione più utilizzata prevede l'applicazione di 19 elettrodi, in posizione fissa, secondo convenzioni internazionali (la più conosciuta è la 10 – 20 in cui la distanza tra gli elettrodi vicini è pari al 10 % o al 20 % della distanza tra alcuni punti di reperi esterni della superficie del cranio).

Gli elettrodi vengono poi accoppiati in varie combinazioni che garantiscono di esplorare l'intera superficie cerebrale.

Sistema Internazionale 10 – 20

Nel sistema di posizionamento 10–20 gli elettrodi vengono applicati sullo scalpo considerando una opportuna distanza tra due punti di reperi anatomici: *inion*, prominente alla base dell'osso occipitale, e *nasion*, attaccatura del naso. Tale distanza

varia da persona a persona rimanendo in un range che va da 30 a 36 cm. Proprio a causa di questa interpersonalità si utilizzano delle cuffie di materiale elastico in cui sono già posizionati gli elettrodi e che adagiandosi sul cranio mantengono il corretto posizionamento.

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

- *P1: longitudinale esterna;*
- *P2: longitudinale interna di destra;*
- *centrale*
- *P1: longitudinale esterna;*
- *P2: longitudinale interna di sinistra;*

La linea trasversa T4-C4-Cz-C3-T3 viene denominata *montaggio P3*, ed anch'essa deve seguire la regola del 10 – 20%.

Gli elettrodi fronto-polari sono collocati al 10% della distanza I-N (inion-naison), sopra le sopraciglia, i frontali vengono collocati sulla stessa linea dei fronto-polari, più sopra del 20%, poi vengono i centrali ed infine i parietali e gli occipitali. In questo modo si arriva al 90% della distanza nasion-onion, esattamente ad una distanza del 10% dall'onion.

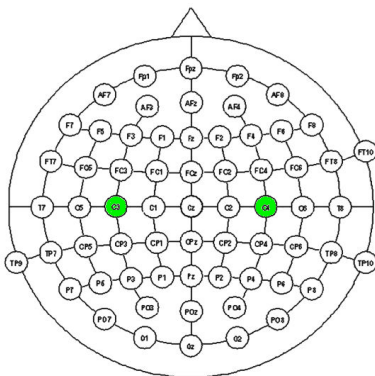


Figura 2.3: Schema posizionamento elettrodi in configurazione 10 – 20

Alla posizione che ogni elettrodo occupa sullo scalpo fa riferimento una sigla. Le sigle che individuano la posizione di un elettrodo sono formate da una/due lettere, che permettono di identificare la regione della corteccia esplorata (Fp: frontopolare; F: frontale; C: centrale; P: parietale; T: temporale; O: occipitale) e da un numero (o una z) che identifica l'emisfero (numeri dispari: sinistra; numeri pari: destra; z: linea mediana).

Il tracciato EEG è costituito da oscillazioni singole in successione continua. Una successione continua di onde alla stessa frequenza viene definito *ritmo*. Se ne distinguono quattro:

- *Ritmo Alfa:* frequenza compresa tra 8 e 13 Hz

- *Ritmo Beta*: frequenza superiore a 13 Hz
- *Ritmo Theta*: frequenza compresa tra 4 e 7 Hz
- *Ritmo Delta*: frequenza inferiore a 4 Hz

L'EEG di un soggetto normale varia principalmente in relazione all'età e al livello di vigilanza: minore è l'età e il livello di vigilanza maggiore è l'incidenza dei ritmi lenti.

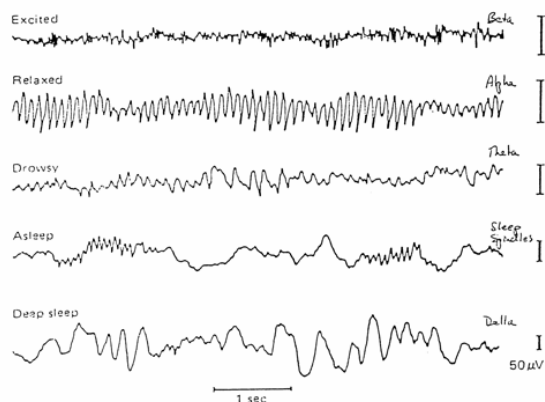


Figura 2.4: Esempio di tracciato EEG. Sull'asse x è rappresentato il tempo (sec) mentre sull'asse y il voltaggio (μV)

L'EEG è un semplice strumento di monitoraggio, pertanto nessuna malattia cerebrale può essere diagnosticata solo in base al tracciato EEG. Il test assume valore diagnostico solo quando è accompagnato da un dettagliato quadro clinico in quanto più malattie possono presentare il medesimo tracciato.

Durante interventi chirurgici l'EEG viene utilizzato come monitoraggio della corretta attività cerebrale in corso di anestesia e per poter, dunque, prevenire eventuali malfunzionamenti prolungati che potrebbero causare danni cerebrali permanenti.

2.5 WorkStation di monitoraggio neurofisiologico avanzato multimodale

Unitamente ai dati registrati mediante Doppler e EEG per il monitoraggio neurofisiologico è possibile visualizzare simultaneamente i dati neurologici, i parametri vitali e il video del campo chirurgico. Questo consente durante l'intervento chirurgico di

individuare precocemente eventuali complicanze del sistema nervoso e di poter modificare la condotta dell'equipe operatoria.

La WorkStation di monitoraggio consente fino a 32 canali di registrazione in varie modalità di acquisizione, dall'EEG ai potenziali evocati. In aggiunta i dati dell'EEG vengono elaborati simultaneamente per garantire un profilo quantitativo dell'EEG in tutte le fasi operatorie. La presenza dei trends grafici e numerici di tutti i parametri di registrazione consente valutazioni cliniche integrate. Possono essere utilizzate contemporaneamente con 16 siti di stimolazione interlacciati. E' inoltre presente uno stimolatore incorporato ad alta intensità per stimolazioni transcorticali. È possibile utilizzare il remote monitoring via LAN, Internet o Modem.

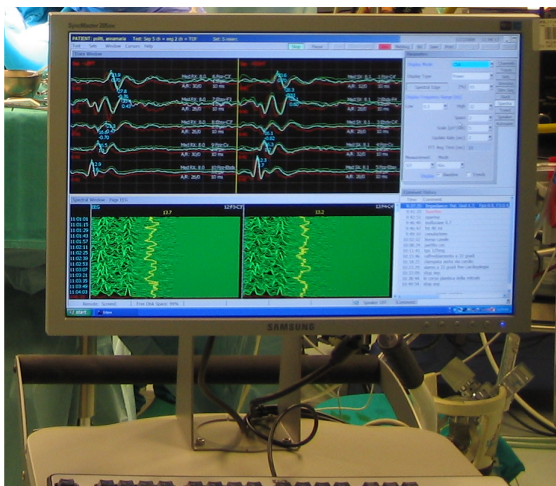


Figura 2.5: Esempio di visualizzazione a schermo dei dati di monitoraggio durante un intervento cardiocirurgico. Simultaneamente si vedono i tracciati dell'EEG e del PES.

2.6 Flusso ematico cerebrale

Il sangue giunge al cervello attraverso quattro tronchi arteriosi: le due carotidi interne e le due vertebrali.

La *carotide interna* nasce dalla carotide comune del collo e termina al di sopra della clinoida anteriore dove si divide in due rami: l'arteria cerebrale anteriore e l'arteria cerebrale media.

La *vertebrale* nasce sulla succlavia alla base del collo e entra nel cranio attraverso il foro occipitale e si unisce all'arteria omologa per formare il tronco basilare. L'*arteria basilare* termina biforcandosi nelle due arterie cerebrali posteriori. In questo modo l'encefalo risulta essere irrorato da tre sistemi arteriosi, ciascuno dei quali con circa

la medesima portata, i due sistemi carotidei e il sistema vertebro-basilare. Tra essi esistono numerose *anastomosi* (comunicazione tra due o più elementi anatomici vascolari o nervosi) che hanno la funzione di proteggere l'encefalo dal pericolo di ischemia in condizioni di emergenza. Il più importante fra questi circoli è il *poligono di Willis* che mette in comunicazione i due sistemi carotidei e ognuno di questi con il sistema vertebro-cerebrale.

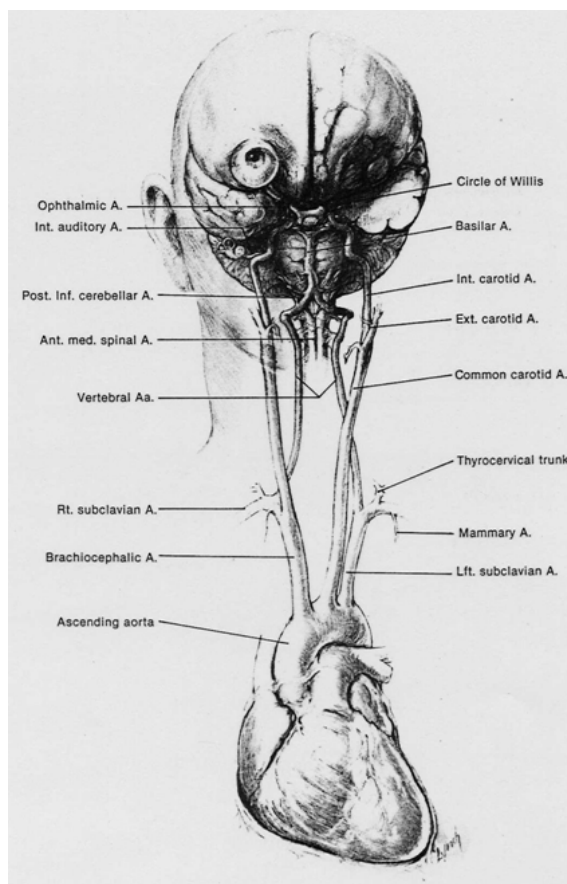


Figura 2.6: Rappresentazione del flusso cerebrale ematico.

In condizioni normali, la quantità di sangue che arriva all'encefalo nell'unità di tempo (CBF-cerebral blood flow) è circa di un litro al minuto, circa $\frac{1}{5}$ dell'intera gittata sistolica. Il flusso sanguigno cerebrale rimane costante nel tempo, indipendentemente dall'attività funzionale dell'encefalo (diversamente da ciò che si può constatare per altri organi, quali reni o muscoli) ed è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione (PP, differenza tra pressione arteriosa media e pressione liquorale) e inversamente proporzionale alle resistenze vascolari (RV). Il fatto che il CBF

sia costante nel tempo ci consente di trovare una relazione lineare tra il flusso e la velocità del flusso stesso (misura ottenuta mediante esame TCD). Considerando la legge di Hagen-Poiseuille in un vaso rigido:

$$F = P \cdot \pi \cdot r^4 / 8 \cdot \eta \cdot l \text{ [ml/min]} \quad (2.1)$$

dove r =raggio del tubo, l =lunghezza del vaso, P =differenza tra la pressione all'inizio e alla fine del vaso e η =la viscosità del fluido. La relazione tra flusso e velocità è data da:

$$F = v \cdot \pi \cdot r^2 \quad (2.2)$$

da cui si ricava, combinando 2.1 e 2.2 si ottiene:

$$v = P \cdot r^2 / 8 \cdot \eta \cdot l \quad (2.3)$$

Si nota che il flusso dipende solo dalla velocità nel vaso e dal quadrato del raggio del vaso stesso mentre la velocità dipende dalla viscosità (ematocrito) del sangue dal quadrato del raggio del vaso e dalla pressione dello stesso. Se consideriamo che, ipotesi non limitativa nel caso fisiologico, il raggio nei vasi rimane costante allora ad ogni variazione del flusso corrisponde una variazione della velocità e quindi:

$$F = v \cdot \text{costante} \quad (2.4)$$

In condizioni fisiologiche, il flusso sanguigno rimane costante grazie ad un processo di *autoregolazione*: se la pressione arteriosa aumenta aumenta anche la vasocostrizione e viceversa. Tale autoregolazione è legata, quindi, alla capacità delle arteriole cerebrali ad adattare il proprio calibro alle variazioni della pressione. Anche considerando questo fattore l'ipotesi formulata sul diametro dei vasi è stata confermata anche durante interventi cardiaci (è stato verificato che l'azione di vaso-resistenza è relativa solo ad arterie e arteriole e non va ad influire sul diametro dell'arteria cerebrale media[9]).

L'azione di auto-regolazione è controllata da tre fattori [10]:

1. *Fattori umorali*: legati al valore della $PaCO_2$ (Pressione parziale arteriosa di CO_2), ad un aumento corrisponde vasodilatazione e ad una diminuzione vasocostrizione.
2. *Fattori miogeni*: siccome l'adattamento alle variazioni della pressione arteriosa

risultano essere troppo rapidi per essere giustificabili ad un solo meccanismo umorale si ritiene che le arteriole agiscano autonomamente alle variazioni di pressione, costringendosi in presenza di ipertensione e dilatandosi in presenza di ipotensione.

3. *Fattori neurogeni*: i vasi cerebrali presentano una innervazione propria. Non è ancora stato chiarito se ad una eccitazione delle fibre simpatiche corrisponda un vasospasmo.

In letteratura si trovano numerosi lavori che fanno riferimento alla presenza di fluttuazioni nel flusso sanguigno cerebrale a frequenza intorno a 0.1 Hz [11],[12]. Tale ciclicità viene giustificata o tramite la presenza di una autoregolazione interna dei vasi sanguigni in risposta ad una diminuzione di pressione nel vaso stesso o mediante la presenza di un controllore esterno (segnale neuronale) che agisce in risposta ad una situazione di instabilità del sistema stesso. In entrambi i casi le verifiche sono state apportate con studi sui ratti e non ampiamente confutate nell'uomo.

Stephen C. Jones et al. [11], cercano una dipendenza di tale fenomeno dal tipo di anestesia che viene effettuata notando che il flusso cerebrale non varia a seconda del tipo di anestetico utilizzato ma presenta un grado di correlazione sufficientemente alto con la variazione di pressione nel vaso stesso.

Golanov [1] nota che nei ratti c'è la presenza di fluttuazioni spontanee nel flusso ematico cerebrale. Riscontra che queste fluttuazioni non sono dipendenti dalle variazioni di pressione all'interno dei vasi e, ipotizza che siano strettamente legate alla vasodilatazione e alla conseguente diminuzione della resistenza vascolare.

2.6.1 Autoregolazione

Le arterie cerebrali provvedono a portare il giusto flusso di sangue verso il cervello e per fare questo è necessario avere una giusta pressione sanguigna. Diversamente dal resto del corpo la pressione ematica cerebrale e il flusso ematico cerebrale rimangono relativamente costanti, grazie ad un processo di regolazione che rende possibile variare il flusso ematico dei vasi al variare della resistenza dei vasi. La resistenza aumenta con l'aumentare della pressione e diminuisce al suo diminuire.

Un sistema complesso di nervi regolano le dimensioni del seno carotideo (dilatazione o estensione della carotide interna) in modo che se si aumenta la pressione sanguigna gli impulsi nervosi trasmettono segnali alle aree del cervello il quale inibisce la frequenza cardiaca.

Grazie al processo di autoregolazione il flusso cerebrale è mantenuto costante con le normali fluttuazioni nella pressione sanguigna, anche se non è ancora noto il vero meccanismo vascolare a livello locale.

Pressione sanguigna e il flusso ematico sono dipendenti tra loro. Quindi se la pressione arteriosa sale aumenta anche il volume cerebrale e se la pressione scende allora anche il flusso segue lo stesso andamento.

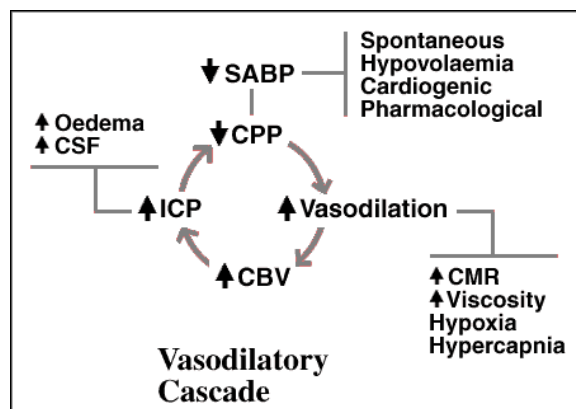


Figura 2.7: Schema di vasodilatazione. ICP, pressione intracranica. CPP, pressione di perfusione cerebrale

Questo sistema di autoregolazione rimane presente anche in seguito a traumi cerebrali in cui si riscontra che se la pressione cerebrale scende sotto un valore critico di 70 mmHg, il paziente si ritrova in condizioni di non adeguata perfusione. L'autoregolazione causa, di conseguenza, una vasodilatazione seguita da un aumento del volume cerebrale. Questo permette un aumento della ICP (pressione intracranica -all'interno del cranio-) fino all'ischemia. Questo processo può essere evitato solo aumentando la pressione sanguigna in modo da aumentare la pressione ematica cerebrale, inducendo il processo di vasocostrizione. È necessario, quindi mantenere sempre monitorata la pressione sanguigna per evitare ogni tipo di conseguenza legata a problemi di perfusione cerebrale.

Questo tipo di autoregolazione, unita alla relazione tra pressione arteriosa e flusso cerebrale ematico, potrebbero spiegare le variazioni nel flusso ematico relativamente a tutto l'iter operatorio soprattutto in condizioni di disturbo, quali variazioni di temperatura.

Come noto il flusso e la velocità sono legate fra loro mediante:

$$F = v\pi r^2 \quad (2.5)$$

In corso di bypass cardiopolmonare la pressione arteriosa resta costante come costante risulta essere il flusso arterioso cerebrale. Evidenziare, quindi una velocità media costante farebbe, ad una prima analisi, pensare ad un legame proporzionale tra flusso ematico medio e velocità media flusso e non tanto tra flusso e velocità nel vaso.

Paulin [13] afferma che se non si riscontrano variazioni nella sezione trasversale della arteria cerebrale media a variazioni del flusso ematico corrispondono variazioni nella velocità. La velocità media prima e dopo la somministrazione dell'anestetico resta pressochè invariata mentre l'ampiezza del segnale diminuisce. Considerando che il flusso resta costante, così come la pressione e la velocità media ciò che va a variare in relazione all'anestetico sono le resistenze interne dei vasi. Secondo il processo di autoregolazione, infatti, il flusso è direttamente proporzionale alla velocità e alle resistenze interne del sistema. È noto infatti che il flusso è legato alla resistenza esercitata dal vaso secondo:

$$F = \frac{\Delta P}{R} \quad (2.6)$$

dove R è la resistenza e ΔP la pressione esercitata sul fluido. Ricordando la relazione tra velocità e pressione

$$P = \frac{8v}{r^2\eta l} \quad (2.7)$$

si ottiene facilmente

$$F = \frac{8v}{r^2\eta l \Delta R} \quad (2.8)$$

Nel tempo il diametro medio dell'arteria cerebrale media non varia come anche le caratteristiche intrinseche del vaso stesso (viscosità e lunghezza) però, in ogni istante di campionamento, variazioni nelle resistenze del vaso provocano fluttuazioni nella velocità di flusso misurata e quindi nel flusso stesso. La relazione tra variazione del diametro del vaso e variazione del flusso è stata ampiamente indagata portando come riportato in figura 1.2.

La relazione cercata quindi, tra attività cerebrale e variazioni nella velocità di flusso, è può celarsi nel possibile controllo da parte del sistema nervoso sulle resistenze interne dei vasi atte a mantenere un flusso costante di erogazione cerebrale andando a variare la velocità dello stesso. In alcuni studi, sempre su effettuati su ratti, [14], viene evidenziato come in seguito a evidenti variazioni nel diametro dell'arteria cerebrale media non corrispondano significative variazioni nel flusso ematico cerebrale. Notano anche che il sistema di vene e arterie possiede un ritmo specifico ciclico di dilatazione-costrizione, e il flusso ematico possiede la stessa frequenza di pulsazione. Per cui le variazioni nel flusso ematico sono direttamente legate al potere di vasodilatazione-vasocostrizione dei vasi (vedi figura 1.2).

In secondo luogo, sempre su studi sui ratti, si è riscontrato come questa proprietà di autoregolazione dei vasi sia strettamente legata allo stato di coscienza del sogget-

to. Si nota infatti come il potere di vasocostrizione sia fortemente inibito da alti dosaggi di anestetico, quando il soggetto si trova con un livello di attività metabolica ridotta. Ed ecco, dunque, che viene spiegata la variazione nell'ampiezza del segnale di velocità di flusso. Anche se la velocità media viene mantenuta costante la minor vasocostrizione dei vasi porta ad una diminuzione dell'ampiezza delle fluttuazioni ma non provocando un minor apporto di flusso al cervello.

Sembrerebbe, dunque che la proprietà di autoregolazione dei vasi sia il punto chiave nell'analisi delle variazioni nella velocità di flusso e nel suo eventuale legame con l'attività elettrica.

Capitolo 3

Protocollo e dati

3.1 Dati

Nel corso di questo lavoro di tesi sono state analizzati i segnali di velocità di flusso ematico cerebrale e della potenza in banda θ .

I dati sono relativi a pazienti di età compresa tra i 40 e i 70 anni, di corporatura media. I tracciati presentano lunghezze differenti, a partire da 10 minuti fino ad arrivare ad un'ora. Questo è legato alla variabilità della natura del segnale e delle condizioni in cui esso è stato registrato.

<i>Paz</i>	<i>vel.flusso</i>	<i>pot.θ</i>	<i>Paz</i>	<i>vel.flusso</i>	<i>pot.θ</i>
1	26 : 00	n.d.	2	25 : 59	28 : 18
3	96 : 21	07 : 10	4	51 : 20	51 : 10
5	72 : 08	n.d.	6	38 : 19	35 : 52
7	99 : 18	n.d.	8	65 : 52	67 : 00
9	61 : 25	45 : 00	10	70 : 23	70 : 22
11	88 : 06	n.d.	12	48 : 42	54 : 34
13	98 : 00	82 : 52	14	32 : 00	17 : 44

Tabella 3.1: Lunghezza del periodo di osservazione del segnale di velocità di flusso ematico cerebrale e della potenza in banda θ . I valori sono espressi in min:sec.

Non per tutti i pazienti, infatti, è uguale il decorso operatorio, per cui possono variare le condizioni in cui vengono prelevati i dati, relativamente a: tipologia di anestetico, suo dosaggio, tipologia di intervento, o condizioni iniziali del paziente. Questi fattori fanno sì che non si possa avere un gruppo di pazienti omogeneo su cui analizzare i dati. In tabella 3.1 vengono riportate le durate di osservazione dei

segnali di velocità di flusso e potenza in banda θ così come sono state registrate. Nei casi in cui fossero disponibili entrambi i tracciati sono stati considerati solo i campioni relativi ad una finestra temporale comune.

Velocità di flusso ematico cerebrale

I dati di flusso ematico cerebrale sono stati registrati durante interventi di bypass cardiopolmonare in 150 pazienti nell'arco di circa due anni. Su questo campione di pazienti sono stati estratti 14 tracciati di flusso che presentavano le caratteristiche di fluttuazione ricercate per un periodo maggiore a 10 minuti.

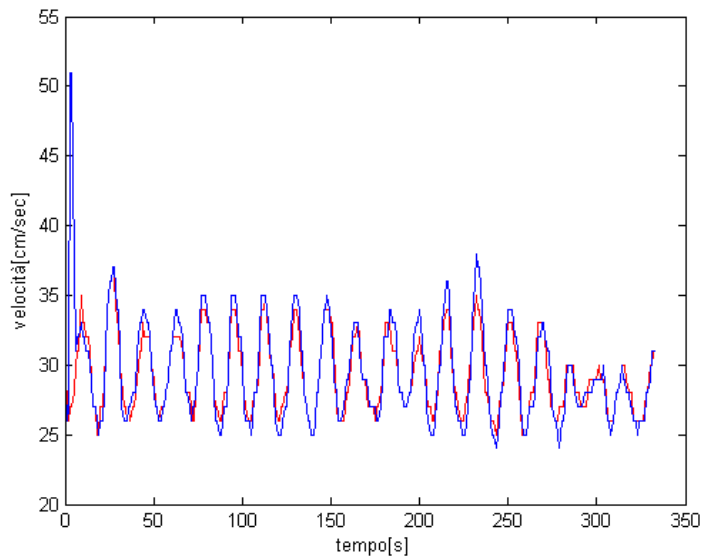


Figura 3.1: Tracciato di velocità di flusso ematico cerebrale di un paziente sottoposto a intervento di bypass cardiopolmonare. Si possono chiaramente distinguere delle fluttuazioni sinusoidali di periodo e ampiezza costante. Il periodo di osservazione in questo caso è di soli 5 minuti

In figura 3.1 sono plottati i flussi relativi alle misure nell'emisfero destro e nell'emisfero sinistro. Come si può notare la velocità mostra un andamento quasi sinusoidale. La causa di tali fluttuazioni può essere legata sia al processo di autoregolazione dei vasi (meccanismo di vasomotricità del sistema vascolare) sia a processi metabolici (diminuzione della pressione intra-arteriosa dei vasi) sia in un possibile controllo neuronale.

Potenza relativa alla banda θ

L'EEG è una misura del flusso di corrente extracellulare che viene generato dalla somma delle attività di un elevato numero di neuroni. Lo studio del tracciato può essere molto più significativo nel dominio delle frequenze anzichè in quello temporale. Si distinguono, infatti, le diverse componenti $(\alpha, \beta, \theta, \delta)$ presenti nello spettro che facilitano lo studio del segnale.

Anzichè studiare direttamente il segnale nel dominio temporale può essere utile analizzare l'andamento della potenza nel tempo.

Del segnale EEG era disponibile la frequenza relativa in banda θ . Con un campionamento ad una frequenza di 0.05 Hz, ogni due secondi si ha informazione sul valore della potenza relativamente alle varie bande dell'EEG (periodi di frequenze). Si è scelto di procedere con la potenza in banda θ poichè relativamente alla banda di frequenza si verificano burst nel segnale EEG registrato.

Come noto la potenza di un segnale deterministico è data da:

$$P = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T x^2(t) dt \quad (3.1)$$

La densità spettrale di potenza data da,

$$P = \frac{1}{2\pi} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \left| \int_{-T}^T x^2(t) e^{-j\Omega t} dt \right|^2 \quad (3.2)$$

una volta integrata nell'intervallo desiderato (per la banda θ sarà 3 – 7 Hz) fornisce la potenza contenuta in tale banda.

Questo parametro viene stimato, via DFT, su intervalli di 2 sec, ottenendo un'informazione temporale della variazione di potenza. I dati di potenza relativa in banda θ sono stati processati direttamente dalla workstation neurologica Eclipse che quantifica direttamente il segnale EEG, fornendo densità spettrale, picchi di frequenza, potenza relativa, e altre informazioni utili per una analisi completa del tracciato.

Nell'analisi di segnali biologici può essere opportuno analizzare l'influenza di alcuni eventi perturbanti del sistema. Nel caso di studio sono stati considerati alcuni importanti fattori, quali variazione di temperatura o somministrazione di vari anestetici, che possono modificare l'andamento del segnale di velocità di flusso ematico cerebrale.

Per analizzare l'importanza e l'influenza sul segnale di velocità di flusso, di

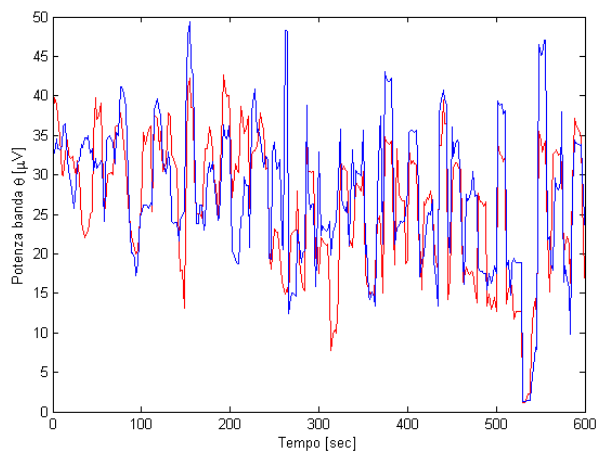


Figura 3.2: Esempio di variazione nel tempo della potenza in banda θ . Ogni punto è relativo alla stima di tale parametro su intervalli di 2 secondi.

anestetici di varia natura, somministrati per via inalatoria o intravenosa, variazioni di temperatura e stimolazioni elettriche e sensoriali sono stati registrati dati in condizioni diverse, come riassunto in tabella 3.2. I dati registrati sono relativi a un numero di campioni spesso basso, e anche quando si hanno più esempi su cui lavorare non c'è una vera e propria procedura standard utilizzata.

<i>Tipo perturbazione</i>	<i>num pazienti</i>
Diprivan	6
Fentanest	5
Magnesio	2
Temperatura	4
Embolia gassosa	1
Pes	1
Stim. Olfattiva	1
Cardioplegia	2
Iso	2
Ossigenazione	1

Tabella 3.2: Tipi di disturbo al sistema

In particolare, sono stati considerati i seguenti casi:

- *Anestetici per via endovenosa*, quali Diprivan, Fentanest, Midazolan: sono anestetici indicati sia per l'induzione ed il mantenimento dell'anestesia generale sia per la sedazione di pazienti ventilati artificialmente nelle unità di terapia intensiva.

- *Isoflurano*, anestetico gassoso. Golanov [1] riscontra, con esperimenti effettuati sui ratti, come l'aumento della concentrazione di tale anestetico porti ad una diminuzione della frequenza del flusso cerebrale e della sua ampiezza. L'isoflurano, inoltre, è un forte vasodilatatore che spesso viene utilizzato per indurre ipotensione. La variazione della pressione arteriosa nei vasi cerebrali porta, secondo dei fattori umorali, alla diminuzione della vasocostrizione e all'aumento della vasodilatazione dei vasi. Un aumento del diametro dei vasi o meglio, una diminuzione della elasticità del vaso, porta ad un andamento delle fluttuazioni meno ampio. Il legame tra variazione della sezione del vaso e variazione di flusso è stato ampiamente indagato da Fujii [5]. Le grandi arterie, come l'arteria cerebrale media, contribuiscono al processo di autoregolazione del flusso cerebrale ematico. Una variazione del diametro di tali arterie non va ad influire nel flusso di perfusione cerebrale ma in queste arterie si riscontra una variazione del flusso in relazione a tale variazione di diametro.

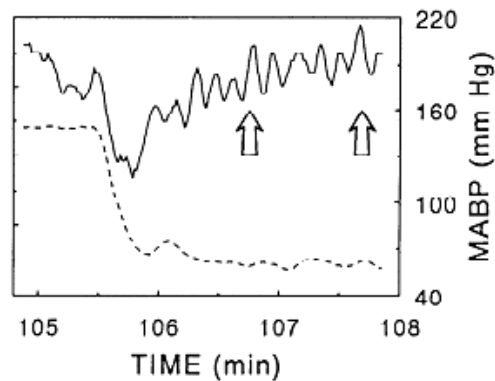


Figura 3.3: Andamento del flusso cerebrale ematico (linea continua) in seguito ad una variazione repentina della pressione arteriosa (linea tratteggiata). Intercorre più di un minuto prima che il flusso venga riportato a livello basale.

- *Magnesio*, come noto ha come caratteristica primaria quella di diminuire la pressione arteriosa. Sussiste un legame di tipo lineare tra pressione arteriosa e resistenza cerebrovascolare (direttamente legata alla proprietà di autoregolazione sanguigna). A pari variazioni nella resistenza cerebrovascolare corrispondono pari variazioni nella pressione arteriosa in modo tale che non siano necessari repentini cambiamenti nella resistenza per mantenere un flusso ematico costante. Se alcuni agenti esterni, come il magnesio, intercorrono a far vari-

are o la pressione o le resistenze, allora per mantenere il flusso ad un livello costante potrebbero essere necessari dei cambiamenti più repentini in una delle due variabili con conseguente variazione nell'ampiezza delle fluttuazioni.

- *Ossigeno a 100%*, Chowa e al. [15], hanno dimostrato su di un campione di 15 pazienti che non c'è relazione tra la tensione di ossigeno arterioso e il flusso cerebrale sanguigno durante bypass cardiopolmonare ma basse velocità di flusso della pompa possono portare ad una riduzione del flusso ematico cerebrale
- *Embolia gassosa*, è una grave patologia e si manifesta con la presenza di bolle di gas all'interno della circolazione sanguigna.
- *Pes*, Potenziali Evocati Somatosensoriali, stimolazioni elettriche di 40 mA a livello dell'arto superiore.

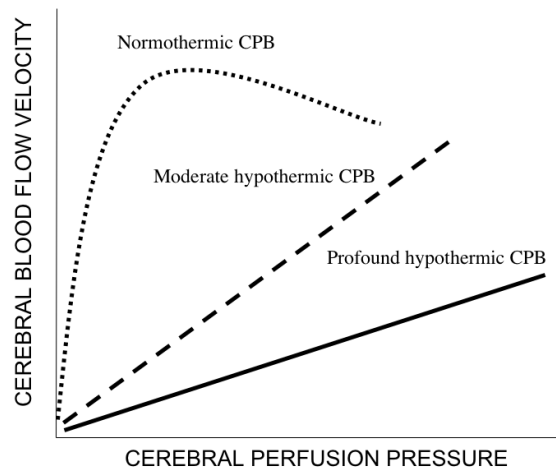


Figura 3.4: Rappresentazione schematica della relazione tra velocità di flusso cerebrale e e pressione di perfusione cerebrale in relazione a diverse condizioni termiche. In condizioni di temperatura normale al crescere della pressione di perfusione la CBFV prima cresce rapidamente e poi decresce fino a raggiungere un punto di stabilità. Quando si passa ad una condizione di lieve ipotermia la relazione tra CBFV e pressione di perfusione diviene lineare fino a arrivare ad una variazione della CBFV lenta in condizioni di profonda ipotermia

- *Cardioplegia Retrograda*, è quella procedura che utilizza una soluzione protettiva cardiaca per la perfusione coronarica ad aorta clampata. La cardioplegia (o protezione cardiaca) si associa alla macchina cuore-polmone (in circolazione extracorporea, CEC) con il fine di conservare le sostanze energetiche attraverso l'arresto cardiaco, ridurre i processi metabolici e degradativi attraverso

l'ipotermia e prevenire effetti sfavorevoli dovuti all'ischemia infondendo agenti protettivi. Proprio la condizione di ipotermia (porta un abbassamento dei meccanismi metabolici) potrebbe essere la causa prima della perdita di fluttuazioni.

- *Temperatura*, questo effetto è forse il più emblematico. Già Angelo Polito [9] aveva notato come l'autoregolazione cerebrale fosse estremamente collegata all'effetto della temperatura. Taylor sostiene che durante interventi di bypass polmonare in condizioni normali di temperatura l'autoregolazione è mantenuta mentre nel momento in cui la temperatura passa sotto i 25 °C c'è una alterazione fino ad una perdita del segnale sotto i 20 °C. La perdita di autoregolazione può essere legata alla condizione di "freddo indotto", in cui la resistenza vascolare cerebrale cresce con la diminuzione della temperatura.

Capitolo 4

Metodi

Introduzione

Le grandezze fisiologiche variano nel tempo e per alcune tipologie, largamente accessibile (battito cardiaco, pressione arteriosa, ecc) il loro studio avviene su larga scala. Per altri sistemi, quali, ad esempio, i sistemi endocrino-metabolici, lo studio risulta essere molto più difficoltoso visti i problemi legati alla misurazione della concentrazione di un ormone nel sangue.

Negli anni sono state appurate numerose tecniche di analisi per le serie temporali, dal riconoscimento e l'analisi dei picchi fino alla funzione di autocorrelazione e allo studio dello spettro dei segnali passando per l'indice di Approximate Entropy. Tali tipi di analisi possono essere applicate sia per lo studio di una sola serie temporale sia per indagare la correlazione o il sincronismo tra due serie temporali differenti.

Nel caso di studio ci si è ritrovati a dover analizzare il grado di correlazione tra due serie temporali di natura differente: un segnale bioelettrico da un lato e un segnale di velocità di flusso dall'altro. I tracciati di velocità di flusso ematico cerebrale sono stati analizzati nel dominio del tempo e della frequenza:

- *Dominio del tempo*: analisi ampiezza del segnale e variazioni relative a fattori di disturbo (variazioni di temperatura o effetti di anestetici differenti); analisi dell'indice di Approximate Entropy, per verificare il grado di prevedibilità del segnale.
- *Dominio della frequenza*: analisi spettrale con metodo parametrico e non parametrico a confronto.

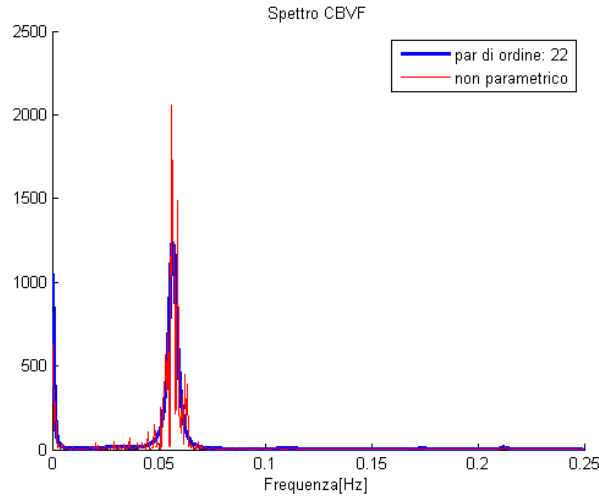


Figura 4.1: Esempio di stima dello spettro con metodo parametrico (linea blu) e non parametrico (linea rossa).

La correlazione, invece, tra il segnale di potenza in banda θ e la velocità di flusso (dopo aver sottocampionato quest'ultimo in modo da avere una frequenza di campionamento uguale all'altro segnale) sono stati analizzati nel dominio del tempo e della frequenza:

- *Dominio del tempo*: Cross-Approximate Entropy per visualizzare il grado di sincronismo tra i due segnali.
- *Dominio della frequenza*: analisi spettrale multivariata e funzione di coerenza.

Nell'analisi sono stati estratti e analizzati i seguenti parametri di interesse

1. *Dominio del tempo*:

- media e varianza del segnale;
- indice di Approximate Entropy, per il singolo segnale, e indice di Cross Approximate Entropy, per le due serie temporali

2. *Dominio della frequenza*:

- ordine p del modello parametrico (univariato e multivariato)
- frequenza del picco e ampiezza dello stesso
- funzione di coerenza, frequenza di picco della funzione e sua ampiezza
- analisi dei coefficienti delle matrici A_{ij} del modello multivariato

Nota la differente frequenza di campionamento dei due segnali, al momento di applicare l'analisi di correlazione fra essi, il segnale di velocità di flusso ematico è stato opportunamente sottocampionato (prendendo un campione ogni due secondi) in modo da operare per entrambi con la stessa frequenza di campionamento.

In questo capitolo verranno descritte tutti i metodi di analisi implementati sia per l'analisi di una singola serie temporale sia per l'analisi di più serie temporali.

4.1 Analisi di una serie temporale

4.1.1 Analisi spettrale

L'analisi spettrale è una buona alternativa allo studio di segnali nel dominio temporale questo perchè in molte circostanze un segnale di difficile interpretazione nel dominio del tempo potrebbe presentare uno spettro di più immediata analisi. Per l'analisi spettrale esistono due diverse tipologie di di metodi:

- metodi non parametrici, basati sulla trasformata di Fourier
- metodi parametrici, basati sull'implementazione di modelli

I metodi parametrici risultano essere uno strumento più valido ma, a differenza dell'uso della trasformata di Fourier, richiedo maggiore attenzione per la formulazione di un modello che sia effettivamente una buona realizzazione della realtà che si vuole rappresentare. Il metodo parametrico si basa sulla messa a punto di un modello autoregressivo:

$$y(n) = \sum_{k=1}^p a_k y(n-k) + u(n) \quad (4.1)$$

Quindi bisogna stimare, a partire dai dati i coefficienti del modello a_i , la varianza del rumore d'ingresso σ_u^2 e l'ordine p . Lo scopo della predizione lineare è identificare i coefficienti $a(i)$, minimizzando la potenza dell'errore di stima. Per implementare un modello AR è necessario formulare alcune ipotesi sul segnale, che deve essere stazionario in senso lato, e sul segnale di ingresso che deve essere rumore bianco a media nulla e varianza costante.

Per la stima dei parametri bisogna risolvere le equazioni di Yule-Walker: beginqua-

tion

$$R_x(k) = \begin{cases} -\sum_{i=1}^p a_i R_x(k-i) & \text{per } k > 0 \\ -\sum_{i=1}^p a_i R_x(k-i) + b_0^2 \sigma_u^2 & \text{per } k = 0 \\ R_x(-k) & \text{per } k < 0 \end{cases}$$

L'ordine ottimo p del modello viene stimato, invece, mediante il criterio di Akaike:

$$AIC = \ln J_{min} + 2(p+1)/N \quad (4.2)$$

con N pari al numero dei campioni, e J_{min} pari al minimo dell'errore quadratico medio.

Il valore della matrice di correlazione \mathbf{R}_y viene stimato a partire dai dati a disposizione usando il metodo di *auto-correlazione*, secondo cui, dato il numero di campioni sempre finito (N), $y(k) = 0$ per $k < 1$ e $k > N$. Si può pensare di moltiplicare il segnale di ingresso per una finestra finita che vale 1 nell'intervallo $[1, N]$ e 0 altrove. Questo fa sì che si otterrà una stima della matrice di correlazione la cui validità sarà dettata dal numero di campioni a disposizione (minore sarà N minore sarà l'accuratezza della stima).

Prima di determinare i parametri del modello bisogna considerare l'ordine p . p determina la memoria del sistema. Deve essere sufficientemente grande da poter descrivere ritardi e fluttuazioni nel processo ma non troppo per garantire l'aderenza ai dati. Un valore di p troppo elevato fa sì che la risoluzione in frequenza aumenti ma nello spettro del segnale generato compaiano dei picchi spuri, un valore, invece, troppo basso fa sì che l'andamento dello spettro sia troppo smussato e che i picchi spariscono. Ci sono numerosi metodi per determinare l'ordine ottimo, tra cui il *Criterio di Akaike (AIC)*. Un limite di questi metodi risiede nel fatto che trovano l'ordine p con un metodo predittivo ad un passo ma questo non è necessariamente l'ordine ottimo per analizzare la funzione di trasferimento del sistema. Nessuno di questi metodi, da solo, può dunque garantire la giusta scelta dell'ordine.

Di pari passo bisognerà effettuare un'analisi dei residui secondo cui, se l'ordine scelto è valido allora questi avranno le stesse proprietà statistiche del rumore d'ingresso (campioni scorrelati).

Una volta trovato l'ordine ottimo e identificato il modello si procede con la stima spettrale, secondo:

$$\hat{P}_{AR} = |H(w)|^2 \sigma_u^2 = \left| \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^N a_k e^{-jwk}} \right| \sigma_u^2 \quad (4.3)$$

Lo spettro così ottenuto è tanto migliore quanto migliore e accurata è la stima della funzione di autocorrelazione e, conseguentemente, dei parametri del modello. Bisogna precisare che per potersi basare su un modello di tipo autoregressivo devono essere verificate alcune ipotesi sul processo di uscita:

- processo di uscita a valor medio nullo
- stazionarietà legata alla stabilità del sistema

Per tale motivo a ciascun campione dei segnali in esame è stata sottratta la media campionaria in modo tale da potersi ritrovare nella condizione di media nulla del processo.

4.1.2 Approximate Entropy

L'Approximate Entropy (ApEn) è un indice che consente di misurare il grado di irregolarità di una serie temporale. Un valore crescente dell'indice indica un crescente grado di irregolarità. È un valido strumento per classificare quelle serie temporali che non hanno un andamento lineare e spesso non prevedibile. ApEn è una grandezza scalare, sempre finita, calcolabile mediante un semplice algoritmo che quantifica la complessità o l'irregolarità di un sistema quando altri metodi non riescono a dare risultati affidabili, cioè quando i dati sono pochi e rumorosi.

L'ApEn viene definita nel seguente modo:

$$ApEn = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r) \quad (4.4)$$

Per arrivare a tale definizione bisogna dare alcune importanti definizioni:

Definizione 1 : Data la serie temporale $[y(1), y(2), \dots, y(N)]$ e fissato un numero intero $m \geq 1$ si costruisca in R^m :

$$x(i) = [y(i), \dots, y(i+m-1)], \quad i = 1, 2, \dots, N-m+1$$

Definizione 2 : La distanza $d[x(i) x(j)]$ tra i due vettori è la differenza più grande tra le componenti omologhe dei due vettori

Definizione 3 : Dato il numero reale positivo r , per ogni j , con $1 \leq i \leq N - m + 1$ si definisce:

$$C_i^m(r) = \frac{\text{numero dei } j \text{ tali che } d[x(i) x(j)] \leq r}{N - m + 1} \quad (4.5)$$

da cui si ottiene:

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N - m + 1} \sum_{N-m+1}^{i=1} \ln C_i^m(r) \quad (4.6)$$

Con ApEn ci si limita a stabilire se un segnale è più regolare di un altro, quindi è un valore che va inteso in senso relativo e non assoluto.

L'Approximate Entropy fornisce informazioni diverse e complementari rispetto all'analisi di spettro e autocorrelazione. Questo perchè questi tipi di analisi ricercano la posizione dei picchi e gli intervalli tra essi mentre l'ApEn esamina le caratteristiche stesse del segnale. Spesso, c'è un rapporto tra ApEn e lo spettro di potenza (valore di ApEn più bassi corrispondono a spettri di potenza con picchi più stretti). L'Approximate Entropy permette, però di quantificare in modo più chiaro e immediato serie temporali rispetto a ciò che può fare l'analisi spettrale nel caso di serie poco numerose o molto rumorose (tale aspetto viene ancora di più amplificato nel caso della correlazione tra due serie temporali). Come noto l'analisi di correlazione o le misure spettrali valutano le caratteristiche corrispondenti e ricorrenti a frequenze fisse, l'ApEn invece non va a cercare pattern ricorrenti a frequenze fissate ma va a valutare funzionalità ricorrenti fornendo una misura di distribuzione che le altre tecniche non riescono a fornire.

Questo indice ha delle proprietà fondamentali che rendono questa tecnica estremamente utilizzabile:

1. non è necessario filtrare i dati prima di calcolare ApEn poichè il rumore sovrapposto non causa alcuna variazione nell'indice (basta che abbia ampiezza inferiore alla tolleranza r);

2. per valori di N elevati la precisione dell'indice è molto buona;
3. è sempre una quantità finita;

Per ottenere dei risultati affidabili è necessario assegnare un valore opportuno alle due costanti m e r , al variare dei quali si otterranno valori differenti di ApEn. Se r viene scelto troppo piccolo la fascia di tolleranza sarà troppo stretta e il calcolo sarà non significativo. Se, viceversa, r sarà troppo grande la fascia di tolleranza sarà troppo ampia e l'indice sarà inutile al fine di distinguere segnali differenti. L'autore del metodo propone, per trovare un giusto compromesso tra i due casi limite la seguente scelta di m e r legata al numero N di campioni presenti nella serie:

- per serie con $N > 1000$ campioni si sceglierà $m = 2$ e $r = 0.1 \div 0.25SD$ (SD pari alla deviazione standard della serie);
- per serie con $N < 1000$ campioni si sceglierà $m = 1$ e $r = 0.1 \div 0.25SD$;

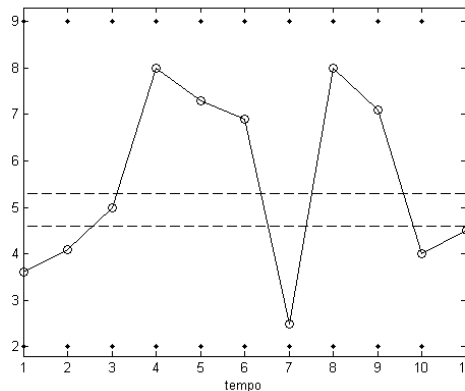


Figura 4.2: Scelta dell'indice r . La scelta di r troppo piccolo (linea tratteggiata) fa sì che la fascia di tolleranza sia troppo stretta e che quindi solo un valore rientra nella fascia. un valore di r troppo grande, invece, fa sì che la fascia di tolleranza sia troppo ampia e il risultato non sarà affidabile.

4.2 Analisi di due serie temporali

Molto spesso i segnali biologici vengono registrati simultaneamente e può risultare utile analizzare l'interdipendenza tra questi per poter individuare eventuali legami tra essi e comprendere il funzionamento dei segnali biologici che li hanno prodotti. L'osservazione separata dell'andamento temporale di alcuni indici dell'attività

biologica fornisce solo informazioni parziali sul funzionamento dei sistemi in esame. Ecco, dunque, che per comprenderne il reale funzionamento è necessario capire come le diverse parti del sistema interagiscono fra loro. Si parla quindi di *connettività funzionale*, esistenza di legami funzionali tra le attività rilevante in distretti anatomici differenti, indipendentemente dall'esistenza di una connessione anatomica diretta. Potremmo esprimere tale connessione mediante il concetto di causalità: un evento provoca un altro evento. In senso matematico questo si esprime, secondo Grenger: *dati due segnali, X e Y , si può dire che X influenza Y se includendo i valori passati della prima variabile nella stima regressiva della seconda, questo migliora significativamente la qualità della stima, riducendo, quindi, l'errore di stima.*

L'analisi di due serie temporali può essere condotta mediante l'utilizzo di strumenti simili a quelli già visti per l'analisi di una sola serie temporale. Ecco allora che per capire se due segnali hanno un contributo in frequenza simile risulta essere un ottimo strumento il cross-spettro e l'analisi di coerenza che permette di verificare quanto i due autospettri sono simili fra loro. Per fare un'analisi di questo tipo si procede con l'implementazione di un modello, esattamente come nell'analisi univariata, multivariata di cui si stimeranno i parametri e l'ordine. A partire dal modello multivariata si potrà quindi ottenere la matrice spettrale e quindi il valore del cross spetro alle diverse frequenze stimato con metodo parametrico.

Parallelamente a questo tipo di analisi si procede con lo studio dell'indice di Cross-Approximate Entropy, che a differenza dell'indice ApEn, non fornisce una valutazione sul grado di regolarità delle serie temporali ma sul grado di sincronismo che sussiste fra esse.

4.2.1 Analisi multivariata

Per scoprire ed analizzare il legame tra più serie temporali bisogna appoggiarsi a strumenti matematici che permettano da un lato di modellizzare il sistema, avvicinandosi il più possibile alla realtà, e, dall'altro, di studiarne i possibili collegamenti. Per una serie temporale si è visto che un modello AR (autoregressivo) viene utilizzato come predittore lineare che consente di predire il campione al passo n -esimo a partire dai campioni ai passi precedenti (uso della connettività).

$$\hat{x}(n) = \sum_{k=1}^p a(n) x(n-k) \quad (4.7)$$

con p , ordine del modello.

Lo stesso principio di connettività può essere esteso al caso di più serie temporali, includendo i campioni agli istanti precedenti di una serie nella predizione dell'altra. Si parla in questo caso di *modelli AR multivariati*, in cui il pattern di connettività si ottiene basandosi su un unico modello stimato sull'intero set di segnali, che tiene conto di tutte le loro relazioni specifiche.

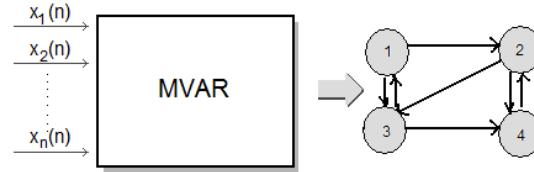


Figura 4.3: Modello MAR

In bioingegneria tali modelli (MAR-Multivariate AR model) vengono utilizzati soprattutto per l'analisi di segnali elettroencefalografici e cardiovascolari poichè permette di determinare eventuali legami fisiologici fra essi. In un modello multivariato, infatti, il valore di ciascuna variabile temporale viene predetto a partire dai valori della stessa agli istanti precedenti ma anche considerando le altre serie temporali nel sistema. Per la presenza di queste interconnessioni fra i vari processi questo modello è uno strumento che permette di studiare oltre che la correlazione fra processi anche causalità, ritardi, effetti di feedback.

Implementazione del modello MAR

Il metodo multivariato sfrutta un possibile legame tra il segnale y_1 all'istante n e lo stesso nei p istanti precedenti ma anche con il segnale y_2 nei p istanti precedenti, dove p indica l'ordine del modello MAR.

$$\begin{aligned} y_1(n) &= -\sum_{k=1}^p a_k^{(1,1)} y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_k^{(2,1)} y_2(n-k) + u_1 \\ y_2(n) &= -\sum_{k=1}^p a_k^{(2,1)} y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_k^{(2,2)} y_2(n-k) + u_2 \end{aligned} \quad (4.8)$$

dove $u_i(n)$ indica il segnale d'ingresso, il quale viene identificato, per ipotesi, come rumore bianco a media nulla e varianza costante.

Il modello identifica nella serie temporale due contributi, la parte ideale e il rumore d'ingresso (che può essere considerato come l'errore di predizione). Da precisare che eventuali interazioni non lineari andranno a contribuire nell'errore di predizione.

In forma matriciali il sistema si riduce a:

$$\mathbf{y}(n) = \sum_{k=1}^p A_k \mathbf{y}(n-k) + \mathbf{u}(n) \quad (4.9)$$

dove $\mathbf{y}(n)$ è una matrice $[N \times 1]$ di processi aleatori $A_k(n)$ rappresenta la matrice $[N \times N]$ dei coefficienti del modello:

$$A_k = \begin{vmatrix} a_k^{(1,1)} & a_k^{(1,2)} \\ a_k^{(2,1)} & a_k^{(2,2)} \end{vmatrix}$$

La conoscenza delle matrici A_k permette di identificare la funzione di trasferimento del modello, H , e la conoscenza di eventuali controllori nel sistema (presenza di un feedback). Secondo il concetto di causalità di Grenger, ciascun coefficiente $a_k^{(i,j)}$ potrà essere nullo oppure diverso da zero a seconda che l'effetto di j su i sia causale o meno. Sull'analisi di A_k rimandiamo al paragrafo successivo.

Tornando al modello $\mathbf{y}(n)$ ci si pone davanti al problema di identificazione dei parametri. Per fare ciò si considerano le equazioni di Yule-Walker, definite per $\mathbf{y}(n)$:

$$E\{\mathbf{y}(n-i) \mathbf{x}(n-k)^T\} = \mathbf{R}_y(k-i) \quad (4.10)$$

Ricordando che, per ipotesi l'errore è bianco e a campioni scorrelati, per cui

$$E\{\mathbf{u}(n-i) \mathbf{y}(n-k)^T\} = 0 \quad k = 1, \dots, p, \text{ si ha che}$$

$$\sum_{k=1}^p a(i) R_x(k-i) = 0 \quad k = 1, \dots, M \quad (4.11)$$

Come visto nel caso monovariato, per la stima dell'ordine del modello si utilizza il criterio di AIC per modelli multivariati:

$$AIC(p) = L \log(\det \Sigma_u) + 2N^2 M \quad (4.12)$$

con $N^2 M \ll NL$ e $\det \Sigma_u = \begin{vmatrix} \sigma_1^2 & 0 \\ 0 & \sigma_1^2 \end{vmatrix}$.

La diagonalità della matrice Σ_u si ottiene dall'ipotesi di rumore bianco a campioni scorrelati e quindi la mutua correlazione è nulla. Una volta identificato il modello si può procedere con l'analisi dello stesso. In particolare ci interessa estrarre da un lato le funzioni di trasferimento e dall'altro ottenere la matrice spettrale contenente auto-spettri e cross spettri (da cui ricavare la funzione di coerenza).

Dal modello MAR alla matrice spettrale

Per passare al dominio della frequenza si applicano le trasformate di Fourier al modello ottenendo:

$$Y(f) = H(f)U(f) \quad (4.13)$$

H rappresenta la *matrice di trasferimento* del filtro MAR. In un sistema MAR sono definite sia le funzioni di trasferimento totali da ciascun ingresso sino a ciascuna variabile temporale, H_i , sia le funzioni di trasferimento relative alla correlazione fra le due uscite, G_{ij} .

In un sistema a due ingressi e due uscite si ottiene:

$$H_i = 1 / (1 - A_{ii}(z))$$

dove $A_{ii}(z) = \sum_{k=1}^p a_k^{(i,i)} \cdot z^{-k}$ per $i = 1,2$ (calcolato per $z = e^{jw}$) e descrive la dipendenza di $y_i(t)$ dai suoi p valori passati. Per quanto riguarda la funzione di trasferimento di G_{ij} , relativa alla legame diretto fra le due uscite del sistema, si ottiene:

$$G_{ij} = A_{ij}(z) / (1 - A_{ii}(z)) = A_{ij}(z) / H_i(z)$$

Nel caso univariato lo spettro si ottiene moltiplicando la varianza dell'ingresso per il quadrato della funzione di trasferimento. Nel caso multivariato la varianza è sostituita dalla matrice Σ_u e la funzione di trasferimento univariata da quella multivariata. Quello che si ottiene è la matrice spettrale di dimensione $[2 \times 2]$ nella quale nella diagonale saranno presenti i due autospettri (valori reali) mentre fuori dalla diagonale i due cross-spettri (valori complessi). La matrice \mathbf{P} è hermitiana e definita da:

$$\mathbf{P}(w) = \mathbf{H}(w) \cdot \Sigma_u \cdot \mathbf{H}(w)^T \quad (4.14)$$

Il modello MAR così stimato permette di avere una buona comprensione delle relazioni reciproche tra i segnali. Nel dominio delle frequenze la conoscenza delle funzioni di trasferimento permettono di ottenere spettri e cross-spettri dei segnali. Uno studio di queste funzioni di trasferimento permette di effettuare un'ulteriore analisi di causalità del sistema, identificando quali rami siano effettivamente responsabili di un determinato evento in un altro ramo.

4.2.2 Spettri parziali

Il modello MAR a due ingressi nella matrice A contiene informazioni sulla cross-dipendenza tra i due segnali.

$$A_{ij} = \sum_{k=1}^p a_k^{(i,j)} e^{-jwk} \quad i, j = 1, 2 \quad (4.15)$$

Secondo la definizione di causalità di Granger y_i causa y_j se l'informazione di y_i è utile a conoscere y_j . In un modello MAR questo si traduce nell'analisi degli elementi della matrice A_{ij} , in particolare che almeno uno tra i a_{ij} è significativamente diverso da zero.

Dai due segnali y_1 e y_2 tra essi esiste causalità (secondo Granger) se e solo la conoscenza di uno di questi migliora la stima dell'altro.

A tale scopo è quindi interessante andare a studiare i coefficiente della matrice A_{ij} del modello AR multivariato. Si può ricadere in quattro situazioni:

1. y_1 causa y_2 ma non viceversa se almeno un $a_k^{(2,1)}$ è significativamente diverso da zero e tutti gli $a_k^{(1,2)}$ pari a zero.
2. y_2 causa y_1 ma non viceversa se almeno un $a_k^{(1,2)}$ è significativamente diverso da zero e tutti gli $a_k^{(2,1)}$ pari a zero.
3. y_1 causa y_2 e y_2 causa y_1 se almeno un $a_k^{(2,1)}$ e un $a_k^{(1,2)}$ sono significativamente diversi da zero.
4. i due segnali non sono scorrelati fra loro (nessuno dei due è utile a predire l'altro) se tutti i coefficienti sono nulli.

Nelle prime due condizioni si parla di relazione ad anello aperto nella terza si parla di relazione ad anello chiuso mentre nell'ultima non c'è iterazione fra i due segnali.

Sistema ad anello chiuso

Vista la natura dei segnali in analisi abbiamo ipotizzato una condizione in anello chiuso, in cui il segnale elettrico registrato nell'EEG comandasse, con un sottile sistema di autoregolazione il flusso cerebrale registrato mediante TCD. Durante un intervento di bypass cardiopolmonare si notano delle fluttuazioni, di periodo quasi costante, nel flusso sanguigno. Alcuni studiosi identificano questo evento come un

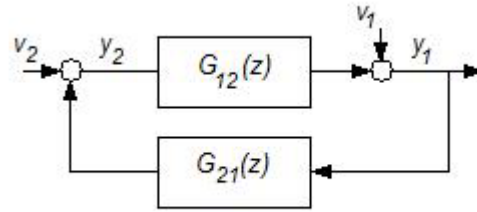


Figura 4.4: Sistema ad anello chiuso.

sistema di auto-regolazione da parte dei vasi sanguigni come conseguenza di una diminuzione della pressione all'interno degli stessi. Se si guarda, però, il segnale EEG relativo alla comparsa di tali fluttuazioni si nota come compaiano dei eventi di burst che potrebbe essere i veri controllori di tale aspetto.

Ecco dunque che identifichiamo un sistema controllore-sistema controllato in cui è a livello cerebrale che parte il segnale di regolazione per ovviare alla condizione non stabile. A conferma di questa ipotesi si aggiunge il fatto che man mano che si aumenta l'anestesia, con la conseguente scomparsa dei burst, spariscono le fluttuazioni del flusso sanguigno.

Fatta questa precisazione il modello così definito può essere identificato con un modello AR multivariato. Per ipotesi si considera il segnale d'ingresso come rumore bianco, a campioni scorrelati, media nulla e varianza costante.

L'utilizzo di un modello parametrico permette, quindi, non solo di avere stime più regolari ma anche di dare una valutazione qualitativa e quantitativa della direzionalità del controllo mediante lo studio dei coefficienti della matrice A_{ij} .

Nel modello come quello rappresentato sopra una qualsiasi uscita y_i risulta essere correlata sia all'ingresso v_i ma anche a tutti gli altri ingressi per la presenza della retroazione. Al momento, quindi, di definire lo spettro i -esimo si dovrà considerare sia la parte spettrale relativa all'ingresso i -esimo che a quello j -esimo.

A questo punto possiamo definire i due autospettri come somma di due componenti, gli spettri parziali, e dare un "peso" alla parte correlazione tra i due processi. Definiremo, dunque, la percentuale di spettro che è legata alla presenza dell'altro segnale. Data la matrice di trasferimento:

$$\begin{vmatrix} SH_1 & G_{12}SH_2 \\ G_{21}SH_1 & SH_2 \end{vmatrix}$$

se consideriamo la diagonalità della matrice Λ otteniamo i due auto-spettri come somma due componenti: una legata alla perturbazione diretta del sistema e l'altra legata alla presenza dell'altro segnale.

$$\begin{aligned}\Phi_1(w) &= |S * H_1(e^{jw})|^2 \lambda_1 + |G_{12}S * H_2(e^{jw})|^2 \lambda_2 \\ \Phi_2(w) &= |S * H_2(e^{jw})|^2 \lambda_2 + |G_{12}S * H_1(e^{jw})|^2 \lambda_1\end{aligned}\tag{4.16}$$

in cui:

$$G_{12}(z) = A_{12}(z) / (1 - A_{11}(z))\tag{4.17}$$

4.2.3 La funzione di Coerenza

Una prima analisi di correlazione tra i due segnali, velocità di flusso e potenza relativa alla banda θ , è stata effettuata utilizzando il cross spettro. In particolare è stata implementata la funzione di coerenza che, dato il cross spettro lo normalizza rispetto agli spettri dei due segnali:

$$C_{12}^2 = \frac{|P_{xy}|^2}{P_x P_y} = C_{21}^2\tag{4.18}$$

La coerenza indica la correlazione lineare tra due segnali in funzione della loro frequenza. Il valore di tale funzione varia da 0 a 1, in cui lo 0 indica che, per tale frequenza, l'attività dei processi è indipendente mentre 1 indica la presenza di un legame lineare. Tradizionalmente valori di $C_{xy}^2(f) > 0.5$ sono considerati come dimostrazione di presenza di un legame significativo tra i due segnali alla frequenza f . Tale strumento permette di individuare, ove presenti, le frequenze in cui i due processi risultano avere un certo tipo di controllo l'uno sull'altro ma non permette di capire quale dei due pilota l'altro. Questo rappresenta un limite della coerenza la quale misura una sorta di sincronismo tra i segnali ma non ne esprime la direzionalità. Per questo tale tipo di funzione viene definita coerenza ordinaria.

La coerenza causale, invece, quantifica la correlazione dei due processi. Ad esempio

se si considera, la direzione $y_1 \rightarrow y_2$ si ha (nel caso di un modello AR):

$$C_{xy_1 \rightarrow 2}^2 = C_{xy}^2 |_{A_{12}(z)=0} \quad (4.19)$$

Il concetto di causalità è molto importante a definire se, dato un determinato segnale biologico, la conoscenza dello stesso è utile a predire un altro segnale biologico.

4.2.4 Cross-Approximate Entropy

L'indice di Cross-Approximate Entropy permette di quantificare il grado di correlazione tra due segnali. Mentre per l'Approximate Entropy il concetto di regolarità è legato al tipo di relazione esistente tra il segnale valutato in istanti differenti, per la Cross-Approximate Entropy tale concetto va collegato a quello di *sincronismo*. A valori maggiori dell'indice corrispondono coppie di segnali maggiormente asincrone. Un legame di causalità fra una coppia di segnali rifletterà un valore dell'indice minore rispetto a due coppie non legate causalmente.

Esattamente come per l'Approximate Entropy è necessario esplicitare alcune definizioni:

Definizione 1 : Data due serie temporali monodimensionali $[y(1), y(2), \dots, y(N)]$ e $[z(1), z(2), \dots, z(N)]$, di uguale lunghezza N , fissati i parametri m e r si costruiscono in R^m :

$$x(i) = [y(i), \dots, y(i+m-1)], \quad i = 1, 2, \dots, N-m+1$$

$$s(i) = [z(i), \dots, z(i+m-1)], \quad i = 1, 2, \dots, N-m+1$$

Definizione 2 : La distanza $d[x(i) s(j)]$ tra i due vettori è la differenza più grande tra le componenti omologhe dei due vettori

Definizione 3 : Dato il numero reale positivo r , per ogni j , con $1 \leq i \leq N-m+1$ si definisce:

$$C_i^m(r)(y||z) = \frac{\text{numero dei } j \text{ tali che } d[x(i) s(j)] \leq r}{N-m+1} \quad (4.20)$$

da cui si ottiene:

$$\phi^m(r)(y||z) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{i=N-m+1} \ln C_i^m(r)(y||z) \quad (4.21)$$

Il valore della Cross-Approximate Entropy risulterà

$$CrossApEn = \phi^m(r)(y||z) - \phi^{m+1}(r)(y||z) \quad (4.22)$$

Affinchè la Cross-Approximate Entropy sia significativa è necessario che le due serie temporali abbiano la stessa media e la stessa varianza. Se, infatti, le due medie non fossero uguali non sarebbe possibile individuare un indice di sincronismo fra due serie a meno di un valore di r molto elevato (con il quale poi, perderebbe di significatività il risultato ottenuto). Per tale motivo prima di procedere con il calcolo dell'indice Cross-ApEn bisogna standardizzare le serie sottraendo a ciascun campione la media campionaria della serie di origine e dividendolo per il suo valore di deviazione standard.

Le proprietà della Cross-Approximate Entropy sono le medesime viste nel caso della Approximate Entropy, quindi valgono anche le medesime considerazioni sulla scelta dei parametri m e p .

L'indice di Cross-APproximate Entropy viene, generalmente utilizzato per studiare l'interazioni tra serie metaboliche che interagiscono fra loro in diversi scenari clinici. Vedere come l'indice varia a seconda di diverse condizioni (età, malattie, ecc...) può essere utile per avere una ulteriore parametro su cui valutare le effettive interazioni fra due serie differenti.

Capitolo 5

Flusso ematico cerebrale: Risultati

Sono stati analizzati i tracciati di velocità di flusso di 14 pazienti durante interventi di bypass cardiopolmonare, campionati ad 1 Hz. A partire da questi sono stati estratti i segmenti temporali in cui si riscontrava la presenza di chiare fluttuazioni nel velocità. Una prima analisi visiva mostrava come ci fosse dipendenza tra l'ampiezza del segnale e la dose di anestesia e soprattutto una dipendenza con la temperatura corporea (legame già riscontrato da [9]).

Come già identificato da Golanov [1] le fluttuazioni sono strettamente legate al grado di anestesia, all'aumentare della stessa corrisponde una diminuzione dell'ampiezza delle stesse. Lo stesso effetto si nota nei segnali analizzati.

Nel campione analizzato si riscontra non solo un periodo caratteristico (circa 14 sec) ma anche una velocità media comune (compresa tra i 30 e i 40 cm sec). In tabella 5.1e 5.2 sono riportati i valori di media e standard deviation e dell'ampiezza picco-picco del segnale di flusso ematico cerebrale.

<i>Paz</i>	Flusso Sang. [cm/sec]	
	<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>
1	37.78 ± 3.20	36.61 ± 3.07
2	44.23 ± 4.28	31.70 ± 4.61
3	29.30 ± 2.71	29.58 ± 3.63
4	32.27 ± 3.74	32.14 ± 4.70
5	31.51 ± 3.09	34.94 ± 3.59
6	24.66 ± 2.91	28.92 ± 3.61
7	32.19 ± 4.04	30.52 ± 3.96
8	37.65 ± 5.43	39.55 ± 4.98
9	39.55 ± 4.23	33.34 ± 4.49
10	35.20 ± 4.83	30.48 ± 5.58
11	28.88 ± 5.14	21.30 ± 3.69
12	30.19 ± 2.46	48.56 ± 4.39
13	33.80 ± 3.61	32.63 ± 5.74
14	39.59 ± 7.30	45.33 ± 7.60

Tabella 5.1: Segnale di velocità di flusso ematico: media e SD relativi all'emisfero destro e all'emisfero sinistro

	<i>Range</i> [cm/sec]	<i>Picco-Picco</i> [cm/sec]	%		<i>Range</i> [cm/sec]	<i>Picco-Picco</i> [cm/sec]	%
dx	34.8 – 40.0	5.2	62.27	dx	35.4 – 43.8	8.4	61.16
sx	34.2 – 40.0	5.8	63.30	sx	34.8 – 43.8	9.0	64.19
dx	40.5 – 46.6	6.1	66.41	dx	30.4 – 40.0	9.6	72.51
sx	28.5 – 33.2	4.7	64.68	sx	24.9 – 36.1	11.2	85.58
dx	28.3 – 34.3	6.0	64.21	dx	27.7 – 34.0	6.3	69.31
sx	28.1 – 35.4	7.3	64.18	sx	17.6 – 25.0	7.4	57.93
dx	28.4 – 34.6	6.2	67.63	dx	27.7 – 32.6	4.9	68.52
sx	31.4 – 38.3	6.9	68.03	sx	44.2 – 52.9	8.7	63.15
dx	21.7 – 27.6	5.9	67.03	dx	30.2 – 37.4	7.2	72.55
sx	25.3 – 32.5	7.2	65.57	sx	26.9 – 38.4	11.5	79.65
dx	28.1 – 36.3	8.2	68.43	dx	32.3 – 46.9	14.6	61.26
sx	26.6 – 34.5	5.9	69.54	sx	37.7 – 52.9	15.2	61.93
dx	32.2 – 43.1	10.9	63.20	dx	26.0 – 32.0	6.0	81.73
sx	34.6 – 44.5	10.9	63.38	sx	26.3 – 33.3	7.0	63.18

Tabella 5.2: Segnale di velocità di flusso: range, ampiezza picco-picco e percentuale di punti che cadono nell'intervallo

5.1 Analisi spettrale

Lo spettro del segnale di velocità di flusso ematico cerebrale stimato con metodo parametrico evidenzia, per tutti i soggetti, un picco alla frequenza 0.070 ± 0.009 Hz

(media \pm SD), quindi un periodo di circa 14.4 sec (come evidente dalla figure 5.1, in due soggetti rappresentativi). Le fluttuazioni sono molto lente e presentano una escursione di circa 10 cm/sec tra picco minimo e picco massimo.

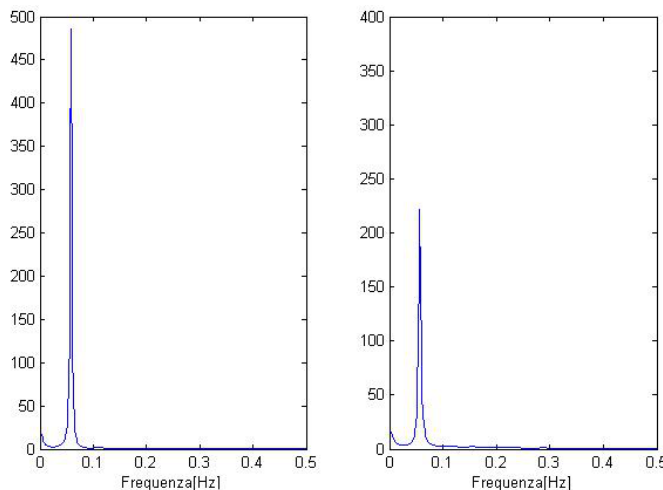


Figura 5.1: Esempio di spettro ottenuto con metodo parametrico

Tale risultato è concorde con ciò che si trova in letteratura in studi su oscillazioni di flusso cerebrale ematico durante interventi di bypass cardipolmonare [3]. Le fluttuazioni, quindi, passa dalla banda B (compresa tra 8 – 50 mHz) alla banda UB (compresa tra 50 – 200 mHz). Tale risultato può essere legato al fatto che le onde B possano essere legate maggiormente all'attività dei grandi vasi mentre le onde UB a quella di vasi più piccoli del cervello.

L'ampiezza delle oscillazioni, invece è leggermente più variabile (come l'altezza del picco massimo). La causa di ciò può essere ricercata nelle caratteristiche antropologiche del campione in analisi. La casistica in analisi è molto eterogenea in quanto a sesso ed età mentre informazioni su peso o nazionalità non sono disponibili. Dato il numero limitato di campioni non è però possibile effettuare un'analisi qualitativa e quantitativa per verificare l'ipotesi effettuata.

Una caratteristica comune a tutte le serie è l'ordine del modello p . La stima dell'ordine ottimo, ottenuta con il criterio di Akaike, ha portato ad un valore molto simile in tutti i 14 pazienti. In tabella 6.3 vengono riportati i valori ottenuti. Si nota come il valore sia in quasi tutti i casi vicino a 25. Questa prima caratteristica evidenzia un andamento comune di tutti i segnali, i quali possono essere modellizzati con un modello simile.

Paz	ordine		Paz	ordine	
	<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>		<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>
1	18	25	2	19	21
3	25	23	4	23	25
5	23	25	6	25	25
7	25	25	8	23	23
9	25	25	10	25	25
11	24	24	12	23	25
13	25	25	14	24	25

Tabella 5.3: Valore dell'ordine del modello nei 14 casi

Successivamente è stata analizzata l'importanza e l'influenza di fattori esterni quali anestetici di varia natura, somministrati per via inalatoria o intravenosa, variazioni di temperatura e stimolazioni elettriche e sensoriali ed è stata valutata la variazione del picco spettrale e dell'ampiezza del segnale nel dominio temporale. I dati registrati sono relativi a un numero di campioni spesso basso, e anche quando si hanno più esempi su cui lavorare non c'è una vera e propria procedura standard utilizzata. Per i pazienti in cui si è riscontrata la presenza di chiare fluttuazione nel flusso si è poi andati a vedere cosa e quando alcuni eventi esterni sono avvenuti (dose di farmaco, innalzamento o abbassamento temperatura, ecc) ma spesso le informazioni erano scarse o non reperibili.

<i>Disturbo</i>	<i>Media</i> prima-dopo	<i>Ampiezza</i> prima-dopo	<i>Picco f</i> prima-dopo
Diprivan (6)	29.50 – 28.84	12 – 7	0.069 – 0.071
Isoflurano (2)	35.72 – 34.98	17 – 10	0.069 – 0.071
Pes (1)	28.90 – 30.31	12 – 8	0.069 – 0.070
Temperatura (4)	32.36 – 34.12	15 – 10	0.069 – 0.075

Per ciascun caso l'analisi nel tempo e in frequenza è stata applicata alla sola finestra temporale relativa alla presenza del disturbo. I risultati ottenuti rilevano come la presenza di un agente esterno non modifichi significativamente lo spettro del segnale la cui frequenza di picco rimane pressochè invariata. In particolare si ottiene che:

- *Anestetici per via endovenosa*, quali Diprivan, Fentanest, Midazolam non provocano effetti significativi sul segnale. In particolare se si va ad analizzare la media del segnale prima e dopo la somministrazione si nota come questa scen-

da ($p < 0.01$) ma il picco delle fluttuazioni resta invariato (si passa da un picco a 0.0694 a un picco a 0.0714). Il flusso medio del segnale varia leggermente e oscilla seguendo l'andamento della velocità. L'ampiezza del segnale diminuisce leggermente in seguito alla somministrazione. Tale effetto è strettamente legato all'effetto del anestetico che va a ridurre l'attività cerebrale e, conseguentemente il metabolismo cerebrale, con una minor richiesta di flusso ematico.

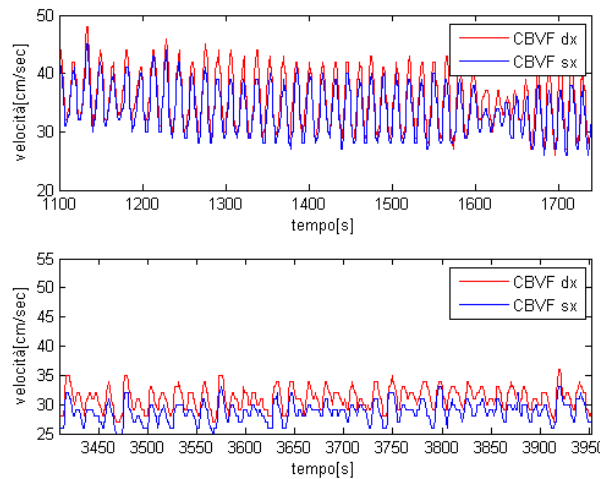


Figura 5.2: Effetto dell'aumento della anestesia nelle fluttuazioni. Nella seconda finestra si è aumentata la dose di isofluorano da 1% a 1.5%

- *Isofluorano*, Anche a diversi dosaggi non si nota alcuna variazione nella frequenza di picco. Come per gli altri anestetici si nota una diminuzione dell'ampiezza del segnale ma, in questo caso, la velocità media non varia (vedi figura 5.2). Il flusso, infatti, nel tempo varia (visto che varia l'ampiezza delle fluttuazioni della velocità) ma il fatto che non varia il flusso medio è legato al potere di vasodilatazione di questo anestetico. Agire anche a livello di costrizione-dilatazione dei vasi fa sì che in seguito ad una minor necessità di flusso non ci sia un'effettiva diminuzione dello stesso. Come già riscontrato con gli altri tipi di anestetici il picco spettrale non varia (si passa da 0.0714 a 0.0740). Questo porta a concludere che non ci sia un effettivo legame tra anestetico e flusso cerebrale.
- *Magnesio*, il magnesio concorre a far diminuire la media del segnale (fluttuazioni con media di 5 cm/sec inferiore) ma non va a modificarne l'andamento spettrale

- *Stimolazione sensoriale*, quale stimolazione olfattiva, non provoca alcun effetto nel segnale
- *Ossigeno a 100%*, provoca una variazione in frequenza del segnale e va a modificare l'ampiezza delle fluttuazioni.

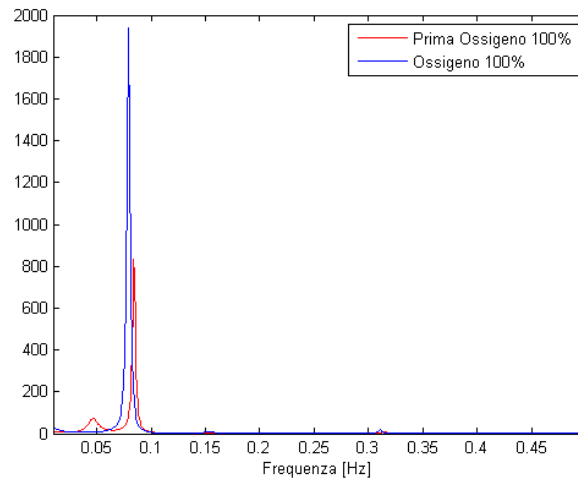


Figura 5.3: Spettro della velocità di flusso prima e dopo la presenza di Ossigeno in tubo endotracheale. Il picco spettrale passa da 0.081 a 0.078. Si verifica, quindi, un aumento nel periodo delle fluttuazioni, legato al maggior apporto di sostanze metaboliche.

- *Embolia gassosa*, come si può chiaramente vedere dalla figura 5.4, si nota una perdita di fluttuazioni nel segnale.

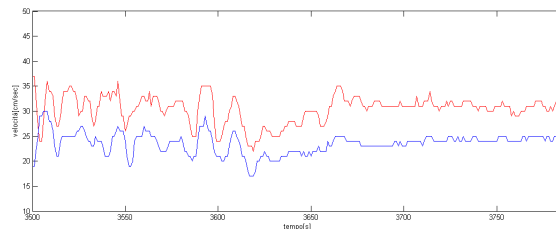


Figura 5.4: Grafico relativo alla velocità di flusso in caso di embolia gassosa. La presenza di piccoli emboli provoca una perdita delle fluttuazioni del segnale. Questo evento può essere spiegato sia con un problema a livello neuronale, qualora si mantenesse valida l'ipotesi di controllo neuronale della velocità di flusso, sia esso diretto o indiretto, oppure definendo l'embolo come fattore di disturbo nel flusso ematico.

- *Pes*, Potenziali Evocati Somatosensoriali, ad un solo soggetto sono state effettuate delle stimolazioni elettriche di 40 mA a livello dell'arto superiore per

verificare se la presenza di un segnale elettrico esterno provocasse una variazione nel flusso sanguigno cerebrale. Mentre per le stimolazioni sensoriali non si riscontrava alcun effetto concreto nel caso del Pes si nota come con una stimolazione di 40 mA le fluttuazioni spariscono quasi totalmente per poi ricomparire alla scomparsa dello stimolo elettrico. Il risultato è meno evidente se utilizziamo uno stimolo sensoriale di 10 mA. Uno stimolo elettrico, quindi, va ad influire direttamente sul sistema vascolare cerebrale. Questo fattore viene preso come ulteriore prova di un legame tra attività cerebrale e attività metabolica.

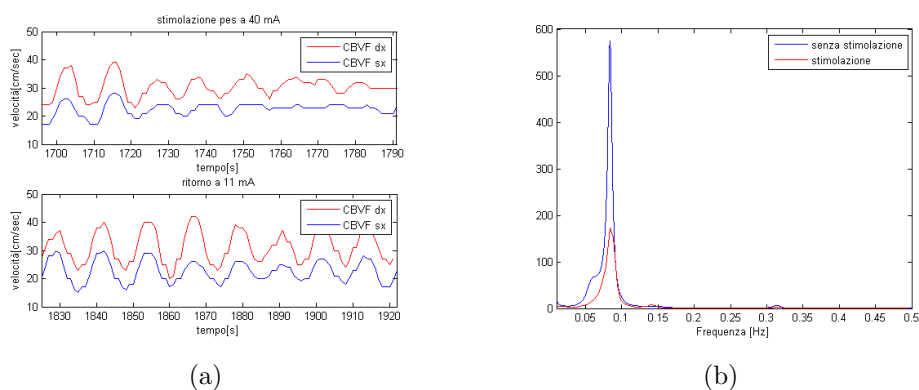


Figura 5.5: A destra grafico delle fluttuazioni a due diversi livelli di Pes. A sinistra spettro di del segnale di velocità di flusso in condizione di stimolazione a 40 mA (linea blu) e a 11 mA (linea rossa)

- *Cardioplegia Retrograda*, provoca una perdita di stabilità nel segnale. Le ondulazioni perdono completamente l'andamento costante fino a quel momento riscontrato
- *Temperatura*, questo effetto è forse il più emblematico. Un innalzamento della temperatura, combinato con la presenza di Fentanest, provoca un diminuzione del periodo del segnale fino a 13 – 14 sec e una riduzione dell'ampiezza delle fluttuazioni.

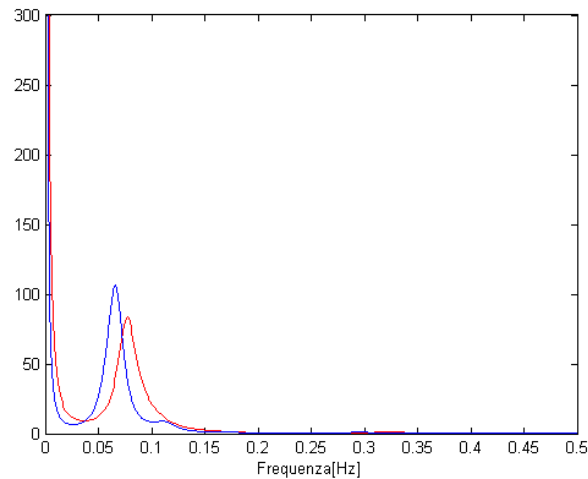


Figura 5.6: Spettro della velocità di flusso prima e dopo l'innalzamento della temperatura. La variazione di temperatura provoca una variazione anche nel picco spettrale che passa da 0.069 a 0.075. Questa è l'unica situazione in cui si verifica una variazione significativa nello spettro.

5.2 Approximate Entropy

L'Approximate Entropy serve a valutare il grado di regolarità di una serie temporale.

I risultati ottenuti, mediante lo studio dell'indice ApEn, seguono quelli ottenuti mediante analisi spettrale: l'ApEn è sempre un valore basso, minore di 1, quindi il segnale di velocità di flusso ematico cerebrale racchiude poca informazione, è un segnale regolare e prevedibile.

Si ottengono valori di ApEn come da tabella 5.4, con valori nel range 0.6098 ± 0.1078 .

Tale risultato era sufficientemente prevedibile. Il segnale di velocità di flusso ematico è molto regolare e se si analizza lo spettro di frequenza si nota come sia presente un solo picco, quindi un periodo costante. L'ampiezza del segnale, inoltre, è molto regolare e, salvo condizioni di disturbo, non varia nell'arco del periodo di osservazione. Questo rende il segnale molto regolare prevedibile.

Esattamente come effettuato con l'analisi spettrale si procede ad analizzare l'effetto di diversi fattori di disturbo nell'indice ApEn. L'obiettivo è quello di verificare come varia la regolarità del segnale in seguito a tali fattori. Nell'analisi spettrale si è messo in luce come i maggiori elementi di disturbo nel segnale di flusso ematico cerebrale siano temperatura e percentuale di Isoflurano. In corso di analisi di ApEn verrà, dunque, posta maggiore attenzione a questi due aspetti. Come già

Paz	Approximate Entropy	
	Emisfero dx	Emisfero sx
1	0.5745	0.5509
2	0.5307	0.4725
3	0.4683	0.5560
4	0.6075	0.6911
5	0.5207	0.6369
6	0.5747	0.6854
7	0.6210	0.5480
8	0.8290	0.7790
9	0.6891	0.6897
10	0.6183	0.5457
11	0.3508	0.6322
12	0.5618	0.5382
13	0.5985	0.6278
14	0.8763	0.6196

Tabella 5.4: Valori dell'indice $ApEn$ (0.6098 ± 0.1078) relativi all'emisfero destro e all'emisfero sinistro.

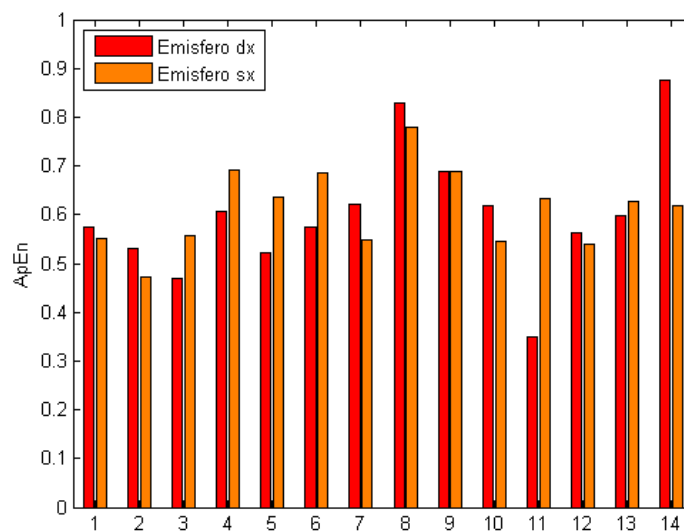


Figura 5.7: Andamento dell'indice $ApEn$ del segnale di velocità di flusso ematico cerebrale

specificato per l'analisi spettrale, il numero di campioni per ciascun caso è variabile. Quello che si è riscontrato è riportato di seguito.

Disturbo	Approximate Entropy	
	prima	dopo
Diprivan	0.7300 ± 0.2199	0.7517 ± 0.1803
Isoflurano	0.6904 ± 0.2614	0.7609 ± 0.2199
Pes	0.9923 ± 0.2114	0.7728 ± 0.0438
Ossigeno	0.9766 ± 0.0194	1.1133 ± 0.0123
Temperatura	0.4915 ± 0.1390	0.8212 ± 0.1829
Cardioplegia retrograda	0.6719 ± 0.2287	0.7737 ± 0.0438
Embolia gassosa	0.5923 ± 0.1328	0.3119 ± 0.0941

Tabella 5.5: Valori dell'indice ApEn prima e dopo vari fattori di disturbo (media \pm SD)

Come si vede dalla tabella 5.5 in tutti i casi c'è un aumento dell'indice di ApEn. L'indice comunque rimane a valori molto bassi.

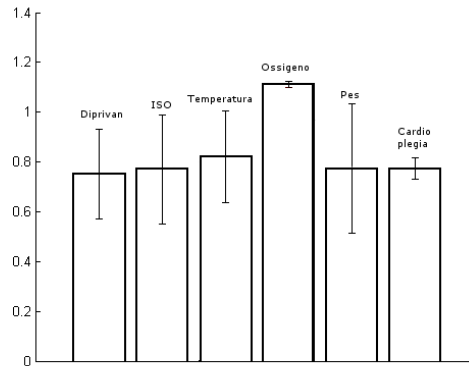


Figura 5.8: Variazione del valore della ApEn in relazione a diversi fattori di disturbo. Come si può notare non è presente una variazione significativa dell'indice ApEn. Questo risultato va di pari passo con ciò che si è riscontrato con l'analisi spettrale: i vari fattori di disturbo, così come non variano la frequenza di picco non variano nemmeno il grado di prevedibilità e ordine del segnale.

Caso del tutto diverso invece è quello della embolia gassosa. Il segnale perde quasi totalmente le fluttuazioni. e diminuisce sensibilmente l'indice di entropia. Questi due fattori possono essere spiegati con il processo di autoregolazione dei vasi. Con un evento embolico il rischio di ischemia si alza sensibilmente e con esso aumentano i problemi cerebrali. Un possibile danno cerebrale, sotto l'ipotesi di un collegamen-

to tra processo di autoregolazione e attività cerebrale, spiegherebbe la perdita di fluttuazioni nella velocità che risulterebbero legate alla vasodilatazione del vaso.

Se si va a vedere come varia l'indice di ApEn in condizioni di anestesia lieve e profonda in seguito alla somministrazione di anestetici di tipo differente, da un lato l'isofluorano e dall'altro il Diprivan, si nota, come mostrato in figura 5.9, come in entrambi i casi ci sia una diminuzione dell'indice.

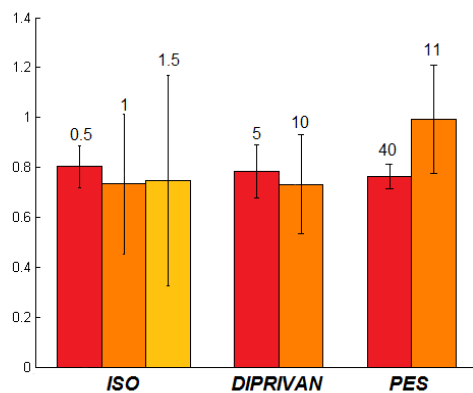


Figura 5.9: Variazione dell'indice ApEn nel caso di diversi dosaggi di Diprivan, ISO e stimolazione PES. Anche nel caso del Diprivan si riscontra una diminuzione dell'indice ApEn tra il caso di anestesia di anestesia lieve e anestesia profonda.

Capitolo 6

Correlazione tra Flusso cerebrale e EEG: Risultati

I risultati che verranno discussi nel seguente capitolo sono relativi alla correlazione tra segnale di velocità di flusso ematico e potenza in banda θ . Verranno esposti i risultati ottenuti mediante l'implementazione di un modello multivariato dal quale sono stati estratti i parametri utili ad ottenere gli autospettri dei singolo segnali e il cross spettro. Da questi si procede con la formulazione della funzione di coerenza.

Parallelamente è stato analizzata l'andamento dell'indice di Cross Approximate Entropy., utile a verificare il grado di sincronia fra i due processi anche quando fra essi non esiste una vera correlazione in frequenza.

I risultati ottenuti evidenziano una non coerenza tra i due segnali (valore della funzione di coerenza inferiore a 0.5) ma un buon grado di sincronismo (valore dell'indice di Cross-Approximate Entropy compreso tra 1 e 2).

Prima di procedere con l'analisi di correlazione si analizza il singolo segnale di potenza in banda θ , estraendo caratteristiche di interesse.

6.1 Analisi spettrale del segnale di potenza in banda θ

L'analisi del segnale di potenza in banda θ presenta uno spettro meno regolare rispetto alla velocità di flusso ematico cerebrale.

L'ordine p del modello, stimato con il criterio di Akaike, anche in questo caso risulta sempre essere elevato (generalmente maggiore di 20).

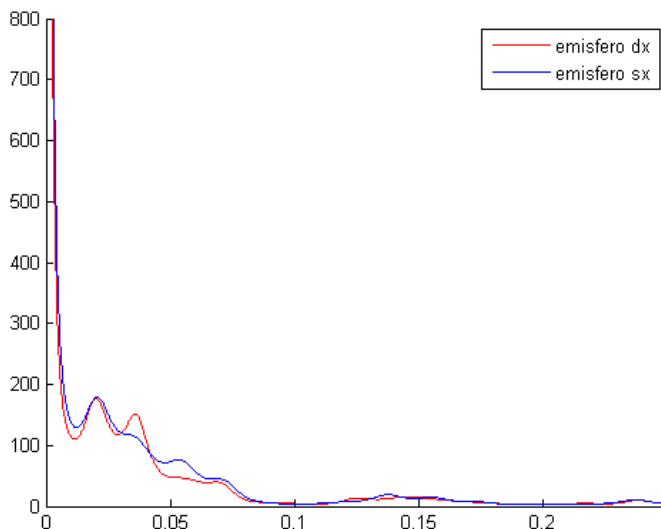


Figura 6.1: Spettro del segnale di potenza in banda θ relativo all'emisfero destro e sinistro

Paz	ordine		Paz	ordine	
	<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>		<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>
1	13	11	2	25	17
3	16	16	4	20	21
5	25	25	6	20	16
7	21	21	8	23	16
9	21	22	10	16	22

Tabella 6.1: Valore dell'ordine del modello nei 10 casi

A differenza del segnale di flusso ematico cerebrale il segnale di potenza in banda θ non presenta picchi caratteristici (come si vede dalla figura 6.1) ma risulta essere molto irregolare su tutto il range di frequenza $0 - 0.025$ Hz (metà della frequenza di campionamento F_s). Questo è dovuto al fatto che il segnale di potenza in banda θ è stato registrato in condizioni differenti di anestesia. Come noto, in condizioni di anestesia profonda il metabolismo cerebrale è ridotto e la frequenza del segnale EEG passa dalla potenza in banda θ alla banda δ . Questo fa sì che il segnale così prelevato è molto variabile durante il tempo di registrazione e la potenza in banda di studio diminuisce a seconda del grado di anestesia senza seguire un pattern predisposto. Tale aspetto è verificato anche dall'analisi di entropia che viene spiegato in seguito.

6.2 Approximate Entropy del segnale di potenza in banda θ

In un secondo momento è stata effettuata l'analisi di entropia per verificare un'eventuale regolarità del segnale. In tabella 6.2 sono riportati i valori ottenuti per l'emisfero destro e sinistro. A differenza di quello che si è visto nel caso del flusso ematico l'indice ApEn varia in un range (1.0996 ± 0.2821), mostrando un maggiore irregolarità del segnale e, quindi, una minore prevedibilità dello stesso.

<i>Paz</i>	Approximate Entropy	
	<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>
1	1.0483	0.9558
2	1.6050	1.8807
3	0.9591	0.7520
4	0.6995	0.7175
5	1.0462	1.1259
6	1.1613	1.1184
7	1.2012	1.1826
8	0.9080	0.9055
9	1.1923	1.1517
10	1.1792	1.2077

Tabella 6.2: Valori dell'indice ApEn (1.0996 ± 0.2821) relativi all'emisfero destro e all'emisfero sinistro per il segnale bioelettrico cerebrale.

La minor prevedibilità del segnale di potenza relativa alla banda θ rispetto a quella del segnale di velocità di flusso è legata alla variazione di frequenza di base in cui si trova il sistema cerebrale in relazione ai differenti stati di anestesia. Siccome questa condizione di anestesia profonda, nella maggior parte dei casi in esame, è relativa solo ad un breve periodo temporale, questa minor prevedibilità del segnale è più evidente in alcuni casi anzichè in altri.

6.3 Analisi spettrale multivariata

Come da definizione, il cross spettro evidenzia quelle componenti spettrali che sono comuni a due processi. Il cross-spettro è stato ottenuto a partire dal modello multivariato applicato. L'ordine p , presenta una grande variabilità da soggetto a soggetto, arrivando a stimare fino a 88 parametri con un modello di ordine 22 (si noti che i seg-

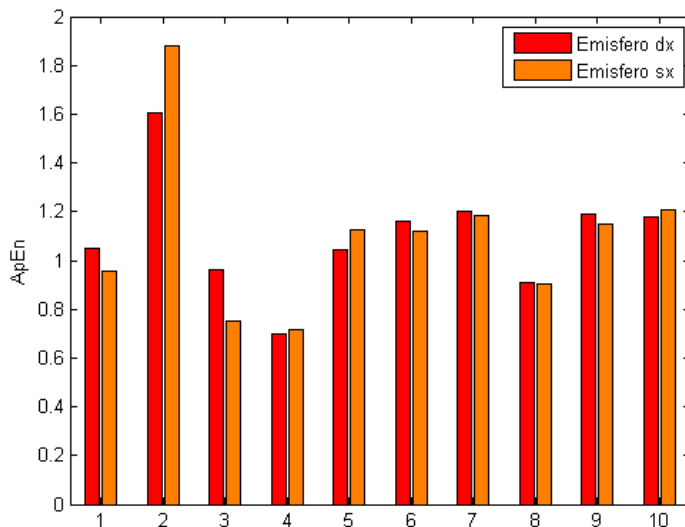


Figura 6.2: Andamento dell'indice ApEn per il segnale di potenza in banda θ

nali presentavano un numero elevato di campioni, maggiore di 1000 nella maggioranza dei casi, per cui la stima risulta affidabile).

Paz	ordine		Paz	ordine	
	<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>		<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>
1	7	7	2	9	7
3	14	16	4	18	13
5	19	18	6	22	16
7	13	13	8	16	16
9	22	22	10	16	16

Tabella 6.3: Valore dell'ordine del modello multivariato

In figura 6.3 è riportato l'andamento dei cross spettri per tutti i 10 pazienti in esame. Come si può vedere questi presentano una frequenza di picco intorno a 0.05 Hz, frequenza caratteristica del segnale di velocità di flusso.

La funzione di coerenza è un indice della linearità fra due segnali ad una determinata frequenza.

I risultati mostrano che, anche se il valore massimo C_{12}^2 è assunto ad una frequenza inferiore a 0.1 Hz, questo valore è, in tutti i casi, inferiore a 0.5. Per tutti i campioni in esame è, dunque, difficile formulare un'ipotesi di correlazione in frequenza tra i due segnali. Può essere utile, però andare ad indagare la matrice dei

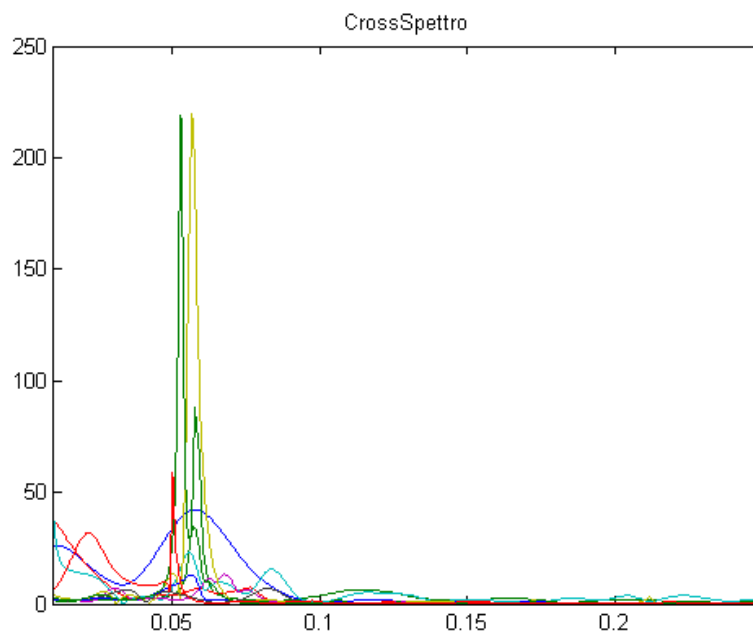


Figura 6.3: Andamento cross spettri per i 10 pazienti in esame. La frequenza di picco è attorno ai 0.05 Hz. Come si può notare è presente anche una componente, di ampiezza maggiore, ad una frequenza molto più bassa, attorno a 0.01 Hz. Questo può essere legata ad una forte componente di rumore presente nel segnale EEG.

Cross Spettro				Funzione Coerenza			
<i>Emis.dx</i>		<i>Emis.sx</i>		<i>Emis.dx</i>		<i>Emis.sx</i>	
Freq.Picco	Ampiezza	Freq.Picco	Ampiezza	Freq.Picco	Max	Freq.Picco	Max
0.056	41.77	0.056	42.11	0.064	0.369	0.062	0.373
0.058	87.77	0.058	110.3	0.058	0.305	0.058	0.311
0.052	50.24	0.057	73.17	0.055	0.065	0.057	0.152
0.067	21.50	0.061	27.15	0.060	0.042	0.064	0.077
0.057	219.3	0.057	23.45	0.057	0.342	0.032	0.124
0.084	9.11	0.066	2.36	0.082	0.034	0.083	0.013
0.055	11.71	0.063	2.36	0.048	0.078	0.058	0.123
0.054	224.9	0.051	207.1	0.053	0.270	0.053	0.322
0.046	55.99	0.046	126.8	0.051	0.034	0.049	0.103
nd	nd	nd	nd	0.079	0.046	0.063	0.060

Tabella 6.4: Cross Spettro e relativa coerenza

coefficienti del modello multivariato per cercare un certo livello di causalità comune a tutti i pazienti in esame.

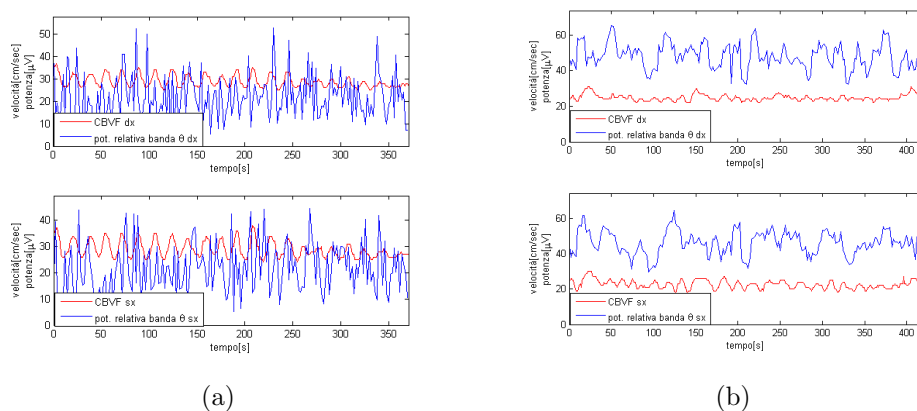


Figura 6.4: Esempi di plot del segnale di potenza in banda θ e della velocità di flusso. A destra un caso normale a sinistra invece il caso in cui è difficile trovare un picco del cross spettro.

Causalità

Secondo la definizione di causalità di Granger y_i causa y_j se l'informazione di y_i è utile a conoscere y_j . In un modello MAR questo si traduce nell'analisi degli elementi della matrice A_{ij} , in particolare che almeno uno tra i a_{ij} è significativamente diverso da zero.

Per tale motivo sono stati analizzati gli elementi della matrice A_{ij} , per trovare una legame diretto fra i due segnali. Come si può vedere in figura 6.6 solo l'ipotesi che sia il segnale di potenza in banda θ ad influenzare il segnale di flusso viene verificata, in tutti i pazienti, mentre la causalità nel verso opposto non ritorva un effettivo riscontro nei risultati.

Considerando questo risultato si può considerare la matrice A_{ij} per lo studio degli *auto-spettri*. Gli *auto-spettri* rappresentano un buon strumento per la verifica di quanto un la presenza di uno dei due segnali influisca nella realizzazione spettrale dell'altro. Può essere utile guardare quale sia il contributo del segnale di potenza in banda θ sul segnale di velocità di flusso e viceversa.

Come ci si aspettava analizzando i soli coefficienti della matrice A_{ij} anche guardando gli autospettri del segnale di flusso non si riscontra una consistente relazione tra i il segnale elettrico e il segnale di flusso.

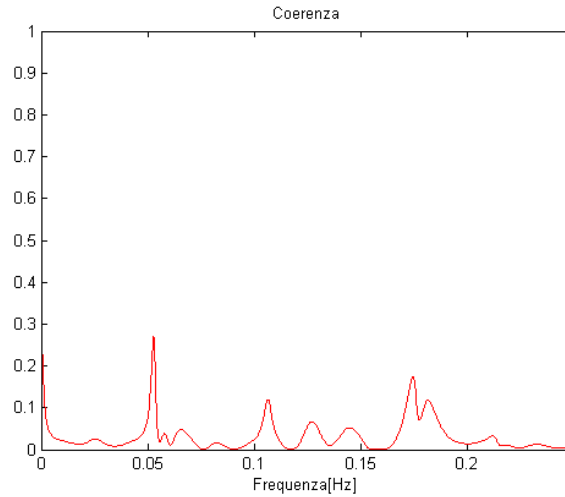


Figura 6.5: Esempio di funzione di coerenza

6.4 Cross-Approximate Entropy

La valutazione della coerenza è affidabile solo se la relazione fra i due segnali è lineare. Se tale ipotesi non venisse verificata allora i risultati ottenuti perderebbero la loro significatività. La *sincronizzazione* è uno tra questi fenomeni di interazione non lineare. Per valutare il grado di sincronizzazione un valido strumento è la cross-entropia.

	Cross Ap. Entropy	
<i>Paz</i>	<i>Emisfero dx</i>	<i>Emisfero sx</i>
1	1.1339	1.0430
2	1.9327	1.9433
3	0.7995	0.8726
4	1.1926	1.1305
5	1.2369	1.2913
6	1.5800	1.5817
7	1.4648	1.0106
8	0.9202	0.9144
9	0.4389	0.3848
10	0.9281	1.0169

Tabella 6.5: Valori dell'indice Cross-ApEn. Il valore è molto variabile ma sempre sufficientemente basso (1.1408 ± 0.4128)

In letteratura non si trova un range di valori per la Cross-ApEn tale per cui si possa concludere che tali valori implicino un effettivo o no sincronismo tra i due seg-

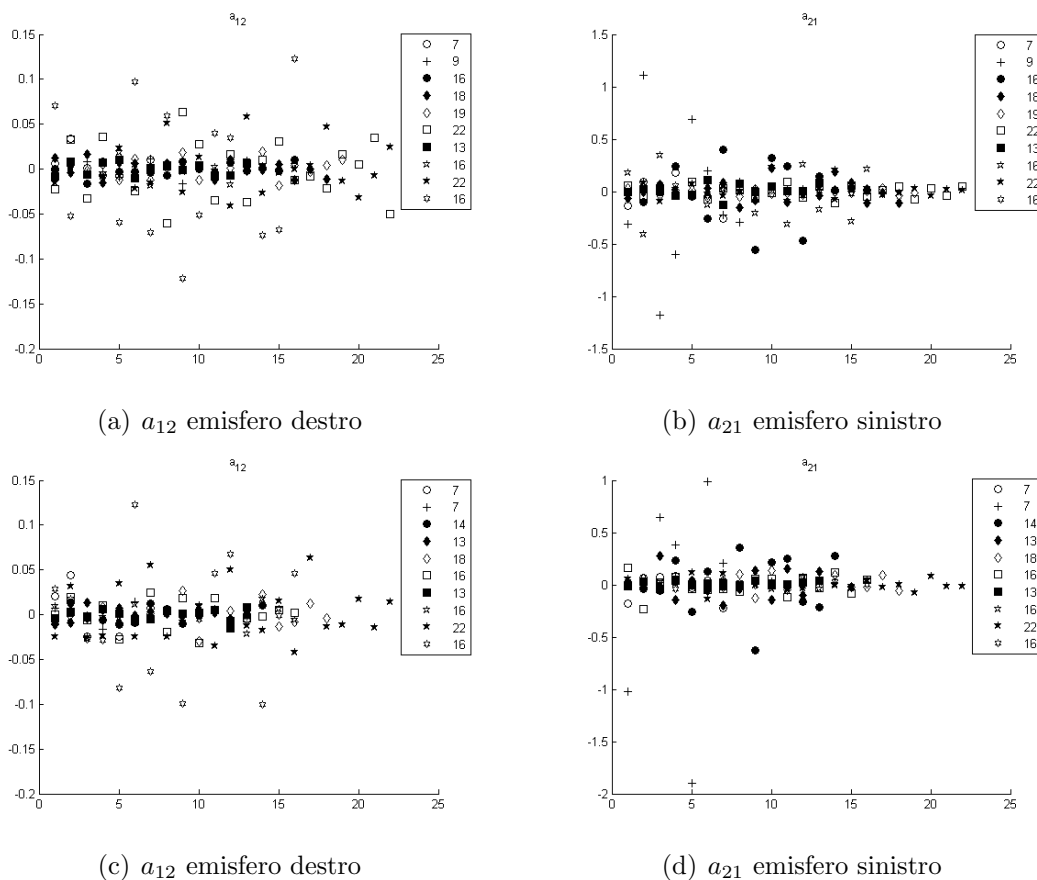


Figura 6.6: Valore degli elementi della matrice A_{ij} (la legenda indica i vari ordini ottenuti mediante il criterio di Akaike per l'emisfero destro e sinistro).

1 indica il segnale CBFV mentre 2 quello relativo all'EEG. (a) e (c) in nessun paziente si riscontra un valore sufficientemente elevato di a_{12} . (b) e (d) i valori degli elementi sono maggiori di quelli del caso di a_{12} (ordine di grandezza 10 volte superiore). Se si volesse ipotizzare un legame sarebbe nel verso $2 \rightarrow 1$.

nali cerebrali. In secondo luogo manca un'indicazione di base con la quale poter fare un confronto. Non è stata formulata una indagine sulla variazione dell'indice Cross-ApEn in condizioni differenti (paziente adulto-giovane, uomo-donna, ecc). Questo, unitamente al fatto che non ci sono informazioni su di un effettivo legame tra segnale elettrico e fluttuazioni nel flusso ematico, non permette di affermare che tra i due segnali è presente un certo grado di sincronismo.

Tuttavia, i valori di Cross-ApEn che si trovano in letteratura per studi sugli ormoni riportano tutti valori dell'indice superiori a 1 con variazioni, a seconda del caso di studio, che possono arrivare fino a 3–4. Gilberto Paz-Filho [16] identifica un valore inferiore a 2.50 come indice di buon sincronismo. Questo può essere preso come prova di sincronismo tra il segnale di potenza in banda θ e il segnale di flusso sanguigno

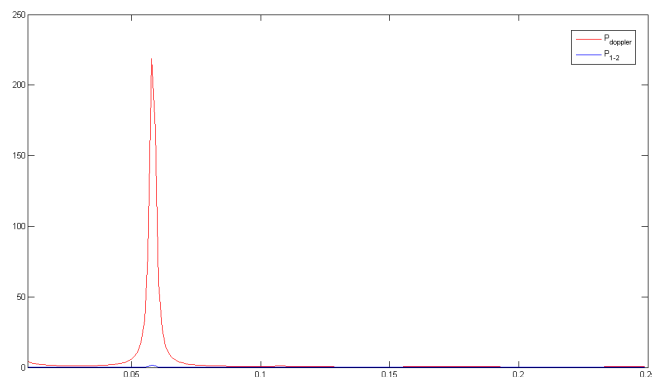


Figura 6.7: Esempio di spettro parziale. In rosso lo spettro del segnale di flusso mentre in blu la parte di spettro relativa alla presenza del segnale di potenza in banda θ . Analizzando gli spettri parziali per i vari campioni si nota sempre una percentuale tra 1 – 10 % di influenza del segnale elettrico sul flusso ematico.

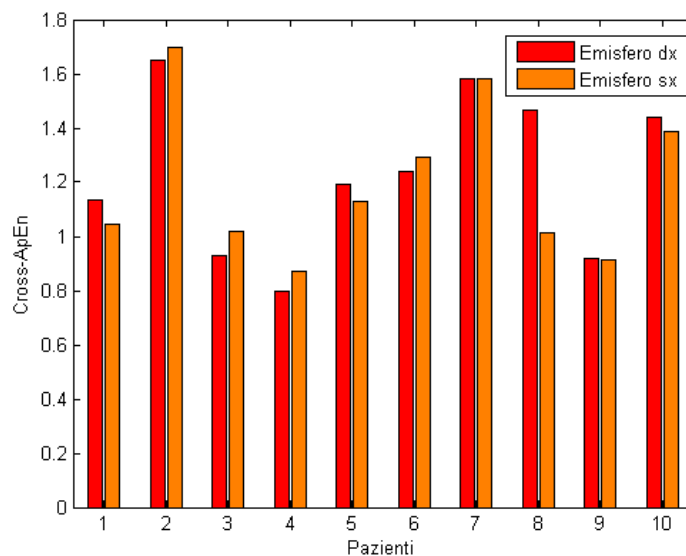


Figura 6.8: Valori dell'indice di Cross-AppEn per i vari campioni. L'indice varia in un range abbastanza ampio arrivando fino a valori elevati di Cross-AppEn.

cerebrale. Un buon valore dell' indice di Cross-Approximate Entropy evidenzia quel trend che già era ben definito da una semplice analisi visiva. Ogni evento nella velocità di flusso è sempre preceduto da un burst nell'attività cerebrale e mai viceversa. Viene dunque da chiedersi come può essere spiegato questo legame tra segnale elettrico e segnale metabolico. Se le variazioni di velocità di flusso sono strettamente collegata alla proprietà di autoregolazione dei vasi e sono, anche, sempre precedute da un evento nell'attività elettrica, come si può spiegare la relazione tra i due segnali?

6.5 Fattori di disturbo: l'effetto dell'isofluorano

L'effetto di anestetici volatili, quali l'isofluorano, è già stato investigato sui ratti da Hudetz.

Come già detto in precedenza dopo la somministrazione di tale anestetico la frequenza di picco varia di appena lo 0.002mHz.

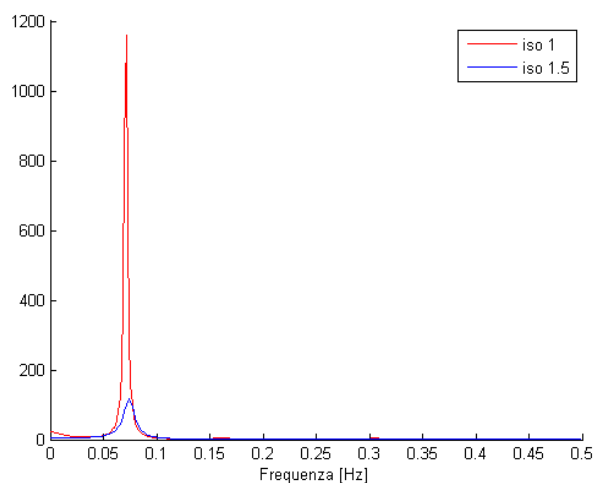


Figura 6.9: Spettro della velocità di flusso ematico cerebrale con due dosaggi differenti di isofluorano. La potenza relativa alla condizione di iso 1.5% è inferiore rispetto ad un differente dosaggio dello stesso anestetico. Se si guarda la figura 6.10, si nota come nel dominio temporale tale situazione si traduce in una diminuzione dell'ampiezza delle fluttuazioni nella velocità di flusso.

L'isofluorano produce una notevole riduzione dei processi metabolici cerebrali. Questo si può chiaramente vedere analizzando i picchi di frequenza del segnale EEG. All'aumentare della dose di anestetico il picco di frequenza ha un valore via via più basso passando da un valore di circa 5 Hz ad uno inferiore ad 1 Hz, passando quindi dalla banda θ alla banda δ . Questo fattore è assolutamente ovvio se si pensa che si passa ad uno stato di profonda incoscienza. L'attività cerebrale è minima e quindi

anche la richiesta di flusso dovrebbe diminuire con essa (perchè minore è la necessità di sostanze metaboliche, quali per esempio O). Quello che si verifica è, contrariamente alle aspettative, un flusso medio costante, poichè costante è la velocità media. Ciò che varia è l'ampiezza delle fluttuazioni che diminuisce sensibilmente.

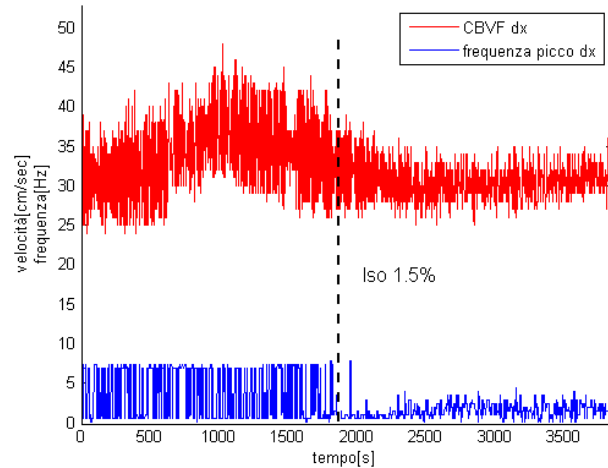


Figura 6.10: Segnale di flusso ematico (rosso) e variazione picchi di frequenza segnale EEG (blu). È ben evidente come la frequenza di picco del segnale EEG diminuisca non appena l'isofluorano entra in circolo.

Questo avviene poichè l'isofluorano è un forte vasodilatatore che spesso viene utilizzato per indurre ipotensione. La variazione della pressione arteriosa nei vasi cerebrali porta, secondo dei fattori umorali, alla diminuzione della vasocostrizione e all'aumento della vasodilatazione dei vasi. Un aumento del diametro dei vasi o meglio, una diminuzione della elasticità del vaso, porta ad un andamento delle fluttuazioni meno ampio.

La domanda che ci si pone è quanto la variazione del flusso ematico sia legata alla diretta azione dell'isofluorano nei processi metabolici e quanto invece sia legata alla diminuzione del segnale elettrico.

Analizzando l'ampiezza del segnale di flusso prima e dopo la somministrazione di dosi maggiori di anestetico si nota come questa diminuisca sensibilmente (ampiezza picco-picco 17 cm/sec prima della somministrazione a 10 cm/sec in seguito). Facendo un'analisi di densità di probabilità dei campioni, si riscontra come il range di valori in condizioni di anestesia lieve rientra tra i 30 – 40 cm/sec e si riduce fino anche del 40 % in condizioni di anestesia profonda. L'effetto anestetico dell'isofluorano tenderebbe

a diminuire la velocità di flusso media, esattamente come un normale anestetico, ma l'effetto vasodilatatore fa sì che tale diminuzione venga compensata.

Come si può vedere anche dalla figura 6.10 l'anestetico va a diminuire la frequenza di picco cerebrale passando dalla banda θ alla banda δ . Per tale motivo si è pensato di analizzare non tanto la correlazione tra segnale di flusso e segnale di potenza in banda θ prima e dopo l'anestesia profonda ma usare un'indagine dinamica che effettuasse una correlazione tra flusso e banda θ prima dell'anestesia profonda e flusso e banda δ dopo la somministrazione di dose maggiore di isofluorano.

Dall'analisi nel dominio delle frequenze non si riscontra una variazione della funzione di coerenza. I risultati evidenziano una non coerenza tra i due segnali prima e dopo la somministrazione dell'anestetico.

Ciò che si evidenzia, invece, è una variazione dell'indice di Cross-Entropia.

Si nota, infatti, come tale valore diminuisca nel periodo di anestesia profonda evidenziando un maggiore sincronismo tra i due segnali.

La riduzione, quindi, dei processi metabolici, legati alla diminuzione dell'attività cerebrale, porta ad un legame più stretto tra la velocità di flusso ematico e l'attività cerebrale.

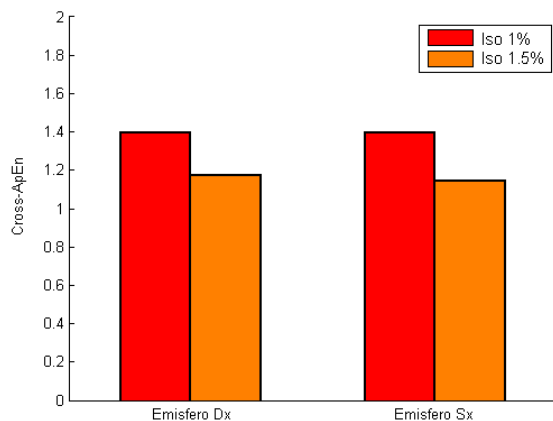


Figura 6.11: Valore dell'indice Cross-AnEp in condizione di anestesia leggera e anestesia profonda. In condizione di anestesia profonda l'indice diminuisce sensibilmente mostrando una maggiore sincronia tra il segnale di flusso e il segnale elettrico. Tale aspetto può essere giustificato direttamente dalla natura fortemente vasodilatatrice dell'anestetico che ridurrebbe l'ampiezza delle fluttuazioni contemporaneamente alla riduzione della frequenza di picco del segnale EEG.

Capitolo 7

Conclusioni

Lente oscillazioni nel flusso ematico sono presenti sia a livello centrale che periferico. Tali fluttuazioni sono legate a diversi fattori, metabolici, neuronali, anatomici.

Un legame tra flusso metabolico cerebrale e variazione del diametro dei vasi è stato ampiamente investigato riscontrando come a variazioni del diametro del vaso corrispondano pari variazioni nel flusso ematico. Tale legame trova giustificazione nel processo di autoregolazione dei vasi. È noto, infatti, come il sistema vascolare presenti la capacità di variare le proprie resistenze interne per mantenere il giusto apporto di flusso e, conseguentemente, di metaboliti, a vari organi.

Non è ancora chiaro se la variazione di tali resistenze sia strettamente legato ad una attività neuronale gestita a livello cerebrale o se sia una proprietà intrinseca dei vasi.

Per dare una effettiva spiegazione a ciò ci si può affidare all'ipotesi, già verificata sui ratti, dell'esistenza di neuroni specifici nel talamo responsabili della regolazione della vasocostrizione (legati al meccanismo di autoregolazione vascolare). L'ipotesi di un meccanismo neuronale che comanda l'azione vascolare è sostenuta da diversi fattori:

1. stimolazioni elettriche o chimiche di regioni cerebrali specifiche aumentano il flusso ematico ma non l'utilizzo regionale di glucosio (la vasodilatazione non risulta essere legata solo al metabolismo);
2. il tempo con cui alcuni agenti vasodilatatori (K^{++} , ad esempio) si accumulano, dopo eventi quali ischemie, è molto maggiore rispetto al tempo che trascorre tra il burst e la vasodilatazione effettiva (non sono gli agenti vasodilatatori a produrre la vasodilatazione);

3. la quantità di agenti vasodilatatori (K^{++}) che si accumulano dopo una stimolazione elettrica se iniettata non è sufficiente a provocare la stessa vasodilatazione.

Numerosi studi condotti sui ratti evidenziano una relazione tra la ciclicità delle fluttuazioni del flusso cerebrale e l'attività elettrica cerebrale.

In particolare si riscontra una variazione nel flusso in seguito ad un burst nell'attività cerebrale.

Lo studio condotto evidenzia proprietà fondamentali del flusso cerebrale. In corso di bypass cardiopolmonare la frequenza di picco è di 0.070 ± 0.009 Hz, caratteristica della banda di Mayer. La frequenza di picco non varia in seguito a fattori di disturbo quali, ad esempio, somministrazione di anestetici, variazione di temperatura o stimolazione PES. In particolare, si nota come la temperatura porta a variazioni di ampiezza delle fluttuazioni, esattamente come la somministrazione di anestetici per via intravenosa, quali Dipravan, per i quali si riscontra una variazione della media temporale del segnale di velocità ma una variazione del picco non rilevante. L'isofluorano, anestetico con poter vasocostrittivo, invece, concorre a far diminuire l'ampiezza del segnale di flusso ma non a variarne la media. Questo perchè il potere vasocostrittivo va a bilanciare la diminuzione del flusso legata alla presenza dell'anestetico con conseguente apporto di flusso cerebrale costante nel tempo. La stimolazione elettrica a livello dell'arto inferiore (PES) porta quasi una scomparsa delle fluttuazioni. Questo risultato fa pensare che uno stimolo elettrico porta una variazione del controllo neuronale delle fluttuazioni. Seguono questa linea i risultati ottenuti in seguito a sollecitazioni direttamente a livello cerebrale, quali la stimolazione Pes e l'embolia gassosa. In queste due situazioni si verificano variazioni sensibili nell'attività cerebrale alle quali segue una diminuzione dell'ampiezza della velocità di flusso ma non della sua velocità media. Eventi di disturbo a livello elettrico, e non metabolico, vanno ad influire direttamente sulle caratteristiche di dilatazione-costrizione dei vasi facendo sì che la portata ematica a livello cerebrale rimanga invariata. Non essendoci elementi metabolici direttamente impiegati deve essere lo stimolo elettrico "anomalo" a pilotare l'azione delle resistenze interne dei vasi in modo da rispondere repentinamente ad una azione di disturbo.

La temperatura, invece, concorre anche a modificare il picco spettrale, evidenziando un legame tra la funzione di autoregolazione e l'ipotermia. Questo è l'unico fattore di disturbo che ha evidenziato variazioni significative del segnale sia nel dominio temporale che spettrale.

Lo studio condotto su 10 pazienti sottoposti a bypass cardiopolmonare ha dimostrato una sorta di sincronismo tra segnale di potenza in banda θ e velocità di flusso ematico cerebrale. L'analisi dell'indice di Cross-Approximate Entropy ha portato a valori compresi tra 1 e 2 evidenziando tale relazione tra i due segnali. L'indice diminuisce in fase di anestesia profonda, evidenziando un crescente legame tra i due processi. Tale risultato rispecchia ciò che era stato evidenziato già da studi approfonditi condotti su ratti da Golanov, [17], [1], [2].

L'analisi spettrale multivariata di flusso ematico cerebrale e potenza in banda θ non porta a risultati positivi. Si riscontra un valore della funzione di coerenza sempre inferiore a 0.5. Non esiste, dunque, un contenuto in frequenza comune ai due spettri. In particolare, analizzando gli autospettri, non si evidenzia un contributo rilevante di un segnale sull'altro. La presenza del segnale elettrico non va ad influire sullo spettro del segnale di velocità di flusso e viceversa.

Non è dunque possibile, in seguito ai risultati ottenuti, ipotizzare un sistema ad anello chiuso in cui il segnale elettrico comanda il segnale di flusso con un sistema di retroazione, fatto verificato anche dallo studio di causalità.

Tuttavia l'aver riscontrato un sincronismo fra i due segnali fa pensare alla presenza di un sistema neuronale che agisce sul sistema vascolare modificandone le proprietà stesse per garantire il costante afflusso ematico.

Concludendo, quindi, dai risultati ottenuti si evidenzia un sincronismo tra segnale elettrico e flusso ematico cerebrale ma non una coerenza tra essi.

In futuro si può procedere con un'analisi di correlazione tra flusso ematico cerebrale e segnale EEG per scoprire a quale livello tale legame tra flusso ematico e attività elettrica cerebrale si verifica.

Bibliografia

- [1] Eugene V.Golanov and Donald J.Reis. Vasodilation evoked from medulla and cerebellum is coupled to burst of cortical eeg activity in rats. *American Physiological Society*, R454-R467, 1995.
- [2] E. V. Golanov, S. Yamamoto, and D. J. Reis. Spontaneous waves of cerebral blood flow associated with a pattern of electrocortical activity. *Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 266:R204-R214, 1994.
- [3] J. Nicolet, T. Gitlard, G. Gindre, F. Cervenansky, C. Duale, J. E. Bazin, C. De Riberollesl, P. Schoeffierzo, and J. J. Lemaire. Modifications of spontaneous cerebral blood flow oscillations during cardiopulmonary bypass. *Acta Neurochir*, 95:337-339, 2005.
- [4] Sliwka U, Harscher S, Diehl RR, van Schayck R, Niesen WD, and Weiller C. Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity give evidence of different autonomic dysfunctions in various types of headache. *Headache*, 41:157-163, 2001.
- [5] Kenichiro Fujii, Donald D. Heistad, and Frank M. Farad. Role of the basilar artery in regulation of blood flow to the brain stem in rats. *Stroke*, 22:763-767, 1991.
- [6] M Steriade, D Contreras, R Curro Dossi, and A Nunez. The slow (< 1 hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *Journal of Neuroscience*, 13:3284-3299, 1993.
- [7] Nicola Montano, Tomaso Gneccchi-Ruscione, Alberto Porta, Federico Lombardi, Alberto Malliani, and Susan M. Barman. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation

- of cardiovascular system. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 57:116-122, 1996.
- [8] Edith Hamel. Regulation of the cerebral circulation perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol*, 100: 1059-1064, 2006.
- [9] Angelo Polito, Zaccaria Ricci, Luca Di Chiara, Chiara Giorni, Claudia Iacoella, Stephen P.Sanders, and Sergio Picardo. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: the role of transcranial doppler-a systematic review of literature. *Cardiovascular Ultrasound*, 4:47, 2006.
- [10] Paolo Pazzaglia. *Clinica Neurologica*. Società editrice Esculapio, 1998.
- [11] Stephen C.Jones, John L.Williams, Mary Shea, Kirk A.Easley, and Datong Wei. Cortical cerebral blood flow cycling: anesthesia and arterial blood pressure. *American Physiological Society*, H569-H575, 1995.
- [12] C.A.Wauschkuhn, K. Witte, S.Gorbey, B.Lemmer, and L.Schilling1. Circadian periodicity of cerebral blood flow revealed by laser-doppler flowmetry in awake rats: relation to blood pressure and activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289: H1662H1668, 2005.
- [13] Marc J. Poulin, Peter A. Robbins, and DPhil. Indexes of flow and cross-sectional area of the middle cerebral artery using doppler ultrasound during hypoxia and hypercapnia in humans. *Stroke*, 27:2244-2250, 1996.
- [14] Kenichiro Fujii, Donald D. Heistad, and Frank M. Farad. Role of the basilar artery in regulation of blood flow to the brain stem in rats. *Stroke*, 22:763-767, 1991.
- [15] Gabriel Chow, Idris G. Roberts, Penny Fallon, Masahiko Onoe, Adrian Lloyd-Thomas, Martin J. Elliott, A. David Edwards, and Fenella J. Kirkham. The relation between arterial oxygen tension and cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 11:633639, 1997.
- [16] Gilberto Paz-Filho, Ma-Li Wong, and Julio Licinio. Cicardian rhythms of the hpa axis and stress. *Endotext.org*.

- [17] Eugene V.Golanov and Donald J.Reis. Neurons of nucleus of the solitary tract synchronize the eeg and elevate cerebral blood flow via a novel medullary area. *Brain Research*, 1-12, 2001.
- [18] Cole A Giller, Mustapha R Hatab, and Angela M Giller. Oscillations in cerebral blood flow detected with a transcranial doppler index. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19:452-459, 1999.
- [19] Bruce R.Rosenblum, Robert F.Bonner, and Edward H.Oldfield. Intraoperative measurement of cortical blood flow adjacent to cerebral aneurysm using laser doppler velocimetry. *Journal of Neurosurgery*, 66:396-399, 1987.
- [20] C. Haubrich, A. Wendt, R.R. Diehl, and C. Klotzsch. Dynamic autoregulation testing in the posterior cerebral artery. *Stroke*, 35:848-852, 2004.
- [21] N. Roche-Labarbe, F. Wallois, E. Ponchel, G. Kongolo, and R. Grebe. Coupled oxygenation oscillation measured by nirs and intermittent cerebral activation on eeg in premature infants. *NeuroImage*, 36:718-727, 2007.
- [22] A. Colantuoni, S. Bertuglia, and M. Intaglietta. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation. *Heart and Circulatory Physiology*, 246:H508-H517, 1984.
- [23] M. Intaglietta. Arteriolar vasomotion: implications for tissue ischemia. *Blood Vessels*, 1:1-7, 1991.
- [24] Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation*, 12:33-45, 2005.
- [25] Colantuoni A, Bertuglia S, and Intaglietta M. Variations of rhythmic diameter changes at the arterial microvascular bifurcations. *Pflugers Arch.*, 03:289-95, 1985.
- [26] John E. W. Mayhew, Stephen Askew, Ying Zheng, John Porrill, G.W. Max Westby, Peter Redgrave, David M. Rector, and Ronald M. Harper. Cerebral vasomotion: A 0.1-hz oscillation in reflected light imaging of neural activity. *Neuroimage*, 4:183-193, 1996.
- [27] Jessica A. Filosa and Victor M. Blanco. Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Experimental Physiology*, 92:642-646, 2007.

- [28] Montano N, Barman SM, Gneccchi-Ruscione T, Porta A, Lombardi F, and Malliani A. Role of low-frequency neuronal activity in the medulla in the regulation of the cardiovascular system. *Cardiologia*, 40:41-46, 1995.
- [29] Sergio Cerutti and Carlo Marchesi. *Metodi avanzati di elaborazione di segnali biomedici*. Gruppo Nazionale di bioingegneria, Ptron editore, 2001.
- [30] Claudio Cobelli and Riccardo Bonadonna. *Bioingegneria dei sistemi metabolici*. Gruppo Nazionale di bioingegneria, Ptron editore, 1998.
- [31] Linda Barter, Carmen L.Dominguez, Earl Carstens, and Joseph F.Antognini. The effect of isoflurane and halothane on electroencephalographic activation elicited by repetitive noxious c-fiber stimulation. *Neuroscience Letters*, 382:242247, 2005.
- [32] Anthony G. Hudetz. Effect of volatile anesthetics on interhemispheric eeg cross-approximate entropy in the rat. *Brain Research*, 954:123131, 2002.
- [33] Joshua S.Richman and Randall Moorman. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Physiological Society*, H2039-H2049, 2000.
- [34] Joshua S.Richman and Randall Moorman. Tutorial on multivariate autoregressive modelling. *Journal of clinical monitoring and computing*, 10.1007/s10877-006-9013-4, 2006.
- [35] Tapio Schneider and Arnold Neumainer. Algorithm 808:artfit-a matlab package for the estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models. *ACM Transactions on Mathematical software*, 1:58-65, 2001.
- [36] Arnold Neumainer and Tapio Schneider. Estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models. *ACM Transactions on Mathematical software*, 27:27-57, 2001.
- [37] Björn Folkow. Role of the nervous system in the control of vascular tone. *Circulation, Journal of american heart association*, 21:760-768, 1960.
- [38] A. M. Harper. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*, 29: 398-403, 1966.

- [39] Manabu Miyazaki. Measurement of cerebral blood flow by ultrasonic doppler technique. *Japanese Circulation Journal*, 30: 863-867, 1966.
- [40] Paolo Zanatta, Enrico Bosco, and Piero di Pasquale. *Monitoraggio cerebrale in cardiocirurgia*. 2008.