UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Neuroscienze

Corso di Laurea Triennale in
Tecniche di Neurofisiopatologia
Presidente: Prof. P. Gallo.

TESI DI LAUREA

Analisi quantitativa dell'EEG nella cecità congenita: studio in una popolazione di bambini in età scolare.

Relatore: Prof.ssa E. Bizzaro
Correlatori: Dott.ssa C. Ceccato

Laureando: Benato Nicolò
Matricola: 123038
Anno Accademico 2021-2022

1. INTRODUZIONE *4*
1.1 Sviluppo psicomotorio nel bambino sano vedente e con cecità **6**
1.1.1.1 Da 0 a 4 mesi nel bambino sano vedente e con cecità 7
1.1.1.2 Da 4 a 8 mesi nel bambino sano vedente e con cecità 8
1.1.1.3 Da 8 a 12 mesi nel bambino sano vedente e con cecità 10
1.1.2 Lo sviluppo cognitivo e senso motorio 11
1.2 Maturazione EEG su osservazione visiva dei tracciati **13**
1.3 EEG Quantitativo **16**
1.3.1 Analisi Spettrale 16
1.3.2 Connettività 17
1.3.2.1 Tipologie di Connettività 18
1.3.2.2 La Connettività Funzionale studiata con l'EEG 19
1.3.3 La Complessità 21
1.3.4 LORETA 22
2. SCOPO DELLO STUDIO *23*
3. MATERIALI E METODI *24*
3.1 Popolazione **24**
3.2 Elaborazione del segnale elettroencefalografico **24**
3.3 Analisi degli spettri di potenza **24**
3.4 Analisi della connettività **25**
3.5 Analisi statistica **27**
4. RISULTATI *28*
4.1 Spettri di potenza **28**
4.2 Connettività **30**
4.2.1 Connettività interemisferica 30
4.2.2 Connettività intraemisferica 32
4.3 Complessità **35**
4.4 Analisi di sorgente **36**
5. DISCUSSIONE *37*
6. CONCLUSIONI *40*
7. RINGRAZIAMENTI *41*
8. BIBLIOGRAFIA *42*

ABSTRACT

Introduzione: La mancanza di input sensoriali visivi in età precoce influisce profondamente sullo sviluppo globale. Condizioni di cecità nei primi anni di vita determinano variazioni riguardanti la presenza del ritmo posteriore dominante (ritmo ALPHA) riscontrato all'elettroencefalogramma e variazioni in termini di connettività funzionale allo studio con risonanza magnetica funzionale.

Obiettivo: Il presente lavoro ha come obiettivo lo studio dei parametri di EEG quantitativo in una popolazione di bambini con cecità congenita e coetanei con normovisione ai fini di descrivere l'influenza della deprivazione visiva.

Materiali e metodi: Una registrazione EEG standard di 20 minuti è stata eseguita ad un totale di 21 bambini, 7 bambini (età media 11 anni) affetti da cecità congenita, 14 bambini (età media 12 anni) è stata effettuata la registrazione di un elettroencefalogramma standard della durata di 20 minuti. Il segnale EEG è stato successivamente analizzato in termini di: spettri di potenza delle bande di frequenza, connettività e complessità cerebrale.

Risultati: Nel confronto con bambini di pari età con normovisone**,** i bambini con cecità all'analisi del tracciato EEG presentano un'assenza di contributo della banda ALPHA altamente significativa ($p=0.009$); un decremento significativo della connettività funzionale a livello interemisferico ($p=0.007$) e intraemisferico sia tra aree funzionali omologhe ($p=0.005$), sia tra aree funzionali diverse ($p=0.001$) e un decremento significativo della complessità cerebrale ($p=0.001$).

Conclusioni: I nostri risultati indicano che la cecità precoce determina cambiamenti nella complessità e connettività funzionale nell'EEG a riposo, come riportato in studi di imaging a riposo su soggetti con cecità. Tali evidenze sembrano sostenere come il meccanismo di general loss giochi un ruolo importante nello sviluppo cerebrale. Il presente lavoro tuttavia, non esclude il ruolo e gli effetti di meccanismi di plasticità compensatoria che si sviluppano nel bambino con cecità precoce soprattutto in presenza di una stimolazione delle sensorialità vicarianti.

Ulteriori studi di analisi quantitativa dell'EEG sono necessari per comprendere sia il contributo allo sviluppo cerebrale dei meccanismi di plasticità compensatoria, sia il ruolo funzionale di interventi educativi e riabilitativi in età precoce.

1. INTRODUZIONE

La cecità congenita rappresenta una condizione di deficit visivo grave la cui genesi esordisce precocemente, manifestandosi dunque dalla nascita o nei primi mesi di vita.

La Legge Nazionale n° 138/2001 "Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici" (1) definisce, per quanto concerne il territorio Nazionale, i criteri di riconoscimento per la determinazione di disabilità visiva, precisando una classificazione diversi livelli di gravità della minorazione stessa.

Tale Legge suddivide la condizione di minorazione visiva in cinque classi, definite secondo i parametri di acuità visiva e di ampiezza del campo visivo valutato in percentuale utilizzando metodiche computerizzate standardizzate.

Articolo 2 – Prima classe

Ai fini della presente legge, si definiscono ciechi totali:

a. coloro che sono colpiti da totale mancanza della vista in entrambi gli occhi;
b. coloro che hanno la mera percezione dell'ombra e della luce o del moto della mano in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore;
c. coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 3 per cento.

Articolo 3 – Seconda classe

Si definiscono ciechi parziali:

a. coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 1/20 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
b. coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 10 per cento.

Articolo 4 – Terza classe

Si definiscono ipovedenti gravi:

a. coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 1/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
b. coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 30 per cento.

Articolo 5 – Quarta classe

Ai fini della presente legge, si definiscono ipovedenti medio-gravi:

a. coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 2/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
b. coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 50 per cento.

Articolo 6 – Quinta classe

Si definiscono ipovedenti lievi:

a. coloro che hanno un residuo visivo non superiore a 3/10 in entrambi gli occhi o nell'occhio migliore, anche con eventuale correzione;
b. coloro il cui residuo perimetrico binoculare è inferiore al 60 per cento.

Dal punto di vista eziopatologico è inoltre importante distinguere tra deficit visivo periferico, caratterizzato da coinvolgimento delle strutture dell'occhio e/o della via visiva anteriore sino al chiasma, e deficit visivo di origine centrale, anche chiamato Cerebral Visual Impairment (CVI). Il CVI è una condizione conseguente al danno o al malfunzionamento in ogni combinazione e grado di vie visive (retrochiasmatiche) e strutture cerebrali coinvolte nella visione, come i corpi genicolati laterali, le radiazioni ottiche, le cortecce occipitali, le aree visive associative. Entrambe le condizioni possono presentarsi isolate o associate ad altre condizioni patologiche.(2)

Tale distinzione è importante da considerarsi in quanto sia ai fini riabilitativi che educativi, comprendere l'eziologia del deficit visivo orienta l'approccio terapeutico.

Le più frequenti cause di cecità congenita da deficit periferico isolato sono:

- Nascita prematura
- Ophtalmia neonatorum
- Retinopatia del prematuro (ROP)
- L'amaurosi congenita di Leber (LCA)
- Cataratta congenita
- Contusioni all'occhio
- Danni a carico delle vie visive (3)

Le più frequenti cause che comportano CVI sono:

- Assenza di ossigeno o ipovolemia a livello cerebrale, solitamente a seguito di stroke
- Idrocefalo
- Infezioni che colpiscono il cervello
- Traumi cranici
- Alcune condizioni genetiche

Nella maggior parte dei casi, tali insulti si verificano prima, durante o appena dopo la nascita. (4)

1.1 Sviluppo psicomotorio nel bambino sano vedente e con cecità

Lo sviluppo psicomotorio si riferisce ai cambiamenti nelle capacità cognitive, emotive, motorie e sociali del bambino, dalla nascita, poi nell'infanzia, fanciullezza fino all'adolescenza. (5)

Lo sviluppo cognitivo e del linguaggio si generano attraverso un processo di multipli step a carattere progressivo. Tra gli studi più organici sullo sviluppo dell'intelligenza vi sono quelli di Jean Piaget, il quale definì l'intelligenza stessa come la forma di adattamento dell'organismo all'ambiente, e, tale adattamento viene raggiunto tramite due fenomeni: l'assimilazione e l'accomodamento.

L'assimilazione rappresenta un processo in cui le informazioni dell'esperienza vengono assimilate in pattern mentali preesistenti (ottenuti dall'esperienza od ereditati) senza che si verifichi, in seguito a tale incorporazione, alcuna modifica in questi stessi schemi.

Nell'accomodamento, invece, il soggetto rende suoi i nuovi dati e l'incorporazione comporta la modifica degli schemi posseduti.

I riflessi, i comportamenti, gli atteggiamenti e le posture non saranno da considerarsi in connessione con i meccanismi interni dell'organismo vivente, ma piuttosto in relazione con l'ambiente esterno in quanto soggetto all'attività dell'individuo. (6)

Le manifestazioni dei riflessi che si susseguono, per esempio la suzione, costituiscono uno sviluppo cronologico cosicché ogni episodio dipenda dal precedente e condizioni quelli che seguono, in una vera evoluzione organica. (6)

L'idea portata avanti da J. Piaget vede lo sviluppo dell'intelligenza come un processo che va realizzandosi per stadi. Tali tappe sono contraddistinte da un ordine in successione invariabile; ogni stadio presenta un carattere integrativo, dove ovvero, le strutture formatesi ad una certa età divengono parte integrante delle strutture dell'età successive. Ogni stadio comporta sia un grado di preparazione che un grado di acquisizione. Questi stadi sono raggruppabili in 4 grandi periodi: (6)

1) periodo dell'intelligenza sensori-motoria (0-24 mesi);
2) periodo pre-operatorio (2-6 anni)
3) Periodo delle operazioni concrete (7-12 anni)
4) Periodo delle operazioni formali (dai 12 anni)

Al fine di ottenere un maggiore chiarezza per quanto concerne lo sviluppo psicomotorio nei bambini affetti da cecità, di seguito verrà presentato un confronto, prima le condizioni di sviluppo motorio in soggetti sani e poi quelle in bambini affetti da cecità, in modo tale da poter comprendere maggiormente l'entità delle variazioni tra di essi.
Seguirà infine l'enunciazione delle fasi dello sviluppo del linguaggio.

Tale confronto si focalizzerà principalmente sul primo periodo (fino a 12 mesi di vita extrauterina per l'aspetto motorio e fino ai 3 anni per l'aspetto linguistico), poiché come riportano i maggiori studiosi dell'argomento, in questa età gli input sensoriali visivi sono promotori che giocano un ruolo cruciale nello sviluppo psicomotorio.

1.1.1.1 Da 0 a 4 mesi nel bambino sano vedente e con cecità

Da 0 a 4 mesi nel bambino sano

La prima fase di sviluppo si presenta con andamento molto rapido. Il bambino vedente, quando preso e appoggiato alla spalla della madre, presenta una crescente capacità di adattarsi alla postura in associazione anche al controllo della posizione del capo.

A circa 1 mese volge gli occhi verso una fonte di luce.

A partire da un'età media di 1.3 mesi, il bambino è in grado di girare la testa in modo autonomo da un lato all'altro indagando l'ambiente circostante. In una fase di veglia attiva, sembra cercare la fonte di stimolo tramite la rotazione degli occhi e ruotando la testa.

Se in un'età di 2 mesi il bambino viene posizionato in posizione prona, dunque con la pancia che poggia sulla superficie, esso risponde sollevando la testa e parte del petto dalla superficie piana grazie all'utilizzo delle braccia. Questo gli permetterà di continuare a guardarsi intorno, cosa che continuerà a fare fino a quando le braccia e la schiena si stancheranno.

A 3 mesi il bambino inizia a seguire con lo sguardo oggetti in movimento come, per esempio, una palla che rotola, un cerchio in movimento o un oggetto che cade. A quasi 4 mesi gira la testa in direzione dei suoni.

Da 0 a 4 mesi nel bambino con cecità

Il bambino che non vede anch'esso alla nascita presenta una crescente capacità e si adatterà comodamente al petto e alla spalla della madre. Come il bambino vedente ma con caratteristiche differenti sarà presto in grado di portare la testa alta e ferma.

Tuttavia, rispetto a bambini di pari vedenti in tale range di età presenta due differenze importanti. In primo luogo, il bambino cieco se tenuto in piedi appoggiato alla spalla della madre o comodamente appoggiato sul suo grembo, tendenzialmente manterrà la testa centrata e non presenterà movimenti da un lato all'altro. Questo sembra verosimilmente legato all'assenza degli stimoli visivi che guidano questa prima esperienza d'esplorazione dell'ambiente peripersonale.

In aggiunta, la presenza di stimoli acustici non riuscirà ad attivare il bambino cieco allo stesso modo dello stimolo visivo nel bambino vedente.

In secondo luogo, ai bambini ciechi la posizione prona risulta essere percepita come sgradevole. (7) In tale posizione, infatti, i bambini manifestano maggiormente disagio ed infelicità, spesso sono inoltre meno motivati nel mantenere tale posizione. In assenza di una adeguata stimolazione con stimoli sonori tattili, il bambino potrebbe non eseguire alcun tentativo di sollevamento del capo e nessun rinforzo con le braccia al fine di aiutarsi a mantenere una postura più confortevole e più interessante.

L'elevazione del capo e del torace tramite l'uso delle braccia, quando prono, risulta essere uno degli elementi di sviluppo motori che presenta un ritardo di oltre 6 mesi rispetto all'età media. (7)

Nello studio "gross motor development in infant blind from birth" per la maggior parte dei bambini non vedenti del gruppo preso in esame, la capacità di sollevare il capo e il torace non è stata osservata fino a quando i bambini non avevano acquisito la capacità di rotolare dal dorso allo stomaco, in un'età variabile dai tra 4-10 mesi

Ciò appena descritto, rappresenta un ordine di acquisizione delle tappe dello sviluppo sensomotorio diverso da quello del bambino vedente, tuttavia da definirsi non patologico ma peculiare per l'assenza degli stimoli visivi.

1.1.1.2 Da 4 a 8 mesi nel bambino sano vedente e con cecità

<u>Da 4 a 8 mesi nel bambino sano</u>

In questa fase di vita il bambino vedente acquisisce la piena padronanza della posizione seduta. Entro 6 mesi sarà in grado di sedersi in modo dipendente e costante. Se posto sul pavimento in posizione supina alla stessa età inizia a rotolarsi e mettersi prono.

Nella fase precedente ha preso contatto visivo con l'ambiente tramite il movimento di occhi e testa, muovendosi da un lato all'altro o su e giù. Adesso, invece, allunga la mano con le braccia. Gli occhi e le mani iniziano a coordinarsi dai 4.5 mesi. Da prono si guarda intorno, allunga la mano, e così facendo devia dalla sua posizione originale.

Entro 7 mesi, se presentato un giocattolo davanti ad esso, fuori dalla sua portata, il bambino si muoverà in avanti per cercare di afferrarlo. Il bambino, dunque, inizierà tale fase di movimento a seguito di visione di un oggetto che vuole e si indirizzerà verso di esso strisciando o gattonando.

Da 4 a 8 mesi nel bambino con cecità

In quest'età il bambino non vedente non presenta maggiori difficoltà rispetto ai coetanei nel mantenimento di una buona postura seduta, dapprima brevemente e poi per un periodo più lungo. In un ambiente sicuro inizia a rotolare passando da posizione supina ad una prona, fase anche questa all'interno della fascia di età dei vedenti.

Naturalmente questo lo mette in una posizione che non lo favorisce e che spesso non ricerca spontaneamente, e quindi è probabile che si rotoli ancora una volta in supina. Il bambino cieco inoltre apparirà come un bambino più "statico" meno in movimento ma più in ascolto del mondo che lo circonda.

Se un giocattolo che sta usando viene spostato dalla sua presa in modo che non possa toccarlo, il bambino cercherà con entrambe le braccia attraverso lo spazio che si trova a portata di mano davanti e al lato di esso. Per fare ciò dovrà essere sostenuto da un rimando uditivo che gli permetta di ricercare nell'ambiente attorno a sé il gioco. Se il giocattolo invece viene rimosso, il bambino non potrà avere indizi sulla sua posizione o persino sulla sua continua esistenza.

Questo aspetto porta ad un'interruzione svantaggiosa nell'assorbimento di stimoli ambientali ed è quindi per tale ragione che un modo per offrirgli ulteriori input, è quello di utilizzare giocattoli che producano rumori, come una campana o un peluche musicale. Giochi con la componente sonora generano risposte come protensione delle mani e braccia azioni che contribuiscono allo sviluppo motorio e alla maturazione dell'esperienza tattile unita a quella uditiva. L'eventuale coordinazione orecchio-mano nel raggiungere l'oggetto lontano (step che si verifica molto più tardi della coordinazione occhio-mano del bambino vedente) infatti motiva il bambino a muoversi verso un oggetto interessante di cui ha udito e il suono e che ha intenzione di afferrare.

Tuttavia, questa fase di movimento si presenta in un'età media di 13.25 mesi, ovvero più tardiva di 6 mesi rispetto al soggetto sano vedente (Bayley: 7,1 mesi). Va aggiunto che tale latenza non può essere giustificato da un ritardo equivalente nel coordinamento motorio fine. I bambini ciechi utilizzano bene le mani, le dita con anche un'altrettanta buona capacità nel trasferimento di un oggetto da una mano all'altra, portando giocattoli alla bocca e sbattendo giocattoli sul tavolo. Questo in una fascia di età che si sovrappone a quella dei soggetti sani vedenti.

1.1.1.3 Da 8 a 12 mesi nel bambino sano vedente e con cecità

Da 8 a 12 mesi nel bambino sano

In quest'ultimo periodo del primo anno, il bambino vedente si avvantaggia rapidamente conciliando le sue vecchie capacità con la sua nuova maturazione. Una volta appreso come alzarsi in posizione seduta, inizia anche a guardare verso l'alto a cui seguirà una sempre crescente propensione ad alzarsi in piedi.

In un primo momento si regge in piedi tramite l'aiuto di un adulto od aiutandosi tramite un sostegno; successivamente sperimenta, gradualmente, la sua indipendenza e, vicino al suo primo compleanno, esegue diversi passi indirizzandosi verso le braccia della madre in sua attesa.

Non passerà molto tempo prima che ottenga il controllo sufficiente per poter attraversare un'intera stanza. In posizione supina o prona il bambino è in contatto con il pavimento dalla testa ai piedi. Quando si siede solo la metà del suo corpo, le natiche e le gambe, poggiano sul pavimento.

Quando finalmente si alza e abbandona i sostegni, sente il pavimento con solo la parte inferiore dei suoi piedi. Ad ogni avanzamento posturale egli rinuncia ad una parte importante del contatto fisico con il mondo reale.

Da 8 a 12 mesi nel bambino con cecità

In questo range d'età invece il bambino cieco deve ancora fare il suo primo tentativo di mobilità indipendente. Tuttavia, acquisisce la posizione seduta e la capacità di stare in piedi con sostegno come i coetanei.

La capacità di sostenersi sulle mani e sulle ginocchia in modo autonomo è possibile sia lievemente latente rispetto al bambino vedente ma comunque molto a ridosso dell'età media di range. Non si sposterà, tuttavia, dalla posizione stabile nello stesso arco temporale del soggetto vedente.

Ritardo non dovuto dalla mancanza di interesse motorio ma dalla condizione sensoriale.

Il dondolamento, attività ritmica che nel bambino vedente diminuisce e scompare man mano che la mobilità viene padroneggiata in relazione ad ogni postura, nel bambino cieco potrà essere più prolungata. In ogni step delle sequenze motorie grezze, le sequenze auto-iniziate, che dovrebbero seguire la nuova postura, sono ritardate. (7)

1.1.2 Lo sviluppo cognitivo e senso motorio

L'attività cognitiva comprende i processi di pensiero, di concettualizzazione, di ragionamento, di categorizzazione: (8) definisce i processi cognitivi come "azioni o facoltà del conoscere", contrapposti "alle emozioni e agli aspetti motivazionali".

Le abilità cognitive si riferiscono al riconoscimento e alla memorizzazione di principi di classificazione, per esempio saper distinguere volti noti da volti sconosciuti, essere certi dell'esistenza degli oggetti anche quando spariscono dal campo visivo, tattile o uditivo, saper riconoscere le similitudini e le differenze di esseri viventi, piante oggetti od eventi, saper completare parti di informazioni in un "insieme sensato", capire le connessioni tra causa ed effetto, ecc.

Per "sviluppo cognitivo" si intendono i mutamenti che il bambino realizza nelle sue capacità di processamento dell'informazione e di conoscenza attraverso l'esperienza in direzione del potenziamento delle capacità e dell'allargamento delle conoscenze cambiano le strutture cognitive, sia riguardo il processamento dell'informazione, sia riguardo l'organizzazione delle rappresentazioni.

Il sistema cognitivo è organizzato in funzioni trasversali o dominio-generali e in funzioni verticali o dominio-specifiche: esiste tuttavia una certa indipendenza, verosimilmente dovuta a predisposizioni genetiche di natura specifica che rendono possibile lo sviluppo delle singole abilità anche in condizioni di deficit cognitivo (9).

Le abilità cognitive si sviluppano nei primi anni di vita attraverso un confronto attivo con il mondo materiale, sociale e spaziale.

I traguardi raggiunti a livello cognitivo hanno una notevole influenza sullo sviluppo motorio e viceversa: i due processi sono per certi versi interdipendenti.

Lo sviluppo cognitivo è quindi un processo composto dal cogliere un'informazione, elaborarla e agire attivamente. Molte delle informazioni derivanti dal mondo esterno raggiungono il nostro cervello attraverso il canale visivo, che riveste quindi un ruolo fondamentale nello sviluppo cognitivo. Sia per cogliere l'informazione, che per agire attivamente, si manifestano generalmente notevoli svantaggi nei primi anni di vita nel bambino non vedente, rispetto al normovedente (10), poiché il primo, privo della risorsa della vista, deve approcciarsi al mondo esterno ed interagire con esso attraverso canali alternativi.

La vista rappresenta anche uno stimolo alla motivazione: il bambino è stimolato attraverso di essa a muoversi verso persone o oggetti che suscitano il suo interesse. Il bambino non vedente, se non opportunamente stimolato, potrà sembrare o essere poco motivato all'esplorazione.

Altro fattore che influisce sui possibili rallentamenti nei processi di apprendimento cognitivo è rappresentato dal fatto che, in assenza della vista, risulta compromessa la capacità di imitazione, processo molto importante nell'apprendimento (11).

La cecità congenita totale in età precoce implica elementi di difficoltà nelle acquisizioni sensomotorie, nelle rappresentazioni simboliche di più alto livello, ecc., e in particolare l'elaborazione cognitiva dello spazio. Queste difficoltà sono collegate ad una minor velocità e ad una maggior complessità dei due sistemi percettivi che prendono in carico la conoscenza dello spazio: l'udito e il tatto, due sensorialità importanti ma che non permettono per loro natura una capacità di sintesi paragonabile alla vista.

L'udito è un sistema telerecettore soprattutto adatto alla localizzazione delle sorgenti sonore nello spazio, ma che apporta assai poche informazioni sulle caratteristiche degli oggetti stessi. Inoltre, a differenza di ciò che avviene per la vista, non si può sempre "distogliere l'udito" da ciò che interessa ocontrollare le afferenze uditive (12).

In quanto al tatto, esso permette la conoscenza di quasi tutte le proprietà degli oggetti quali forma, grandezza, localizzazione spaziale, rigidità, texture, peso, temperatura e così via. Ma a differenza della vista, il sistema tattile è una modalità di contatto che ha un campo percettivo molto esiguo e che difficilmente potrà compensare completamente gli effetti della privazione sensoriale visiva. Esso è poco adatto alla percezione di oggetti molto grandi o in movimento, del contesto ambientale nel quale questo movimento si svolge e più in generale delle conseguenze spaziali delle azioni motrici effettuate dal soggetto stesso. (13)(14)

1.2 Maturazione EEG su osservazione visiva dei tracciati

L'interpretazione elettroencefalografica dipende dal riconoscimento di specifici pattern in relazione a vari aspetti, tra cui l'età del soggetto in esame e il suo livello di vigilanza.

I pattern EEG si presentano differenti dipendentemente dal livello di sviluppo e maturazione del sistema nervoso centrale. Questi processi iniziando con una fase di evoluzione, caratterizzata da sviluppo e maturazione del sistema nervose fino a raggiungere un picco di maturità, seguita poi nell'età adulta da una fase regressiva caratterizzata, non da una "dematurazione", ma da una degenerazione dei circuiti appartenenti al sistema.

Durante la fase di maturazione, l'EEG deve essere interpretato utilizzando le norme ideali, ovvero norme e regole in una condizione di assenza di patologie.

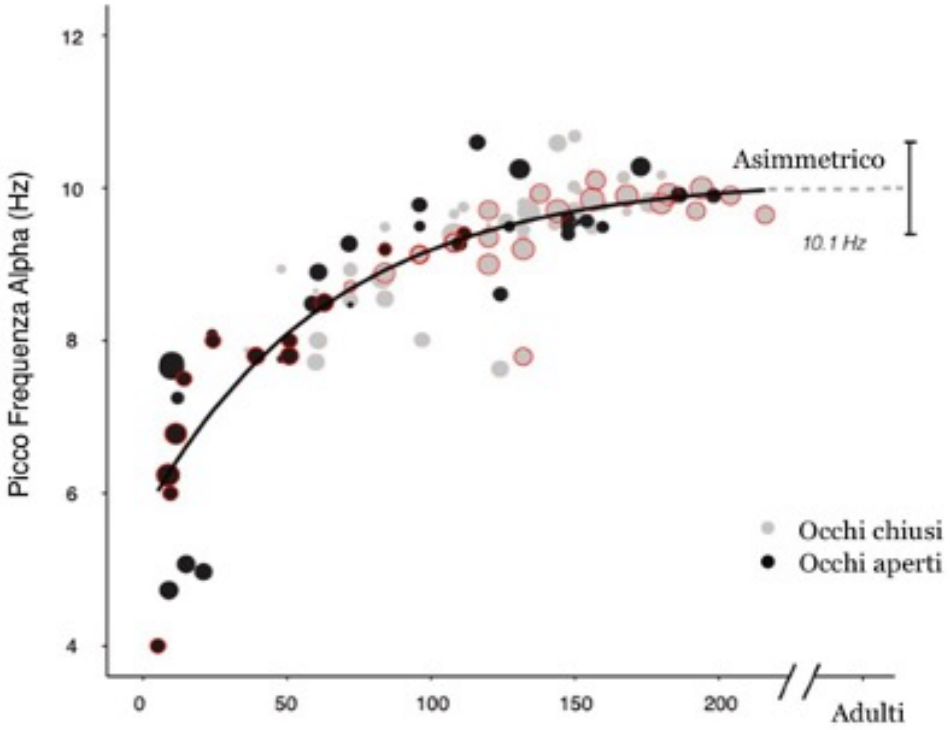


Figura 1: Frequenza media del picco ALPHA in funzione dell'età (PAF). Una regressione asintotica non lineare, ponderata per la dimensione del campione, ha rivelato un aumento evolutivo dall'infanzia all'adolescenza con un asintoto di 10,1 Hz (corrispondente ai livelli degli adulti) e un valore iniziale di 5,7 Hz. I punti grigi e neri indicano rispettivamente la condizione di riposo a occhi chiusi o a occhi aperti (anche se questo non è stato ritenuto un fattore significativo). I punti delineati in rosso rappresentano studi che hanno misurato esplicitamente lo sviluppo della PAF. La barra di errore indica l'intervallo di confidenza del 95% intorno all'asintoto. Tra i 40 studi, 109 campioni (3882 partecipanti) sono stati inclusi in questa meta-regressione. (15)

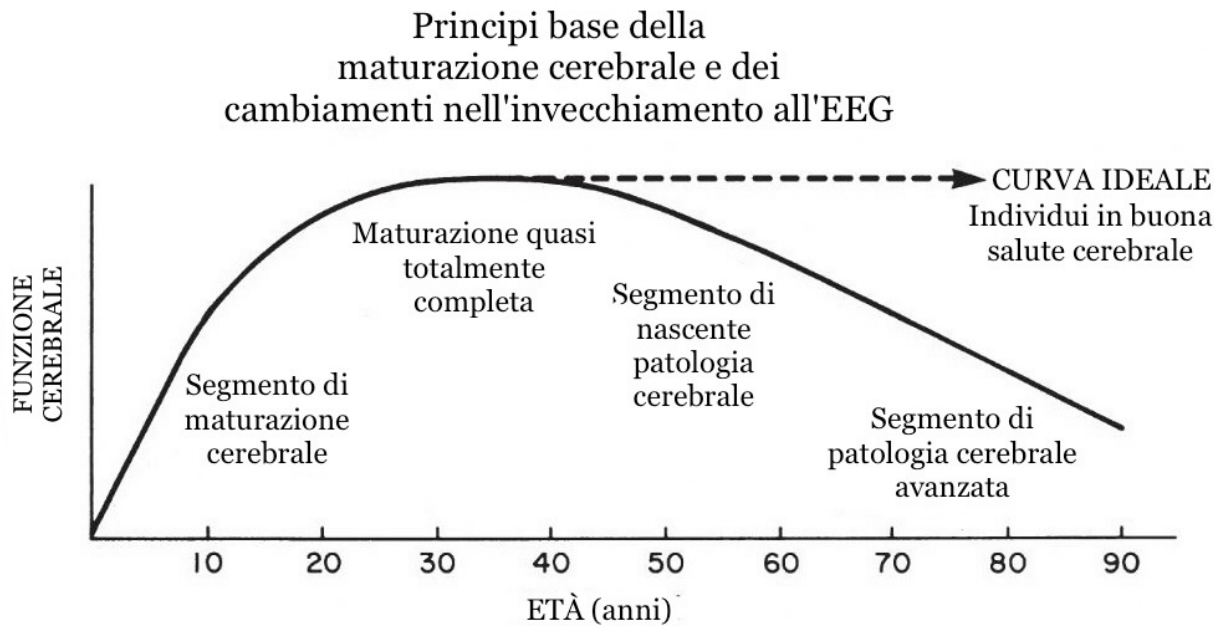


Figura 2: Maturazione cerebrale (infanzia, prima fanciullezza, adolescenza) rispetto alla patologia per quanto riguarda le ripercussioni all'EEG (16)

In generale, i cambiamenti elettroencefalografici riflettono i cambiamenti anatomo-funzionali del sistema nervoso centrale. Diversamente dall'adulto, il range di normalità deve adattarsi all'età e alla relativa maturazione. In età pediatrica le modificazioni sono inizialmente estremamente rapide, per poi diventare progressivamente più lente. In base ai principali step maturativi possiamo dividere, per comodità, le modificazioni EEG nelle seguenti classi:

- Neonato-Lattante (0-28giorni)
- Infanzia (2-12 mesi)
- Prima fanciullezza (12-36 mesi)
- Età prescolare (3-5 anni)
- Bambino Grande (6-12 anni)
- Adolescenza (13-20 anni)

A partire dalla nascita fino al primo mese circa vi è la presenza di pattern neonatali quali:
Encoche frontale, Anterior slow dysrythmia e *Tracè alternànt*.
I pattern EEG neonatali generalmente terminano tra le 46 e 48 settimane di età concezionale.

Successivamente, a 3 mesi circa, vi è la comparsa di un primitivo ritmo di fondo: attività ritmica posteriore, reagente all'apertura degli occhi, a 3-4 Hz, precursore del ritmo ALPHA posteriore.
Questa attività può essere bloccata a seguito dell'apertura degli occhi. In tale età, inoltre può essere presente un'attività ritmica rolandica (centrale) di 5-8 Hz con un'ampiezza dai 25 ai 50 μV.
Essa è il precursore del ritmo mu e si stabilizza durante il primo anno di vita.
Intorno circa ai 3 mesi, inoltre, si assisterà al termine della transizione verso i pattern EEG predominanti dell'infanzia. (16)
A 5-7 mesi questo ritmo basico dominante posteriore vede un incremento a circa 5-6 Hz, attività meglio definita e di medio voltaggio (50-100 μV).
A 12 mesi invece è presente un ritmo di fondo di 6-7 Hz (progressivo avvicinamento all'ALPHA) maggiormente stabile con evidente reazione d'arresto.
Dagli 1 ai 3 anni il ritmo posteriore si arricchisce: 7-8 Hz con maggiore stabilità della reazione d'arresto. Ancora abbondante presenza di attività THETA nel resto dello scalpo.
Dai 3 ai 5 anni il ritmo posteriore raggiunge i valori dell'ALPHA (≥ 8 Hz) con ampiezze tendenzialmente maggiori che nell'adulto (100 μV) legata al fattore "spessore dello scalpo" che risulta essere minore permettendo appunto l'acquisizione di un segnale più ampio. In questa fase, tuttavia, risulta non infrequente la presenza di una variante parafisiologica denominata PSWOY (Posterior slow waves of youth): onde lente di medio voltaggio frammiste al ritmo di fondo.
Nel periodo del bambino grande (6-12 anni), infine, l'ALPHA posteriore raggiunge i valori dell'adulto (9-10 Hz), ritmo pienamente stabile e reagente.
Infine, nella fase dell'adolescenza l'ALPHA risulta essere maturo sui 10 Hz di medio voltaggio.
Tali valori raggiunti corrisponderanno in tutta la fase adulta, visto appunto la ormai terminata maturazione elettroencefalografica con invece delle più evidenti variazioni, quali rallentamenti e riduzione di voltaggio (con una variabilità interpersonale) all'avvicinamento all'età senile.

1.3 EEG Quantitativo

Quando si parla di analisi del segnale EEG si considerano tutti i processi di elaborazione atti a definire parametri in due diversi domini:

- nel dominio del tempo, in cui si eseguono calcoli direttamente sul segnale registrato;
- nel dominio della frequenza in cui è necessaria una trasformazione del tracciato in una distribuzione spaziale sullo scalpo con le diverse frequenze e le loro potenze.

In questa sezione si richiameranno alcune nozioni relative al tipo di analisi effettuato a tale scopo.

1.3.1 Analisi Spettrale

Supponiamo che f(x) sia definita nell'intervallo (-L, L) e che essa sia periodica di periodo 2L (questo significa che f(x+2L) = f(x)). La serie di Fourier (o sviluppo in serie di Fourier) della funzione f(x) viene così definito:

$$\frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty}\left(a_n \cos\frac{n\pi x}{L} + b_n \sin\frac{n\pi x}{L}\right)$$

Dove i *coefficienti di Fourier* a_n e b_n valgono:

$$\begin{cases} a_n = \dfrac{1}{L}\displaystyle\int_{-L}^{L} f(x)\cos\frac{n\pi x}{L}dx \\ b_n = \dfrac{1}{L}\displaystyle\int_{-L}^{L} f(x)\sin\frac{n\pi x}{L}dx \end{cases}$$

Da notare che:

$$\frac{a_0}{2} = \frac{1}{2L}\int_{-L}^{L} f(x)dx$$

Coincide con il valore medio di f(x) su un periodo.
Il significato di tutto ciò è che una funzione periodica, e l'EEG lo è entro limiti accettabili, può essere descritta come una serie di seni e coseni a frequenza crescente, con valenza diversa data dai coefficienti. Clinicamente, quando si parla di bande di frequenza, si fa riferimento a tale importante caratteristica del segnale elettroencefalografico.
Si può così riassumere che attraverso l'analisi di Fourier è possibile studiare in funzione della frequenza l'ampiezza delle bande di frequenza d'interesse del segnale elettroencefalografico.

1.3.2 Connettività

Per connettività cerebrale si intendono le vie di comunicazione tra neuroni e gruppi di neuroni residenti in diverse aree neurali, essa studia la topografia e l'organizzazione di questi collegamenti dinamici ovvero vie di comunicazione che cambiano istante per istante per permettere il collegamento di due o più gruppi neuronali necessari per eseguire un determinato compito che esso sia motorio, sensitivo, emozionale o di memorizzazione.
La connettività è quindi, definibile come il risultato dell'interazione tra fattori genetici, epigenetici e meccanismi dipendenti dall'esperienza ed è responsabile delle connessioni create all' interno del cervello. Negli stadi precoci, all'interno dell'utero, gli elementi preponderanti incidenti sulla genesi delle connessioni neuronali sono quelli genetici, mentre dopo la nascita le connessioni sono progressivamente rifinite e rimodellate grazie ai meccanismi di plasticità, modulati dagli stimoli e dall'esperienza. Questi cambiamenti perdurano fino all'età adulta e questa continua riorganizzazione delle connessioni progressivamente porta alla definizione delle caratteristiche comportamentali e di apprendimento, durante tutta la vita.
Fisiologicamente esistono due fattori principali che determinano la connettività:

- la plasticità cellulare, che caratterizza la migrazione cellulare e la neurogenesi nell'encefalo in via di sviluppo;
- la plasticità sinaptica, che fa riferimento alla modellazione 'attività dipendente' del pattern e all'intensità delle connessioni sinaptiche. Quest'ultimo tipo di plasticità comprende cambiamenti nella forma, nell'espressione e nella funzione delle sinapsi.

1.3.2.1 Tipologie di Connettività

Al fine di studiare le reti neuronali complesse sottostanti le funzioni cerebrali tramite il concetto di connettività occorre precisare a che tipo di connettività ci riferiamo.

In particolare, ad oggi sono state individuate tre classi di connettività, distinte fra di loro anche per mezzo delle metodiche disponibili adatte ad indagare le loro funzioni.

Distinguiamo:

- La connettività strutturale: descrive le connessioni anatomiche che legano i diversi elementi neuronali. La connettività strutturale infatti può essere studiata in linea di principio tra singoli neuroni, tra diversi gruppi di neuroni e tra diverse regioni della corteccia connesse tra loro tramite fasci nervosi di sostanza bianca. Le metodologie utilizzate al fine di indagare questa prima classe di connettività sono le tecniche di tracciamento delle vie neurali, risonanza magnetica strutturale, MRI, o DTI (Diffusion Tensor Imaging).
- La connettività funzionale: descrive invece l'accoppiamento dinamico di regioni cerebrali, interpretandolo come segno di una relazione funzionale tra le aree coinvolte. Questo tipo di connettività è studiato tramite registrazioni nel tempo dell'attività neuronale tramite le tecniche di elettroencefalografia e risonanza magnetica funzionale (fMRI), grazie alle quali si ricavano serie temporali di dati che vengono successivamente analizzati con tecniche statistiche, prossimamente citate.
- La connettività efficace: rappresenta il tentativo di catturare la natura causale delle connessioni tra elementi neurali: è quindi uno sviluppo della connettività funzionale che cerca di costruire una rete cerebrale in cui le relazioni fra gli elementi neurali sono di causa-effetto, indotte da stimoli e compiti provenienti dall'esterno. Questo tipo di connettività viene ugualmente studiato tramite registrazioni temporali di segnale.

Sia la connettività funzionale che quella efficace rappresentano la dinamicità delle connessioni cerebrali, dal momento che tentano di spiegare le cause e la frequenza statistica con cui determinati patterns di connettività si manifestano. Le tre modalità di connettività non sono esclusive nella descrizione del cervello in termini di rete complessa, quindi è necessario considerarle nel loro insieme non essendo l'una interdipendente dall'altra.

1.3.2.2 La Connettività Funzionale studiata con l'EEG

Nel campo dell'analisi del segnale EEG, chiedersi se esista "connettività" fra diverse aree cerebrali equivale a chiedersi se ci sia "coerenza" tra tali aree cerebrali, ovvero se in un determinato istante due aree cerebrali anatomicamente distinte emettano la stessa banda di frequenza e se aumentando l'emissione di una data frequenza in una, aumenti anche nell'altra.

In statistica la correlazione è un modello matematico che permette di calcolare la relazione esistente fra due variabili distinte, che chiameremo x e y, e quanto sia corretta questa correlazione. In pratica si tratta di misurare la tendenza che hanno queste due variabili a variare insieme, ovvero, a covariare, rendendo possibile la previsione di y dato un determinato valore di x. La correlazione si dice lineare quando, rappresentata su assi cartesiani, si avvicina alla forma di una retta. In particolare, si parla di correlazione lineare diretta se all'aumentare di x aumenta y e di correlazione lineare inversa in caso contrario.

Per esprimere la relazione esistente tra due variabili si utilizza, nella correlazione lineare, il coefficiente di correlazione r di Pearson: tale coefficiente è standardizzato e può assumere valori che vanno dal -1 (correlazione lineare inversa) a +1 (correlazione lineare diretta); una correlazione uguale a 0 indica che tra le due variabili non vi è alcuna correlazione.

La r di Pearson si calcola attraverso la seguente formula:

$$r_{xy} = \frac{\mathrm{cov}_{xy}}{\sqrt{\mathrm{var}_x \cdot \mathrm{var}_y}}$$

Che, come è noto essa varia da -1 a +1. In sostanza si tratta del rapporto fra la covarianza di X e Y e la radice quadrata del prodotto fra la varianza di X e la varianza di Y.

La correlazione non include il concetto di causa-effetto, ma solo quello di rapporto tra variabili per cui ci permette di affermare se tra due variabili c'è una relazione sistematica, ma non che una causa l'altra.

Quando passiamo all'analisi del segnale, ci domandiamo quale sia la correlazione fra le diverse aree cerebrali, rispetto a determinate frequenze, ed è qui che possiamo passare al termine "coerenza" che abbiamo introdotto all'inizio di questo capitolo e che potremmo semplicemente definire come una "correlazione in frequenza".

Formalmente:

$$COH_{XY} = \frac{(S_{XY}(f))^2}{S_{XX}(f)S_{YY}(f)}$$

In pratica è il rapporto fra il cospettro della funzione x e della y diviso il prodotto dell'autospettro della funzione x per l'autospettro della funzione y.

Purtroppo, a questo punto ci si ritrova di fronte a un problema: una parte del segnale EEG che registriamo a livello corticale è "inquinata" dalla cosiddetta "conduzione di volume" (volume conduction). Se si ha un generatore in un'area del cervello, per conduzione di volume, l'onda sinusoidale da esso emessa si espande, coinvolgendo anche altre regioni del cervello (con l'inverso della distanza), si troverà che tutte le aree sono "coerentemente" correlate tra loro.

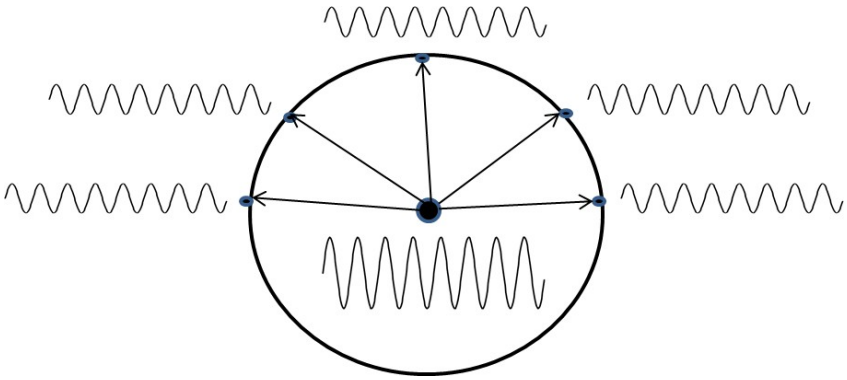


Figura 3: generatore sinusoidale a 8 Hz. Per solo conduzione di volume non si ha alcuno sfasamento (lag=0)

Viceversa, se vi sono delle reti neuronali interposte tra il generatore e i punti di rilevazione del segnale è chiaro che si avrà uno sfasamento più o meno evidente del segnale.

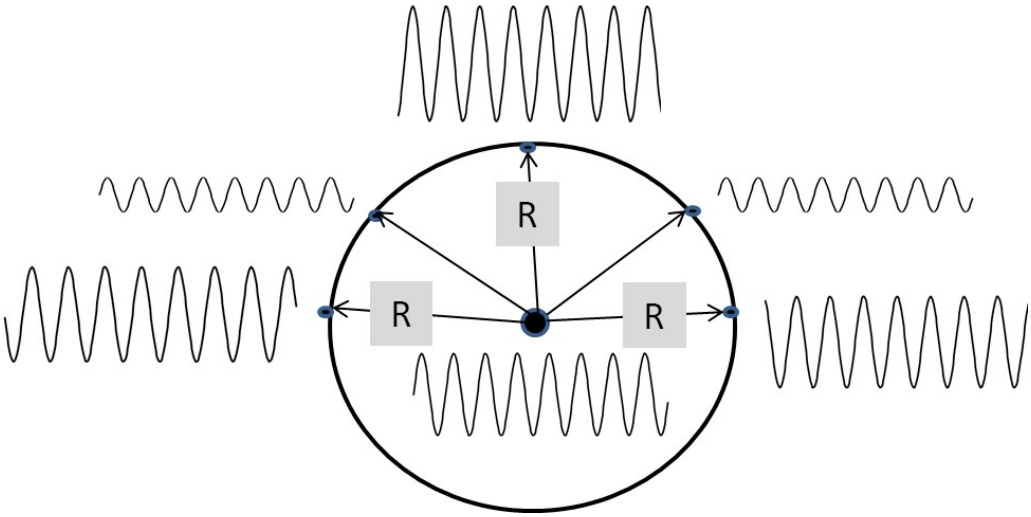


Figura 4: generatore sinusoidale a 8 Hz. Per solo conduzione di volume non si ha alcuno sfasamento (lag=0).
Se invece vi sono reti neuronali (R) interposte e connesse con il generatore centrale, si avranno diversi gradi di sfasamento del segnale (lag≠0)

È quindi importante possedere uno strumento in grado di evidenziare le correlazioni in frequenza che NON siano a lag=0 (espressione di conduzione di volume).
Questo è esattamente ciò che fa l'analisi di coerenza del segnale.

1.3.3 La Complessità

La caratterizzazione delle attività elettriche del cervello in termini di complessità dell'EEG può essere uno strumento utile in diversi contesti. Il concetto di complessità di un tracciato elettroencefalografico è direttamente derivato dal concetto di dimensionalità di un frattale. Il frattale è un oggetto geometrico che si ripete nella sua forma allo stesso modo su scale diverse: in sostanza, ingrandendo una qualunque sua parte, si ottiene una figura simile all'originale.
In termini pratici è stato proposto un algoritmo per il calcolo della dimensione frattale di una serie temporale quale è l'elettroencefalogramma. Il valore di tale dimensione frattale va da 1 (linea retta) a 2, equivalente ad un segnale stocastico.

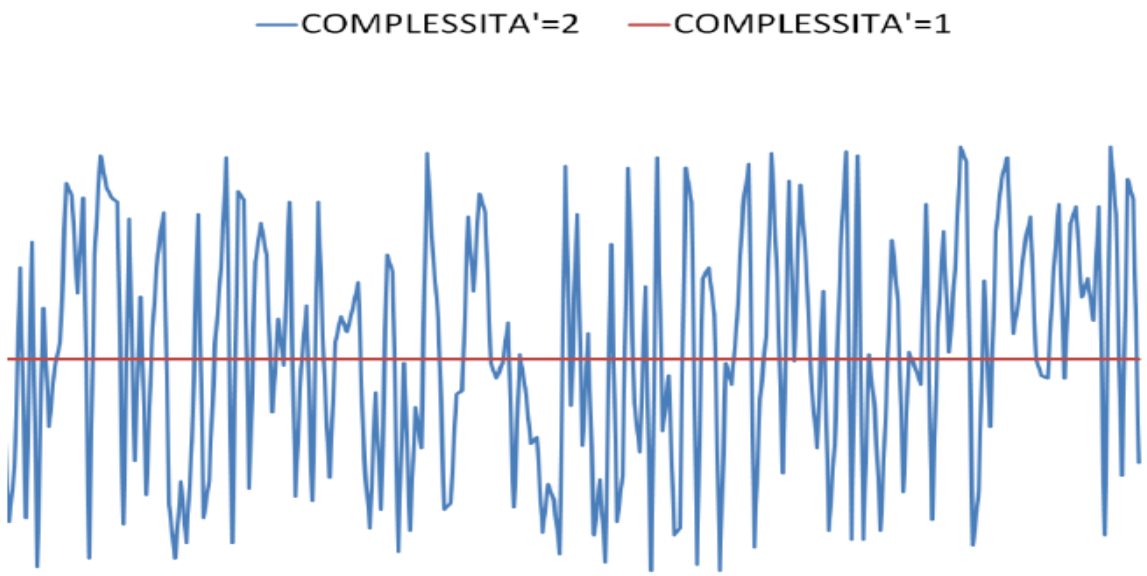


Figura 5: esempio di grafico sulla connettività. In rosso l'andamento della complessità uguale a 1 e in blu l'andamento della complessità posta uguale a 2

Conseguentemente la complessità di un tracciato elettroencefalografico è un parametro che può assumere tutti i valori compresi fra l'intervallo [1-2].

1.3.4 LORETA

La Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) è un software di neuroimaging funzionale che, attraverso l'uso di algoritmi lineari inversi per la stima della densità di corrente e dei suoi generatori corticali, ne fornisce un modello tridimensionale approssimato, basato su un modello prestabilito di testa sferica 3-shell che comprende: cranio, cuoio capelluto e compartimenti cerebrali. I compartimenti cerebrali analizzati comprendono solo quelli corticali composti da sostanza grigia, e le loro porzioni sono misurati in voxel, ovvero volumi tetraedrici, le cui coordinate sono descritte da un modello cerebrale registrato su un atlante standardizzato MRI fornito dal Centro di Brain Imaging dell'Istituto Neurologico di Montreal. La sostanza grigia viene rappresentata da 6239 voxel di 5x5x5 mm di risoluzione spaziale e, in particolare, ogni area di Brodmann è la risultante di un certo numero di voxel. Il software LORETA, pertanto, permette di rappresentare la distribuzione tridimensionale dell'attività elettrica neuronale che presenta la miglior soluzione per il potenziale elettrico registrato sullo scalpo. LORETA è indipendente dalla referenza utilizzata e può essere usata sia nel dominio del tempo che nel dominio delle frequenze, calcolando rispettivamente le sorgenti del segnale e le sorgenti delle componenti in frequenza del segnale. In seguito alla sua prima verisone, nel 2002 sono stati sviluppati due nuovi software: standardized LORETA (sLORETA) ed exact LORETA (eLORETA). Lo sviluppo informatico raggiunto con sLORETA permette di localizzare le sorgenti elettriche con un errore di localizzazione nullo in assenza di rumore, e risulta più accurato del semplice software LORETA: quindi la localizzazione delle sorgenti risulta perfetta in assenza di artefatti elettroencefalografici. Lo sviluppo più recente nella famiglia delle soluzioni al problema inverso dell'EEG è però eLORETA, che non è un metodo di imaging lineare, bensì una vera soluzione inversa con l'esatta localizzazione, priva di errori, delle sorgenti elettriche corticali.

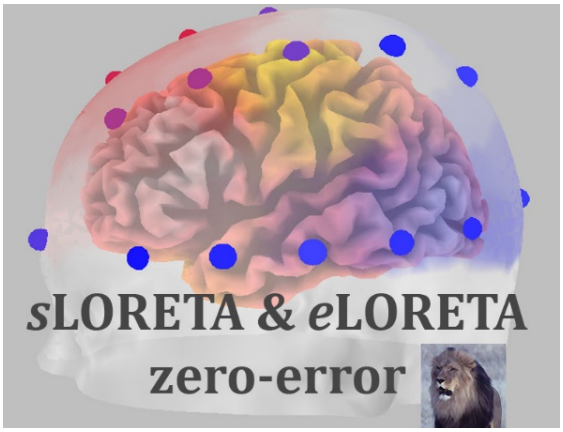


Figura 6: Software Loreta (17)

2. SCOPO DELLO STUDIO

La vista è uno dei sistemi sensoriali più importanti per lo sviluppo del bambino ma scarse sono le conoscenze sull'impatto neurofisiologico della deprivazione sensoriale precoce. Questo lavoro si propone di dare un contributo alle conoscenze sullo sviluppo cerebrale del bambino con cecità congenita.

L'obiettivo consiste nell'indagare l'effetto della deprivazione sensoriale visiva mediante lo studio dei parametri di EEG quantitativo in un gruppo di bambini affetti da cecità congenita isolata dovuta ad alterazioni dell'occhio o della via visiva prechiasmatica/chiasmatica, in assenza di altri disordini neurologici, e confrontarli con quelli di un gruppo di bambini sani di pari età.

L'analisi del segnale EEG include:

- Analisi della complessità del tracciato elettroencefalografico
- Analisi del contributo delle diverse bande di frequenza del segnale elettrico
- Analisi della connettività elettrica corticale di regioni corticali funzionalmente distinte

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione

Sono stati considerati in totale 21 casi: 7 pazienti e 14 controlli. L'età media dei controlli (M=10 e F=4) era pari a 11 anni (minimo=8 anni; massimo=14 anni), mentre quella dei pazienti (M=4 e F=3) era di 12 anni (minimo=11 anni; massimo=14 anni): tale differenza non era statisticamente significativa. Dei 7 pazienti, 5 presentavano una condizione di cecità totale (<1/100) e 2 di cecità parziale (<1/20).

3.2 Elaborazione del segnale elettroencefalografico

La registrazione è stata eseguita con campionamento a 128 Hz, tramite derivazione unipolare, previa applicazione del filtro Notch per la frequenza di rete (50Hz), ed è stato applicato un filtro passa banda 1 - 30 Hz.

Ciascun tracciato elettroencefalografico è stato rivisto utilizzando il software EAGLE, un programma in MATLAB costruito ad hoc. Per ogni paziente sono state scelte visivamente un numero variabile di epoche di durata pari a 2 secondi (per una risoluzione spettrale a 0.5 Hz) sono state accuratamente scelte visivamente, in modo da escludere qualsiasi tipo di artefatto e da rappresentare l'andamento medio del tracciato.

In media sono state considerate per ogni caso 30 epoche che rappresentano quindi un campione di circa 1 minuto di tracciato libero da artefatti, per ciascun paziente e per ciascun controllo,

Le epoche scelte sono state convertite in ASCII e passate al programma LORETA per lo studio di analisi di sorgente delle bande EEG e della connettività in banda.

Le stesse epoche sono state analizzate mediante un programma costruito ad hoc per il calcolo della complessità del tracciato. Oltre alla complessità media per ciascun canale di ciascun paziente se ne è calcolata anche la relativa deviazione standard. La complessità è stata calcolata per K=30.

3.3 Analisi degli spettri di potenza

Lo studio degli spettri di potenza della frequenza delle diverse bande di frequenza (DELTA, THETA, ALPHA e BETA) è stato eseguito su ogni singola derivazione dei 19 elettrodi encefalici.

L'analisi ha considerato una banda di frequenze comprese fra 0.5 a 20 Hz, tale da comprendere tutte le frequenze EEG che più interessano questo lavoro, ma tale anche da permettere di ottenere visivamente centrata la banda di frequenze dell'alfa. La risoluzione spettrale, avendo epoche di 2 secondi è risultata di 0.5 Hz.

3.4 Analisi della connettività

Per saggiare la connettività sono state considerate ROIs appartenenti a diverse aree funzionali: esecutive, motorie, sensoriali, attentive, visive ed acustiche. La sottostante tabella (Tabella 2) mostra quali sono state e le rispettive coordinate spaziali MNI. In totale sono quindi state considerate 36 ROIs (18 destre e le omologhe 18 sinistre), che hanno dato origine a 630 combinazioni di coppie di ROI. Le frequenze analizzate (visto che la risoluzione spettrale era pari a 0.5 Hz sono rappresentate nella seguente tabella (Tabella 1)

BANDA	AMBITO DI FREQUENZA
DELTA	1.5 - 6
THETA	6.5 – 8
ALPHA 1	8.5 - 10
ALPHA 2	10.5 - 12
BETA 1	12.5 - 18

Tabella 1: Parametri dei range in frequenza delle bande prese in considerazione

Si sono quindi analizzate le connettività intra ed interemisferiche.

Ogni ROI aveva un diametro di 2 centimetri.

Coordinate MNI			**NOME**	**FUNZIONE**	**LATO**
X	Y	Z			
27,79	31,52	33,48	EXE09R	Esecutiva	Destro
22,17	54,41	8,60	EXE10R		
53,04	8,93	13,93	EXE44R		
52,41	20,86	12,76	EXE45R		
46,54	35,77	17,88	EXE46R		
20,00	28,55	48,95	MOT08R	Motoria	
26,67	-3,49	53,64	MOT06R		
55,00	-23,89	50,00	SEN01R	Sensoriale	
39,65	-27,28	52,19	SEN03R		
50,11	-43,00	40,58	SEN40R		
15,49	-62,63	49,49	ATT07R	Attentiva	
46,42	-65,42	23,67	ATT39R		
11,58	-89,74	0,39	VIS17R	Visiva	
14,09	-85,26	2,17	VIS18R		
28,66	-76,05	8,92	VIS30R		
56,18	-21,88	3,44	UDI21R	Uditiva	
46,61	-28,57	10,00	UDI41R		
62,75	-24,25	11,75	UDI42R		
-29,44	30,00	33,35	EXE09L	Esecutiva	Sinistro
-21,65	53,93	8,68	EXE10L		
-51,96	8,75	13,75	EXE44L		
-50,52	21,03	12,59	EXE45L		
-44,75	35,75	18,25	EXE46L		
-21,55	27,84	48,72	MOT08L	Motoria	
-27,24	-2,95	53,33	MOT06L		
-52,78	-25,00	50,00	SEN01L	Sensoriale	
-37,29	-27,43	53,47	SEN03L		
-49,34	-42,83	40,24	SEN40L		
-17,20	-63,09	50,43	ATT07L	Attentiva	
-45,78	-66,36	23,90	ATT39L		
-11,81	-90,00	-0,83	VIS17L	Visiva	
-17,03	-84,93	1,10	VIS18L		
-28,31	-76,26	9,49	VIS30L		
-56,14	-25,17	4,72	UDI21L	Uditiva	
-46,11	-29,07	9,81	UDI41L		
-61,58	-23,42	12,37	UDI42L		

Tabella 2: lista delle ROIs considerate per ciascuna area funzionale (destra e sinistra) con le rispettive coordinate MNI

		AREE DESTRE					
		Esecutive	Motorie	Sensitive	Attentive	Visive	Uditive
AREE SINISTRE	Esecutive	I	D (s-d)	D (s-d)	D (s-d)	D (s-d)	D (s-d)
	Motorie	D (d-s)	I	D (s-d)	D (s-d)	D (s-d)	D (s-d)
	Sensitive	D (d-s)	D (d-s)	I	D (s-d)	D (s-d)	D (s-d)
	Attentive	D (d-s)	D (d-s)	D (d-s)	I	D (s-d)	D (s-d)
	Visive	D (d-s)	D (d-s)	D (d-s)	D (d-s)	I	D (s-d)
	Uditive	D (d-s)	D (d-s)	D (d-s)	D (d-s)	D (d-s)	I

Tabella 3: schema dei confronti effettuati nel calcolo della connettività interemisferica. I=connettività fra Identiche aree funzionali; D=connettività fra Diverse aree funzionali; s-d=connettività fra area sinistra e destra; d-s=connettività fra area destra e sinistra.

		AREE DESTRE (O SINISTRE)					
		Esecutive	Motorie	Sensitive	Attentive	Visive	Uditive
AREE DESTRE (O SINISTRE)	Esecutive	I (BA 9, 10, 44, 45,46)	D	D	D	D	D
	Motorie		I (BA 8, 6)	D	D	D	D
	Sensitive			I (BA 1,3,4)	D	D	D
	Attentive				I (BA 7,39)	D	D
	Visive					I (BA 17, 18,30)	D
	Uditive						I (BA 21,41, 42)

Tabella 4: schema dei confronti effettuati nel calcolo della connettività intaremisferica. I=connettività media delle aree funzionali (media delle ROI che le compongono); D=connettività fra Diverse aree funzionali calcolate separatamente per l'emisfero destro e l'emisfero sinistro);

3.5 Analisi statistica

Per le variabili a distribuzione normale è stato utilizzato il T di Student quando i confronti erano su due gruppi o l'Analisi della varianza quando i gruppi erano maggiori di due. L'Analisi della varianza per misure ripetute è stata utilizzata per valutare l'effetto legato al gruppo, alla banda di frequenza, al canale (nel caso della complessità o dell'analisi spettrale) alla regione funzionale (nel caso della connettività) e a tutte le interazioni (di primo, secondo e terzo ordine). Per quanto riguarda l'analisi LORETA, per tenere conto del problema di test multipli (il modello prevede 6400 voxels), sono state eseguite 5000 randomizzazioni. La significatività statistica è stata fissata a $p<0.05$.

Il pacchetto statistico utilizzato è stato SPSS V28.

4. RISULTATI

A seguito della raccolta dei dati ottenuti dallo svolgimento di un completo elettroencefalogramma standard a 21 canali (19 cefalici, 1 come referenza ed 1 come elettrodo di terra) della durata di 20 minuti, è stata eseguita l'analisi dei dati EEG sotto 3 principali aspetti: spettri di potenza, connettività e complessità del segnale.

4.1 Spettri di potenza

La seguente figura è esemplificativa dei risultati di confronto.

I valori presenti sulla linea blu rappresentano i controlli, i rossi il gruppo dei non vedenti.

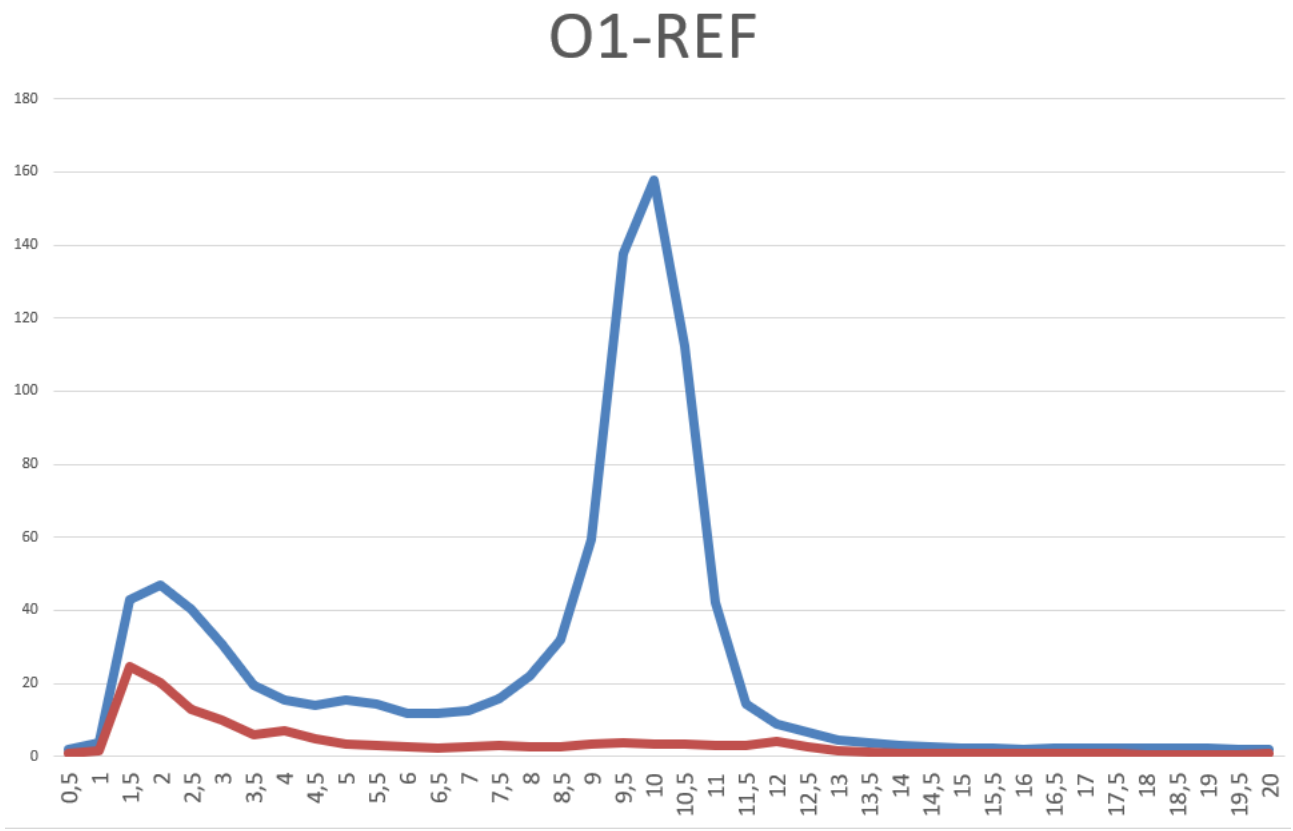
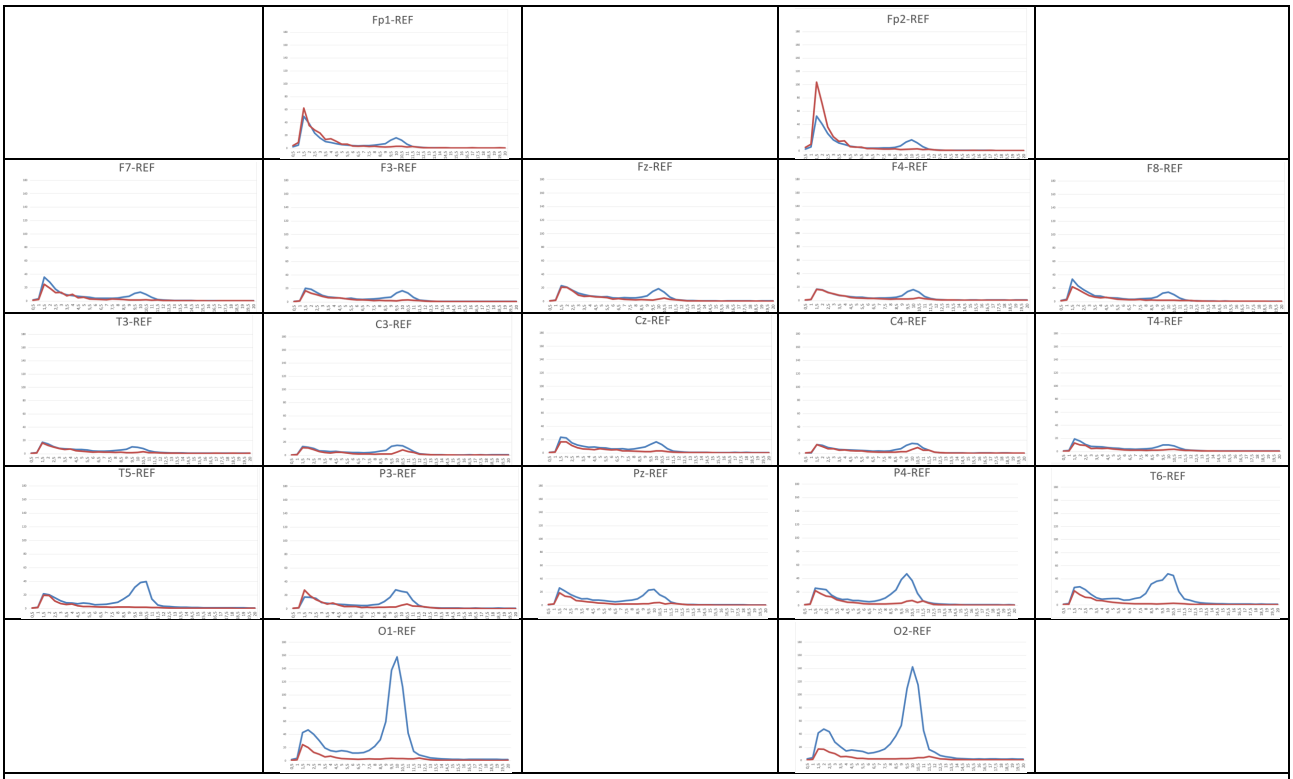


Figura 7: rappresentazione dello spettro di potenza di casi (rosso) e controlli (blu) nella derivazione O1

Si nota come lo spettro di potenza nel gruppo dei pazienti, non presenti il picco in banda ALPHA.

La figura sottostante riporta gli spettri di ciascun canale (rispetto alla referenza).

L'analisi della Varianza per Misure Ripetute ha mostrato significatività per tutti gli effetti principali (frequenza, gruppo e canali) e per tutti gli effetti di interazione. L'effetto di interazione più complesso (gruppo*canali*frequenza), ha mostrato p=0.009 (altamente significativo).



Spettri di potenza nei due gruppi. Finestra spettrale: 0,5 – 20 Hz

LEGENDA: —Controlli —Pazienti

Figura 8: rappresentazione dello spettro di potenza di casi (rosso) e controlli (blu) nelle 19 derivazioni encefaliche

4.2 Connettività

4.2.1 Connettività interemisferica

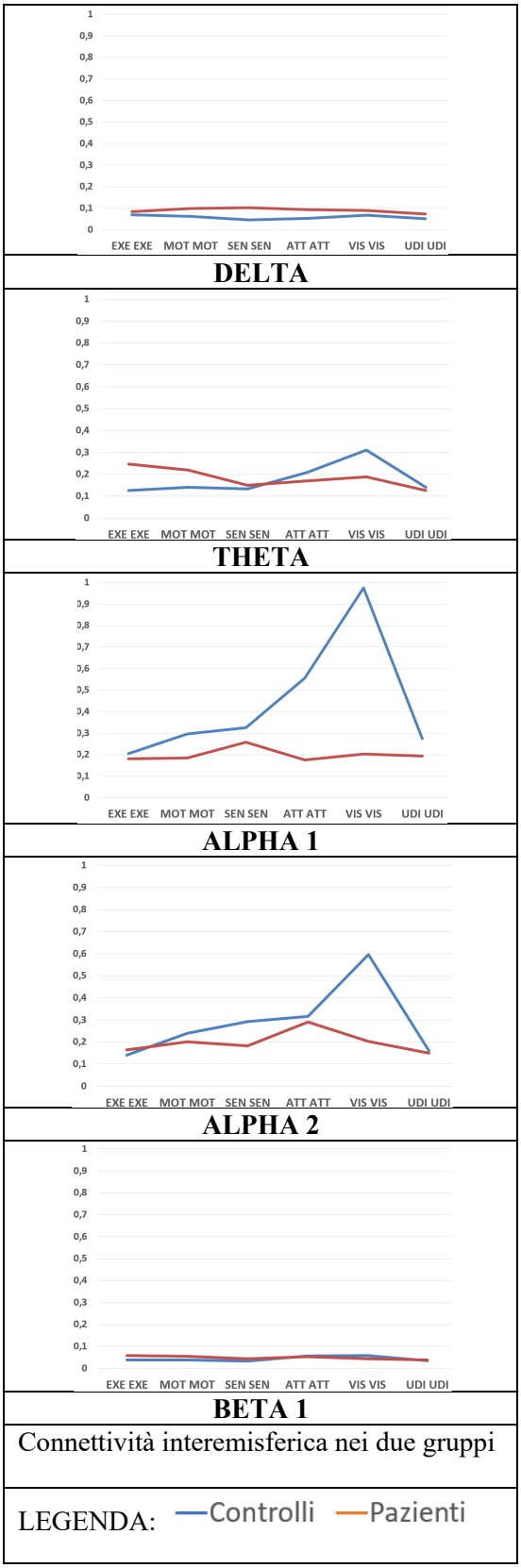


Figura 9: rappresentazione connettività interemisferica. In rosso i casi e in blu i controlli

Nell'analisi di connettività interemisferica si osserva che non esiste alcuna differenza fra i due gruppi per le bande DELTA e BETA1 (che presentano valori di connettività estremamente bassi), mentre i due gruppi differiscono in banda ALPHA 1 e ALPHA 2 ove i valori di connettività sono più bassi nei pazienti, in maniera molto evidente per le aree VISIVE (sia per ALPHA 1 che per ALPHA 2) e per le aree attentive (solo per ALPHA 1). Una tendenza all'aumento della connettività per le aree VISIVE compare già in banda THETA.

L'Analisi della varianza per Misure Ripetute evidenzia infatti un effetto significativo della interazione gruppo*bande*coppie ($p=0.007$) ed un effetto non significativo del gruppo ($p=0.1$)

4.2.2 Connettività intraemisferica

- Analisi di connettività intraemisferica entro aree funzionali omologhe

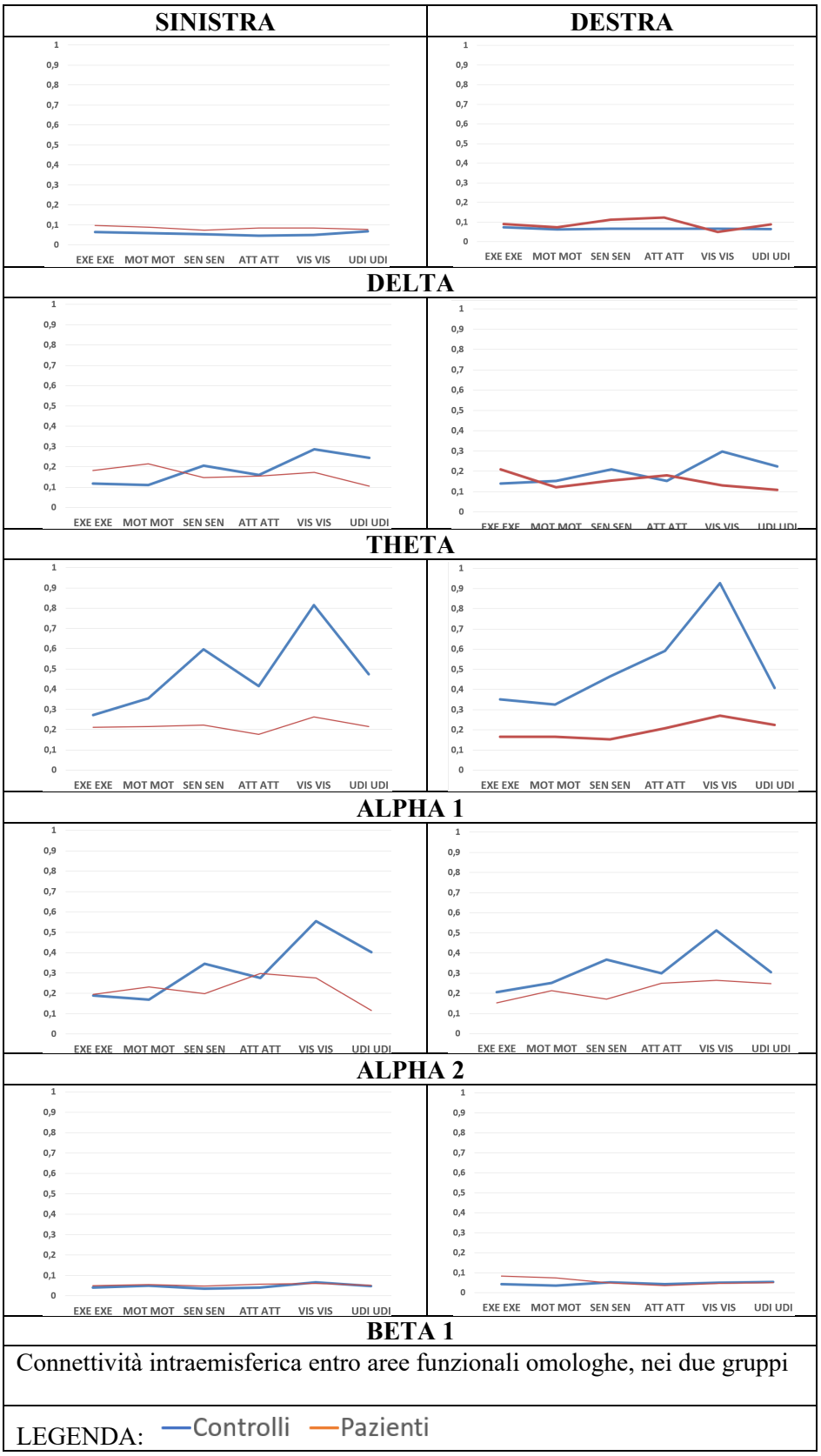


Figura 10: rappresentazione connettività intraemisferica tra aree omologhe. In rosso i casi e in blu i controlli

L'analisi, sia in banda DELTA che BETA 1, mostra che non vi sono differenze fra pazienti e controlli con valori di connettività estremamente bassi. Tuttavia, si comincia a vedere una diminuzione della connettività, specialmente per le visive e le uditive, sia a destra che a sinistra.
La diminuzione di connettività nei casi diventa invece evidente in banda ALPHA 1 su tutte le aree, ma specialmente per le attentive e visive a destra e per le sensoriali e visive a sinistra.
Inoltre in banda ALPHA 2 i casi esibiscono ancora una minore connettività, anche se di minore entità, soprattutto nelle aree visive e sensoriali.
L'ANOVA per Misure Ripetute mostra un forte effetto dell'interazione fra banda*gruppo ($p=0.005$), un effetto significativo per l'interazione coppie*gruppo ($p=0.02$) e un effetto significativo del gruppo ($p=0.02$). Nessun effetto significativo legato al lato (sia come effetto principale che di interazione).

- Analisi di connettività intraemisferica fra aree funzionali diverse

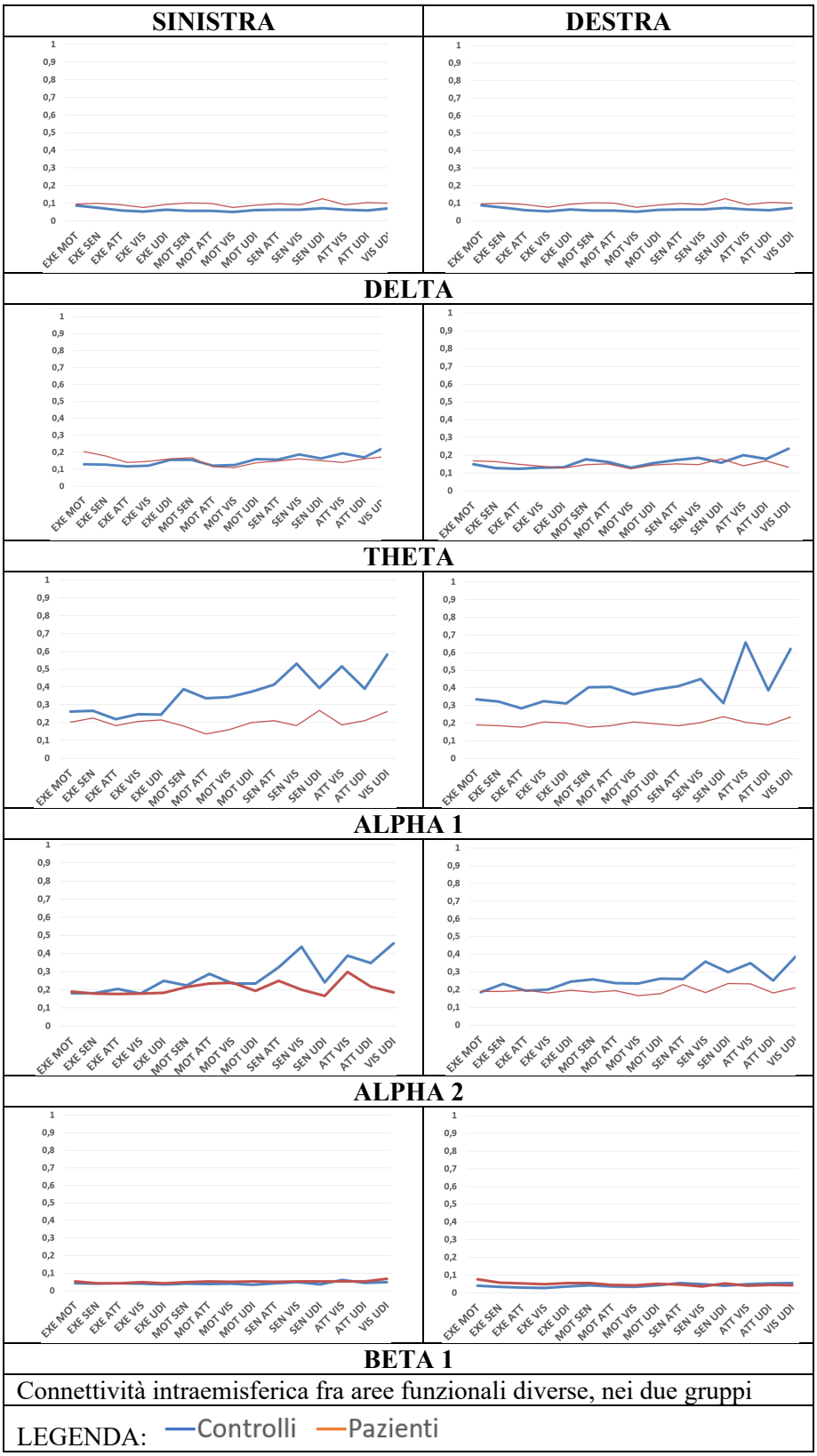


Figura 11: rappresentazione connettività intraemisferica tra aree funzionali diverse. In rosso i casi e in blu i controlli

Anche in questo caso come per l'analisi di connettività intraemisferica entro aree funzionali omologhe, in banda DELTA e BETA 1 non si evidenziano differenze fra pazienti e controlli. In questo caso, anche in banda THETA non si evidenziano differenze fra i due gruppi. In banda ALPHA 1 si evidenzia invece una diminuzione di connettività nei casi, maggiormente nelle coppie sensitive→visive, attentive→visive e uditive→visive, senza importanti differenze di lato.
Tale dato si osserva anche in banda ALPHA 2, ove la differenza fra pazienti e controlli diminuisce.
L'ANOVA per Misure Ripetute mostra un significativo effetto dell'interazione fra banda*gruppo ($p=0.01$), un forte effetto significativo per l'interazione coppie*gruppo ($p<0.001$), un effetto vicino alla significatività per l'effetto di interazione bande*coppie*gruppo e un effetto vicino alla significatività del gruppo ($p=0.07$) come effetto principale. Nessun effetto significativo legato al lato (sia come effetto principale che di interazione).

4.3 Complessità

L'Analisi della varianza per misure ripetute mostra un effetto significativo legato ai canali ($p<0.001$), al gruppo ($p=0.033$) e all'interazione canali *gruppo ($p=0.037$). Significa che la complessità è minore nei casi, con differenze per canale legate al gruppo (principalmente regioni parieto-temporo-occipitali), come ben visibile nella sottostante figura.

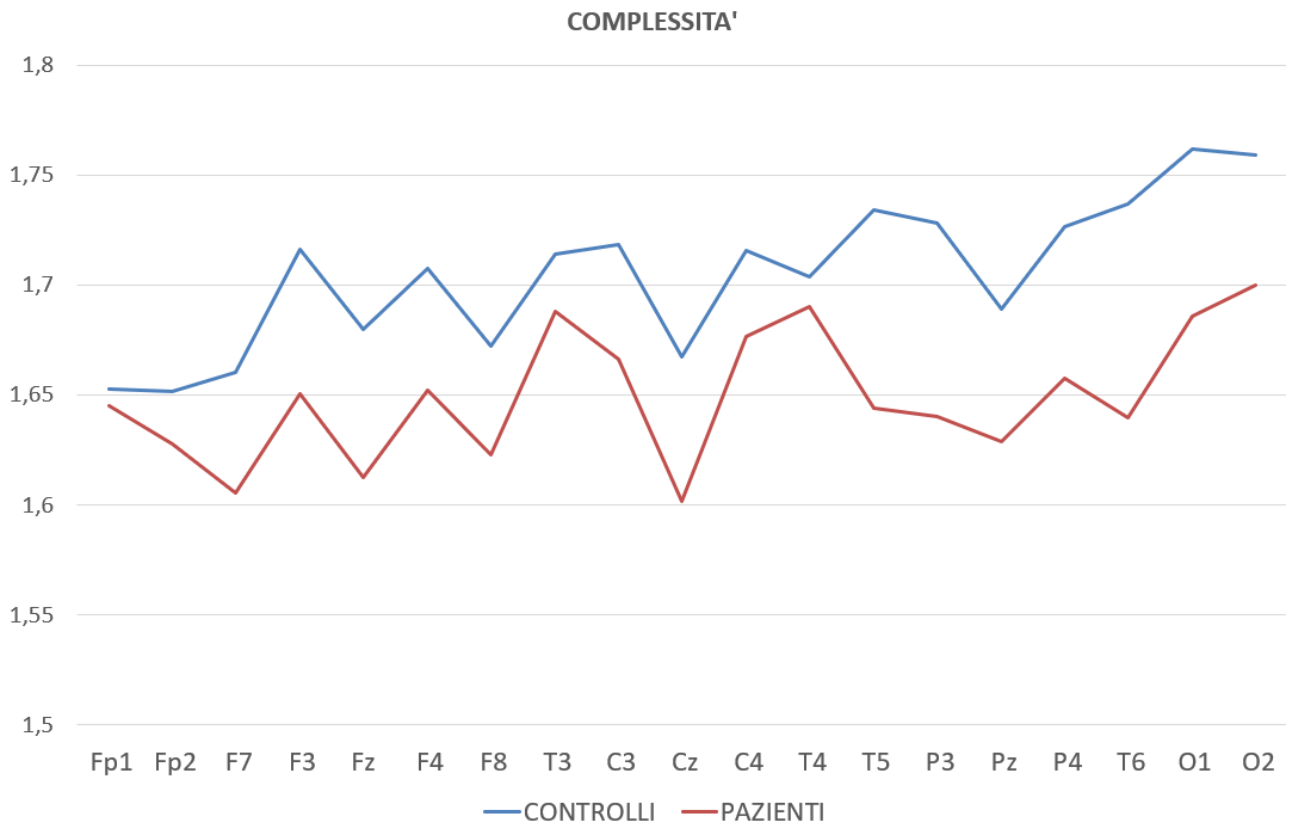


Figura 12: Grafico dell'andamento dei valori di complessità. In rosso i casi e in blu i controlli

4.4 Analisi di sorgente

Il software LORETA è stato utilizzato per evidenziare eventuali differenze significative fra pazienti e controlli nelle aree e nell'entità della potenza delle bande.

Il confronto è stato fotto per Pazienti vs Controlli per le bande DELTA, THETA, ALPHA 1, ALPHA 2, BETA 1.

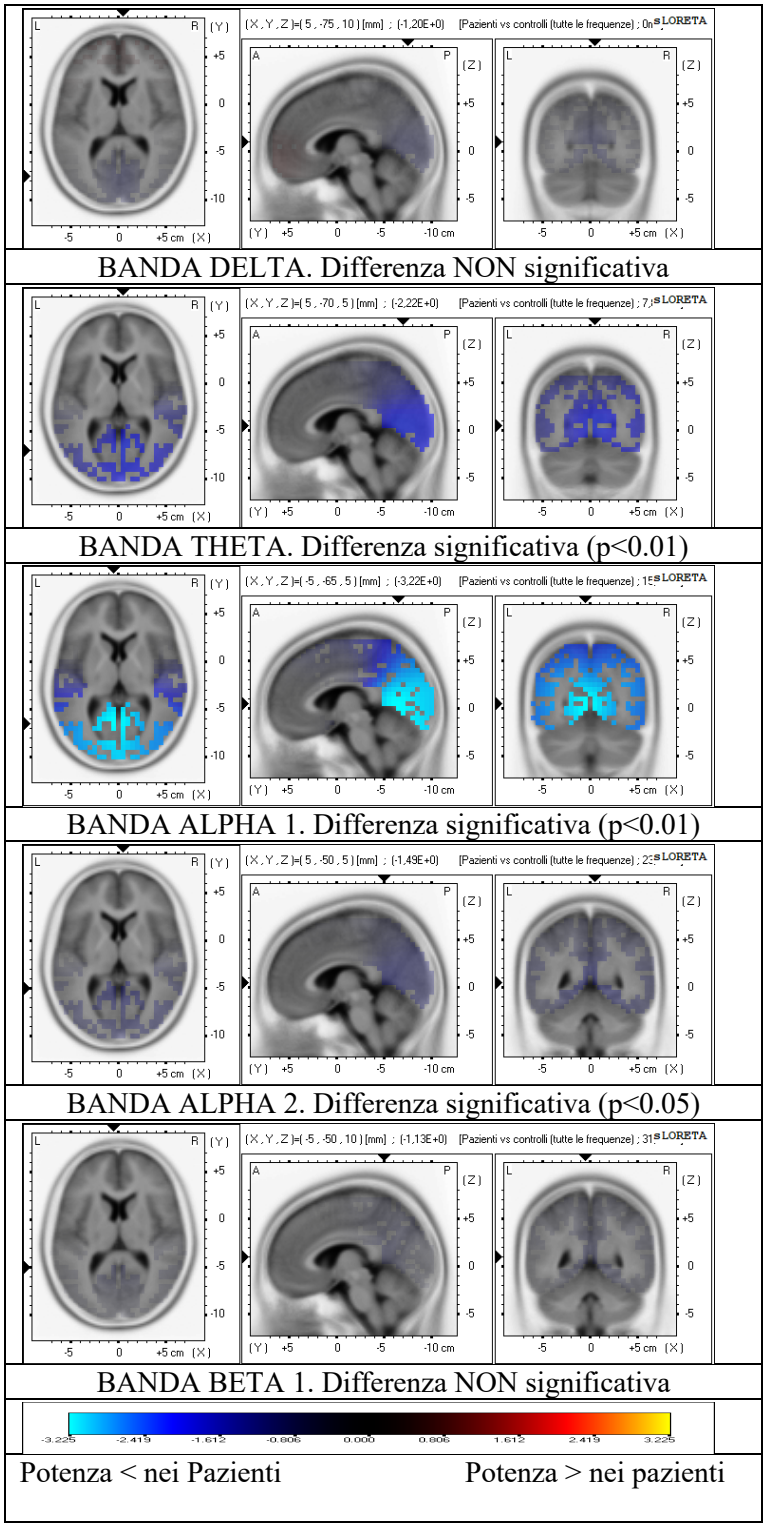


Figura 13: rappresentazione della potenza di segnale nelle differenti bande tramite il software Loreta

5. DISCUSSIONE

L'attuale letteratura scientifica descrive gli effetti della deprivazione visiva sullo sviluppo post-natale proponendo due teorie: la "general loss hypothesis" e, in contrasto a questa, la teoria "dell'adattamento compensatorio". La prima sostiene che la deprivazione sensoriale determina una generale degradazione delle funzioni sensoriali legata ad essa. In accordo con ciò, le persone non vedenti dalla nascita in mancanza della vista svilupperebbero una minor capacità, per esempio, nel costruire una mappa mentale dello spazio circostante. La seconda invece sostiene che il cervello, deprivato di una delle sue modalità sensoriali, attiva dei meccanismi di riorganizzazione ed adattamento alla perdita sensoriale sviluppando abilità alternative grazie al reclutamento della corteccia deafferentata in che elabora le informazioni provenienti dalle modalità conservate. (18)

Le due teorie nella spiegazione di cosa accade in assenza della vista, se in passato potevano essere considerate opposte e contrastanti, ad oggi non si escludono a vicenda. Le più recenti pubblicazioni in materia sostengono la compresenza di entrambi i meccanismi enfatizzando in particolar modo il ruolo dei processi di adattamento compensatorio nello sviluppo cerebrale delle persone non vedenti dalla nascita.

Il presente studio condotto su una popolazione di bambini sani (età media 11 anni) ed affetti da cecità congenita (età media 12 anni), mostra il potenziale ruolo dell'analisi quantitativa dell'EEG per lo studio dell'influenza di una precoce deprivazione visiva nell'organizzazione dell'attività elettrica encefalica.

I risultati mettono in evidenza che nella popolazione di controllo i valori di banda ALPHA sono in linea con l'attuale letteratura sullo sviluppo dell'organizzazione del network EEG in condizioni di normalità (9 e 11 Hz) (19), mentre sottolineano l'assenza di picchi in banda ALPHA nei bambini non vedenti. Tale differenza all'analisi della varianza per misure ripetute è statisticamente significativa ($p<0,009$) per il confronto delle variabili frequenza e canale tra i due gruppi.

L'analisi di connettività in frequenza fra aree cerebrali, per la componente interemisferica, in linea con le precedenti osservazioni, mette in evidenza differenze fra i due gruppi per la banda ALPHA 1 e ALPHA 2, con valori meno elevati nei bambini non vedenti. Il discostamento dei valori di connettività risulta maggiore sia per le aree visive (per la banda ALPHA 1 e ALPHA 2) sia per le attentive (solo per la banda ALPHA 1). L'analisi della varianza per misure ripetute sostiene un effetto statisticamente significativo dell'integrazione gruppo*bande*coppie ($p<0,007$) per la banda ALPHA mentre per le bande DELTA e THETA non riporta alcuna differenza statisticamente significativa. Nonostante ciò, una propensione all'incremento della connettività in banda THETA è visibile per le aree visive nei bambini con cecità congenita. Tale tendenza si interpreta in verosimile relazione ad una persistenza di frequenze più immature quali la banda THETA conseguente alla mancanza dello

stimolo visivo. Tuttavia, tale impressione è da rivalutare nel tempo in quanto non sono presenti sufficienti dati a sostegno di questa ipotesi.

Nell'indagine della connettività intraemisferica per aree funzionali omologhe, in linea con i risultati di connettività interemisferica, l'analisi della varianza per misure ripetute evidenzia un effetto significativo per la banda ALPHA (p=0.005) e non per la banda DELTA e BETA1. L'analisi riporta una diminuzione di connettività sia a destra che a sinistra. In banda ALPHA 1 si osserva una coerente diminuzione generalizzata nei soggetti non vedenti e in maniera maggiore a destra per le aree attentive e visive; a sinistra per le sensoriali e visive. In ALPHA 2 si evidenzia il decremento, più lieve rispetto a quello in ALPHA1 sempre nei soggetti non vedenti, maggiormente nelle visive e sensoriali, specialmente per le aree visive ed uditive e su tutte le aree, maggiormente in quelle visive ed attentive in ALPHA 2. Lo studio intraemisferico, fra are funzionali diverse, allo stesso modo, evidenzia la presenza di valori di connettività minori nei bambini con cecità, più marcatamente nelle coppie comprendenti l'area visiva: sensitive-visive, attentive-visive e uditive-visive senza importanti differenze di lato.

Complessivamente, lo studio segnala valori di connettività EEG significativamente inferiori nel gruppo di bambini con cecità congenita rispetto ai controlli di pari età; risultati in linea con i recenti studi effettuati tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI) (18).

Liu Y et al, nel 2007 (20) in uno studio su 16 casi e 32 controlli con *resting state funcitional MRI* (rsfMRI) riportano che, rispetto ai soggetti vedenti, ragazzi e giovani adulti con cecità congenita mostrano una diminuzione delle connettività funzionali all'interno della corteccia visiva occipitale e tra la corteccia visiva occipitale e le cortecce somatosensoriali parietali, motorie frontali e multisensoriali temporali. Lazzouni L e Lepore F, invece, in un lavoro del 2014, dopo aver confermato i risultati precedentemente citati, dimostrano inoltre che l'esperienza sensoriale, il Braille nel caso di quest'ultima indagine, determina una modulazione nella connettività funzionale tra le regioni cerebrali (occipitale, somatosensoriale). Gli autori per primi ipotizzano che sebbene il meccanismo del general loss giochi un ruolo dominante nelle persone con cecità congenita i processi di plasticità compensatoria possono modulare lo sviluppo cerebrale soprattutto in relazione ad un'ampia pratica sensoriale (21)

Tali risultati sono ad oggi importanti in quanto sostengono il valore di interventi riabilitativi precoci andando a fornire una misura quantitativa degli effetti di una stimolazione precoce. Futuri studi di analisi quantitativa dell'EEG sono tuttavia necessari per poter comprendere mediante questa nuova metodica di studio l'entità degli effetti dei processi di adattamento compensatorio. Il presente studio infatti per le caratteristiche del campione e il disegno di studio non permette tale indagine.

Infine l'analisi di complessità, segnala per il gruppo di soggetti non vedenti valori medi di complessità minori, in particolare nelle regioni temporo-parieto-occipitali, rispetto ai controlli con un effetto statisticamente significativo sia a livello dei canali ($P<0,001$) che per il gruppo ($p<0,033$) ma anche nella loro interazione ($p<0,037$).
Il riscontro di una minore complessità si attribuisce verosimilmente al contributo di singole regioni cerebrali meno specializzate e differenziate, le quali mostrano un repertorio più ristretto di dinamiche neurali, alla presenza di un minor livello di integrazione tra le popolazioni neurali e ad un minor numero di connessioni legate alla mancanza della vista. (24)

La complessità valuta quantitativamente la misura in cui un modello di connettività funzionale, prodotto da unità o da aree all'interno di un sistema neurale, combini duplici requisiti di segregazione e integrazione funzionale. Dal punto di vista clinico la complessità del segnale elettroencefalografico si pensa dunque che contenga informazioni rispetto all'architettura dei network neurali su diverse scale e possa fornire sia informazioni rispetto alla connettività neurale sia chiavi di lettura ed interpretazione per la complessità biologica.
In soggetti con autismo, per esempio, alcuni autori riportano che l'analisi di complessità rappresenta un indice utile per osservare e studiare gli indicatori del funzionamento cognitivo, e per differenziare alcuni disturbi del neuro-sviluppo. Tale studio dimostra inoltre che, durante lo sviluppo in età precoce, i tassi di variazione della complessità da stimolo visivo ed uditivo non sono equivalenti. La complessità dei neonati per la condizione visiva è maggiore rispetto quella uditiva; mentre gli adulti mostrano il medesimo livello di complessità per entrambi i tipi di stimoli. Viene dunque confermato che esiste un diverso livello di maturazione dei sistemi sensoriali cerebrali nei neonati e nei bambini, che sono probabilmente causati da cambiamenti strutturali e funzionali (23)
L'analisi di complessità per i risultati raggiunti nel presente studio e nei recenti lavori scientifici, risulta essere un promettente strumento per lo studio degli effetti della deprivazione visiva sullo sviluppo cerebrale.

6. CONCLUSIONI

Il presente lavoro mostra mediante l'utilizzo di metodiche di analisi quantitativa dell'EEG l'influenza della deprivazione sensoriale visiva nell'organizzazione cerebrale grazie al confronto dell'attività EEG tra bambini in età scolare ciechi e coetanei vedenti. I risultati, in linea con studi di risonanza magnetica funzionale, evidenziano la mancanza del contributo della banda ALPHA, una riduzione significativa della connettività funzionale inter e intra-emisferica per la banda ALPHA, non osservabile nelle bande DELTA e THETA, ed una ridotta complessità.

La riduzione in termini di connettività e complessità osservata sottolinea quanto il meccanismo di *general loss* (ovvero l'induzione di un decremento delle connettività funzionali tra le aree visive e le regioni cerebrali associate) innescato dalla presenza di un profondo deficit sensoriale, influenzi l'organizzazione della struttura cerebrale. Nonostante ciò, i nostri risultati non escludono il ruolo e il peso dei meccanismi di plasticità compensatoria che potrebbero agire nel bambino con cecità precoce e svilupparsi soprattutto quando vi è una stimolazione delle altre sensorialità, che potrebbero risultare vicarianti e una guida all'utilizzo funzionale di queste ultime.

Futuri studi su una popolazione più ampia, estesi ad un più ampio range di età e mirati allo studio dei meccanismi di plasticità compensatoria sono infatti necessari per valutare il ruolo funzionale di interventi educativi e riabilitativi in età precoce.

7. RINGRAZIAMENTI

Ringrazio al primo posto i miei genitori,
coloro che da sempre mi donano il loro infinito supporto
in tutte le mie idee ed ambizioni e che son stati parte
del raggiungimento di questo traguardo.

Al secondo posto ci sono i miei fratelli,
anche loro in ogni occasione disponibili nel darmi aiuto
in quella che è stata l'esperienza accademica,
prospera di soddisfazioni.

Infine, ringrazio i miei più cari amici,
Carlotta, Leoluca, Silvia e Riccardo
con i quali ho trascorso indimenticabili momenti e che
saranno parte dei ricordi della mia vita universitaria e non solo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. La Legge Nazionale n° 138/2001 “Classificazione e quantificazione delle minorazioni visive e norme in materia di accertamenti oculistici”. 2001.
2. Lueck AH, Dutton GN, Chokron S. Profiling Children With Cerebral Visual Impairment Using Multiple Methods of Assessment to Aid in Differential Diagnosis. Semin Pediatr Neurol. 2019 Oct;31:5–14.
3. Janicijevic Petrovic M, SarenacVulovic T, Janicijevic K, Vujic D, Dejan D, Vulovic D. Congenital blindness and visual impairment cause infection or non infection. Materia Socio Medica. 2013;25(2):101.
4. Cerebral Visual Impairment (CVI). National Eye Institute.
5. Cioni G, Sgandurra G. Normal psychomotor development. In 2013. p. 3–15.
6. Piaget J. The origins of intelligence in children. 1936.
7. Adelson E, Fraiberg S. Gross Motor Development in Infants Blind from Birth. Vol. 45. 1974.
8. Allen R E. The concise Oxford Dictionary (8a ed.). Oxford: Oxford University Press; 1993.
9. Stella G. Sviluppo cognitivo. Udine: Bruno Mondadori; 2000.
10. Brambring M. Lo sviluppo nei bambini non vedenti. Osservazione e intervento precoce. . Angeli Franco, editor. Milano; 2004.
11. Calligaris F. Influenza dell’handicap visivo sull’apprendimento. 1996.
12. Coppa M M. Le minorazioni visive. Aspetti psicologici e processi di intervento con il bambino minorato della vista. Tecnoscuola. Roma; 1997.
13. Revuelta R L. Palmo a palmo. Madrid; 1999.
14. Galati D. Vedere con la mente. Conoscenza, affettività, adattamento nei non vedenti. Angeli Franco, editor. Milano; 1996.
15. Freschl J, Azizi L al, Balboa L, Kaldy Z, Blaser E. The development of peak ALPHA frequency from infancy to adolescence and its role in visual temporal processing: A meta-analysis. Dev Cogn Neurosci. 2022 Oct;57:101146.
16. Donald L. Schomer. Niedermeyer’s electroencephalogrphy: basic principles, clinical applications, and related fields. 2018.
17. LORETA: low resolution brain electromagnetic tomography. R.D. Pascual-Marqui (Publication list & Citation metrics). 2009.
18. Sen S, Khalsa NN, Tong N, Ovadia-Caro S, Wang X, Bi Y, et al. The Role of Visual Experience in Individual Differences of Brain Connectivity. Journal of Neuroscience. 2022 Jun 22;42(25):5070–84.
19. Miskovic V, Ma X, Chou CA, Fan M, Owens M, Sayama H, et al. Developmental changes in spontaneous electrocortical activity and network organization from early to late childhood. Neuroimage. 2015 Sep 1;118:237–47.
20. Liu Y, Yu C, Liang M, Li J, Tian L, Zhou Y, et al. Whole brain functional connectivity in the early blind. Brain. 2007 Aug 1;130(8):2085–96.
21. Lazzouni L, Lepore F. Compensatory plasticity: Time matters. Front Hum Neurosci. 2014 Jun 12;8(JUNE).
22. Hou F, Liu X, Zhou Z, Zhou J, Li H. Reduction of Interhemispheric Functional Brain Connectivity in Early Blindness: A Resting-State fMRI Study. Biomed Res Int. 2017;2017:1–8.
23. Ghanbari Y, Bloy L, Christopher Edgar J, Blaskey L, Verma R, Roberts TPL. Joint analysis of band-specific functional connectivity and signal complexity in autism. J Autism Dev Disord. 2015 Feb 1;45(2):444–60.
24. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1994 May 24;91(11):5033–7.