



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



# UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

TESI DI LAUREA

## **Effetti terapeutici della musica in diverse patologie neurologiche: evidenze elettroencefalografiche**

***Relatore:***

Dott.ssa Emanuela Formaggio

***Correlatori:***

Dott.ssa Matilde Paramento

Dott. Edoardo Passarotto

***Laureando:***

Marzocchi Emma

Matricola n. 2015296

[emma.marzocchi@studenti.unipd.it](mailto:emma.marzocchi@studenti.unipd.it)

16/11/2023



# ABSTRACT

La musicoterapia è una disciplina che impiega la musica e le sue componenti (il ritmo, la melodia e l'armonia) come strumento terapeutico per migliorare la qualità di vita dei pazienti, promuovere il benessere fisico, emotivo, cognitivo e sociale e affrontare specifiche difficoltà o sintomi legati alla malattia. Lo studio dell'impatto terapeutico della musica su patologie neurologiche gravi come potenziale trattamento non farmacologico e non invasivo è un'area di ricerca promettente che potrebbe portare a nuove strategie riabilitative. La ricerca ha riscontrato risultati notevoli nell'utilizzo della musicoterapia nella riabilitazione neurologica: può favorire il recupero motorio, migliorare le capacità cognitive, regolare le emozioni, favorire l'interazione sociale, nonché ridurre l'ansia e migliorare l'umore. I meccanismi alla base degli effetti della musica sull'encefalo in questi pazienti non sono del tutto noti.

L'elettroencefalogramma (EEG) è uno strumento non invasivo che permette di indagare il funzionamento cerebrale attraverso la registrazione della sua attività elettrica, ed è uno dei metodi più utilizzati per valutare gli effetti della stimolazione musicale. Registrare l'attività cerebrale dopo una sessione di musicoterapia consente di visualizzare le variazioni delle onde cerebrali a diverse bande di frequenza, fornendo informazioni sugli effetti fisiologici e neurologici innescati. Questi dati aiutano i terapeuti a personalizzare le sessioni di musicoterapia in base alle esigenze specifiche dei pazienti. Inoltre l'EEG può essere utilizzato per fornire in tempo reale un feedback sull'attività cerebrale, al fine di consentire ai pazienti di modulare, ad esempio, i propri livelli di stress, le emozioni o la concentrazione verso uno stato desiderato, utilizzando la musica.

Questa tesi si propone, tramite una revisione della letteratura, di esaminare gli effetti terapeutici e riabilitativi della musica su patologie neurologiche attraverso l'impiego dell'EEG. Inizialmente verranno presentate in breve le origini, le applicazioni e i diversi metodi utilizzati in musicoterapia, per poi soffermarsi più ampiamente sul segnale elettroencefalografico e sulla sua acquisizione. Infine verranno descritti gli effetti della musica, evidenziati tramite EEG, su patologie neurologiche quali: epilessia, depressione, Parkinson e Alzheimer.

# INDICE

- Abstract
- Introduzione
  - Origini della musicoterapia
  - Ambiti di applicazione
- 1 Il segnale encefalografico**
  - 1.1 Generazione del segnale EEG
    - 1.1.1 La corteccia e i neuroni corticali
    - 1.1.2 Il segnale EEG
  - 1.2 Acquisizione e strumentazione
  - 1.3 Analisi dei dati EEG
    - 1.3.1 Analisi lineare
    - 1.3.2 Analisi non lineare
    - 1.3.3 Connettività
  - 1.4 Scopo della revisione della letteratura
- 2 Materiali e metodi**
  - 2.1 Scelta delle parole chiave e ricerca in database
  - 2.2 Criteri di selezione degli articoli
  - 2.3 Tabelle di estrazione dei dati
- 3 Risultati**

Effetti della musicoterapia, evidenze encefalografiche in:

  - 3.1 Epilessia
  - 3.2 Depressione
  - 3.3 Morbo di Parkinson
  - 3.4 Alzheimer
- 4 Discussione e Conclusioni**
- 5 Bibliografia**

# INTRODUZIONE

## **Origini della musicoterapia**

Il potere della musica nel suscitare benessere psicofisico era già riconosciuto dagli antichi greci. Suonare strumenti musicali era considerato terapeutico per alleviare lo stress, l'ansia e le tensioni emotive. I greci credevano anche che la musica potesse influenzare le emozioni e lo stato d'animo di una persona, e quindi veniva usata per rallegrare, ispirare o per calmare e rilassare.

Pitagora propose per primo una forma di musicoterapia atta a modificare gli stati d'animo e a riarmonizzare la personalità dell'individuo. Anche Platone riconobbe sia alla musica che alla danza importanti qualità terapeutiche. Nel libro III "La Repubblica", Platone dichiarò che la formazione musicale doveva essere considerata come lo strumento più potente di qualsiasi altro poiché "il ritmo e l'armonia trovavano la loro strada nei luoghi più interiori dell'anima". Mentre, nel libro VIII della "Politica", Aristotele sosteneva che la musica avesse effetti catartici e comportasse un rilascio innocuo di emozioni [1]. Nel mondo antico esistevano molte espressioni musicali legate a diverse situazioni e considerate caratteristiche di diverse circostanze, in una simbiosi di poesia, canto e musica, con voci e strumenti. Secondo la teoria musicale greca tramandata da Boezio, le scale musicali e i loro diversi "modi" e "metodi" potevano indurre diversi comportamenti e condotte.

La convinzione che le scale musicali avessero effetti sulla psiche umana rimase viva nella tradizione musicale del Medioevo e si portò avanti fino al Rinascimento.

In questo periodo, la musica era considerata capace di ripristinare l'equilibrio tra l'anima e le sue facoltà, grazie al suo potere emotivo. Gli studi e le teorie sul potere medicale della musica aumentarono nel XVIII secolo, dando origine a ricerche finalizzate a scoprire gli effetti della musica su soggetti affetti da diverse patologie. In Europa, fino alla metà del XIX secolo, si diffuse il Vitalismo, una filosofia secondo la quale tutte le patologie erano causate da un eccesso o da una diminuzione del "fluido vitale". In questo contesto l'ascolto di musica aveva effetti determinanti, dato che, secondo le credenze dell'epoca, avrebbe esercitato il suo potere e la sua efficacia sul fluido. Quando il Vitalismo venne superato da una nuova scienza positivista alla ricerca di prove concrete, cambiò il ruolo della musica che venne usata come trattamento generico per rilassare e sollevare il morale.

Tuttavia, in tempi recenti, la componente musicale nei trattamenti medici è stata rivalutata. Durante le due guerre mondiali la musica veniva utilizzata negli ospedali per guarire dai traumi e come

trattamento complementare delle ferite, sia attraverso un approccio attivo (esecuzione) che passivo (ascolto) [2].

Gli esiti positivi a questi trattamenti, hanno portato medici ed infermieri a richiedere l'impiego di musicisti negli ospedali. Presto fu necessario che queste figure fossero formate in modo appropriato prima di entrare all'interno di queste strutture. Nel 1944 la musicoterapia iniziò a guadagnare riconoscimento formale con il primo curriculum di formazione in musicoterapia offerto dalla Michigan State University e nel 1946 la University of Kansas ne presentò il primo corso accademico, teorico e sperimentale. Fu già nel 1950 che venne fondata la National Association for Music Therapy (NAMT) come mezzo di unificazione e standardizzazione di curricula didattici, pratiche cliniche, ricerche scientifiche, riconoscimenti accademici e amministrativi [3].

Oggi la musicoterapia è una pratica riconosciuta in molti paesi e si basa su approcci diversificati che utilizzano la musica per promuovere il benessere fisico, mentale ed emotivo delle persone.

## **Ambiti di applicazione**

Negli ultimi anni, l'interesse per l'applicazione di mezzi espressivi non verbali in ambito preventivo, riabilitativo e psicoterapeutico è cresciuto progressivamente [4].

La musicoterapia è particolarmente indicata quando il linguaggio verbale non è, o è limitatamente, disponibile, o quando la musica, come mezzo non verbale consente un'elaborazione migliore delle emozioni o un miglioramento di sintomi dovuti a patologie. Risultati promettenti emergono anche da studi che esaminano l'effetto terapeutico del canto corale in pazienti neurologici, i quali riportano un significativo miglioramento della qualità della vita e delle funzioni cognitive [5,6]. Le prestazioni devono essere svolte da musicoterapeuti certificati e prevedono l'applicazione di interventi di musicoterapia nell'ambito di una relazione terapeutica. I musicoterapeuti utilizzano la musica per soddisfare i bisogni umani all'interno dei domini cognitivi, comunicativi, emotivi, fisici, sociali. Negli interventi di musicoterapia non è necessario un background musicale da parte dei pazienti, infatti il concetto chiave alla base di questa metodologia è l'esposizione all'esperienza musicale in sé [7].

Con l'avvento delle nuove scoperte riguardanti le neuroscienze vi è stato uno spostamento del concetto di musica in terapia da una prospettiva socioculturale a una prospettiva che considera lo stimolo musicale capace di influenzare le basi neurofisiologiche della cognizione e del funzionamento sensori-motorio. La musicoterapia neurologica consiste nell'applicazione della musica alle problematiche motorie, sensoriali e cognitive derivanti da deficit neurologici. Alcuni dei principali ambiti di applicazione includono: disturbi del movimento, come il morbo di Parkinson, lesioni cerebrali traumatiche, ictus, malattie neurodegenerative come l'Alzheimer, autismo, epilessia,

disturbi del linguaggio e disordini sensoriali. L'affiancamento della musicoterapia alle cure tradizionali consiste in un valore aggiunto, poiché consente di beneficiare degli elementi tipici dell'esperienza musicale come la melodia, la dinamica, la metrica e soprattutto il ritmo e la struttura temporale [4].

Si distinguono quattro metodi principali: comporre, improvvisare, ricreare e ascoltare. L'improvvisazione si basa sulla creazione spontanea e condivisa di musica tra cliente e terapeuta, tramite la voce, il corpo o semplici strumenti musicali [7]. La composizione invece implica che il terapeuta aiuti il paziente a creare musica ex novo come brani strumentali, testi e canzoni. L'approccio ricettivo è indicato per pazienti dotati di capacità verbali tali da consentire una sufficiente interazione con la proposta musicale e una restituzione verbale. L'ascolto di brani musicali è in grado di innescare processi fisiologici e psicologici strettamente collegati con la memoria, sia quella cosciente che rappresenta la storia autobiografica della persona, che quella non cosciente relativa all'apprendimento motorio e alla dimensione affettivo-emozionale [4].

In questa tesi verranno affrontate solo alcune delle possibili patologie in cui la musicoterapia trova applicazione: epilessia, depressione, Parkinson e Alzheimer. Verranno presentati gli effetti terapeutici e riabilitativi della musica su queste patologie neurologiche tramite evidenze elettroencefalografiche.



# CAPITOLO 1

## Il segnale elettroencefalografico

Il segnale elettroencefalografico (EEG) è un potenziale bioelettrico relativo all'attività cerebrale e viene misurato tramite elettrodi posti sullo scalpo. L'attività elettrica cerebrale è generata dai neuroni (cellule nervose) che comunicano tra di loro attraverso segnali elettrici. Questi segnali molto deboli, si propagano a diverse frequenze, e corrispondono a diversi stati mentali e processi cerebrali. Nel 1870 il fisico inglese Richard Caton fu il primo a scoprire che il cervello genera elettricità con l'utilizzo di un galvanometro. Successivamente, nel 1924, Hans Berger, neurologo e psichiatra tedesco, fu il primo a registrare, grazie all'invenzione di un rudimentale elettroencefalografo, le prime forme d'onda del segnale elettrico applicando degli elettrodi sullo scalpo umano. Dal 1924 al 1938 Berger portò avanti numerosi studi e coniò il termine "elettroencefalogramma". Osservò che le varie forme d'onda del segnale che aveva registrato variavano sia in base alla posizione di registrazione sullo scalpo sia tra soggetti sani e patologici. Tra le oscillazioni ritmiche o ripetitive nei tracciati EEG da lui misurati, individuò due principali tipi di onda: le onde alpha (a frequenza 8-12 Hz), caratteristiche della veglia e dello stato di rilassamento; le onde beta, a frequenza più alta (14-30 Hz) e generalmente associate ad attività mentali più intense come ad esempio focalizzazione e concentrazione. Nel corso degli anni e con il proseguimento degli studi, vennero individuate altre tipologie di onde: le onde gamma, le onde theta e le onde delta. Negli anni '30, Albert Grass sviluppò il primo elettroencefalografo a tre canali, basato su uno dei primi amplificatori elettronici e su un galvanometro a penna. Successivamente, negli anni '80, l'EEG digitale sostituì quello analogico e negli anni 2000 iniziò ad essere usato in terapia intensiva e in sala operatoria. Oggi l'EEG è la metodica più utilizzata per la valutazione dello stato funzionale del cervello. È impiegata in molteplici ambiti: può essere utilizzata per monitorare la profondità dell'anestesia durante le procedure chirurgiche, per la diagnostica di patologie come ad esempio l'epilessia, per la valutazione dello stato di coscienza, per l'accertamento della morte cerebrale e trova numerose applicazioni anche nelle neuroscienze e in psicologia.

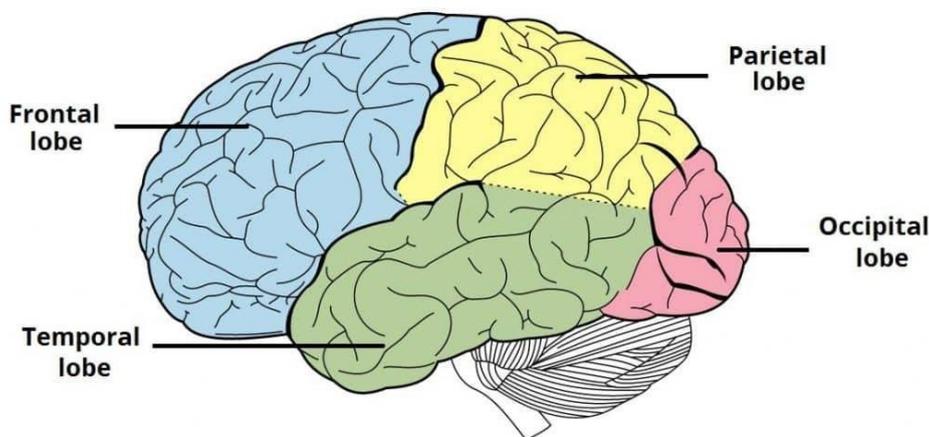
### 1.1 Generazione del segnale EEG

#### 1.1.1 La corteccia e i neuroni corticali

La corteccia cerebrale è un centro di integrazione per le informazioni sensoriali e un centro decisionale per molte risposte motorie. È composta da diverse aree specializzate ed è caratterizzata

da numerosi giri e solchi che ne incrementano così la superficie. È suddivisa in due emisferi cerebrali: l'emisfero destro e l'emisfero sinistro. Ogni emisfero a sua volta si suddivide in quattro lobi (Figura 1.1):

- **Lobo frontale:** è il lobo più esteso del cervello e occupa la fossa cranica anteriore. Coordina le informazioni da altre aree associative ed è coinvolto nel controllo motorio e nell'apprendimento.
- **Lobo parietale:** costituisce la parte superiore del cervello e raccoglie le afferenze somatosensoriali di tutti i distretti corporei. È responsabile degli stimoli tattili, di dolore, temperatura e pressione.
- **Lobo temporale:** vi è collocata l'area uditiva primaria, in cui vengono registrati i suoni in arrivo dalla via acustica centrale. È coinvolto nella memoria, elabora l'affettività e la vita relazionale. Sul lobo temporale sinistro si trova un'area associativa deputata alla comprensione del linguaggio.
- **Lobo occipitale:** è situato nella parte posteriore dell'encefalo ed è sede della corteccia visiva, la quale è responsabile della ricezione ed elaborazione delle informazioni visive.



*Fig. 1.1: Anatomia corticale [39]*

La corteccia cerebrale è costituita approssimativamente da  $10^{10}$  neuroni corticali, fortemente interconnessi tra loro. È divisa in sei strati che contengono principalmente due tipi di neuroni: i neuroni piramidali e i neuroni non piramidali. I neuroni piramidali sono la parte preponderante della corteccia cerebrale e giocano un ruolo fondamentale nella generazione del segnale EEG grazie alla loro particolare disposizione spaziale. Questi neuroni sono disposti parallelamente tra loro e ortogonalmente alla superficie dello scalpo, in questo modo i dendriti apicali sono diretti verso la superficie, arrivando nel primo strato della corteccia, mentre l'assone riesce a raggiungere le zone più profonde [8].

### 1.1.2 Il segnale EEG

Il segnale EEG misurato sullo scalpo è un fenomeno macroscopico che riflette l'attività sincronizzata di diverse popolazioni di neuroni, principalmente neuroni corticali. Il contributo del singolo neurone non può essere misurato in superficie a causa dell'attenuazione provocata dai tessuti (fluidi, ossa, pelle) interposti tra la corteccia e l'area di rilevazione, ovvero gli elettrodi. I principali generatori dell'EEG di superficie sono i potenziali postsinaptici dei neuroni piramidali, data la loro particolare organizzazione dendritica. La disposizione regolare dei neuroni piramidali comporta che nel caso di attivazione sinaptica sincrona di più neuroni, le linee di flusso generate da più dipoli si sommano, poiché una stessa sorgente corticale o sottocorticale proietta a popolazioni estese di neuroni. L'elevato sincronismo e la somma spaziale permettono così di generare potenziali di campo misurabili sullo scalpo.

L'attività elettrica corticale presenta oscillazioni che differiscono tra loro per ampiezza e frequenza, chiamate "ritmi". I ritmi cerebrali (Figura 1.2) si distinguono in: onde delta  $\delta$ , onde theta  $\theta$ , onde alpha  $\alpha$ , onde beta  $\beta$  e onde gamma  $\gamma$ . Le onde delta sono onde a bassissima frequenza ( $<4$  Hz) e molto ampie (20-200  $\mu$ V), sono più evidenti in uno stato di sonno profondo o in alcune condizioni patologiche come il coma; le onde theta sono caratterizzate da frequenza più elevata (4-8 Hz) e ampiezza minore (20-100  $\mu$ V), si presentano durante la fase REM del sonno oppure durante la meditazione; le onde alpha, a frequenza di 8-13 Hz e ampiezza 20-50  $\mu$ V, vengono misurate ad occhi chiusi in un soggetto sveglio e sono associate ad uno stato di rilassamento; le onde beta sono onde a frequenza di 14-30 Hz e ampiezza di 5-30  $\mu$ V, si presentano durante uno stato di allerta, durante lo svolgimento di un compito o in fase di

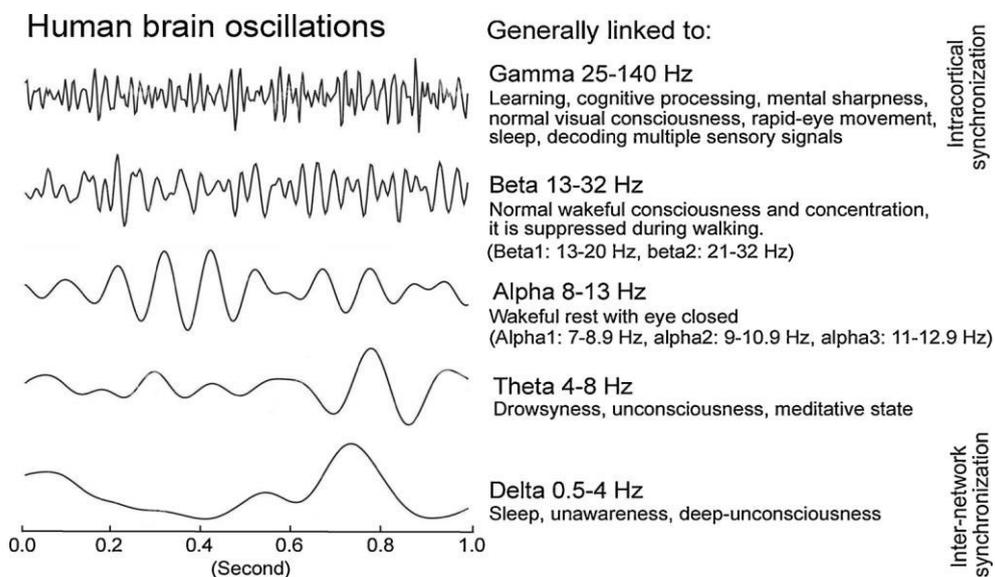


Fig. 1.2. Ritmi cerebrali [9]

memorizzazione; le onde gamma sono ad altissima frequenza ( $>25$  Hz) e bassa ampiezza ( $1-20 \mu\text{V}$ ) ed espressione delle funzioni cognitive più attive. Questa suddivisione delle onde è molto importante dal punto di vista clinico, poiché osservando i ritmi cerebrali è possibile diagnosticare diversi tipi di patologie.

In generale il comportamento dinamico dell'attività elettrica cerebrale può essere diviso in due categorie: i potenziali spontanei (in assenza di stimolazioni) e i potenziali evocati (in risposta ad eventi esterni come stimoli cognitivi o motori).

## 1.2 Acquisizione e strumentazione EEG

L'elettroencefalografo è lo strumento per la registrazione e la visualizzazione dell'evoluzione temporale dell'attività elettrica cerebrale acquisita contemporaneamente da più elettrodi in posizioni diverse dello scalpo [9]. Il sistema di misurazione EEG è composto da: unità di acquisizione, Electrode Junction Box (EJB) e selettore del montaggio, preamplificatori, amplificatori, filtro analogico, convertitore analogico-digitale, filtro digitale e unità di memorizzazione e visualizzazione (Figura 1.3). Rispetto ad altri biopotenziali, l'EEG di superficie ha ampiezza molto ridotta, che, in condizioni normali, assume valori tra  $50 \mu\text{V}$  e  $100 \mu\text{V}$ . La registrazione di potenziali di ampiezza così bassa richiede che il sistema soddisfi determinati requisiti per quanto riguarda: il livello di amplificazione del segnale, il valore delle impedenze di elettrodo, la reiezione dei disturbi.

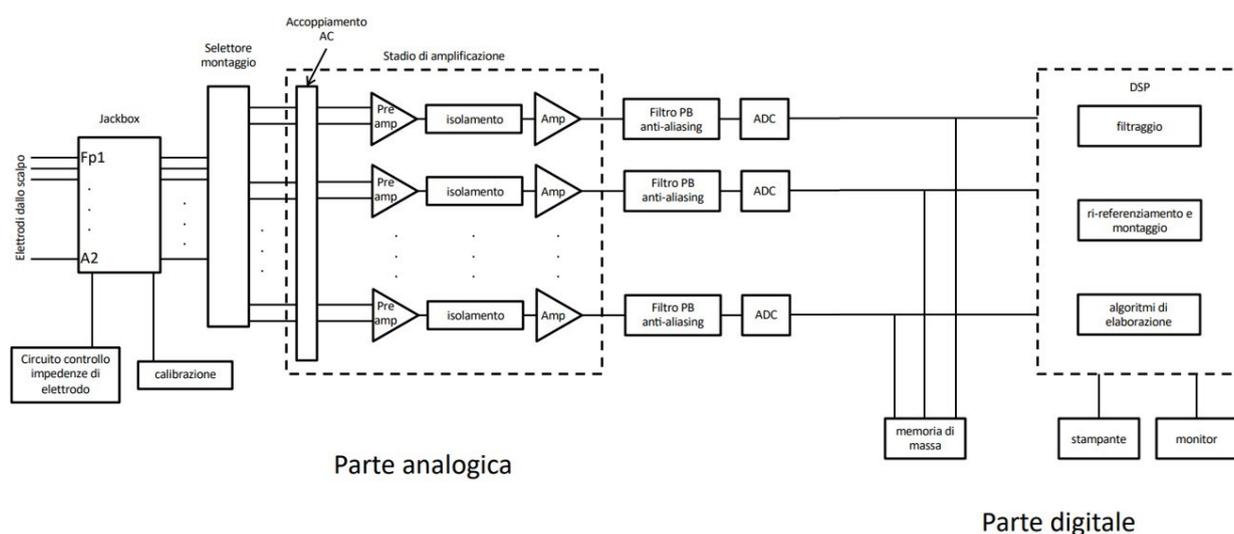


Fig. 1.3: Schema circuitale di un sistema EEG digitale.

## Unità di acquisizione

Per ottenere una rappresentazione spazialmente distribuita dell'attività elettrica cerebrale, il segnale EEG viene registrato utilizzando specifici elettrodi in posizioni standardizzate e riproducibili, su varie zone dello scalpo. Il sistema più comune di posizionamento degli elettrodi è il Sistema Internazionale 10-20 (Figura 1.4). Tale sistema, standardizzato nel 1958, è stato originariamente proposto per il posizionamento di un numero relativamente limitato di elettrodi (fino a 21 elettrodi); la configurazione a 21 elettrodi è ancora oggi largamente utilizzata nelle registrazioni cliniche di routine. Per il posizionamento degli elettrodi si misurano le distanze tra i punti repere anatomico: nasion (attaccatura superiore del naso), inion (prominenza alla base dell'osso occipitale) e due punti pre-auricolari. Andando a dividere queste distanze in percentuali del 10% e del 20% si trovano punti riproducibili indipendentemente dal soggetto su cui si effettua l'esame EEG [10].

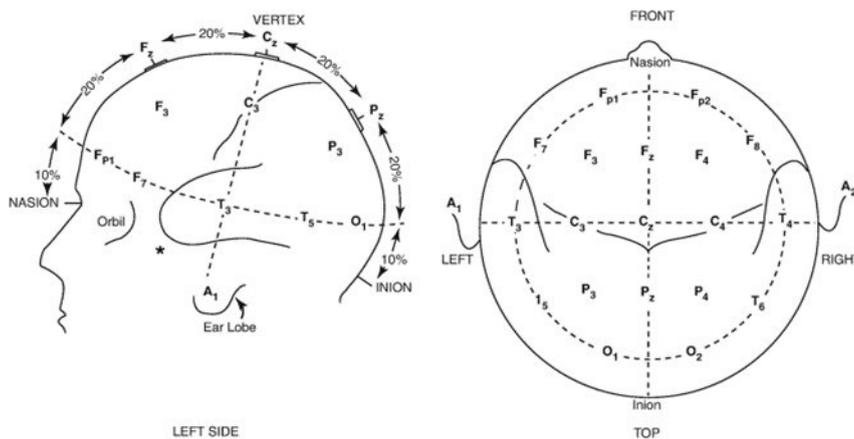


Fig. 1.4: Sistema Internazionale 10-20 di posizionamento degli elettrodi [11]

Ogni posizione è identificata da una sigla composta da una lettera e un numero che ne caratterizza la localizzazione anatomica sullo scalpo. Gli elettrodi posti nella parte sinistra sono indicati con un numero dispari, quelli della parte destra con un numero pari. Le lettere indicano le aree dello scalpo: F (lobo frontale), Fp (frontopolare), C (centrale), T (lobo temporale), P (lobo parietale) e O (lobo occipitale) [12]. Più recentemente (1999), l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) ha proposto un'estensione del Sistema 10-20 definendolo 10-10 o al 10% che prevede il posizionamento di 75 elettrodi collocati lungo 11 linee sagittali e coronali [10].

## **Electrode Junction Box (EJB) e selettore del montaggio**

Ogni elettrodo è collegato ad un cavo che converge ad una morsettiera dotata di prese, etichettate secondo gli Standard Internazionali. È spesso provvista di ulteriori prese per la contemporanea acquisizione di segnali aggiuntivi, come i segnali elettrooculografici (EOG) utili per monitorare i movimenti oculari.

I segnali provenienti dagli elettrodi vengono inviati ad amplificatori, in particolare amplificatori differenziali. Il collegamento tra coppie di elettrodi e ingressi degli amplificatori costituisce il montaggio. Esistono due tipi di montaggio: il montaggio monopolare e il montaggio bipolare. Nel caso del montaggio monopolare è selezionata una derivazione a cui è sottratta la tensione di riferimento che può essere il valore medio di tutti i potenziali misurati sullo scalpo oppure un elettrodo fisico di riferimento in una posizione considerata elettricamente neutra, come ad esempio, gli elettrodi auricolari, mentre nel montaggio bipolare vengono inviati al differenziale d'ingresso due derivazioni diverse, corrispondenti a due elettrodi disposti in due diversi punti dello scalpo. [12].

## **Preamplificatori e amplificatori**

Ogni canale è provvisto di un preamplificatore. Data la loro bassissima ampiezza, i segnali EEG richiedono uno stadio di amplificazione con le seguenti caratteristiche: elevato guadagno differenziale, circa dell'ordine di  $10^4$ ; elevata impedenza di ingresso (superiore a  $10\text{ M}\Omega$ ), per limitare l'errore di interconnessione; elevato rapporto di reiezione di modo comune (80 dB - 100 dB) per ridurre l'effetto delle interferenze dovute al rumore elettrico ambientale, in particolare le interferenze a 50 Hz (o 60 Hz) dalle linee di alimentazione o da altre apparecchiature elettriche.

Gli amplificatori, insieme ai preamplificatori, realizzano l'elevato guadagno richiesto [10].

## **Filtraggio analogico**

Il filtraggio analogico è necessario e propedeutico per la fase successiva di conversione analogica-digitale del segnale EEG, poiché limita la banda del segnale per soddisfare il teorema di campionamento Shannon [10,12] ed evitare il fenomeno distorto dell'aliasing. Infatti, se  $f$  è la

frequenza di campionamento del convertitore (A/D), la banda del segnale deve essere contenuta entro  $f/2$  per non indurre l'aliasing.

## **Convertitore analogico/digitale**

Per passare dal segnale analogico uscente dal filtro anti-aliasing, a tempo e ampiezza continua, ad un segnale digitale, a tempo ed ampiezza discreti, il segnale deve essere campionato. Per fare ciò viene utilizzato un convertitore analogico/digitale che utilizza come parametri caratteristici la frequenza di campionamento  $f_c$ , e il numero  $b$  di bit del convertitore (chiamato anche risoluzione del convertitore) [10]. La frequenza di campionamento  $f_c$  ha un valore in genere compreso tra 256 Hz e 5 kHz. Alcuni sistemi utilizzano frequenze di campionamento ancora maggiori (al fine di ridurre al minimo la limitazione di banda del segnale in fase di acquisizione) ed eventualmente riducono la frequenza di campionamento solo successivamente, attraverso un filtraggio digitale e un sottocampionamento. I comuni EEG commerciali utilizzano risoluzioni di 12 o 16 bit, che consentono di codificare rispettivamente 4.096 e 65.536 differenti valori [10].

## **Filtro digitale**

Dopo la conversione A/D, può essere utile applicare ulteriori filtri digitali per rimuovere intervalli selezionati di frequenze attraverso filtri passa-basso, passa-alto, passa-banda o filtri notch. Il filtro passa-basso è composto da un circuito elettronico che permette il passaggio solo delle frequenze al di sotto di una soglia, chiamata “frequenza di taglio”, al contrario, un filtro passa-alto permette il passaggio di frequenze al di sopra di un dato valore. Il filtro passa-banda consente il passaggio di una determinata banda di frequenza, la banda passante, mentre il filtro notch rimuove selettivamente la componente alla frequenza di rete (50 Hz o 60 Hz), al fine di migliorare la reiezione degli artefatti dovuti a interferenze elettromagnetiche a tale frequenza [10,12].

## **Unità di memorizzazione e visualizzazione**

I segnali vengono memorizzati e visualizzati su un monitor. La visualizzazione tradizionale mostra l'ampiezza degli  $n$  canali nel tempo, in  $n$  tracce separate. Questa modalità di visualizzazione è ideale per l'analisi temporale ma rende difficile una valutazione topografica. Per questo, è possibile utilizzare un metodo complementare di visualizzazione che utilizza una mappa topografica dove, in

corrispondenza di ciascun elettrodo sullo scalpo, è rappresenta l'ampiezza del segnale corrispondente ad un fissato istante di tempo o mediato su un intervallo temporale (Figura 1.5). I valori tra le posizioni occupate dagli elettrodi sono stimati mediante algoritmi di interpolazione [12].

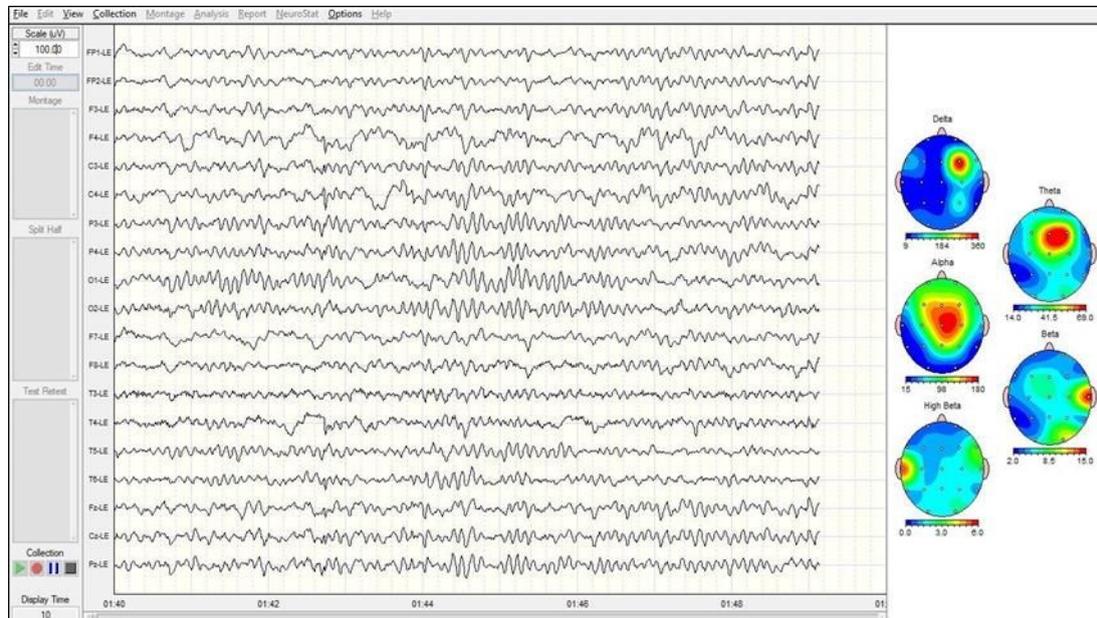


Fig.1.5: Esempio di tracciato EEG e mappe topografiche associate [13].

## 1.3 Analisi dei dati EEG

In questo paragrafo verranno espote brevemente alcune tecniche di analisi attraverso le quali è possibile interpretare i dati delle registrazioni EEG.

### 1.3.1 Analisi lineare

Tra i tipi di analisi lineare più utilizzati si trova l'analisi in frequenza. Il segnale EEG acquisito nel dominio del tempo può essere portato nel dominio della frequenza grazie all'utilizzo di diverse tecniche. La tecnica più utilizzata è l'applicazione della trasformata di Fourier (FT). Sia  $x(t): \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{C}$  funzione assolutamente integrabile su  $\mathbb{R}$ , la trasformata di Fourier è definita come:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-j\omega t} dt$$

dove  $\omega=2\pi f$  e  $f$ =frequenza.

Il teorema di Fourier afferma che un qualsiasi segnale periodico (il segnale EEG viene considerato periodico a tratti) può essere scomposto in una combinazione di funzioni sinusoidali con opportuni coefficienti, le cui frequenze sono multipli interi di quella del segnale. Il segnale originale  $x(t)$  viene rappresentato come:

$$x(t) = a_0 + \sum_{m=1}^{\infty} (a_m \cos(\omega_0 m t) + b_m \sin(\omega_0 m t))$$

Un modo per analizzare l'energia del segnale EEG e come questa sia distribuita in funzione della frequenza è l'analisi spettrale. Una volta calcolata la FT, è possibile ottenere informazioni sulle ampiezze delle componenti di frequenza in ciascuna banda di interesse e visualizzare lo spettro di potenza delle onde cerebrali.

### 1.3.2 Analisi non lineare

All'interno degli articoli revisionati in questo elaborato la principale analisi non lineare condotta sul segnale EEG è stata l'entropia. L'entropia è la misura dell'incertezza o della complessità legata al segnale. Un'entropia più elevata rappresenta una maggiore incertezza e un sistema più caotico. Sia  $x(n)$  un segnale discreto nel tempo, l'entropia è data da:

$$\text{Entropia di } x(n) = \int_{\min x(n)}^{\max x(n)} p_x \log(1/p_x) dx$$

dove  $p_x$  è la funzione di densità di probabilità del segnale  $x(n)$ . Se l'obiettivo è valutare l'incertezza o le irregolarità nei segnali in una finestra temporale specifica, possono essere utilizzate altre misure come la Sample Entropy (SampEn) e la Permutation Entropy (PerEn). SampEn è utilizzata per misurare l'ordine di una serie temporale. Quando il valore di SampEn è maggiore, la complessità del segnale EEG corrispondente è maggiore. Anche PmEn misura la complessità del segnale ed è un parametro utilizzato per analizzare i cambiamenti dinamici.

### 1.3.3 Connettività

In matematica un network è una rappresentazione grafica di un sistema complesso, descritto da nodi e connessioni tra questi nodi. In un network cerebrale, i nodi solitamente rappresentano delle regioni del cervello e gli archi, le connessioni tra queste regioni. La ricerca sulla connettività si concentra sui percorsi anatomici, le interazioni e la comunicazione tra unità distinte del sistema nervoso centrale. La connettività è divisa in connettività strutturale, funzionale ed effettiva, ognuna suddivisa ulteriormente in connettività statica e dinamica. I componenti statici sono definiti dalle regioni e dai

collegamenti in cui avviene la comunicazione e l'elaborazione. I componenti dinamici possono essere descritti dalla relazione funzionale tra i componenti statici.

Nella connettività strutturale, le connessioni si basano su collegamenti anatomici fra le diverse aree del cervello, mentre la connettività funzionale è descritta come la coerenza temporale tra attività fisicamente distanti. Infine la connettività effettiva è descritta come reti di influenze direzionali di un elemento neurale sull'altro. La connettività statica può essere misurata tramite proprietà anatomiche utilizzando diversi metodi di imaging, tra cui la risonanza magnetica ad alta risoluzione (MR) per mostrare l'anatomia dei tessuti, l'imaging del tensore di diffusione (DTI) per la tracciatura delle fibre della materia bianca e l'istologia. La connettività dinamica può essere misurata tramite una varietà di tecniche, tra cui metodi basati sulla stima di causalità, spesso utilizzando EEG, o metodi che forniscono informazioni sulla distribuzione spaziale e la forza delle connessioni dinamiche, come la connettività fMRI a riposo.

Alcune caratteristiche descrittive della connettività funzionale sono il Phase Locking Value (PLV) e la Causalità di Granger. Il PLV viene utilizzato per osservare i cambiamenti istantanei di connettività e determinare il grado di sincronizzazione tra due segnali. Se PLV è 0 il livello di sincronizzazione è nullo se invece è 1 i due segnali sono perfettamente sincronizzati. La Causalità di Granger cerca di estrarre e quantificare la direzionalità tra due siti di registrazione. In un ambiente multicanale, questa causalità viene calcolata dalle combinazioni tra coppie di elettrodi [14].

## 1.4 Scopo della revisione della letteratura

Questa tesi si propone di raccogliere e presentare gli studi esistenti nella letteratura scientifica riguardanti gli effetti terapeutici della musica su quattro diverse patologie neurologiche.

Mediante l'analisi delle evidenze elettroencefalografiche si intende approfondire le implicazioni cliniche della musicoterapia nei contesti di patologie neurologiche quali epilessia, depressione, morbo di Parkinson e Alzheimer. In particolare si cercherà di delineare l'importante ruolo che la musica potrebbe svolgere nei processi riabilitativi connessi a queste gravi patologie. Gli studi selezionati in questa revisione mirano a costruire un quadro completo e aggiornato delle prove scientifiche che mettono in luce gli effetti benefici della musica sulla funzionalità cerebrale, aprendo la strada a nuovi processi terapeutici per migliorare il benessere delle persone affette dalle patologie prese in esame.

# CAPITOLO 2

## Materiali e Metodi

### 2.1 Scelta delle parole chiave e ricerca in database

Per la ricerca degli articoli sono stati scelti i seguenti Database: Scopus, PubMed, Science Direct e Google Scholar.

La stringa di ricerca è stata composta come segue: le categorie di ricerca, cioè tipo di strumentazione (EEG), stimolo musicale, patologie prese in esame e obiettivo del trattamento, sono state collegate utilizzando l'operatore booleano AND, corrispondente all'intersezione algebrica, e le parole che descrivono ogni categoria sono state collegate utilizzando l'operatore booleano OR, che corrisponde all'unione algebrica.

È stata utilizzata la stringa seguente:

(EEG OR electroencephalography) AND (music OR musical OR "music therapy" OR "music stimulation") AND (Parkinson OR epilepsy OR depression OR Alzheimer) AND (rehabilitation OR treatment OR therapeutic)

La consultazione dei database ha prodotto 209 risultati. Dal totale sono stati aggiunti 3 articoli individuati tra le citazioni degli studi selezionati. Dopo la rimozione dei duplicati attraverso il software "Mendeley", 181 articoli sono rimasti per un'ulteriore selezione. Successivamente è stata applicata una selezione in base al titolo, per la quale 133 articoli sono stati esclusi, ad esempio nel caso in cui non rispecchiassero i criteri di inclusione. 48 articoli sono stati visionati e hanno subito un'ulteriore selezione, questa volta in base all'abstract. Dei 33 articoli presi in esame per l'analisi full-text, 18 sono stati inclusi nella revisione.

La Figura 2.1 rappresenta un riassunto schematico della ricerca in database attraverso un diagramma di flusso.

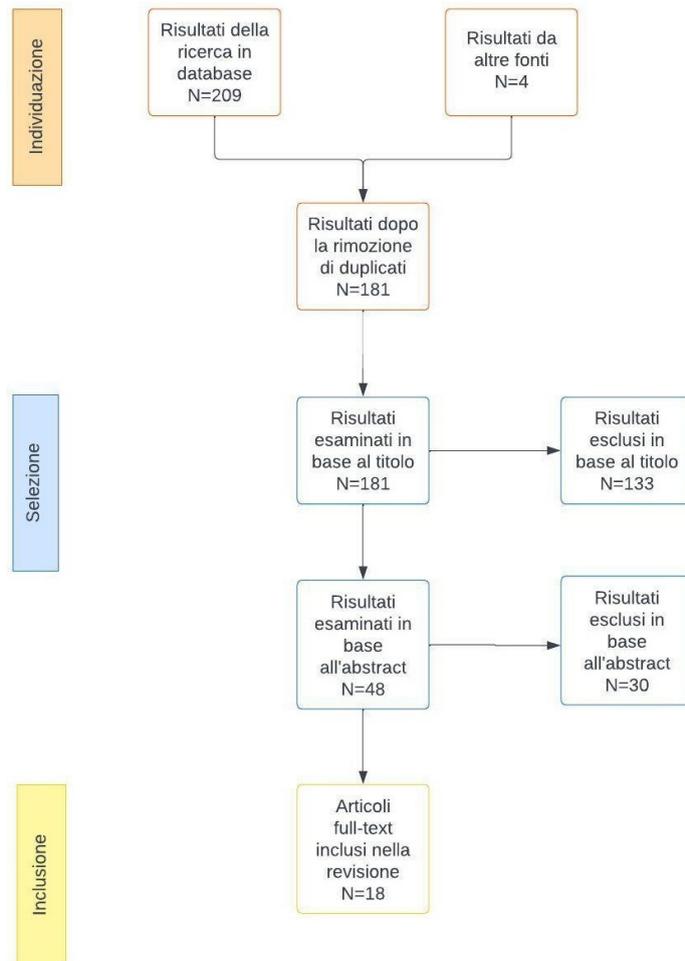


Fig. 2.1: diagramma di flusso del processo di selezione degli articoli

## 2.2 Criteri di selezione degli articoli

Sono stati inclusi nella tesi gli studi che valutavano soggetti affetti da epilessia, morbo di Parkinson, Alzheimer o depressione, come patologia primaria diagnosticata, sottoposti a stimolazione musicale o auricolare ritmica (RAS). Gli studi considerati nella selezione dovevano comprendere acquisizioni svolte attraverso EEG. Non sono state applicate restrizioni temporali nella selezione degli articoli.

Sono stati inclusi casi clinici, studi clinici controllati, ricerche cliniche, mentre sono stati esclusi i protocolli, le revisioni, i capitoli di libri e gli abstract di conferenze.

Questa selezione ha contribuito a garantire che gli articoli inclusi fossero coerenti con l'obiettivo della ricerca.

## 2.3 Tabella di estrazione dei dati

Dall'analisi full-text il numero degli studi è diminuito ulteriormente. Sono stati esclusi gli articoli che non incontravano i criteri di selezione sia per tipologia, ad esempio sono state eliminate le revisioni, che per argomento, ad esempio gli studi che dopo un'analisi approfondita si sono rivelati fuori tema. Infine, 18 studi sono stati inclusi.

Sono state utilizzate delle tabelle standardizzate di estrazione dei dati per raccogliere le informazioni principali degli studi selezionati. Sono stati individuati i seguenti campi: titolo, autori, anno di pubblicazione, obiettivo, risultati, partecipanti allo studio (numero, sesso, età), patologia (nel caso di epilessia sono state riportate anche le rilevazioni delle scariche epilettiforme interictali (IED)), strumentazione EEG (nome commerciale della strumentazione utilizzata, numero di elettrodi), frequenza di campionamento, processo di filtraggio del segnale), tipi di analisi svolte, stimolo musicale (tipo e durata) ed eventuali compiti eseguiti dai partecipanti dopo lo stimolo.

Un esempio della tabella di estrazione dei dati utilizzata è riportato di seguito (Figura 2.2):

<b>Dati relativi alla pubblicazione</b>	
<b>Titolo</b>	
<b>Autori</b>	
<b>Anno di pubblicazione</b>	
<b>Fonte</b>	
<b>Dati relativi allo studio</b>	
<b>Obiettivo dello studio</b>	
<b>Risultati in breve</b>	
<b>Partecipanti</b>	<i>Numero di partecipanti, sesso, età (fascia d'età e/o media)</i>
<b>Patologia</b>	
<b>Rilevazione attività intercritica (IED) (solo per pazienti con epilessia)</b>	
<b>Strumentazione EEG</b>	<i>Nome della strumentazione utilizzata</i>

<b>Numero di canali</b>	
<b>Frequenza di campionamento</b>	
<b>Filtraggio</b>	
<b>Analisi in frequenza</b>	
<b>Altre analisi</b>	
<b>Acquisizione EEG</b>	<i>Prima/durante/dopo lo stimolo musicale, durata, stato del paziente</i>
<b>Stimolo musicale</b>	<i>Tipologia, durata</i>
<b>Compiti eseguiti dopo lo stimolo</b>	

*Fig.2.2: Tabella di estrazione dei dati.*

# CAPITOLO 3

## Risultati

In questo capitolo verranno esposti i risultati emersi dagli studi selezionati per quanto riguarda gli effetti della musica su epilessia (7 studi), depressione (6 studi), morbo di Parkinson (3 studi) e Alzheimer (2 studi), evidenziati tramite EEG. Gli studi sono stati divisi in quattro categorie a seconda della patologia neurologica presa in esame.

Negli studi analizzati le registrazioni EEG sono state acquisite con diversi dispositivi, alcuni comuni a più lavori: Neuracle EEG System, Neuroscan Quick-Cap, BioSemi Active Two, Harmonie DVN V5.1 e Brain Quick System. La maggior parte dei lavori si è servita di un dispositivo EEG digitale tradizionale, mentre un solo studio ha utilizzato Stereo EEG per la valutazione invasiva del segnale corticale. In 4 articoli è stato utilizzato un EEG ad alta intensità (numero di elettrodi  $\geq 64$ ), i restanti studi hanno impiegato un numero di elettrodi variabile ( $< 64$ ).

In alcuni casi sono stati registrati altri segnali, oltre all'EEG, per la rimozione di artefatti come movimenti oculari e attività muscolare: 4 articoli si sono serviti di acquisizioni elettrooculografiche (EOG), 2 studi hanno utilizzato un esame elettromiografico (EMG), mentre l'elettrocardiogramma (ECG) è stato utilizzato solo una volta.

### 3.1 Epilessia

L'epilessia è una condizione neurologica caratterizzata dalla predisposizione all'insorgenza di crisi epilettiche, spontanee, senza una causa evidente, che sono associate ad un cambiamento transitorio dello stato cerebrale [15]. La crisi epilettica si verifica a causa di una scarica elettrica neuronale anomala a livello della corteccia cerebrale, un'attività caratterizzata da fluttuazioni di ampiezza elevata. Questa attività elettrica anomala implica spesso alterazioni della coscienza e/o del livello di attenzione [16-17]. Si distinguono tre categorie di crisi epilettiche: generalizzate, focali e spasmi epilettici. Le crisi focali hanno origine in reti neuronali limitate a una parte di emisfero, mentre le crisi generalizzate coinvolgono entrambi gli emisferi cerebrali [18]. Gli spasmi epilettici sono brevi e improvvisi episodi di contrazioni muscolari involontarie che si verificano a causa di un'attività elettrica anomala e iperattiva nel cervello.

Le scariche epilettiformi interictali (IED) rappresentano episodi di attività elettrica cerebrale anomali e improvvisi che si verificano tra le crisi epilettiche. Sono caratterizzate da brevi picchi di potenziale

che vengono rilevati nell'EEG e non sono associate ad alcun sintomo clinico. Inoltre, le IED vengono comunemente utilizzate per localizzare il focus epilettogenico [19,20].

L'epilessia è una delle patologie neurologiche più comuni, con un'incidenza di circa 50 nuovi casi all'anno per 100.000 abitanti. Circa l'1% della popolazione mondiale ne soffre e circa un terzo dei pazienti sono affetti da epilessia farmaco-resistente o refrattaria, cioè sono soggetti a crisi che non rispondono a due o più farmaci antiepilettici o ad altre terapie scelte [21]. Questa condizione suggerisce la necessità di strategie terapeutiche aggiuntive come la chirurgia.

Gli studi esaminati avevano lo scopo di valutare gli effetti derivanti dall'ascolto del brano "Sonata per due pianoforti in Re maggiore K.448" di Mozart sull' EEG [22,23] e/o sulla riduzione della frequenza delle scariche interictali (IED) [23,24]. Hughes et al. [25], Lin et al. [26] e Quon et al. [21] hanno concentrato la ricerca sulla valutazione della durata temporale di tali effetti, mentre l'obiettivo dello studio di Lin et al. [17] è stato quello di sviluppare un indicatore EEG utile a valutare precocemente l'effetto di Mozart K.448. In 6 studi su 7 i pazienti epilettici coinvolti erano pazienti pediatrici (fino ai 18 anni) [17, 22-26], mentre Quon et al. [21] hanno condotto la ricerca su un gruppo di persone in età adulta.

Mozart K.448 è stato l'unico brano ascoltato in metà dei casi analizzati [17, 23, 25, 26], mentre nei casi rimanenti i partecipanti sono stati esposti anche a uno o più brani di controllo. Anche se con un campione ridotto, uno studio ha riportato una riduzione superiore al 25% delle IED in due bambini con epilessia durante l'ascolto di Mozart K.448 rispetto a Für Elise di Beethoven [24]. L'efficacia di Mozart K.448 rispetto a una musica di controllo è stata riscontrata anche in uno studio condotto su pazienti pediatrici, sottoposti a due stimoli consecutivi per una durata di 5 minuti [22]. Quon et al. [21] hanno utilizzato un brano di controllo ottenuto preservando lo spettro di potenza di Mozart K.448 ma alterandone i componenti temporali mescolando casualmente la fase di ogni frequenza, ottenendo così un brano simile al rumore, senza ritmicità. Oltre a Mozart K.448 alterato, sono stati inclusi come controlli altre tre composizioni classiche eseguite al pianoforte, appartenenti a Chopin, Liszt e Wagner, seguiti da altrettanti brani scelti dal paziente. I partecipanti allo studio sono stati divisi in due gruppi e sottoposti all'ascolto dei brani musicali per 30s o 90s. La riduzione dell'attività epilettica è stata osservata solo durante la riproduzione del brano originale di Mozart ma esclusivamente per tempi di ascolto superiori a 30 secondi. La Figura 3.1 rappresenta schematicamente il tipo di intervento svolto sui due gruppi.

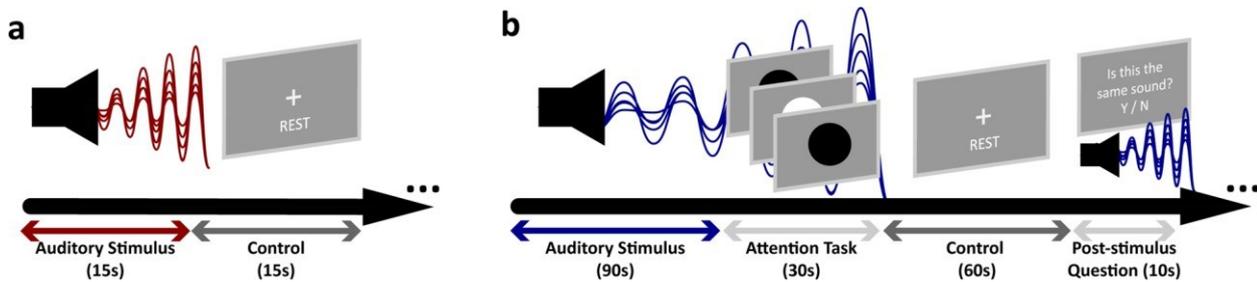


Fig. 3.1: Le sessioni consistevano in stimoli auditivi selezionati casualmente senza sostituzione, ciascuno presentato per 15 secondi, seguito da un periodo di riposo di 15 secondi ("Gruppo 15"). (b) Le sessioni consistevano in stimoli musicali selezionati casualmente, in cui veniva eseguito un compito di attenzione simultaneo durante gli ultimi 30 secondi di ciascun stimolo uditivo. Questo era seguito da un periodo di controllo di 60 secondi e da una domanda Vero/Falso per valutare se il soggetto aveva prestato attenzione allo stimolo uditivo ("Gruppo 90") [21].

L'ascolto di Mozart K448 ha ridotto selettivamente le IED nelle regioni frontali bilaterali, mentre riduzioni non significative delle IED sono state osservate per tutte le altre regioni cerebrali.

Anche in altri due studi è stata valutata la persistenza degli effetti indotti dall'ascolto di Mozart K.448. Dai risultati EEG ottenuti da una bambina con epilessia focale emerge una significativa riduzione delle scariche epilettiformi. Tale diminuzione si è manifestata sia durante le 24 ore di monitoraggio continuo, nel corso del quale la paziente ha ascoltato Mozart K.448 per 10 minuti all'ora, ogni ora, sia durante la giornata successiva [25]. È stato utilizzato un diverso approccio da Lin et al. [26], dove il periodo di osservazione delle persone coinvolte nello studio è durato 6 mesi. Le registrazioni EEG sono state acquisite su pazienti pediatrici con crisi focali o generalizzate prima e dopo 1, 2 e 6 mesi dall'inizio del trattamento che prevedeva l'ascolto di Mozart K.448 per 8 minuti prima di addormentarsi ogni giorno. Le scariche epilettiformi sono diminuite significativamente del  $53,2 \pm 47,4\%$ ,  $64,4 \pm 47,1\%$  e  $71,6 \pm 45,8\%$ , rispettivamente dopo 1, 2 e 6 mesi. Tutti i pazienti, tranne quelli con scariche occipitali, hanno mostrato una significativa diminuzione delle scariche epilettiformi.

Due studi [17,23] hanno utilizzato l'EEG quantitativo (qEEG) come indicatore degli effetti di Mozart K.448. In un caso l'efficacia della terapia è stata riscontrata in 10 su 19 pazienti, con una riduzione delle scariche epilettiformi dal 26,5% fino all'88,1% durante l'esposizione allo stimolo musicale, mentre i restanti partecipanti allo studio hanno esibito una diminuzione del 5% fino ad un aumento del 48,7% delle scariche. Due indicatori sono stati utilizzati per l'analisi in frequenza: il tempo di decorrelazione (momento in cui si verifica il primo attraversamento del valore zero della sequenza di autocorrelazione del segnale EEG all'interno della finestra temporale considerata) e la potenza relativa della banda gamma in rapporto a tutte le bande spettrali del segnale EEG in una finestra considerata. Entrambi gli indicatori hanno mostrato un significativo aumento dei valori nel gruppo "efficace"

rispetto a quello “inefficace” [17]. La figura 3.1 mostra che la maggior parte dei dati provenienti dai pazienti nel gruppo “efficace” è distribuita nella parte con un maggiore RelPowGamma std SNR (deviazione standard del rapporto segnale rumore della potenza relativa della banda gamma nel tempo) e DecorrTime std AVG (deviazione standard della media del tempo di decorrelazione nel tempo), mentre la maggior parte dei dati provenienti dai pazienti del gruppo “inefficace” è distribuita nella parte con un minore RelPowGamma std SNR e DecorrTime std AVG.

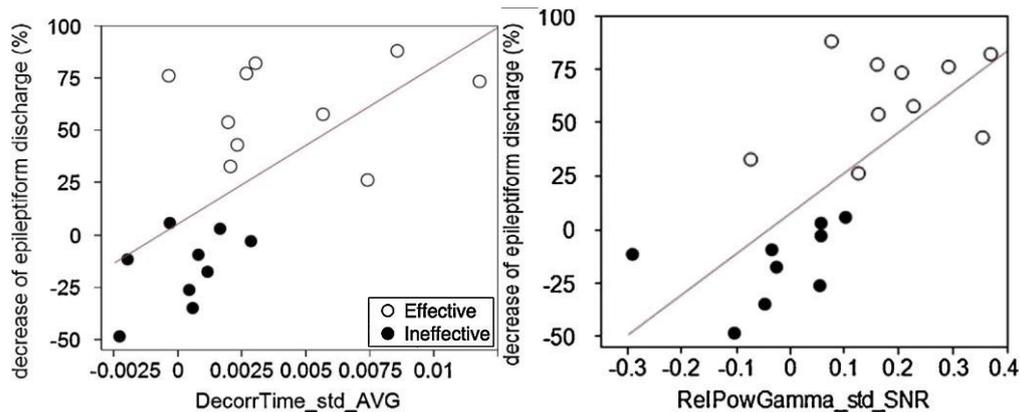


Fig. 3.2 Da sinistra: correlazione tra la riduzione di scariche epilettiformi e DecorrTime std AVG e correlazione tra la riduzione di scariche epilettiformi e RelPowGamma std SNR [17]

Questo studio non ha utilizzato un gruppo di controllo mentre nel secondo studio le registrazioni EEG sono state acquisite prima, durante e dopo l’ascolto di Mozart K.448 ad intervalli di 8 minuti, sia su un gruppo che su un altro campione nelle stesse modalità, ma in un ambiente rilassante e senza stimoli. Durante l’esposizione alla musica, la percentuale del rapporto delle bande delta-theta/alpha-beta è aumentata del 3% nel gruppo esposto a stimolazione musicale e poi diminuito del 5% dopo l’esposizione alla musica. Nelle registrazioni successive ottenute nel gruppo di controllo, questo rapporto è diminuito rispetto alla condizione di base (riduzione del 6% e del 13%, rispettivamente). Inoltre durante e dopo l’ascolto del brano proposto è aumentata la potenza nella banda alpha e nella banda theta nei pazienti rispetto alla condizione di pre-stimolo. Nella seconda registrazione di 8 minuti ottenuta nel gruppo di controllo, la potenza della banda theta è aumentata per poi diminuire nella terza registrazione. La banda alpha è aumentata rispetto al valore di base nel secondo segmento per poi ritornare al valore iniziale (Figura 3.1). Si è osservata una diminuzione anche nel numero delle IED nel gruppo di trattamento, mentre questo effetto non è stato osservato nel gruppo di controllo [23].

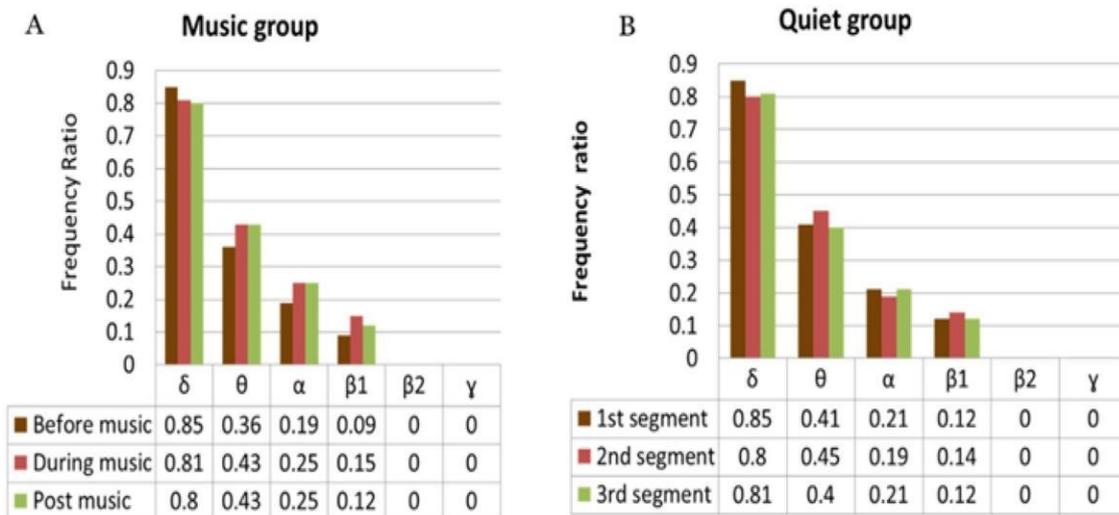


Fig. 3.3: Caratteristiche qEEG nel gruppo sottoposto a trattamento (A) e nel gruppo di controllo (B)[23].

## 3.2 Depressione

In 4 studi su 6 riguardanti i disturbi depressivi, i pazienti selezionati erano affetti da Major Depression Disease (MDD), mentre nei rimanenti la patologia presa in esame è stata indicata come “depressione”. MDD è una condizione psichiatrica altamente diffusa e persistente, caratterizzata da sintomi quali mancanza di energia, persistente umore depresso e diminuzione di interesse o piacere nella vita, oltre ad altri sintomi psicologici presenti da un periodo di almeno due settimane. A differenza di altre patologie l’MDD ha effetti negativi principalmente sulle funzioni cognitive e affettive [27,30]. Nonostante i farmaci siano il principale metodo di trattamento per la depressione, un considerevole numero di pazienti non risponde alle cure o non può assumere i farmaci a causa di gravi reazioni avverse. Come alternativa, la musicoterapia si è dimostrata efficace in numerosi studi clinici [27-32]. Infatti la musica permette ai pazienti di esprimere le proprie emozioni e allo stesso tempo può offrire una possibilità di interazione sociale [27,28].

L’EEG e le patologie neurologiche sono strettamente collegati: le onde EEG presentano rilevanti differenze in termini di ampiezza, potenza e asimmetria sinistra-destra nei pazienti depressi rispetto agli individui sani, inoltre l’EEG si è dimostrato un efficace biomarcatore neurofisiologico nella previsione della risposta al trattamento antidepressivo.

Tra gli studi presi in esame, in un caso è stata utilizzata una traccia musicale con incorporati suoni a bassa frequenza nell’intervallo della banda gamma con particolare enfasi sui 40 Hz [30], due studi hanno utilizzato due diversi brani di Astor Piazzolla [29,32], Qiu et al. [27] hanno utilizzato un brano

di musica classica, mentre solo uno studio ha esaminato la risposta a più brani (canto funebre, musica sinfonica sconosciuta, musica vivace, musica sconosciuta e neutra, oltre a un'ambientazione sperimentale senza musica per il confronto). Solo Mosabbir et al. [30] e Fachner et al. [31] hanno effettuato un intervento di musicoterapia che si è protratto per diversi mesi (3 e 5 mesi), a differenza degli altri studi che si sono concentrati sull'analisi di singoli interventi musicali.

La quasi totalità degli studi ha riportato un miglioramento nei sintomi depressivi dopo il trattamento. Essi sono stati esaminati tramite diverse scale di valutazione come la Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [30,31], Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) [29], Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) [29,32], Mini-Mental State Examination (MMSE) [29,32], Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety Subscale (HADS-A) [31,32].

Due diversi studi tra quelli selezionati hanno analizzato la connettività funzionale (FC) di pazienti MDD durante l'ascolto di musica e hanno utilizzato gli stessi parametri per descrivere la rete neurale: coefficiente di clustering medio <sup>1</sup>(CC), lunghezza caratteristica del percorso <sup>2</sup> (CPL) e “grado” di ogni nodo<sup>3</sup> [27,29]. A seguito della stimolazione musicale, Qiu et al. [27] hanno osservato la diminuzione della connettività nella banda delta nelle regioni fronto-polari e nella banda di frequenza beta nell'area fronto-centrale specialmente nell'emisfero sinistro, un aumento della banda alpha nella regione fronto-centrale con un miglioramento della simmetria cerebrale sinistra-destra (Figura 3.4). Rispetto ai controlli, Liu et al. [29] hanno riscontrato una diminuzione di connettività nella banda di frequenza beta nelle aree cerebrali frontali e tra le aree frontali e parieto-occipitali dei pazienti; è stato inoltre osservato un aumento di connettività nella banda delta, distribuita principalmente nelle aree centrali destre del cervello e tra le regioni temporali destre e parietali sinistre (Figura 3.5).

---

<sup>1</sup> Il coefficiente di clustering della rete neurale indica la possibilità che i vicini di un nodo siano connessi tra loro. CC di un nodo può riflettere la vicinanza della relazione di associazione tra i gruppi di nodi nella rete.

<sup>2</sup> La lunghezza del percorso caratteristico è la media delle lunghezze dei percorsi più brevi tra due nodi. CPL può misurare la forza dell'interazione informativa tra due nodi. Più breve è la lunghezza, più intensa è l'interazione informativa tra i due nodi.

<sup>3</sup> Il grado nella rete rappresenta il numero di connessioni tra i nodi, e può essere utilizzato come misura per analizzare l'importanza di un nodo nella rete.

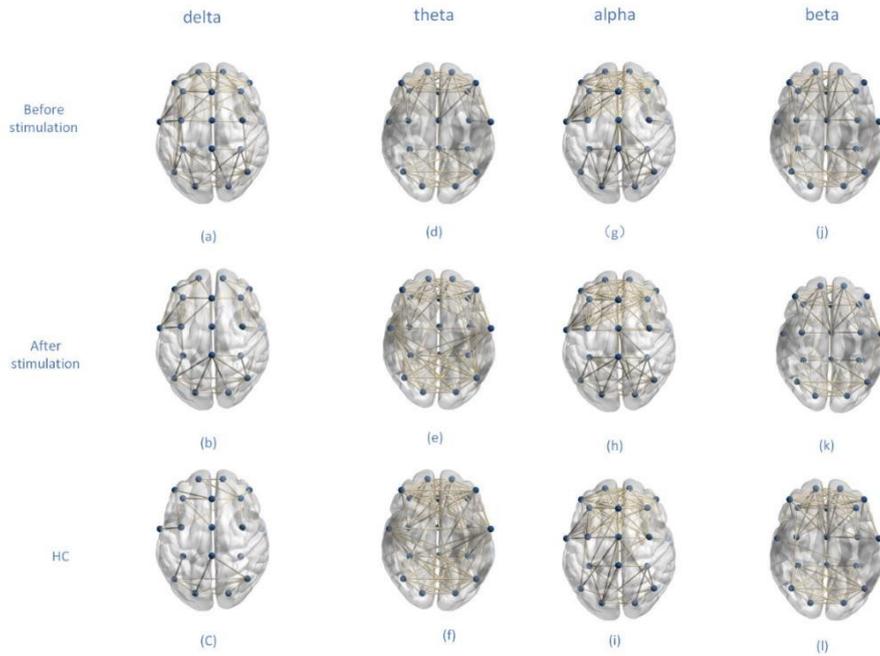


Fig.3.4: Topologia delle reti cerebrali dei pazienti depressi e dei controlli sani a diverse bande di frequenza prima e dopo la stimolazione musicale [27].

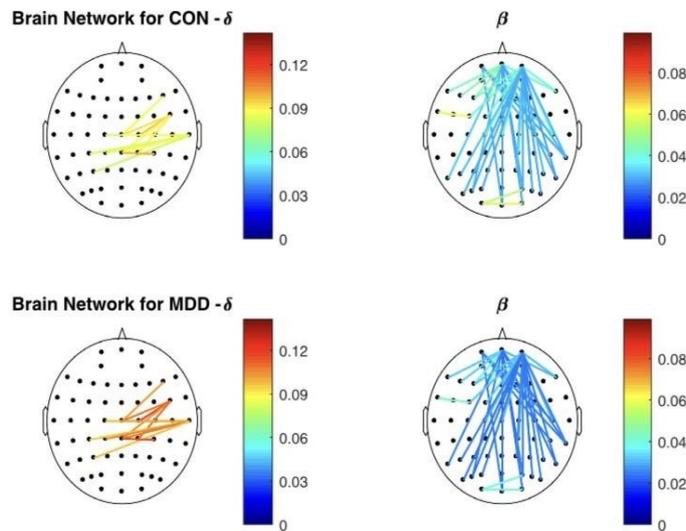


Fig. 3.5: Connessioni cerebrali significative nella banda delta e nella banda beta, tra controlli e pazienti MDD [29].

Nel primo studio, [27] il coefficiente di clustering medio, la lunghezza del percorso caratteristico e il grado di ciascun nodo nella banda delta sono diminuiti significativamente dopo la stimolazione musicale, mentre la lunghezza del percorso caratteristico nella banda beta è aumentata significativamente. Nel secondo studio [29], nella banda delta, il gruppo MDD è stato caratterizzato da CC più elevato e CPL maggiore rispetto al gruppo di controllo, mentre sono stati riscontrati valori minori di entrambi gli indici nella banda beta. Ding et al. [28] hanno utilizzato un metodo di

rilevamento del rumore basato su reti neurali convoluzionali (CNN) per valutare gli effetti della terapia musicale sui pazienti. L'addestramento di un algoritmo di rete neurale ha dimostrato l'efficacia della terapia musicale proposta e la sua capacità di distinguere gli effetti dei diversi stili musicali. Classificando i risultati EEG tramite "deep learning networks" (DBN) è emerso che il primo e il terzo brano proposto (rispettivamente "canto funebre" e "musica vivace") hanno indotto maggiori cambiamenti sulle registrazioni EEG dei pazienti. In particolare, tramite analisi delle frequenze transitorie dell'EEG, è stato osservato che il terzo brano ha indotto un miglioramento dei sintomi depressivi, suggerendo un impatto positivo della musica sull'attività cerebrale e sullo stato emotivo. Come mostrato nella Figura 3.6, sono stati riscontrati valori inferiori nell'energia delle bande delta, theta, alpha e beta delle regioni frontali, parietali, temporali e occipitali dei 28 soggetti depressi dopo il trattamento e rispetto al gruppo di controllo. L'energia della banda gamma dei pazienti prima del trattamento è risultata leggermente più alta rispetto a quella rilevata dopo il trattamento e leggermente superiore a quella del gruppo di controllo. Dopo il trattamento il confronto tra l'energia nelle diverse bande di frequenza dei i pazienti e i controlli non ha rivelato differenze statisticamente rilevanti.

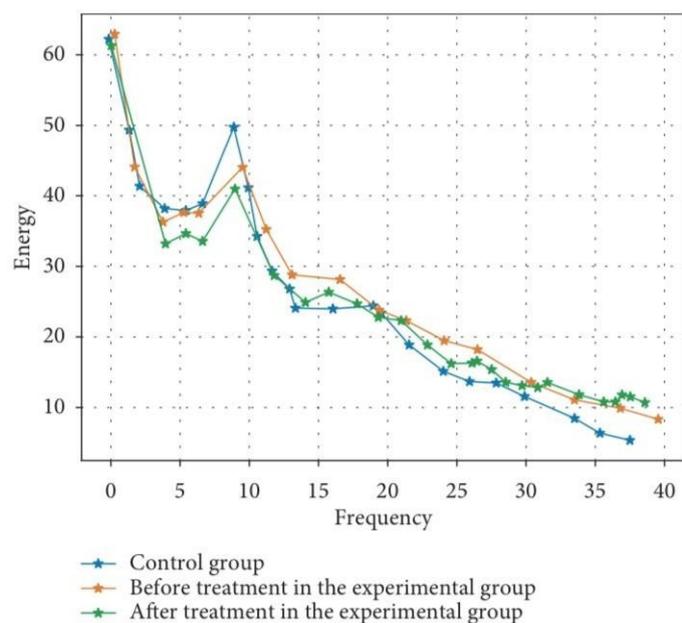


Fig. 3.6: Energia delle bande di frequenza dei pazienti prima e dopo il trattamento e del gruppo di controllo [28].

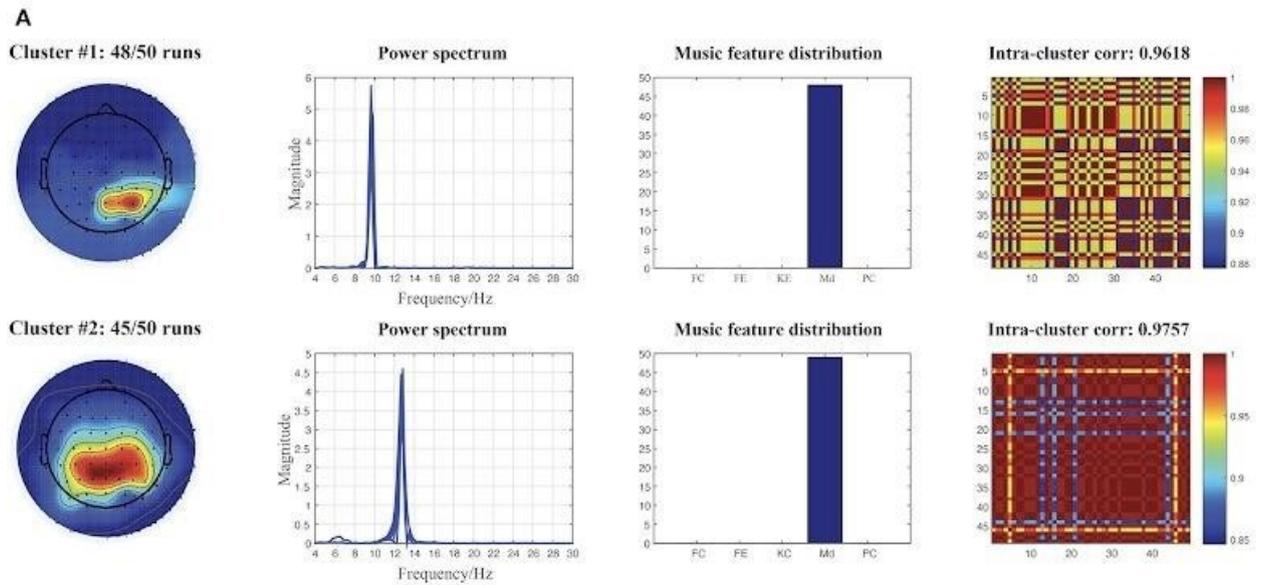
Tre studi hanno utilizzato l'analisi spettrale [30-32]. Nello studio condotto da Mosabbir et al. [30] l'analisi della potenza assoluta EEG ad occhi aperti ha rilevato un aumento significativo della potenza alpha occipitale, nonché un aumento della potenza gamma prefrontale dopo il trattamento nei pazienti MDD, mentre l'analisi della potenza assoluta delle bande di frequenza registrate su pazienti con occhi chiusi non ha mostrato alcuna differenza significativa prima e dopo il trattamento. Fachener et al. [31] hanno osservato, nei pazienti alla fine del trattamento, significativi aumenti della potenza

assoluta nella banda alpha nella zona fronto-temporale sinistra, e della banda theta (nei canali fronto-centrali sinistri e temporo-parietali destri) nei pazienti alla fine del trattamento. Si è osservato un aumento della potenza theta frontale correlato alla diminuzione dei livelli di ansia, inoltre è stata osservata diminuzione dell'attività cerebrale fronto-temporale sinistra.

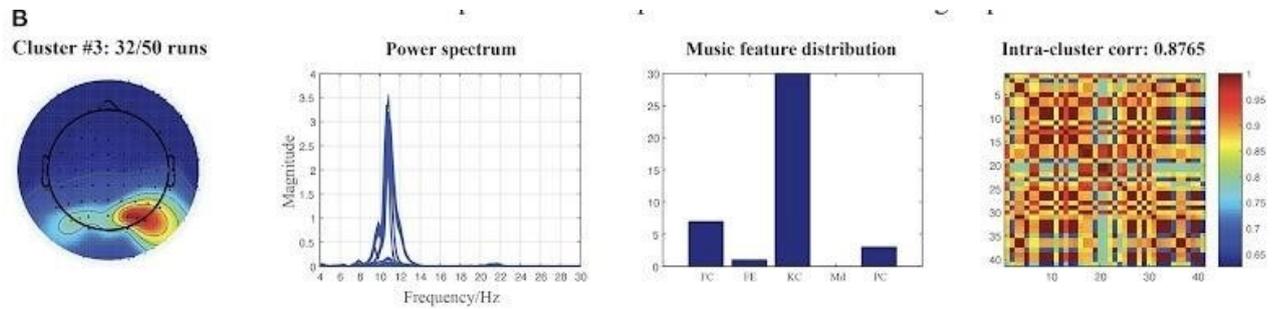
Wang et al. [32] hanno analizzato i dati EEG provenienti da soggetti sani e da soggetti MDD per identificare modelli di attivazione cerebrale condivisi e non condivisi tra i due gruppi. Nella prima parte dello studio è stata condotta una simulazione per verificare le prestazioni del metodo proposto di fattorizzazione tensoriale vincolata. Nella seconda parte dello studio, sono state condotte analisi sui dati EEG reali sia dei controlli che dei pazienti, ottenuti da acquisizioni EEG continue. Successivamente sono state applicate analisi sulle componenti principali e clustering gerarchico. All'interno di ciascun cluster<sup>4</sup> sono state esaminate le seguenti caratteristiche: topografie, spettri di potenza e distribuzione delle caratteristiche musicali. I gruppi MDD e HC (Healthy Control) hanno mostrato dinamiche cerebrali simili durante l'ascolto della musica, ma allo stesso tempo, i pazienti MDD hanno anche apportato alcuni cambiamenti nelle caratteristiche della rete oscillatoria del cervello. Sono stati identificati due cluster di attivazione cerebrale condivisi: durante l'ascolto di musica in entrambi i gruppi è stata osservata l'attivazione della regione parietale destra alle oscillazioni alpha in risposta alla modulazione musicale. Il gruppo di controllo ha mostrato oscillazioni nella banda di frequenza alpha nella regione occipitale sinistra in risposta alla modulazione delle caratteristiche musicali "Chiarezza della Tonalità" e "Centro di Fluttuazione". Infine, solo nei pazienti MDD sono state osservate oscillazioni in banda theta nella regione frontale e oscillazioni in banda alpha nella regione parieto-occipitale bilaterale, regioni considerate più iperattive rispetto ai gruppi HC (Figura 3.7).

---

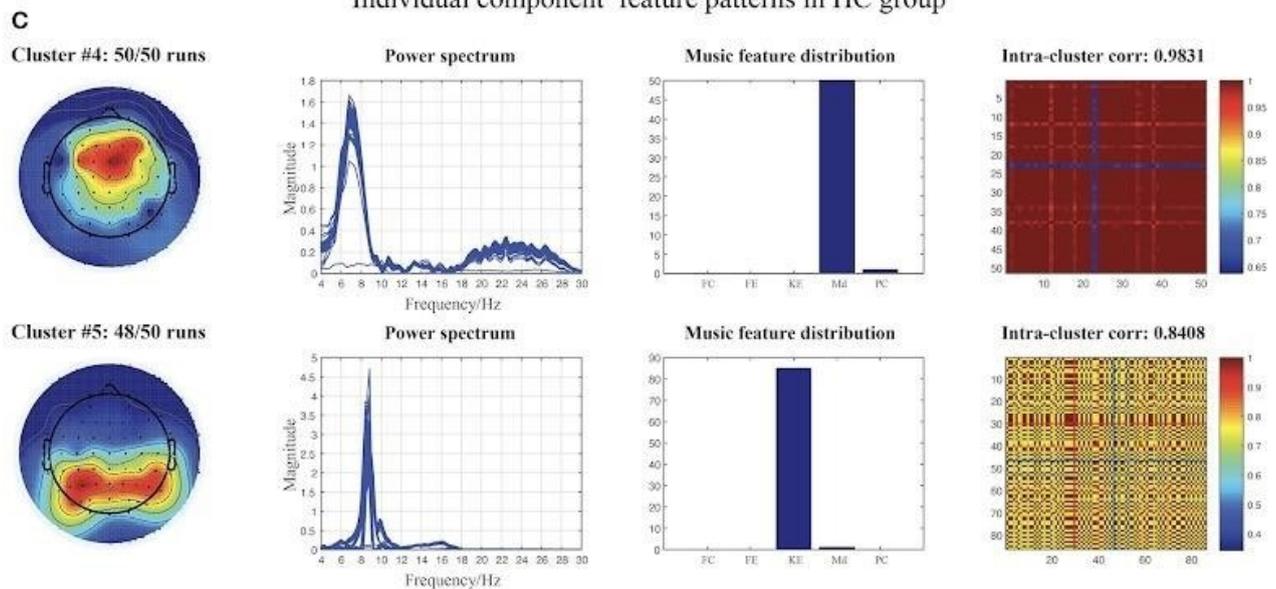
<sup>4</sup>Il termine "cluster" si riferisce a un gruppo di componenti o pattern di attivazione cerebrale simili che sono stati estratti dai dati EEG.



Common component feature patterns in HC and MDD groups



Individual component feature patterns in HC group



Individual component feature patterns in MDD group

Fig 3.7: modelli di componenti estratte (dalla colonna di sinistra a quella di destra: topografia media, spettro di potenza complessivo, distribuzione delle caratteristiche musicali e mappe di correlazione intra-cluster) dai dati EEG di HC e MDD attraverso 50 esecuzioni del metodo di fattorizzazione tensoriale vincolata. Md, Mode; KE, Key Clarity; FC, Fluctuation Centroid; FE, Fluctuation entropy; PC, Pulse Clarity [32].

### 3.3 Morbo di Parkinson

Il morbo di Parkinson (PD) è un disturbo neurologico caratterizzato dalla diminuzione dei livelli cerebrali del neurotrasmettitore dopamina, a causa del danneggiamento o dell'estinzione dei neuroni dopaminergici [8].

Il deficit di output dopaminergico all'interno del ganglio basale causa difficoltà nell'esecuzione di movimenti automatizzati, tra cui camminare. L'alterazione della camminata è caratterizzata da irregolarità del passo, riduzione della lunghezza e della velocità dei passi, incremento della cadenza e interruzioni durante la camminata [33,36].

La perdita di automaticità e ritmicità costituisce una sfida nella riabilitazione di pazienti affetti da PD. Recentemente, si è dedicata crescente attenzione alle terapie che coinvolgono la musica, alle quali sono stati associati numerosi benefici, tra cui il potenziamento delle funzioni motorie, sensoriali e cognitive. Tuttavia, i meccanismi sottostanti a questi effetti non sono ancora completamente compresi [34].

Tra gli studi selezionati, sono stati utilizzati tre diversi brani musicali (il Concerto per tastiera in re minore di Bach: I Allegro, il Concerto per pianoforte n. 21 in do maggiore di Mozart, K 467, "Elvira Madigan": II. Andante, la canzone Yiddish "Dona Dona" di Sholom Secunda e Aaron Zeitlin) in [34], mentre Calabrò et al. [35] e Naro et al. [36] hanno concentrato la loro indagine sugli effetti della stimolazione uditiva ritmica (RAS) sulla camminata, utilizzando un brano il cui ritmo è stato enfatizzato con un suono di campanello ad alta frequenza.

Maggioni et al. [34] hanno inserito nello studio un gruppo di controllo di 12 soggetti sani oltre a 14 soggetti affetti da morbo di Parkinson, mentre 40 soggetti patologici sono stati oggetto di indagine in due diversi studi [35,36]. In Maggioni et al. [34] è stato analizzato l'effetto di un singolo intervento basato sull'ascolto di più brani musicali. Negli studi rimanenti i pazienti hanno ricevuto un addestramento alla deambulazione per 8 settimane il quale consisteva in tapis roulant una volta al giorno per 5 giorni a settimana. Inoltre, la metà dei soggetti hanno svolto gli esercizi di deambulazione accompagnati da RAS.

Dopo il trattamento sono stati registrati miglioramenti in termini di qualità generale della deambulazione, equilibrio, numero e lunghezza dei passi nei pazienti sottoposti ad allenamento RAS, misurati tramite Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS), Tinetti Falls Efficacy (FES), Functional Gait Assessment (FGA), test Timed Up and Go (TUG) [35,36].

Le indagini di Calabrò et al. [35] si sono concentrate sulle bande alpha e beta. Nel loro studio hanno condotto un'analisi della sincronizzazione e desincronizzazione del segnale EEG (ERS/ERD)<sup>5</sup> per esaminare come l'attività cerebrale dei pazienti con Parkinson cambiava durante la deambulazione e come questa rispondeva all'allenamento RAS. Inoltre è stata indagata anche la connettività funzionale tramite analisi della coerenza temporale (Task-Related Coherence: TRCoh).

I risultati hanno evidenziato che durante la deambulazione, si è verificato un aumento di TRCoh nelle bande di frequenza alpha e beta specialmente nelle regioni fronto-temporali e centro-parietali, più evidente nel gruppo sottoposto a RAS.

Inoltre è stato registrato un aumento temporaneo di sincronizzazione (maggiore ERS) nella banda beta in particolare nella regione centro-parietale. Durante la deambulazione, sono stati riscontrati valori di ERS aumentati anche nella banda alpha principalmente nelle regioni fronto-temporali.

Questi risultati sono stati osservati in modo significativo solo nel gruppo sottoposto ad allenamento con RAS (Figura 3.8).

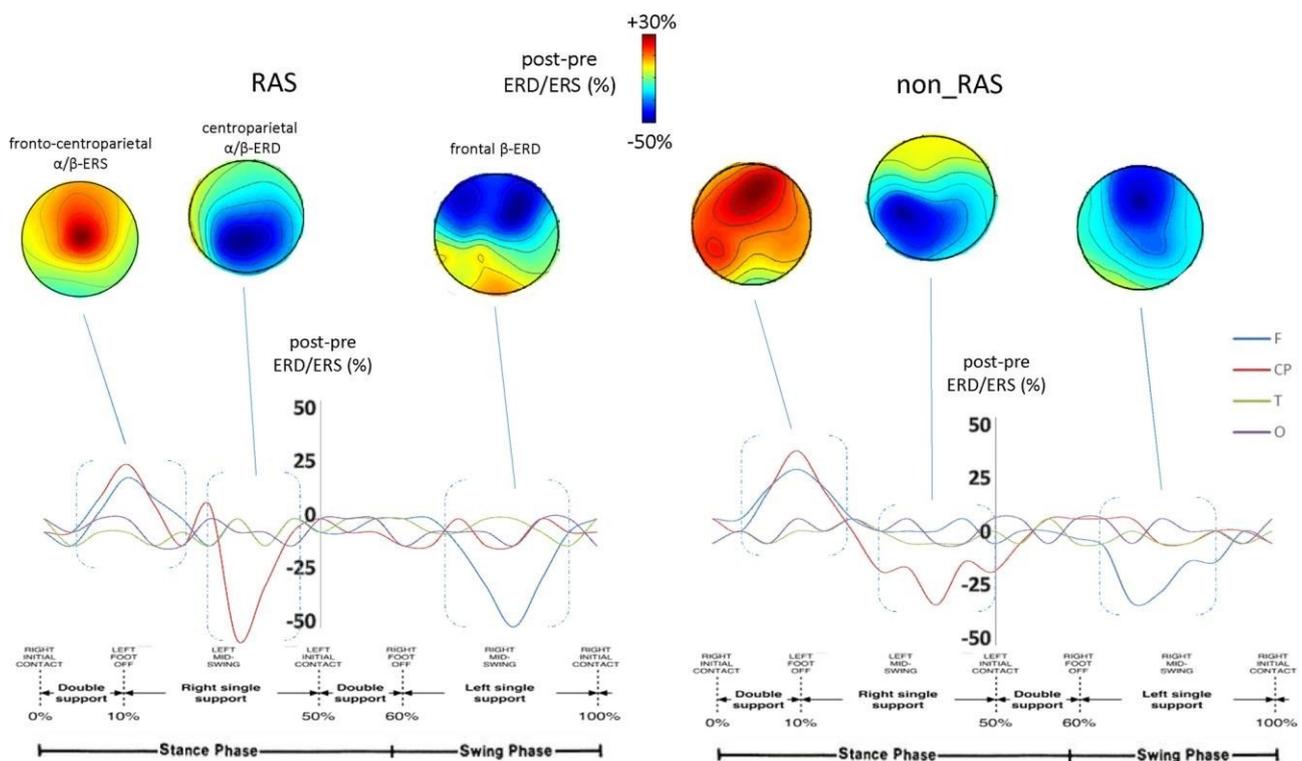


Fig. 3.8: Variazioni medie di ERS/ERD prima e dopo allenamento (con o senza RAS) e le relative rappresentazioni sullo scalpo rispetto al ciclo completo di marcia nei due gruppi. Gli elettrodi sono stati raggruppati in frontali F - Fp1/2, F3/4/7/8, centro-parietali CP-C3/4, P3/4-, temporali T -T3/4/5/6 e occipitali O -O1/2 [35].

<sup>5</sup> ERS= Event-Related Synchronization; ERD= Event-Related Desynchronization. L'ERS/ERD è una misura dell'attività cerebrale che indica la sincronizzazione o la desincronizzazione dell'attività di una popolazione di neuroni in risposta a uno stimolo o a un'attività motoria. Nello specifico, l'ERS rappresenta un aumento temporaneo della potenza delle onde cerebrali in una determinata banda di frequenza, mentre l'ERD rappresenta una diminuzione temporanea della potenza delle onde cerebrali.

Lo studio di Naro et al. si è [36] proposto di indagare il contributo del cervelletto all'addestramento alla deambulazione utilizzando la RAS, esaminando gli indici di connettività cerebrale del segnale EEG. È stato osservato un generale miglioramento delle prestazioni di camminata in seguito all'allenamento con RAS rispetto al gruppo di controllo accompagnato da una restaurazione più evidente della connettività funzionale tra cervelletto e cervello con riferimento a specifiche aree cerebrali (corteccia premotoria, sensorimotoria e temporale) e fasi del ciclo di camminata (principalmente 25-75% della durata del ciclo).

Maggioni et al. [34] hanno condotto un'analisi spettrale e indagato la connettività effettiva di pazienti PD, attraverso la causalità di Granger, per determinare le vie di propagazione delle informazioni all'interno della rete cerebrale dei pazienti. Nei controlli sani è stato osservato un aumento di potenza nella banda theta in risposta all'ascolto, specialmente nel lobo occipitale sinistro e un aumento della potenza nella banda alpha nelle regioni centrali e temporali sinistre. Questi risultati non sono stati riscontrati nei pazienti PD dove la causalità di Granger ha rivelato notevoli cambiamenti nei modelli di connettività dei pazienti, apportando un potenziamento della comunicazione interemisferica frontotemporale rispetto allo stato di riposo. La connettività in banda theta e alpha tra C4 e il resto degli elettrodi era significativamente inferiore nei pazienti rispetto ai controlli sani, indipendentemente dalle condizioni sperimentali. Inoltre, la connettività effettiva nella banda theta e alpha nei pazienti PD e nei soggetti sani era maggiore durante l'ascolto di Bach. Nei controlli, gli effetti della musica sull'EEG sono dipesi dal brano musicale. L'ascolto dei brani di Bach e di Dona hanno indotto un aumento dei valori di potenza del ritmo alpha nei canali centro temporali sinistri (T3, C3), mentre le variazioni di potenza delle onde theta sono risultate più significative durante l'ascolto di Mozart all'elettrodo occipitale sinistro (O1).

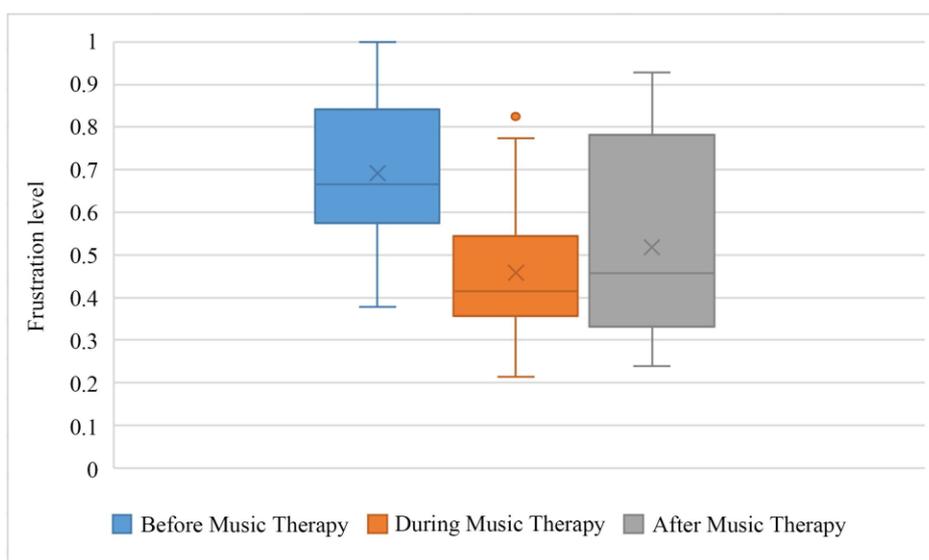
### 3.4 Alzheimer

L'Alzheimer (AD) è una patologia neurodegenerativa progressiva caratterizzata da un forte deficit cognitivo ed è la forma più grave e comune di demenza tra gli anziani. La fase iniziale è caratterizzata da uno stato di declino cognitivo soggettivo (SCD). Mentre alcuni pazienti rimangono stabili, coloro con SCD hanno un maggiore rischio di progredire verso la malattia. La progressione della malattia comporta una perdita di memoria crescente e cambiamenti della personalità (l'apatia, la mancanza di motivazione) fino al deterioramento delle altre funzioni cognitive, quando il malato non riesce nemmeno più a comunicare con chi lo assiste [8,37]. Attualmente non esiste una cura a questa patologia, anche se alcune terapie farmacologiche possono ridurre i sintomi. Un numero crescente di studi ha iniziato ad esplorare il potenziale degli interventi non farmacologici nella riduzione del

declino cognitivo e di altri sintomi della malattia. Tra questi, la musica è un possibile trattamento complementare alla terapia farmacologica utilizzata nella cura dell'Alzheimer [37,38].

Byrns et al. [37] ha dimostrato che attraverso l'attivazione del Brain Reward System<sup>6</sup>, la musica riduce le emozioni negative e incrementa le emozioni positive come risultato del miglioramento della performance valutata con esercizi cognitivi. Questo studio è stato condotto su 19 partecipanti affetti da SCD che sono stati sottoposti ad un intervento combinato di musica e realtà virtuale a cui sono seguiti esercizi di memoria e attenzione. 8 canzoni sono state ascoltate sequenzialmente, ciascuna per 30 secondi. Alcuni brani sono stati scelti perché contenevano melodie con caratteristiche strutturali associate alla riduzione dell'ansia, altri sono stati selezionati in base alla loro popolarità negli anni corrispondenti al periodo in cui i partecipanti allo studio avevano tra i 10 e i 30 anni. Dopo l'ascolto dei brani è stata riproposta la canzone che ha suscitato le migliori risposte emotive secondo i risultati delle registrazioni EEG acquisite prima, dopo e durante il trattamento.

È stato utilizzato il sistema Emotiv che utilizza algoritmi interni per misurare diversi stati mentali (meditazione, frustrazione, coinvolgimento, eccitazione e valenza) attraverso i dati provenienti dalle registrazioni EEG. In particolare i risultati mostrano un calo della frustrazione durante l'immersione virtuale e un incremento delle emozioni positive dopo l'intervento (Figura 9).



<sup>6</sup> Il Brain Reward System è un gruppo di strutture cerebrali interconnesse coinvolte nella gratificazione agli stimoli. Il BRS è composto da strutture che collegano il mesencefalo, il sistema limbico e la corteccia prefrontale. All'interno del suo circuito, la dopamina è il principale neurotrasmettitore, dove viene sia sintetizzata che rilasciata.

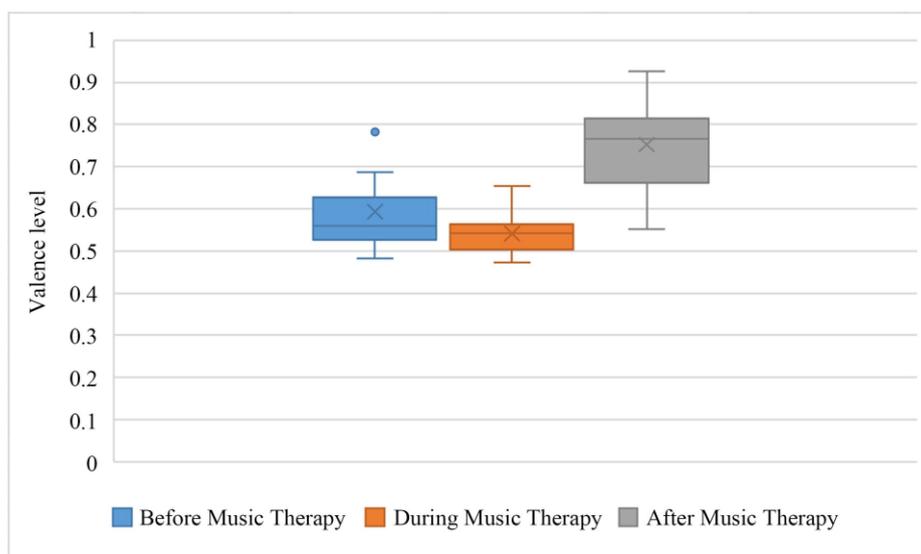


Fig. 3.9: (Dall'alto al basso:) Livelli di frustrazione e valenza nei pazienti prima, durante e dopo musicoterapia [37].

Questi risultati sono stati valutati tramite la scala The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS), un questionario cyber-sickness e un questionario AttrakDiff. L'uso della terapia musicale virtuale ha riportato miglioramenti nelle funzioni cognitive e in particolare nella memoria. Le performance nei test di attenzione sono migliorate leggermente, mentre nei test di memoria si sono verificati miglioramenti più significativi (dal 6% ad oltre il 36%).

Wu et al. [38] ha interessato un campione di persone affette da AD in diversi stadi (da lieve a grave). L'obiettivo era dimostrare differenze nella risposta cerebrale nei pazienti sottoposti a stimolazione musicale. Per fare ciò le registrazioni EEG sono state acquisite su pazienti AD e su un gruppo di controllo prima, durante e dopo l'ascolto del brano "Jasmine" troncato in frammenti vocali e riprodotto per 60 secondi, a cui è seguita un'analisi dinamica non lineare che ha utilizzato tre indici: Permutation Entropy (PmEn)<sup>7</sup>, Sample Entropy (SampEn)<sup>8</sup> e Lempel-Ziv complexity (LZC)<sup>9</sup>. Questa ricerca ha rilevato che le risposte cerebrali dei pazienti affetti da AD durante la stimolazione musicale mostrano differenze significative sia tra le regioni cerebrali che confrontando gli effetti pre e post stimolo. Nelle regioni cerebrali parietali e temporali dei pazienti con AD lieve-moderato sono state osservate significative alterazioni, rispettivamente aumenti e diminuzioni di PmEN, SampEn e LZC, durante e dopo la stimolazione musicale rispetto al pre-stimolo. Nei pazienti con AD grave le

<sup>7</sup> PmEn misura la complessità del segnale, utilizzato per analizzare i cambiamenti dinamici durante la stimolazione musicale per i pazienti AD con diversi gradi di demenza.

<sup>8</sup> SampEn è stato utilizzato per misurare l'ordine di una serie temporale. Quando il valore di SampEn è maggiore, la complessità del segnale EEG corrispondente è maggiore.

<sup>9</sup> LZC indica la frequenza di occorrenza di un nuovo pattern nella serie temporale di un segnale EEG. Il valore di LZC è proporzionale al tasso di occorrenza del nuovo modello.

variazioni di PmEn, SampEn e LZC si sono concentrate principalmente nelle regioni temporali, dove si è registrata una diminuzione di tutti gli indici.

# CAPITOLO 4

## Discussione e Conclusione

In questo capitolo verranno discussi i risultati degli studi presentati nel capitolo precedente, divisi per patologia presa in esame.

### 4.1 Epilessia

Dagli studi analizzati in questa revisione è emerso un impatto favorevole dell'ascolto di Mozart K.448 sulla riduzione delle crisi epilettiche e delle IED. Questo fenomeno, noto come "effetto Mozart" evidenzia gli effetti positivi dell'ascolto di Mozart K.448 sulle abilità cognitive e sulle prestazioni mentali e suggerisce benefici terapeutici in diverse patologie, in particolare questo fenomeno è stato studiato soprattutto in relazione all'epilessia. Anche se i meccanismi sottostanti rimangono in gran parte sconosciuti, sono state formulate varie ipotesi circa il motivo della sua azione terapeutica. Paprad et al. [23] propongono che l'azione positiva di Mozart K.448 sia dovuta ad un aumento dell'attività parasimpatica, infatti il sistema nervoso parasimpatico regola molte delle funzioni automatiche del corpo, spesso in risposta a situazioni di rilassamento, calma o benessere. Quon et al. [21] suggeriscono che la struttura e le componenti musicali della sonata potrebbero suscitare risposte emotive positive importanti per gli effetti antiepilettici. Questa ipotesi è confermata dal fatto che la versione filtrata di K.448 non è riuscita a suscitare una risposta terapeutica. Quindi, nonostante componenti strutturali ampiamente simili, la versione filtrata potrebbe avere un minore impatto emotivo (le distorsioni in frequenza ne hanno ridotto il piacere acustico), determinando una minore probabilità di entrare in un coinvolgimento emotivo con la composizione.

Lin et al. [17] hanno riscontrato un aumento di potenza nella banda gamma e valori maggiori nel tempo di decorrelazione nel gruppo di pazienti con risposta "efficace" durante l'ascolto di Mozart. Le oscillazioni EEG gamma sono coinvolte nella percezione e nella cognizione e sono correlate alle prestazioni in compiti cognitivi. Gli autori suggeriscono che l'incremento dell'attività gamma sia legata ad un processo che coinvolge la comunicazione tra la corteccia uditiva e altre regioni cerebrali, suggerendo una possibile relazione con la memoria associativa e l'attenzione. Inoltre, è possibile che i suoni complessi coinvolgano un numero più ampio di neuroni, compresi quelli nelle sotto regioni laterali della corteccia uditiva. Questi gruppi di neuroni potrebbero sincronizzarsi, ampliando così le risposte cumulative e potenziando l'attività in banda gamma. Inoltre l'aumento del tempo di

decorrelazione suggerisce che l'aumento dei valori di potenza della banda gamma dipendono fortemente dall'ascolto del brano proposto.

La durata degli effetti derivati dall'esposizione a Mozart K.448 è un altro importante aspetto da considerare. Hughes et al. [25] hanno riscontrato una diminuzione dell'attività epilettica durante la giornata di trattamento e nel giorno seguente. Lin et al. [26] hanno rilevato una diminuzione progressiva dell'attività elettrica anomala nei 6 mesi di trattamento. Tuttavia, è importante notare che i pazienti coinvolti in questo studio non avevano avuto crisi epilettiche nei sei mesi precedenti all'indagine, il che potrebbe aver inciso sui risultati. Inoltre, Quon et al. [21] hanno evidenziato che gli effetti terapeutici sembrano variare in base alla durata della stimolazione musicale, con risultati positivi più evidenti in risposta a stimoli prolungati, di durata maggiore a 30 secondi. In particolare, la riduzione dell'attività epilettica è stata osservata solo durante il trattamento ma non è stata rilevata alcuna differenza rispetto alla condizione di base, nel tempo di osservazione successivo allo stimolo musicale. Tuttavia, Paprad et al. [23] hanno osservato un aumento nel numero delle IED dopo l'ascolto di Mozart K.448, suggerendo l'assenza di un effetto terapeutico prolungato. I risultati di questi studi [21,23,25,26] sono difficili da confrontare e sembrano contraddirsi, in quanto per valutare la durata degli effetti dovuti al trattamento non sono stati utilizzati procedure e tempi di osservazione standardizzati, il che può contribuire a spiegare le apparenti contraddizioni nei risultati.

Lin et al. [26] hanno anche analizzato in quale area cerebrale si sono osservati i maggiori benefici indotti dall'ascolto di Mozart K.448. I risultati hanno indicato che la diminuzione delle scariche epilettiche è stata più evidente nei pazienti con scariche centrali, frontali, generalizzate e temporali. L'attività neurale associata all'ascolto della musica si estende oltre la corteccia uditiva. Coinvolge una vasta rete bilaterale di circuiti neurali frontali, temporali e parietali che sono alla base delle diverse forme di attenzione, della memoria di lavoro, dell'elaborazione semantica e musicale-sintattica e dell'immaginazione. Tuttavia, l'effetto sembra essere meno evidente nei pazienti con scariche occipitali. Le ragioni di questa differenza non sono state completamente comprese, e la mancanza di una riduzione nelle crisi occipitali rimane un punto da indagare. Questi risultati sono confermati dallo studio di Lin et al. [17].

Nonostante l'azione terapeutica di Mozart K.448 sia stata riscontrata in tutti gli articoli esaminati, bisogna considerare che quattro studi [17,23,25,26] non hanno utilizzato uno o più brani di controllo, quindi non è possibile stabilire con certezza se i risultati riportati siano dovuti al brano di trattamento o ad altri fattori. È importante considerare che la quasi totalità degli studi inclusi nella revisione hanno condotto indagini su pazienti pediatriche [17, 22-26]. Questa potrebbe essere una notevole limitazione

in quanto la risposta su soggetti adulti potrebbe portare a diverse conclusioni. Inoltre tutti gli studi hanno considerato un ridotto campione di persone ( $\leq 45$ ), in due casi 1 o 2 soggetti [24,25], rendendo difficile generalizzare i risultati ottenuti.

## 4.2 Depressione

Gli studi presi in esame riguardanti i disturbi depressivi rilevano che la musicoterapia si rivela un'opzione terapeutica promettente. La maggior parte degli studi inclusi nella revisione indica che la musicoterapia può ridurre significativamente i sintomi depressivi nei pazienti affetti da MDD. Lo studio di Ding et al [28] ha riscontrato valori di energia del segnale EEG nelle bande canoniche inferiori nei pazienti dopo il trattamento e rispetto al gruppo di controllo. Questa diminuzione ha indicato una possibile azione terapeutica della musica, in quanto i valori osservati nei pazienti dopo il trattamento non mostrano differenze significative rispetto ai controlli. Le analisi di connettività funzionale di Qiu et al. [27] e di Liu et al. [29] hanno evidenziato valori maggiori di connettività nella banda delta nei pazienti rispetto ai controlli. Tali differenze sono principalmente localizzate nella regione fronto-polare [27], responsabile di funzioni cognitive superiori come il linguaggio, l'espressione emotiva e la memoria di lavoro. Anche la banda beta si è dimostrata importante da indagare nel contesto della depressione. La ridotta connettività in banda beta, osservata nel lobo frontale durante [29] e dopo [27], potrebbe essere legata al grado di cambiamento emotivo. Inoltre, inoltre recenti studi hanno dimostrato che la banda beta è la principale banda di frequenza associata alla percezione musicale. Entrambi gli studi hanno osservato nel gruppo MDD una scarsa capacità di organizzazione locale e una tendenza verso reti casuali. Vanno evidenziate importanti differenze nei due studi: in [27] il gruppo di controllo non è stato sottoposto a stimolazione musicale e le registrazioni EEG sui pazienti sono state effettuate prima e dopo l'ascolto del brano, mentre in [29] sia il gruppo di controllo che i pazienti sono stati sottoposti al trattamento musicale e le registrazioni EEG sono state effettuate durante lo stimolo.

Anche l'analisi spettrale ha riportato risultati interessanti in tre diversi studi [30-32]. Mosabbir et al. [30] hanno osservato un aumento della potenza alpha a livello occipitale associato al miglioramento dei sintomi depressivi. L'aumento di potenza nella banda theta frontale alla fine del trattamento nello studio di Fachner et al. [31] è stato correlato alla riduzione dell'ansia. Nello studio condotto da Wang et al. [32] sono state identificate componenti specifiche per il gruppo MDD, tra cui oscillazioni theta nella regione frontale e oscillazioni alpha nella regione parieto-occipitale bilaterale, più attive nei pazienti MDD rispetto ai soggetti sani. Questi risultati indicano un maggior coinvolgimento delle regioni frontali coinvolte nella pianificazione del comportamento cognitivo complesso, nella presa di

decisioni e nella memoria di lavoro. Queste aree sono state precedentemente associate a disfunzioni nella depressione maggiore, suggerendo che l'attività e la connettività cerebrali potrebbero essere influenzate dalla malattia. Mosabbir et al. [30] e Fachner et al. [31] hanno condotto studi di durata rispettivamente di 3 e 5 mesi, mentre Wang et al. [32] ha focalizzato l'attenzione su un solo intervento musicale.

È importante sottolineare considerevoli limitazioni degli studi qui presentati. In primo luogo, la mancanza di un brano musicale standardizzato comune a tutti gli studi potrebbe aver influenzato i risultati ottenuti. Inoltre tutti gli studi hanno considerato un numero ridotto di soggetti ( $\leq 65$ ). Solo Qiu et al. [27], Liu et al. [29] e Wang et al. [32] hanno incluso un gruppo di controllo nella loro ricerca. Potrebbe essere importante non limitare l'analisi esclusivamente al confronto tra i pazienti depressi prima e dopo l'intervento musicale, ma confrontare gli effetti della musica tra pazienti affetti da depressione e individui sani. Questa prospettiva potrebbe fornire ulteriori spunti per una comprensione più approfondita del ruolo della musica nella gestione della depressione.

In conclusione, nonostante gli studi riportati siano giunti ad importanti risultati che potrebbero avere significative implicazioni nel contesto della terapia di pazienti depressi, emerge la necessità di utilizzare procedure comuni e standardizzate e di ampliare il numero di pazienti coinvolti per ottenere risultati affidabili e generalizzati.

### 4.3 Morbo di Parkinson

L'analisi della letteratura ha evidenziato la presenza di un numero insufficiente di studi che hanno indagato gli effetti della musica su pazienti PD attraverso EEG. I promettenti riscontri degli articoli inclusi nella revisione suggeriscono la necessità di indagare più nel dettaglio questo fenomeno. Gli studi di Calabrò et al. [35] e Naro et al. [36] hanno dimostrato miglioramenti significativi in termini di qualità generale della deambulazione, equilibrio, numero e lunghezza dei passi nei pazienti sottoposti a stimolazione uditiva ritmica (RAS), mentre velocità di deambulazione, le capacità di svolta e la durata del passo non sono state significativamente influenzate. Durante la deambulazione con allenamento RAS, si è verificato un aumento di connettività funzionale nelle bande di frequenza alpha e beta, in particolare nelle regioni fronto-temporali e centro-parietali [35]. Questo aumento è stato associato ai miglioramenti nella deambulazione. Le indicazioni esterne di ritmo utilizzate durante la camminata su tapis roulant sembrano interagire con il ritmo meccanico della camminata, creando un'interazione audio-motoria mediata attraverso le vie fronto-temporali e fronto-centroparietali. Questa sincronizzazione tra input uditivi e movimenti motori sembra favorire una

camminata più fisiologica e ritmica, integrando meccanismi di tempismo impliciti ed espliciti per compensare il deterioramento del ritmo interno. Secondo Naro et al. [36] il coinvolgimento del cervelletto in questo processo di sincronizzazione temporale potrebbe svolgere un ruolo chiave nel miglioramento della deambulazione e dell'equilibrio.

Gli autori hanno osservato un'aumentata interazione tra i network uditivi ed esecutivi, accompagnata da un'alta attivazione del cervelletto e delle aree sensorimotorie durante la fase centrale del ciclo di deambulazione, insieme a una ridotta attivazione delle aree frontali, soprattutto all'inizio del ciclo di camminata. Lo studio ipotizza che i pazienti con PD soffrano di un deficit nella programmazione motoria e nell'avvio della camminata, come suggerito dalla ridotta attività frontale, che sembra essere compensata da un forte output cerebellare verso le cortecce sensorimotorie (che potrebbero essere sincronizzate dalle informazioni uditive ritmiche temporali) nel tentativo di compensare l'output frontale danneggiato.

L'effetto dell'ascolto di diversi brani musicali sulla attività cerebrale dei pazienti con PD è stato indagato da Maggioni et al. [34] che hanno osservato cambiamenti nella connettività cerebrale dei pazienti, promuovendo una maggiore comunicazione interemisferica fronto-temporale. La comunicazione tra le regioni fronto-temporali è coinvolta nel riconoscimento delle emozioni attraverso la musica e risulta compromessa durante l'elaborazione linguaggio-motoria nei pazienti con PD. Poiché la musica induce interazioni tra le regioni frontali, uditive e motorie, fondamentali per la coordinazione motoria in risposta al ritmo, i valori di connettività alterati osservati nei pazienti durante l'ascolto della musica potrebbe in parte riflettere le difficoltà legate alla compromessa coordinazione motoria. L'utilizzo combinato di analisi spettrale e causalità di Granger ha evidenziato elevati valori di potenza nelle bande alpha e theta dei pazienti PD in condizione di riposo, rispetto ai controlli che potrebbero indicare interazioni ridotte all'interno della rete neurale. La diminuzione di connettività all'elettrodo C4 nei pazienti PD mostra alterate interazioni della corteccia senso-motoria con le altre regioni cerebrali. La diminuzione nello scambio di informazioni con il canale centrale destro non è stata compensata dall'ascolto di musica che ha aumentato solo lievemente i valori di potenza in theta e alpha nei pazienti. Lo studio ha sottolineato che l'effetto della musica sull'EEG può variare a seconda del tipo di brano musicale. L'ascolto di brani diversi ha dimostrato effetti distinti sulla potenza in banda alpha e theta in regioni specifiche del cervello. L'ascolto dei brani di Bach e di Dona hanno potenziato il ritmo alpha, mentre le variazioni di potenza theta sono risultate più significative durante l'ascolto di Mozart e Bach. Gli aumenti di potenza theta più marcati sui controlli rispetto a quelli calcolati nei pazienti sono stati associati all'ascolto di musica, mentre l'aumento più modesto della potenza nella banda alpha è stato attribuito al rallentamento dell'attività EEG associata all'invecchiamento.

Gli studi riportati portano alcune limitazioni e differenze. Calabrò et al. [35] e Naro et al. [36] hanno utilizzato RAS combinato ad allenamento su tapis roulant, mentre Maggioni et al. [34] hanno indagato gli effetti dell'ascolto di brani musicali su pazienti in stato di riposo. Inoltre, tutti gli studi hanno utilizzato un campione ridotto di pazienti.

In conclusione, gli studi [34,35,36] hanno messo in evidenza gli impatti positivi dell'allenamento RAS e dell'ascolto di musica nei pazienti con PD. Queste scoperte suggeriscono che l'uso della musica come terapia potrebbe rappresentare un approccio promettente nella gestione del Morbo di Parkinson, migliorando la qualità della vita e le funzioni motorie dei pazienti. Ulteriori ricerche sono tuttavia necessarie per comprendere appieno i meccanismi sottostanti a questi benefici e per sviluppare approcci terapeutici mirati che possano massimizzare gli effetti positivi dell'allenamento RAS e dell'ascolto di musica nei pazienti.

## 4.4 Alzheimer

L'analisi della letteratura ha evidenziato una mancanza di studi nei quali vengono indagati gli effetti della musica sull'Alzheimer rilevati tramite EEG. I promettenti risultati qui riportati suggeriscono la necessità di ulteriori indagini per approfondire questo fenomeno. Il primo studio condotto da Byrns et al. [37] ha focalizzato la sua attenzione sui pazienti affetti da SCD, una fase iniziale dell'AD. Questi pazienti sono stati sottoposti a un intervento combinato di musica e realtà virtuale, seguito da esercizi di memoria e attenzione. I risultati hanno rilevato un calo della frustrazione durante l'immersione virtuale e un incremento delle emozioni positive dopo l'intervento, i cambiamenti nello stato emotivo provocati dall'attivazione di un particolare network coinvolto nella gratificazione agli stimoli (BRS). Inoltre lo studio suggerisce che sia proprio l'incremento delle emozioni positive a favorire il miglioramento della performance nei compiti di memoria. Infatti l'amigdala, una struttura parte del BRS, svolge un ruolo importante nell'elaborazione emotiva e nella memoria implicita. Nello studio viene ipotizzato che la musica, essendo un potente stimolo emotivo, potrebbe favorire l'attivazione della rete legata all'amigdala e di conseguenza migliorare le funzioni di memoria.

Questi risultati suggeriscono che l'integrazione della musica e della realtà virtuale potrebbe essere un approccio efficace nella gestione dei sintomi iniziali del declino cognitivo in pazienti con SCD. L'aumento delle emozioni positive potrebbe avere un impatto positivo sulla qualità della vita di questi pazienti e potrebbe contribuire a ritardare la progressione verso la fase più grave dell'AD. Inoltre, i miglioramenti nella memoria sono particolarmente significativi e suggeriscono che la musica potrebbe svolgere un ruolo importante nel sostegno delle funzioni cognitive in questi pazienti.

Il secondo studio condotto da Wu et al. [38] ha coinvolto pazienti con AD in diversi stadi, da quello più lieve al più grave. Gli autori hanno esaminato le risposte cerebrali dei pazienti prima, durante e dopo l'ascolto di un brano musicale. Utilizzando l'analisi dell'entropia, hanno identificato significative differenze nelle risposte cerebrali tra le diverse regioni cerebrali e tra i pazienti a seconda del grado di gravità della malattia. Nei pazienti con AD lieve-moderato, sono state osservate alterazioni significative nelle regioni cerebrali parietali e temporali durante e dopo la stimolazione musicale. Questi risultati suggeriscono che la musica può influenzare positivamente le risposte cerebrali nei pazienti con AD, in particolare nelle prime fasi della malattia. L'osservazione di differenze significative tra le regioni cerebrali suggerisce un effetto mirato della musica su specifiche aree del cervello coinvolte nelle funzioni cognitive, come la memoria e l'attenzione. Tuttavia, nei pazienti con AD grave, le variazioni delle risposte cerebrali si sono concentrate principalmente nelle regioni temporali, con una diminuzione degli indici misurati. Questo potrebbe indicare una diminuzione dell'effetto benefico della musica con la progressione della malattia.

In conclusione, entrambi gli studi forniscono prove interessanti sull'efficacia della musica come intervento non farmacologico nella gestione dei sintomi dell'AD. Tuttavia, è importante notare che ulteriori ricerche sono necessarie per comprendere appieno il meccanismo di azione e per confermare questi risultati su un campione più ampio di pazienti. La musica potrebbe rappresentare un'importante risorsa nella terapia e nella gestione dell'AD, contribuendo a migliorare la qualità della vita dei pazienti.

## 4.5 Conclusioni

L'EEG è uno strumento di indagine di importanza fondamentale per descrivere, da un punto di vista funzionale ciò che avviene all'interno del cervello. In particolare il presente elaborato ha utilizzato i risultati EEG per valutare gli effetti della musicoterapia su diverse patologie neurologiche. La musica, un elemento insostituibile nella vita quotidiana e nella cultura, costituisce un'esperienza che arricchisce il nostro benessere emotivo. L'ascolto e la pratica musicale sono per la maggior parte delle persone fonti di piacere, in grado di evocare ricordi ed emozioni. Gli studi revisionati mostrano i numerosi effetti positivi della musica sulle risposte cerebrali in pazienti affetti da epilessia, depressione, Morbo di Parkinson e Alzheimer, nonostante sia evidente la necessità di indagare ulteriormente questo fenomeno per ottenere risultati affidabili e generalizzati. Questi esiti potrebbero essere determinanti nello sviluppo di terapie non invasive e non farmacologiche mirate al miglioramento del benessere dei pazienti.



# BIBLIOGRAFIA

- [1] Pauwels, E. K.J, Volterrani, D., Mariani G., Kostkiewics, M., Mozart, *Music and Medicine, Medical Principles and Practice*, (2014), 403-412, 23(5)
- [2] Lippi, D., Roberti di Sarsina P., D’Elios, P. J., *Music and medicine, Journal of Multidisciplinary Healthcare*, (2010), 137-141, 3
- [3] Rasano, C., *Musicoterapia teorica e pratica, Giunti Barbèra, Firenze, 1977*
- [4] Manarolo, G., *Manuale di musicoterapia, Carrocci Faber, Roma, 2019*
- [5] Talmage, A., Ludlam, S., Leao, S. H., Fogg-Rogers, L., & Purdy, S. C. (2013). *Leading the CeleBRation choir: The Choral Singing Therapy protocol and the role of the music therapist in a social singing group for adults with neurological conditions. New Zealand Journal of Music Therapy*, (11), 7–50
- [6] Ahessy, B. (2016). *The Use of a Music Therapy Choir to Reduce Depression and Improve Quality of Life in Older Adults – A Randomized Control Trial. Music and Medicine*, 8(1), 17–28.
- [7] Stagemann, T., Smidth, H., U., Fitzhum, E., Timmermann T., *Music Therapy Training Programmes In Europe: Theme and Variations, 2019*
- [8] Silverthorn, D., U., *Fisiologia umana: un approccio integrato, Pearson Italia – Milano, Torino, VIII edizione febbraio 2020*
- [9] Jafari, Z., E. Kolb, B., Mohajerani, M., H. *Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer’s disease, Progress in Neurobiology* 194 (2020) 1018
- [10] Guido Avanzolini, Elisa Magosso, *Strumentazione Biomedica: progetto e impiego dei sistemi di misura, Patron, Bologna, 2015*
- [11] Beniczky, S., Schomer, S., L., *Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications, Epileptic Disord* 2020; 22 (6): 697-715
- [12] Branca F.P., *Fondamenti di Ingegneria Clinica, Springer, 2005*
- [13] *Software qEEG Neuroguide, scheda tecnica. (2023). <https://www.geasoluzioni.it/prodotti-geasoluzioni/335-software-qeeg-neuroguide.html>*

- [14] Sanei, S., Chambers, J., Wile, J., *EEG signal processing and machine learning*, (2021)
- [15] Jaseja, H., *Definition of epilepsy: Significance of its revision on clinical neurophysiological basis to improve prognosis and quality of life of patients with epilepsy*, Volume 72, Issue 6, June 2009, Pages 756-757
- [16] Rafiee, M., Istasy, M., Valiante, T., A., *Music in epilepsy: Predicting the effects of the unpredictable*, *Epilepsy & Behavior* 122 (2021) 108164
- [17] Lin, L., Ouyang, C., Chiang, C., Wub, H., Yang, R., *Early evaluation of the therapeutic effectiveness in children with epilepsy by quantitative EEG: A model of Mozart K.448 listening —a preliminary study*, *Epilepsy Research*, (2014), 1417-1426, 108(8)
- [18] Stafstrom, C., E., Carmant, L., *Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists*, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, (2015), 1-19, 7(5)
- [19] Fouad, A., Azizollahi, H., Douget, J. E. L., Lejeune, F., Valderrama, M., Mayor, L., Navarro, V., & Van Quyen, M. L. *Interictal epileptiform discharges show distinct spatiotemporal and morphological patterns across wake and sleep*. *Brain Communications*, (2022), 4(5)
- [20] Avoli, M., *Do Interictal Discharges Promote or Control Seizures? Experimental Evidence from an In Vitro Model of Epileptiform Discharge*. *Epilepsia*, (2001), 42, 2–4
- [21] Quon, R., J., Casey, M., A., Camp, E., J., Meisenhelter, S., Steimel, S., A., Song, Y., Testorf, M., E., Leslie, G., A., Bujarski, K., A., Ettinger, A., B., Jobst, B., C., *Musical components important for the Mozart K448 effect in epilepsy*, *Scientific Reports*, (2021), 11(1)
- [22] Grylls, E., Kinsky, M., Baggott, A., Wabnitz, C., McLellan, A., *Study of the Mozart effect in children with epileptic electroencephalograms*, *Seizure* 59, (2018), 77–81
- [23] Paprad, T., Veeravigrom, M., Desudchit, T., *Effect of Mozart K.448 on interictal epileptiform discharges in children with epilepsy: A randomized controlled pilot study*, *Epilepsy and Behavior*, (2021), 114
- [24] Turner, R., P., *The acute effect of music on interictal epileptiform discharges*, *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 662–668
- [25] Hughes, J., R., Fino, J., J., Melyn, M., A., *Is There a Chronic Change of the “Mozart Effect” on Epileptiform Activity? A Case Study*, *Clinical Encephalography*, Vol(30), N.2, 1999

- [26] Lin, L., Lee, W., Wu, H., Tsai, C., Wei, R., Mok, H., Weng, C., Lee, M., Yang, R., *The long-term effect of listening to Mozart K.448 decreases epileptiform discharges in children with epilepsy, Epilepsy & Behavior* 21 (2011) 420–424
- [27] Qiu, P., Dai, J., Wang, T., Li, H., Ma, C., Xi, X., *Altered Functional Connectivity and Complexity in Major Depressive Disorder after Musical Stimulation, Brain Sciences*, (2022), 12(12)
- [28] Ding, Q., *Evaluation of the Efficacy of Artificial Neural Network-Based Music Therapy for Depression, Computational Intelligence and Neuroscience*, (2022), 2022
- [29] Liu, W., Zhang, C., Wang, X., Xu, J., Chang, Y., Ristaniemi, T., Cong, F., *Functional connectivity of major depression disorder using ongoing EEG during music perception, Clinical Neurophysiology*, (2020), 2413-2422, 131(10)
- [30] Mosabbir, A., A., Janzen, T., B., Al Shirawi, M., Rotzinger, S., Kennedy, S., H., Farzan, F., Meltzer, J., Bartel, L., *Investigating the Effects of Auditory and Vibrotactile Rhythmic Sensory Stimulation on Depression: An EEG Pilot Study, Cureus*, (2022)
- [31] Fachner, J., Gold, C., Erkkila, J., *Music Therapy Modulates Fronto-Temporal Activity in Rest-EEG in Depressed Clients, Brain Topography*, (2013), 338-354, 26(2)
- [32] Wang, X., Liu, W., Wang, X., Mu, Z., Xu, J., Chang, Y., Zhang, Q., Wu, J., Cong, F., *Shared and Unshared Feature Extraction in Major Depression During Music Listening Using Constrained Tensor Factorization, Frontiers in Human Neuroscience*, (2021), 15
- [33] Naro, A., Pignolo, L., Bruschetta, D., Calabrò, R., S., *Data on a novel approach examining the role of the cerebellum in gait performance improvement in patients with Parkinson disease receiving neurologic music therapy, Data in Brief* 47 (2023) 109013
- [34] Maggioni, E., Arienti, F., Minella, S., Mameli, F., Borellini, L., Nigro, M., Cogiamanian, F., Bianchi, A., M., Cerutti, S., Barbieri, S., Brambilla, P., Ardolino, G., *Effective Connectivity During Rest and Music Listening: An EEG Study on Parkinson's Disease, Frontiers in Aging Neuroscience*, (2021), 13
- [35] Calabrò, R., C., Naro, A., Filoni, S., Pullia, M., Billeri, L., Tomasello, P., Portaro, S., Di Lorenzo, G., Tomaino, C., Bramanti, P., *Walking to your right music: a randomized controlled trial on the novel use of treadmill plus music in Parkinson's disease, Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* (2019) 16-68

[36] Naro, A., Pignolo, L., Bruschetta, D., Calabrò, R., S., *What about the role of the cerebellum in music-associated functional recovery? A secondary EEG analysis of a randomized clinical trial in patients with Parkinson disease, Parkinsonism and Related Disorders* 96 (2022) 57–64

[37] Byrns, A., Abdessalem, H., B., Cuesta, M., Bruneau, M., Belleville, S., Frasson, C., *EEG Analysis of the Contribution of Music Therapy and Virtual Reality to the Improvement of Cognition in Alzheimer's Disease, J. Biomedical Science and Engineering, Vol. 13, (No. 8)*

[38] Wu, T., Sun, F., Guo, Y., Zhai, M., Yu, S., Chu, J., Yu, C., Yang, Y., *Spatio-Temporal Dynamics of Entropy in EEGs during Music Stimulation of Alzheimer's Disease Patients with Different Degrees of Dementia, Entropy, 24(8), 2022*

[39] *The Cerebrum. (2023). <https://teachmeanatomy.info/neuroanatomy/structures/cerebrum/>*