



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione

Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

TESI DI LAUREA

Metodi per lo studio dell'EEG e applicazioni per la stima della Sinestesia

Relatore:

Professor Veronese Mattia

Laureando:

Monego Pietro

Matricola n. 2010205

pietro.monego@studenti.unipd.it

Data di Laurea:

28/09/2023

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

SOMMARIO

Il seguente elaborato si prefigge di presentare nel suo complesso il segnale elettroencefalografico (EEG) che ci permette di indagare la funzionalità dell'attività elettrica celebrale attraverso la registrazione di questo specifico segnale. Una volta esposte le caratteristiche base del segnale e della sua corrispettiva rappresentazione grafica in frequenza, si passerà ad indagare il fenomeno della sinestesia, una condizione neurologica insolita e particolare che in risposta ad una stimolazione sensoriale o cognitiva dà vita ad una esperienza, automatica ed involontaria, di un secondo percorso sensoriale, provocando così nel soggetto sinestetico una sovrapposizione multisensoriale. La tesi, quindi, discuterà come grazie all'EEG è possibile risalire meglio ai processi neurali dell'integrazione multisensoriale, di cui qualunque essere umano può avere esperienza nella propria quotidianità.

Nel primo capitolo verrà fatta un'introduzione generale sull'attività elettrica celebrale per poi approfondire il segnale elettroencefalografico. Sarà spiegata l'origine fisiologica di questo tipo di segnale e le sue caratteristiche.

Il secondo capitolo è dedicato invece all'approfondimento del sistema di misurazione per l'EEG. Tale strumentazione ha la funzione di prelevare il debole segnale elettrico sullo scalpo, di aumentarne l'ampiezza, di elaborarlo e, infine, di registrarlo o visualizzarlo.

Il terzo capitolo affronta il fenomeno della sinestesia nel suo complesso. Partendo dalla sua più classica definizione si vedrà poi come si manifesta, e quali sono le diverse tipologie di sinestesia finora osservate. In particolare, l'attenzione ricadrà su tre forme più comuni: la sinestesia grafema-colore, la sinestesia audio-visiva e la sinestesia mirror-touch (MTS).

Nel quarto e ultimo capitolo verrà esposto come l'EEG riesca a permettere di studiare le attivazioni neurofisiologiche nelle esperienze sinestetiche.

ABSTRACT

The following paper aims to present the electroencephalographic signal (EEG) that allows us to investigate the functionality of the cerebral electrical activity by recording this specific signal. Once the basic characteristics of the signal and its corresponding graphic representation in frequency have been exposed, the phenomenon of synesthesia will be investigated, an unusual and particular neurological condition that in response to a sensory or cognitive stimulation gives life to an automatic and involuntary experience of a second sensory path, thus causing a multisensory overlap in the synaesthetic subject. The thesis, then, will discuss how thanks to the EEG it is possible to better trace the neural processes of multisensory integration, of which any human being can have experience in their daily lives.

In the first chapter will be made a general introduction on the electrical activity of the brain and then deepen the electroencephalographic signal. The physiological origin of this type of signal and its characteristics will be explained.

The second chapter is devoted to the deepening of the measurement system for the EEG. Such instrumentation has the function of taking the weak electrical signal on the scalp, to increase its amplitude, to process it and, finally, to record or display it.

The third chapter deals with the phenomenon of synesthesia as a whole. Starting from its more classic definition you will see then how it manifests, and what are the different types of synesthesia so far observed. In particular, the focus will fall on three more common forms: grapheme-color synesthesia, audio-visual synesthesia and mirror-touch synesthesia (MTS).

In the fourth and last chapter will be explained how the EEG is able to study neurophysiological activations in synesthetic experiences.

INDICE

SOMMARIO	3
ABSTRACT	4
INDICE	5
CAPITOLO 1	8
Il segnale elettroencefalografico.....	8
1.1 Anatomia e funzioni dell'encefalo umano.....	9
1.1.1 Funzioni della corteccia celebrale.....	11
1.2 Il segnale EEG.....	12
1.2.1 Dipoli corticali e potenziali postsinaptici.....	13
1.3 Le componenti del segnale EEG.....	15
CAPITOLO 2	17
Acquisizione e strumentazione del segnale EEG.....	17
2.1 Unità di Acquisizione.....	17
2.1.1 Posizionamento degli elettrodi: sistema 10-20.....	19
2.1.2 JackBox e Selettore di Montaggio.....	20
2.2 Unità di elaborazione del segnale.....	21
2.2.1 Fase di Amplificazione Differenziale.....	21
2.2.2 Fase di Filtraggio Analogico.....	22
2.2.3 Fase di Conversione Analogico-Digitale (A/D).....	23
2.2.4 Filtro digitale.....	24
2.3 Unità di Visualizzazione e Memorizzazione.....	26
CAPITOLO 3	27
Sinestesia una Contaminazione Multisensoriale.....	27
3.1 Forme di sinestesia.....	28
3.1.1 Sinestesia grafema-colore.....	28
3.1.2 Sinestesia audio-visiva.....	30
3.1.3 Sinestesia mirror-touch.....	30
3.2 Modelli neuronali di sinestesia.....	31
3.2.1 Modello di attivazione incrociata.....	31
3.2.2 Modello di disinibizione delle connessioni a feedback.....	32
3.2.3 Modello dell'elaborazione rientrante.....	33
CAPITOLO 4	34
Sinestesia ed EEG.....	34

4.1 Potenziali Evocati Evento-Correlati (ERP)	34
4.2 Studi con EEG	36
4.2.1 Beeli, Esslen & Jancke, 2008	36
4.2.2 Jancke, Rogenmoser, Elmer 2012	37
4.2.3 Brauchli, Elmer, Rogenmoser, Burkhard, Jancke 2017	37
CONCLUSIONI	39
BIBLIOGRAFIA	41

CAPITOLO 1

Il segnale elettroencefalografico

Quasi ormai cent'anni fa nel 1924, Hans Berger, neurologo e psichiatra tedesco, grazie ai precedenti studi svolti dai colleghi Richard Caton e Adolf Beck, fu il primo a registrare l'attività elettrica cerebrale dal cranio di soggetti umani e a coniare il termine di elettroencefalografia (EEG). Sempre Berger cinque anni più avanti, nel 1929, rende pubblico il suo lavoro dove descrive anche la presenza di oscillazioni ritmiche o ripetitive nei tracciati EEG dai lui misurati. Ne individuò di due diversi tipi, una con un'ampiezza più elevata ma con frequenza minore (8-12 Hz) tipiche della veglia ad occhi chiusi e degli istanti precedenti all'addormentamento, dette onde Alpha (α) ed un'altra tipologia ad ampiezza più ridotta ma con una frequenza più alta (14-30 Hz) dette onde Beta (β), registrate in soggetti nel corso di una intensa attività mentale (ad esempio calcoli matematici). Successivamente vennero individuate altri tipi di ritmi dell'attività elettrica cerebrale a frequenze differenti dette onde Gamma (γ), onde Theta (θ) e onde Delta (δ).

Negli anni Trenta, Albert Grass, sviluppò il primo EEG a tre canali (con tre elettrodi posizionati sullo scalpo), basato su uno dei primi amplificatori elettronici e su un galvanometro a penna. Nei decenni successivi l'elettroencefalografia venne sempre più perfezionata fino a diventare la metodica d'eccellenza per la valutazione dello stato funzionale del cervello, usato principalmente in ambito clinico per accertare la morte cerebrale o per la diagnostica di patologie, trova anche un ampio utilizzo in ambito psicologico e neuroscientifico, per valutare come il nostro cervello risponde a stimoli ambientali e non e quali sono le aree del cervello che si attivano maggiormente quando svolgiamo un determinato processo cognitivo, possiamo anche vedere come queste aree si modulano in base all'intensità della stimolazione a cui in soggetto viene sottoposto.

1.1 Anatomia e funzioni dell'encefalo umano

L'encefalo umano pesa circa 1400 grammi contiene approssimativamente 100 miliardi di neuroni ed è la sede dei centri di sensibilità olfattiva, visiva, acustica, statica, ma anche dei centri associativi, integrativi, e dei centri superiori della corteccia cerebrale. Oltre ai neuroni il tessuto nervoso è composto principalmente da un particolare insieme di cellule che svolgono funzioni nutritive, di sostegno e di protezione per i neuroni, dette cellule gliali.

Anatomicamente l'encefalo è composto da tronco encefalico, cervelletto e prosencefalo (a sua volta diviso in telencefalo e diencefalo). A loro volta ogni sua parte e comprende altre distinzioni.

Partendo dal basso troviamo il tronco encefalico che comprende il bulbo, il ponte ed il mesencefalo.

Il bulbo, detto anche midollo allungato, è quella zona che fa da separatore tra il midollo spinale e l'encefalo vero e proprio. La sua sostanza bianca comprende fasci somatosensoriali ascendenti che portano informazioni sensoriali all'encefalo, e fasci discendenti corticospinali che trasportano informazioni dalla corteccia celebrale al midollo. Mentre la sostanza grigia del bulbo include nuclei che controllano le funzioni vegetative.

La porzione di mezzo tra bulbo e mesencefalo è chiamata ponte di Varolio, più semplicemente ponte, ed ha come funzioni principali quelle di smistamento e transito delle informazioni scambiate tra cervello e cervelletto. Il ponte coordina anche i movimenti della respirazione insieme a centri localizzati sul bulbo [1].

L'ultima regione del tronco encefalico, più a ridosso del diencefalo, è il mesencefalo [mesos, medio]. La sua principale funzione è quella di controllare i movimenti oculari e di trasferire segnali per i riflessi uditivi e visivi.

Il cervelletto, che significa letteralmente 'piccolo cervello', è la seconda struttura per dimensioni dell'encefalo. È localizzato leggermente sopra la nuca all'interno del cranio e contiene la maggioranza dei neuroni presenti nel sistema nervoso centrale (SNC). La sua funzione principale è quella di elaborare le informazioni sensoriali e coordinare l'esecuzione del movimento.

Come riportato precedentemente, il prosencefalo è suddiviso in diencefalo e telencefalo, quest'ultima è la porzione più voluminosa dell'intero encefalo [1-3-5].

Il diencefalo si trova tra il tronco encefalico ed il telencefalo ed è caratterizzato da due parti principali, il talamo e l'ipotalamo, oltre a contenere due ghiandole endocrine, l'ipofisi (ghiandola pituitaria) e l'epifisi (ghiandola pineale). Il talamo, che costituisce la maggior parte del volume del diencefalo, è formato da tanti piccoli nuclei e riceve fibre sensoriali dal tratto ottico, dalle vie uditive e dal midollo spinale. Funge così da 'stazione di smistamento' per le informazioni sensoriali in viaggio verso il telencefalo.

Poco più sotto del talamo si trova l'ipotalamo che occupa meno del 1% dell'intero volume dell'encefalo. Svolge una duplice funzione: una funzione di controllo del sistema nervoso autonomo, attraverso il quale modifica il ritmo sonno-veglia, il bilancio idrosalino, il mantenimento della temperatura corporea, l'appetito e l'espressione degli stati emotivi, e una funzione del sistema endocrino.

Il telencefalo è la componente principale dell'encefalo, ed occupa la maggior parte della cavità cranica. Tramite il corpo coloso, una struttura composta di assoni che passato da un lato all'altro dell'encefalo, viene permessa la comunicazione e la cooperazione tra i due emisferi che compongono il telencefalo. Ogni emisfero celebrale e a sua volta suddiviso in quattro lobi, definiti in base all'osso cranico sotto il quale sono situati: frontale, parietale, occipitale e temporale. La superficie del cervello umano è caratterizzata dalla presenza di solchi che separano le circonvoluzioni o giri [5].

La corteccia celebrale è la parte più esterna del telencefalo ed ha uno spessore di soli pochi millimetri. Importante da sapere è la divisione morfologica in strati che viene fatta della corteccia (Figura 1.1), in quanto questa porzione di cervello svolge un ruolo primario dal punto di vista bioelettrico, dal punto più superficiale al più profondo sono:

- I. Strato molecolare;
- II. Strato granulare esterno;
- III. Strato piramidale;
- IV. Strato granulare interno;
- V. Strato ganglionare;
- VI. Strato multiforme.

A formare questi strati si possono distinguere due diversi tipi principali di cellule neuronali corticali. Principalmente si riconoscono i neuroni piramidali, circa il 75 % dei neuroni corticali, con un *soma* [corpo] di forma triangolare con la base rivolta verso il basso e l'apice diretto

verso la superficie della corteccia. Le restanti cellule vengono semplicemente classificate come non piramidali e costituiscono un gruppo eterogeneo di cellule dal soma ridotto ma con dei dendriti che si ramificano in tutte le direzioni nelle immediate vicinanze [5].

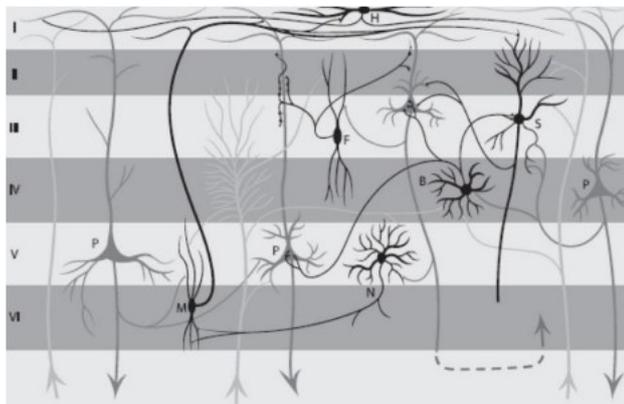


Figura 1.1: cellule piramidali negli strati corticali [2]

Per lo studio del segnale EEG risultano di maggior interesse l'attività sincronizzata dei neuroni piramidali. [5]

1.1.1 Funzioni della corteccia cerebrale

In una visione molto semplificata, il sistema nervoso centrale può essere paragonato ad un processore di informazioni. In poche parole, l'encefalo riceve informazioni afferenti (input) dagli ambienti interni ed esterni, integra ed elabora l'informazione e dà origine ad una risposta (output) solo in caso appropriato. In questa visione la corteccia cerebrale risulta essere un centro decisionale per le risposte motorie e ricopre un ruolo fondamentale per l'integrazione delle informazioni sensoriali [1-5].

Dal punto di vista funzionale la corteccia può essere divisa in tre grandi aree specializzate: aree sensoriali, che ricevono informazioni sensoriali e le rielaborano in sensazioni più complesse (percezioni); aree motorie, che regolano il movimento dei muscoli scheletrici; aree di associazione (o cortecce associative), che integrano informazioni da regioni sensoriali e motorie diverse e guidano il movimento volontario. I flussi di informazione seguono percorsi che di solito interessano più di una di queste aree [5].

La corteccia cerebrale è poi divisa in quattro lobi principali a seconda dell'osso cranico sotto il quale sono situati. I lobi frontali, che sono i più grandi tra le quattro diverse categorie di lobi, sono associati alla flessibilità mentale, ai processi di apprendimento ed al controllo del movimento. In particolare, l'area 4 di Brodmann detta anche corteccia motoria primaria, posizionata nella zona posteriore dei lobi frontali controlla il movimento dei vari distretti corporei. Nella regione più esterna del lobo frontale, davanti alla corteccia motoria primaria, si trova la corteccia premotoria, impiegata nell'organizzazione e controllo dei movimenti dei muscoli prossimali e del tronco. Il resto dei lobi frontali prende il nome di aree associative frontali, ed ha la funzione di riunire ed elaborare informazioni. Alcune aree associative, come l'area di Broca, sono coinvolte nell'elaborazione del linguaggio. La porzione anteriore del lobo frontale è detta corteccia prefrontale ed è implicata nel controllo di comportamenti complessi, nell'espressione della personalità e dei pensieri. [1-3-4]

I lobi parietali, situati sopra ai lobi occipitali, raccolgono le afferenze somatosensoriali di tutti i distretti corporei. La percezione tattile, di temperatura e di pressione sono rappresentate nella corteccia somatosensoriale primaria situata nei lobi parietali.

I lobi temporali sono localizzati al di sotto dei lobi frontale e parietale. Sulla faccia laterale del lobo temporale è collocata l'area uditiva primaria, in cui vengono registrati i suoni in arrivo dalla via acustica centrale. Sul lobo temporale sinistro si trova un'area associativa, detta area di Wernicke, che è deputata alla comprensione del linguaggio.

I lobi occipitali si trovano nella parte posteriore del cervello, e si estendono su tutte e tre le facce dell'emisfero (laterale, mediale e inferiore). Le aree della corteccia che si trovano nella faccia mediale sono coinvolte nella ricezione ed elaborazione delle informazioni visive [3].

1.2 Il segnale EEG

L'elettroencefalogramma è determinato principalmente dalla continua attività elettrica spontanea del cervello. Comunemente viene misurata sullo scalpo ma in casi sperimentali può succedere che la misurazione venga fatta in modo più invasivo direttamente sulla corteccia cerebrale, nel secondo caso sarebbe più corretto parlare di elettrocorticogramma. L'ampiezza massima dei potenziali EEG oscilla dai 10 μV ai 100 μV nel caso di misura sullo scalpo, mentre si ottengono ampiezze più alte, intorno ai 300 μV o superiori, se può essere possibile la registrazione sulla corteccia cerebrale (metodo invasivo). La banda del segnale utile, invece, si

estende da 1 Hz fino ai 50 Hz anche se la maggior parte del contenuto informativo si estende non oltre i 30 Hz [2].

Come precedentemente detto, sebbene il segnale EEG venga registrato sullo scalpo, in realtà è noto che sia prodotto dalle cellule piramidali presenti negli strati superiori della corteccia, dipende quindi dalla somma dei potenziali sinaptici nel soma e nei dendriti dei neuroni piramidali. Risulta facile la misurazione di questi segnali in superficie essendo generati simultaneamente da migliaia di neuroni attivati nella stessa regione cerebrale. L'attivazione sincrona dei neuroni induce un flusso di corrente, nelle immediate vicinanze, estremamente piccolo ma che grazie ad un fenomeno noto come *volume di conduzione*¹ riesce a propagarsi per tutto il cervello ed è così sufficientemente intenso da essere registrato tramite elettrodi posti sul cuoio capelluto. Il volume di conduzione è anche dovuto al fatto che l'intero corpo umano, inclusa la testa, è costituito da una buona percentuale d'acqua (oltre l'80%), rendendolo così un ottimo conduttore di potenziali elettrici. Per certi versi questo risulta essere però un problema in fase di registrazione, in quanto altri segnali elettrici non specifici dell'attività encefalica come, il movimento oculare, l'attività muscolare volontaria e cardiaca, risentono di questo effetto e riescono a diffondersi attraverso la testa. Quindi inevitabilmente, durante la registrazione di un segnale EEG, verranno inclusi altri segnali che sarà necessario andare a filtrare e cancellare per poi amplificare le porzioni di segnale d'interesse. Generalmente si assume che il 50% del segnale registrato da un singolo elettrodo nasce nel tessuto cerebrale immediatamente al di sotto di quel sensore, mentre la restante porzione del segnale proviene da altre posizioni, in primo luogo da siti adiacenti [31].

1.2.1 Dipoli corticali e potenziali postsinaptici

Un neurone può ricevere due diversi tipi di input da un'altra cellula neuronale (Figura 1.2): quelli che producono *potenziali postsinaptici eccitatori* (EPSP) e quelli che inducono *potenziali postsinaptici inibitori* (IPSP). I primi portano ad una depolarizzazione della membrana postsinaptica del neurone in modo tale da aumentare la probabilità che venga generato un *potenziale d'azione*², il secondo tipo di input neuronale invece produce l'effetto opposto, un'iperpolarizzazione della membrana, con lo scopo di ridurre al minimo la possibilità di

¹ Il termine volume di conduzione si utilizza per riferirsi agli effetti dati da potenziali elettrici registrati a distanza dalla loro sorgente. In altre parole, gli elettrodi di misurazione non sono in contatto diretto con la sorgente.

² Il *potenziale d'azione* (PdA) è il fenomeno d'eccellenza che caratterizza l'attività neuronale. Corrisponde ad un rapido cambiamento di carica tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare, dalla durata di 1 ms o meno.

raggiungere il valore di soglia per generare un potenziale d'azione. Un neurone, però, riceve sia terminazioni eccitatorie che inibitorie, così a determinare l'effetto finale sarà la somma temporale e spaziale di tutti i EPSP e IPSP [4-5].

Nel momento in cui un EPSP raggiunge un neurone, quest'ultimo equivarrà ad un dipolo con rispettivi polo positivo a livello del corpo cellulare e polo negativo a livello dell'albero dendritico. Se invece a raggiungerlo è un IPSP l'effetto di polarità sarà l'esatto inverso. Questi cambi repentini di polarizzazione generano delle correnti ioniche extracellulari che inducendo a spostamenti di cariche ioniche portano alla formazione di potenziali extracellulari detti *Local Field Potentials* (LFPs), che sono l'essenza del segnale EEG misurato sul cuoio capelluto. Questi potenziali pur essendo di debole intensità rispetto ai potenziali d'azione (per i LFPs sull'ordine dei μV contro i mV dei potenziali d'azione), hanno una durata ben maggiore, intorno ai 20 ms, e presuppongono un flusso di correnti più ampio che interessa superfici ben più estese.

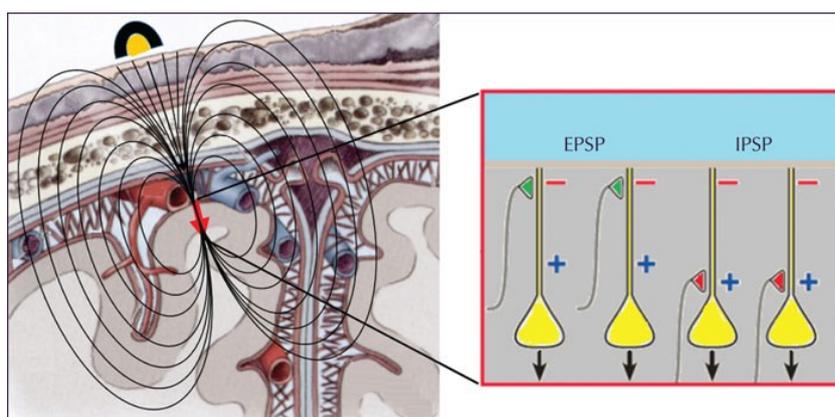


Figura 1.2: Gli ellissoidi neri simboleggiano la conduzione volumetrica delle correnti di ritorno nel tessuto tra il generatore (freccia rossa) e l'elettrodo EEG di registrazione sul cuoio capelluto. Il riquadro a destra è una rappresentazione schematica dei potenziali del campo locale nel generatore corticale. [9]

A contribuire fortemente alla genesi del segnale EEG c'è l'ordinata distribuzione della maggioranza dei neuroni piramidali nella corteccia celebrale. Posti parallelamente l'uno all'altro permettono la generazione di dipoli perpendicolari alla superficie corticale, in modo tale che, se il sensore si trova direttamente sopra il sito attivo, la risposta che verrà registrata sarà maggiore. Tuttavia, una quantità considerevole di queste cellule neuronali, risiedendo nei 'solchi', producono dipoli orientati in modo diverso. Infatti, il segnale registrato da un sensore posta sopra un dipolo orientato orizzontalmente, sarà nullo, perché l'elettrodo vedrà il polo

positivo e negativo del dipolo allo stesso modo. Questo fenomeno, noto con il nome di *lateralizzazione paradossale*, fa sì che i potenziali generati su uno dei due emisferi, possano produrre il maggiore potenziale sull'altro emisfero [1-2-3].

Matematicamente è possibile descrivere la conduzione del potenziale elettrico dalle cellule piramidali fino alla superficie del cervello grazie ad un'equazione ricavata dall'elettrostatica nota come *equazione di Poisson* [7]:

$$\nabla^2 \phi = -\frac{\rho}{\varepsilon}$$

Ricavata dalle Equazioni di Maxwell per il campo elettrostatico, questa legge pone la distribuzione superficiale di potenziale in relazione di proporzionalità diretta con la densità di carica sottostante e di proporzionalità inversa con la costante dielettrica del tessuto celebrale nel caso in questione. La soluzione di quest'equazione differenziale ci fornisce informazioni sul campo elettrico generato dall'attività neuronale e può essere utilizzata per studiare la propagazione di segnali elettrici nel cervello proprio come l'EEG. (tuttavia, lo studio della propagazione del potenziale elettrico nel cervello richiede modelli più complessi. L'equazione di Poisson risulta essere un'approssimazione semplificata per studiare il comportamento generale del potenziale elettrico nel cervello). [7]

1.3 Le componenti del segnale EEG

L'EEG è una forma d'onda complessa che presenta delle oscillazioni caratterizzate da ampiezze e frequenza diverse. È di particolare interesse la loro distinzione in quanto utilizzando dei filtri ci è possibile isolare una banda di frequenze anche in presenza di altre.

I tracciati EEG sono contraddistinti da fluttuazioni di potenziale spontanee. Si nota come questi tracciati presentino ampiezza più alta se registrati nelle fasi di sonno profondo, questo perché un gran numero di neuroni corticali, non essendo impegnati in attività di elaborazione di informazioni come avviene nello stato di allerta, vengono attivati da uno stesso input comune che permette così la generazione di una risposta sincrona. Le frequenze invece delle oscillazioni nell'EEG è, invece, in funzione delle proprietà pacemaker dei neuroni del talamo e a meccanismi di feedback che avvengono nel circuito neuronale [2].

Le oscillazioni o ritmi EEG principali sono stati identificati negli anni attraverso la ricerca e l'esperienza clinica. Ciò che le distingue di più, piuttosto che l'uso delle frequenze, è il loro significato fisiologico e l'aspetto visivo, per questo è importante non indentificare

arbitrariamente un qualsiasi ritmo EEG basandosi esclusivamente sulla sua frequenza apparente, c'è anche da tenere in considerazione altri fattori come la posizione e il comportamento della componente di segnale in esame, così come lo stato del paziente.

I ritmi tipici dell'EEG in un individuo adulto, riportati nella Figura 1.3, sono [32]:

- Le Onde Delta (δ) sono le più lente ed hanno oscillazioni a frequenze fino a 4 Hz e tipicamente non sono presenti in condizioni fisiologiche e quindi sono associate a stati patologici.
- Le Onde Theta (θ) presentano invece oscillazione nella banda 5 – 7 Hz ed è presente durante le fasi del sonno profondo;
- Le Onde Alpha (α) caratterizzate da oscillazioni nella banda 8 – 12 Hz, hanno un'ampiezza media di 30 μ V ed è tipicamente associato a fasi di rilassamento mentale, viene infatti registrata tipicamente in soggetti svegli ad occhi chiusi;
- Le Onde Beta (β) sono onde a frequenze più alte, con oscillazioni nella banda 13 – 30 Hz. Presentano un'ampiezza più bassa (1-20 μ V) rispetto alle onde Alpha e corrisponde a fasi di concentrazione e attenzione;
- Le Onde Gamma (γ) aventi frequenze superiori ai 30 Hz, sono le più veloci e sono legate a stati di elaborazione attiva delle informazioni da parte della corteccia.

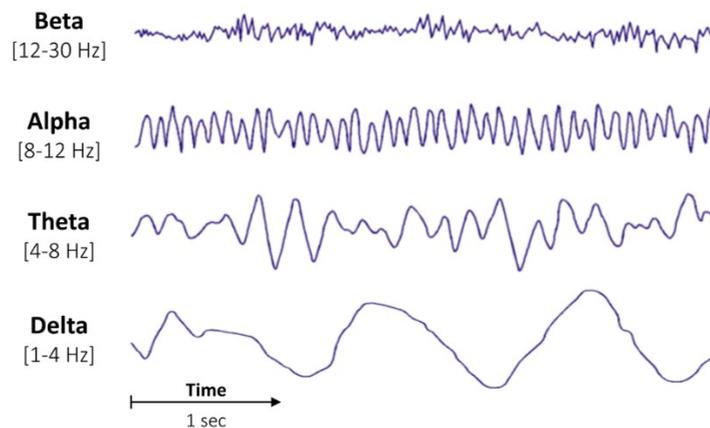


Figura 1.3: i diversi ritmi cerebrali [32]

CAPITOLO 2

Acquisizione e strumentazione del segnale EEG

Il sistema di misurazione dell'attività elettrica dell'encefalo prevede: un'unità di acquisizione dei segnali tramite elettrodi posti sullo scalpo, un'unità di elaborazione dei segnali composta da una fase di amplificazione differenziale, una fase di filtraggio analogico, una conversione analogico-digitale (A/D) ed un successivo filtraggio digitale, e in fine un'unità di visualizzazione e memorizzazione dei dati (Figura 2.1). Per poter operare correttamente questo sistema ha dei requisiti specifici da dover soddisfare che verranno affrontati nel corso di questo capitolo [8].

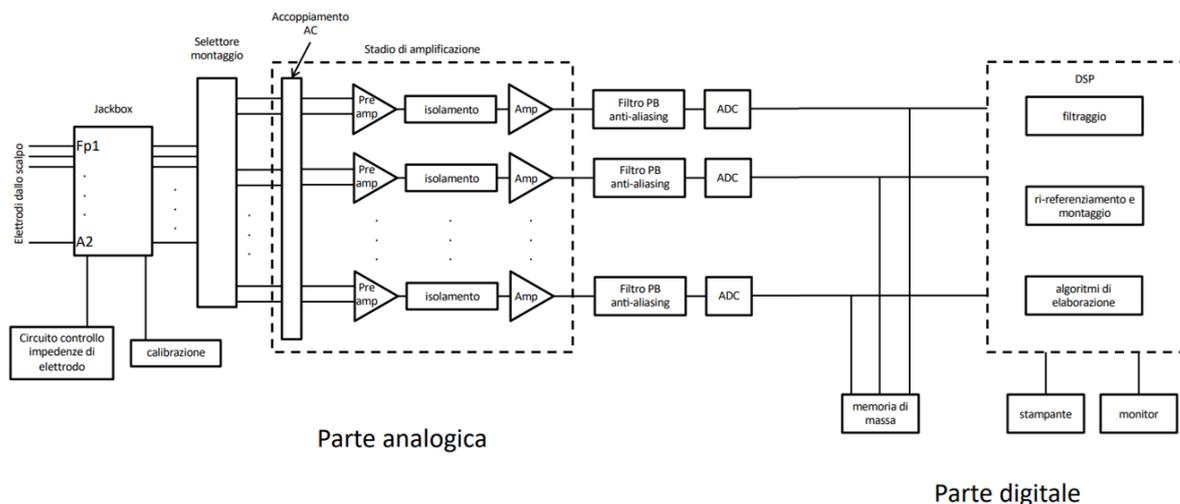


Figura 2.1: schema circuitale, composto da una parte analogica e una digitale e diviso nei vari blocchi funzionali

2.1 Unità di Acquisizione

Per poter acquisire l'attività elettrica celebrale, vengono convenzionalmente usati degli elettrodi appositi posti sulla testa. La prima difficoltà a cui si va incontro è data dalla pessima conduttività che hanno gli strati più esterni dello scalpo. Per questo motivo c'è bisogno di preparare la cute

prima di applicare gli elettrodi. Il procedimento è relativamente semplice e prevede una prima fase di pulizia della zona tramite un'apposita pasta abrasiva, seguita poi dall'applicazione dell'elettrodo con l'ausilio di uno specifico gel o soluzione elettrolitica con lo scopo di aumentare la conduzione del segnale e mantenere saldamente uniti elettrodo e pelle.

Idealmente un elettrodo è rappresentabile da un circuito equivalente a un cavo conduttore che permetta quindi il passaggio libero di tutte le correnti provenienti dall'encefalo, senza alcuna limitazione in frequenza. Nella realtà il circuito equivalente dipende da vari fattori, come il materiale di costruzione dell'elettrodo, la densità di corrente che passa attraverso la giunzione e l'elettrolita, risultando essere, così, molto più complesso.

Il cloruro di Argento (AgCl) viene scelto come materiale per i sensori ideali, essendo non polarizzabile e capace di scambiare continuamente ioni anche alle basse frequenze (0.01 Hz o inferiori), infatti possiede una costante di tempo infinita che gli permette di acquisire potenziali più lenti senza registrare distorsioni [6-8].

I fenomeni all'interfaccia elettrodo-elettrolita vengono descritti da una relazione tensione-corrente che li pone indipendenti dalla densità di corrente, sempre che rimanga al di sotto di un valore di soglia ($0,5 \text{ mA/cm}^2$, per elettrodi in acciaio inossidabile) ma in funzione della frequenza. Tale relazione viene descritta tramite un'impedenza di elettrodo del tipo:

$$Z(j\omega) = A \frac{1 + j\omega\tau_2}{1 + j\omega\tau_1} \quad [34]$$

e rappresenta la serie tra R_s , la resistenza dell'elettrolita, e il parallelo fra R_d e C_d , rispettivamente la resistenza e la capacità dell'interfaccia elettrodo-elettrolita (Figura 2.2). Solitamente l'impedenza di elettrodo non supera i $10 \text{ K}\Omega$ per coppia di elettrodi.

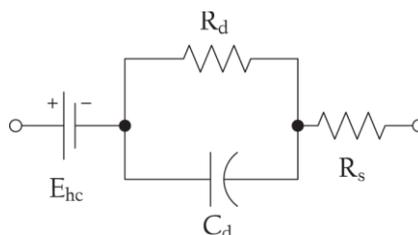


Figura 2.2: equivalente circuitale di un elettrodo per biopotenziale [34]

2.1.1 Posizionamento degli elettrodi: sistema 10-20

Al fine di rendere compatibili i tracciati elettroencefalografici, per poter così trarre le medesime stime diagnostiche su tracciati registrati in periodi diversi sulla stessa persona, la posizione degli elettrodi è stata standardizzata secondo uno schema prefissato, detto *sistema 10-20* (Figura 2.3). Sviluppato alle fine degli anni '40, questo sistema prevede il posizionamento degli elettrodi secondo linee ideali, quali: la linea coronale frontale, centrale e parietale e la linea antero-posteriore, mediale e laterale, tracciate partendo da punti fissi: *l'inion* (protuberanza esterna dell'osso occipitale), *la nasion* (piccola conca al di sopra del naso) e i punti preauricolari.

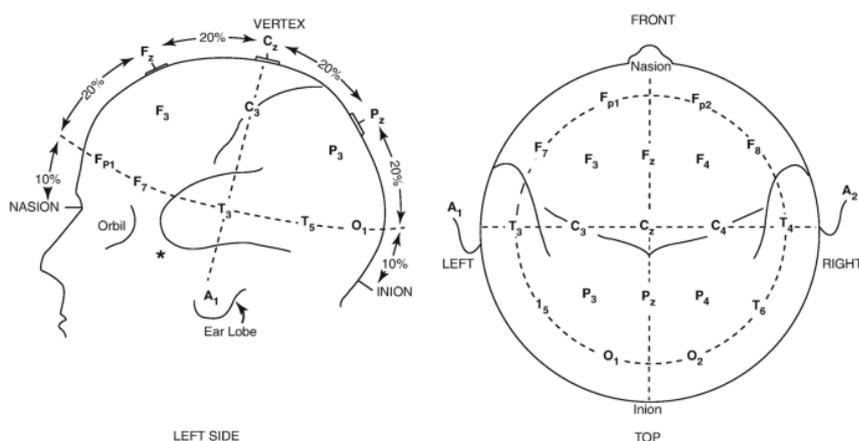


Figura 2.3: Posizioni degli elettrodi EEG sullo scalpo definite dal sistema 10-20 [9]

La distanza tra un elettrodo e l'altro è sempre il 10 % o il 20% della lunghezza totale della linea, da cui il nome del sistema. Ad ogni posizione appartiene una sigla che ne ricorda la localizzazione anatomica sullo scalpo. Gli elettrodi posti nel lato sinistro sono contrassegnati da un numero dispari, mentre quelli a destra da un numero pari [8].

Le lettere invece hanno il seguente significato:

- A = lobo orecchio;
- C = centrale;
- F = frontale;
- Fp = frontale-parietale;
- Pg = nasofaringeo;
- T = temporale;
- O = occipitale.

Così, ad esempio, C₄ – O₂ significa che la misurazione è stata effettuata tra i due elettrodi posti rispettivamente in zona centrale ed occipitale destra e così via. La lettera z, invece, individua la posizione sulla linea mediana [8].

2.1.2 JackBox e Selettore di Montaggio

Ogni elettrodo è poi collegato ad un cavo di lunghezza limitata (50-60 cm), che converge in una morsettiera chiamata *JackBox* o *Electrode Junction Box* (EJB). La EJB si presenta come una scatola, dalle dimensioni tipiche dell'ordine 20x20x5 cm, sulla cui faccia superiore vi sono le prese per i cavi degli elettrodi, disposte già in configurazione 10-20 al fine di facilitare l'identificazione ed il posizionamento degli elettrodi stessi. Alla EJB sono poi collegati due circuiti: il circuito di controllo di impedenze dell'elettrodo e il circuito calibratore. Il primo ha per l'appunto il compito di verificare che i valori delle impedenze di elettrodo rientrino in determinati valori, in quanto un'elevata impedenza di elettrodo porta ad un aumento dell'errore di interconnessione riducendo l'ampiezza del segnale utile all'ingresso dell'amplificatore differenziale.

Successivamente è presente un *Selettore di Monitoraggio*, il quale compito sta nell'organizzare le coppie di elettrodi di ingresso ai successivi amplificatori ai quali è connesso. Tramite EEG, infatti, possono essere rilevate registrazioni bipolari o monopolari a seconda dei requisiti sperimentali (Figura 2.4). Di base i segnali registrati vengono inviati al selettore che gli indirizza a degli amplificatori differenziali, ognuno dei quali possiede un ingresso invertente e uno non invertente, per cui gli elettrodi vanno sempre presi a coppie [6-8].

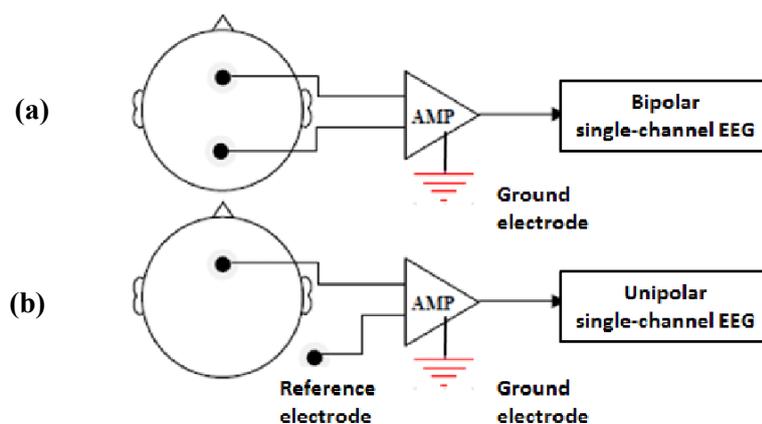


Figura 2.4: Schema di posizionamento degli elettrodi per rilevamenti bipolare (a) e monopolari (b)

[35]

Nella derivazione monopolare, ad esempio, le coppie di elettrodi sono composte da un elettrodo posto sul sito elettricamente attivo, mentre l'elettrodo di riferimento viene posizionato in un punto elettricamente neutro, come ad esempio le posizioni A1 e A2 corrispondenti ai lobi dell'orecchio. Nella derivazione bipolare, invece, si posizionano entrambi gli elettrodi in dei siti attivi e il segnale risultante sarà la differenza che emerge tra le attività registrate nelle due diverse posizioni.

2.2 Unità di elaborazione del segnale

Questo blocco funzionale del sistema di misurazione dell'EEG è composto da tre diverse fasi: una prima fase di amplificazione differenziale, una seconda di filtraggio analogico e un'ultima fase di conversione analogico-digitale (A/D).

2.2.1 Fase di Amplificazione Differenziale

Questa prima fase è necessaria in quanto il segnale in uscita dagli elettrodi superficiali posti sullo scalpo, possiede un'ampiezza molto debole, tipicamente varia tra i 25 e 100 μV , risultando così inutilizzabile. C'è quindi il bisogno di amplificarlo prima di poter trarre delle stime diagnostiche. L'obiettivo di un amplificatore per EEG è quindi quello di ricevere in input un segnale elettrico molto debole da una sorgente ad alta impedenza e restituire in output un segnale amplificato, di oltre mille volte rispetto l'originale, senza che presenti delle distorsioni. In alcune apparecchiature, si sceglie di inserire precedentemente all'amplificatore in cascata uno stadio di pre-amplificazione.

Tra il selettore e il primo stadio di pre-amplificazione si trovano una serie di condensatori. Questo blocco, chiamato *accoppiamento AC*, costituisce la parte dello stadio di amplificazione e serve a ridurre i disturbi DC, ovvero disturbi continui o lentamente variabili, dovuti al potenziale di elettrodo, il quale in funzione della temperatura e della composizione elettrochimica della soluzione utilizzata tra la cute e l'elettrodo stesso, contribuisce alla formazione di un errore di ampiezza maggiore di quella del segnale utile. Questo accoppiamento AC funge, quindi, da filtro passa alto tagliando il disturbo prettamente variabile alle basse frequenze, in modo che nella fase di amplificazione vera e propria venga amplificato solo le frequenze del segnale di interesse.

Come visto precedentemente l'amplificatore che viene utilizzato per l'EEG amplifica la differenza tra un segnale attivo e quello registrato dall'elettrodo di riferimento, posizionato anch'esso in un altro sito attivo oppure in un sito elettricamente neutro. Questi tipi di amplificatori biologici vengono chiamati *amplificatori differenziali*. Presentano quindi due segnali in ingresso ai loro morsetti con in aggiunta una connessione a terra e la registrazione fra due siti rappresenta un singolo canale EEG. La fase di amplificazione è inoltre necessaria per poter mettere in risalto quelle parti del segnale che sono state distorte dal rumore durante l'acquisizione, in modo da poterle poi separare dalle frequenze utili di segnale.

Tipicamente gli amplificatori EEG presentano impedenze di ingresso molto più alte rispetto a quelle di uscita dell'elettrodo, da 100 a 1000 volte maggiore, in modo tale che il segnale in ingresso all'amplificatore non presenti attenuazioni significative dovute ad errori nell'interconnessione.

Avendo un ingresso debole gli amplificatori per EEG devono presentare un '*rapporto di reiezione di modo comune*' o $CMRR^3$ relativamente alto, intorno ai 100 dB, con un guadagno differenziale 100000 volte più grande del guadagno in modo comune.

Il CMRR è esprimibile come:

$$CMRR = 20 \log_{10} \left| \frac{A_d}{A_{CM}} \right| \quad [8]$$

Dove A_d corrisponde al guadagno differenziale e A_{CM} al guadagno in modo comune.

Tutto ciò per far sì che l'amplificatore riesca a raccogliere la differenza dai siti limitando quanto più possibile gli effetti sull'uscita dei disturbi presenti in modo comune all'ingresso (come i disturbi di rete a frequenze di 60 Hz) [8].

2.2.2 Fase di Filtraggio Analogico

Un altro blocco funzionale analogico dell'unità di elaborazione di un segnale EEG è rappresentato dal sistema di filtraggio anti-aliasing. Questo filtro passa basso è propedeutico

³ Il *rapporto di reiezione di modo comune* o $CMRR$ di un amplificatore misura la tendenza del dispositivo di rigettare i segnali d'ingresso comuni a entrambi gli ingressi. Un alto $CMRR$ è importante nelle applicazioni in cui il segnale di interesse è rappresentato da una piccola fluttuazione della tensione, o quando l'informazione rilevante è contenuta nella differenza di potenziale tra due segnali.

per l'importante fase successiva e cioè quella di conversione analogico digitale, che permetterà di proseguire l'elaborazione del segnale anche in digitale e per poter poi visualizzarlo.

Per il teorema di Nyquist-Shannon se f_s è la frequenza di campionamento del convertitore ADC (analogico-digitale), la banda del segnale deve essere contenuta entro $f_s/2$ per non indurre *aliasing*⁴. Il filtro anti-aliasing ha il compito quindi di filtrare il segnale in modo da soddisfare il teorema del campionamento di Shannon [8].

2.2.3 Fase di Conversione Analogico-Digitale (A/D)

Come già visto in precedenza, un sistema di misura EEG non comprende solo parte analogica ma necessita anche di ulteriori capacità di elaborazione realizzate per mezzo di circuiti digitali. Per far ciò il segnale in uscita dal filtraggio anti-aliasing verrà sottoposto ad una conversione analogico-digitale (A/D).

Per passare dal segnale analogico, tempo e ampiezza continua, in uno digitale, tempo ed ampiezza discreti, il segnale deve essere *campionato*. Con questo procedimento, quindi, si va ad associare ad un intervallo continuo di valori, un insieme finito di valori che dipenderà dei bit che compongono il dato in uscita. La precisione del campionamento dipenderà per l'appunto dal numero di bit digitali utilizzati per campionare il segnale. Generalmente, i sistemi più economici utilizzano un minimo di 8 o 10 bit, mentre quelli a più alta risoluzione possono utilizzare anche 24 bit. Quest'ultimo tipo di campionamento ha il vantaggio di poter campionare l'intero campo del segnale, inclusa la componente DC, e salvarlo con precisione. Se ad esempio si procede con una conversione a 8 bit, sarà possibile rappresentare la tensione di ingresso con 256 valori differenti. Questi 256 valori varieranno tra di loro di una quantità q definita come passo di quantizzazione e ottenuta tramite:

$$q = \frac{range}{2^{Nbit}}$$

Dove con 2^{Nbit} corrisponde al numero di livelli a disposizione e range non è altro che il range d'ampiezza del segnale. In questo modo tutti i valori del segnale in continuo che ricadono all'interno dell'ennesimo quanto verranno rappresentati allo stesso modo, questo comporta che, se si ha una variazione della tensione d'ingresso inferiore al quanto, questa non verrà rilevata

⁴ L'*aliasing*, nell'elaborazione numerica dei segnali è il fenomeno per il quale due segnali analogici diversi possono diventare indistinguibili una volta campionati: questo costituisce un serio problema che si riflette direttamente sull'uscita del sistema in esame, alterandone la veridicità.

nella conversione A/D. È quindi necessario, come fatto in precedenza, amplificare il valore del segnale rilevato.

Un'altra importante caratteristica dei sistemi di conversione A/D è la frequenza di campionamento. Come già detto, la scelta della frequenza di campionamento è importante per impedire che avvenga aliasing. Per non perdere informazione quindi, il segnale deve essere campionato, secondo il teorema di Nyquist-Shannon, con una frequenza di campionamento f_c pari ad almeno il doppio della massima frequenza di interesse del segnale:

$$f_c > 2 \cdot f_m$$

In commercio ci sono molte apparecchiature per ridurre le forme d'onda elettroencefalografiche a segnali digitali, ed è essenziale essere precisi su ciò che viene monitorato.

Campionato il segnale, il metodo più comune per visualizzarlo in tempo reale ed effettuare un'analisi in frequenza è la *Fast Fourier Transform* (FFT), un'implementazione della trasformata di Fourier che è in grado di dividere un segnale generico in una somma infinita di sinusoidi a frequenze, ampiezze e fasi differenti così da capire quanto di ogni frequenza è presente nel segnale.

Sottoponendo un segnale all'analisi FFT, ciò che si ottiene è un'ulteriore scomposizione in finestre temporali o 'epoche' di una certa durata fissa. Le dimensioni delle finestre determinano la frequenza più bassa che si può rilevare tramite l'analisi matematica. Definita dimensione dell'epoca T , la frequenza della FFT corrisponderà all'inverso di T ($1/T$). Mentre la frequenza più alta rilevabile è uguale alla metà della frequenza di campionamento, che non equivale alla frequenza della FFT, in quanto quest'ultima è un indicatore di quanto spesso l'operazione matematica viene eseguita sui punti campionati, mentre la frequenza di campionamento è la frequenza con la quale vengono raccolti i dati. [10-11]

2.2.4 Filtro digitale

Nel corso della registrazione sono presenti numerosi disturbi elettromagnetici dovuti in genere ad interferenze indotte da altre apparecchiature elettriche; altri artefatti sono introdotti dal paziente stesso tramite movimenti del corpo, tremori muscolari (segnale elettromiografico), il battito cardiaco (segnale elettrocardiografico). Questi disturbi vengono attenuati tramite filtraggio.

Dopo la conversione A/D, i segnali digitali possono essere ulteriormente filtrati, utilizzando per l'appunto filtri digitali selettivi. Molti segnali indesiderati che vengono comunque registrati dall'apparecchiatura risiedono all'interno di gamme di frequenza che differisce da quella dei segnali EEG e quindi possono essere facilmente rimossi, o in ogni caso attenuati utilizzando filtri digitali quando si rivedono le registrazioni. Spesso, però, si possono incontrare numerose insidie, come ad esempio se si effettua un filtraggio nell'intervallo 0.1-70 Hz, si possono potenzialmente perdere i dati EEG rilevati.

I filtri ad alta frequenza, o passa-basso, attenuano le componenti di frequenza superiori al valore del filtro. Questi filtri attenuano l'ampiezza dei segnali al valore di *cut-off* del filtro del 20-30 % e anche le frequenze più alte vengono attenuate in misura maggiore, fino alla completa eliminazione. Gli artefatti muscolari, compresi i segnali EMG di superficie provenienti dai muscoli del cuoio capelluto, hanno componenti di frequenza più elevata rispetto alla maggior parte dei segnali EEG. Tuttavia, il loro filtraggio può anche rimuovere un *burst ad alta frequenza*⁵ di segnali EEG come i picchi. L'altro problema è che il filtraggio dell'attività muscolare attenua solo questi segnali e ciò che resta può assomigliare a un'esplosione di picchi/onde taglienti e portare a un'interpretazione errata.

I filtri a bassa frequenza o passa-alto invece vengono utilizzati per attenuare le componenti lente. La gamma a bassa frequenza include artefatti provenienti dal movimento e dalla sudorazione, che possono però essere notevolmente ridotti grazie all'utilizzo di questo tipo di filtri. Il problema principale è che in caso di filtraggio eccessivo c'è la possibilità di andare a perdere l'effettiva attività patologica focale o generalizzata. Ad esempio, se si applica un filtraggio passa-alto, durante una registrazione su di un paziente affetto da ipsaritmia, l'EEG potrebbe apparire relativamente normale. L'influenza del filtro a bassa frequenza è determinata dalla costante di tempo che è definita come il tempo necessario affinché l'ampiezza di un'onda quadra diminuisca al 37% del suo valore originale. La frequenza di taglio può essere calcolata dividendo 0,16 ($1/2\pi$) per il valore numerico della costante di tempo. Ad esempio, con una frequenza di taglio di 0,16 Hz, la costante di tempo è di 1 secondo. Aumentare troppo il valore del filtro a bassa frequenza può rimuovere alcune onde lente clinicamente importanti o distorcere la forma del pattern EEG lento. Un esempio potrebbe essere la distorsione di un artefatto lampeggiante a tal punto che la corretta interpretazione diventa difficile.

I filtri notch agiscono solo su un ristretto intervallo di frequenze e sono utilizzati principalmente per eliminare il rumore elettrico causato dalla corrente della linea di alimentazione; 60 Hz in

⁵ Un *burst* indica una sequenza o campione di impulsi che sono significativamente più intensi o distinti rispetto al livello di fondo del segnale. Possono essere di diverse forme e durate a seconda del contesto in cui ci si trova.

Nord America e 50 Hz in Europa. È importante iniziare tutte le registrazioni con il filtro notch disattivato in modo che il tecnico possa essere avvisato di "elettrodi difettosi" con contatti deboli tra elettrodo, pasta e cuoio capelluto [8].

2.3 Unità di Visualizzazione e Memorizzazione

Una volta acquisito ed elaborato, il segnale ora deve essere visualizzato dal personale di terapia nella maniera più facile da interpretare. Per questi motivi è necessario impostare un sistema di visualizzazione che permetta il monitoraggio continuo in tempo reale. Si scelgono così software che utilizzano tecniche grafiche denominate *compressed spectral arrays* (CSA) per poter osservare in tempo reale il segnale acquisito da un singolo canale. Lo screening con CSA comprime i dati dell'EEG grezzo fornendo una visualizzazione grafiche 3D di frequenza e potenza rispetto al tempo. Ciò che il personale medico visualizza è un grafico tridimensionale con il tempo sull'asse delle x, la frequenza sull'asse y e lungo l'asse zeta la potenza (Figura 2.5, la potenza viene indicata con intensità di colori differenti). Tale rappresentazione grafica consente che il riconoscimento di anomalie nel segnale EEG possa essere di più facile interpretazione dal personale di terapia, richiedendo tuttavia una conoscenza base delle onde caratteristiche dei segnali EEG [12-13-33].

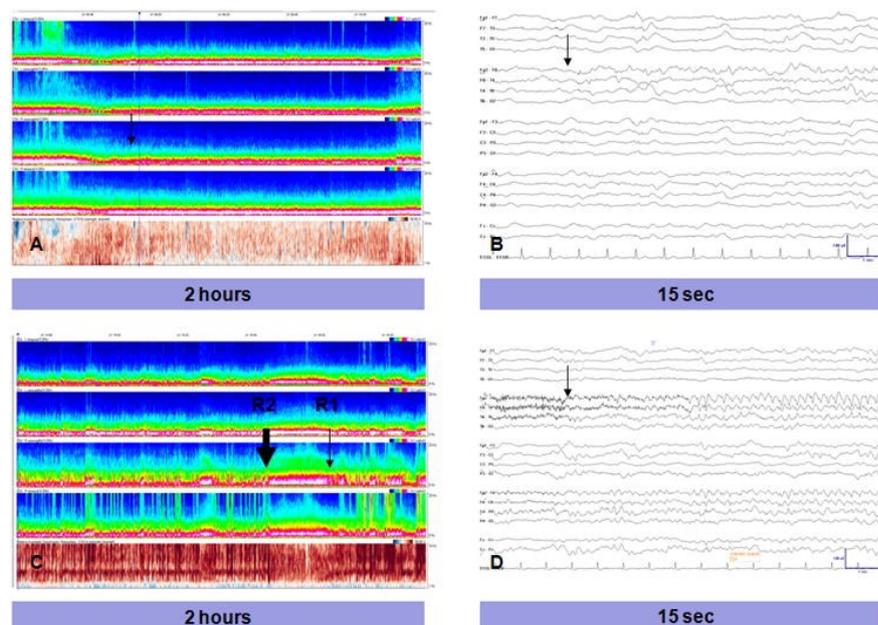


Figura 2.5: visualizzazione tramite *compressed spectral arrays* (CSA) di due diverse crisi epilettiche

CAPITOLO 3

Sinestesia una Contaminazione Multisensoriale

La sinestesia è una condizione relativamente rara in cui degli stimoli sensoriali causano esperienze aggiuntive. Ciò che un sinesteta percepisce è quindi una sovrapposizione spontanea e incontrollata di più sensi: ovvero la stimolazione di una modalità sensoriale induce automaticamente una percezione di una seconda modalità, anche in assenza di una reale stimolazione di quest'ultima. Ci sono varie modalità con cui ciò può manifestarsi, come vedere i colori mentre si ascolta la musica o sentire forme tattili mentre si assaggiano dei cibi. Una delle forme di sinestesia più comuni, osservata per la prima volta dal neuroscienziato Ramachandran e dai suoi collaboratori, è la sinestesia grafema-colore, in cui la visualizzazione di lettere o numeri suscita l'esperienza dei colori [21].

Come già detto non esiste una singola forma di sinestesia, tuttavia tutte le esperienze sinestetiche presentano delle caratteristiche comuni [4]:

- Ogni esperienza sinestetica è composta da due distinti eventi. Un primo evento induttore (inducer), che è quel particolare fenomeno esterno che stimola il canale sensoriale, ed un secondo evento detto concorrente (concurrent), ovvero la sensazione che viene evocata simultaneamente alla reale stimolazione. L'evento induttore e quello concorrente stanno in relazione sistematica, e quindi ad ogni induttore corrisponde un preciso concorrente;
- La stimolazione indotta non è volontaria e avviene in modo simultaneo a quella reale;
- La stimolazione indotta ha carattere di realtà, il soggetto non la percepisce come frutto di fantasia;
- La stimolazione indotta è altamente consistente, cioè si riproduce identica a distanza di tempo;
- La stimolazione indotta è generalmente unidirezionale, ovvero se uno stimolo reale acustico ne genera uno visivo indotto il viceversa non accade.

3.1 Forme di sinestesia

Fino ad oggi sono più di 80 le diverse tipologie di sinestesia che sono state osservate, e tutte quante presentano la caratteristica comune di avere un evento induttore ed un evento concorrente. È, inoltre, possibile fare una prima classificazione delle forme di sinestesia in base alla natura sensoriale o concettuale dell'inducer. Si parla infatti di *percezione sinestetica* se il concorrente è indotto da uno stimolo sensoriale mentre si dice *concezione sinestetica* se ad indurre il concorrente è uno stimolo concettuale, cioè semplicemente immaginando un particolare stimolo sensoriale.

Le forme di sinestesia, che nell'ambito della ricerca hanno riscosso maggior interesse sono la sinestesia *grafema-colore*, la sinestesia *audio-visiva* e la sinestesia *mirror-touch*. Oltre a queste tipologie è interessante ricordare altri tipi di forme meno comuni come: sinestesia lessico-gustativa (in cui ad ogni parola viene associato uno specifico gusto), la sinestesia spaziotemporale, sinestesia number-form (nel momento in cui il soggetto visualizza o semplicemente pensa ad un numero, questo appare nella sua mente disposto all'interno di una mappa in cui tutti i numeri sono ben disposti), sinestesia con personificazione del linguaggio (ogni carattere o parola è associata ad un genere ed a una personalità) e la misofonia (in cui suoni specifici provocano la sensazione di emozioni altamente negative). [14]

3.1.1 Sinestesia grafema-colore

È la forma di sinestesia più comune e di conseguenza quella su cui sono state svolte il maggior numero di indagini e ricerche sia comportamentali, che psicologici che di *neuroimaging*⁶.

In questa particolare forma di sinestesia, lo stimolo induttore, come suggerisce il nome, è un grafema (lettera o numero) che induce uno stimolo (concorrente) detto fotismo, cioè che evoca la visione di un colore. Questa esperienza si manifesta se il soggetto sinestetico legge, ascolta o anche solo immagina il grafema. L'associazione al colore percepito varia per ogni soggetto, se ad esempio un individuo sinestetico associa la lettera A al rosso, per un altro potrebbe essere blu.

⁶ Il *Neuroimaging*, è l'uso di varie tecniche per la mappatura diretta o indiretta della struttura, della funzione o della farmacologia del sistema nervoso. È una disciplina relativamente nuova che in medicina, neuroscienze e psicologia.

Nel 2005 è stato svolto uno studio, da parte del neuroscienziato e psicologo Dixon M.J. presso l'università di Waterloo, che mostrò le differenze individuali nel modo in cui i sinesteti grafema-colore si comportano nello svolgere compiti cognitivi, correlando queste differenze comportamentali a misure con risonanza magnetica funzionale o fMRI⁷. Dixon dimostrò che non è la forma della lettera a causare il colore, ma il suo significato. Durante i vari esperimenti venivano mostrati ai pazienti una serie di parole insieme ad una sequenza di numeri, in cui alcune lettere venivano sostituite da numeri di simile forma (Figura 3.1, ad esempio la Z con il 2 o la S con il 5).



Figura 3.1: Rappresentazione dell'esperimento svolto da Dixon [22]

Pur essendo i due simboli scritti con la stessa forma e con lo stesso carattere, i vari soggetti sottoposti all'esperimento percepivano comunque lo stesso simbolo con colori differenti, in base al significato che gli veniva dato. Venne poi fatta un'importante distinzione in base al 'luogo' in cui il colore viene percepito, ed infatti, sempre Dixon nel 2004, considera due tipologie di sinesteti: i sinesteti in 'projector' e quelli 'associator', a seconda che vedessero il colore proiettato direttamente sul foglio in cui il carattere era stampato o nella propria mente [20-22].

Sono numerosi gli studi comportamentali o cognitivi simili a quelli di Dixon, che si basano sul metodo stimolo-risposta visualizzabile direttamente. Questo tipo di esami non permette di avere informazioni sul funzionamento del cervello in tempo reale, come ad esempio lo possono avere tecniche di neuroimaging, ma il funzionamento viene dedotto studiando i dati in entrata e i dati in uscita, e misurando i tempi di reazione e l'accuratezza nello svolgimento di un compito [14].

⁷ La risonanza magnetica funzionale, abbreviata fMRI (*Functional Magnetic Resonance Imaging*), è una tecnica di imaging biomedico che consiste nell'uso dell'imaging a risonanza magnetica per valutare la funzionalità di un organo o un apparato.

3.1.2 Sinestesia audio-visiva

In questa tipologia lo stimolo induttore e quello concorrente sono in due modalità sensoriali differenti, infatti, nella sinestesia audio-visiva, lo stimolo induttore che è di tipo sonoro suscita nel soggetto un'esperienza di tipo visivo.

Diversamente dalla forma grafema-colore in cui i soggetti potevano essere categorizzati a seconda del 'luogo' in cui l'esperienza indotta veniva percepita, per la sinestesia audio-visiva esistono altri modi per classificare individui sinestetici. Una possibile distinzione viene fatta sul tipo di stimolo acustico che induce la sinestesia o sul tipo di stimolo visivo che viene suscitato. Per alcuni, questo tipo di sinestesia, è provocato esclusivamente da parole pronunciate a voce, mentre per altri l'esperienza può essere evocata da un qualsiasi stimolo sonoro, sia suoni singoli che vere e proprie melodie. Per lo stimolo visivo suscitato, invece, alcuni sinesteti percepiscono l'esperienza in modo molto simile alla sinestesia grafema-colore, ed in questo caso la sinestesia viene chiamata cromestesia [26], mentre altri percepiscono delle forme geometriche [27-36].

3.1.3 Sinestesia mirror-touch

La sinestesia mirror-touch (MTS) o visuo-tattile, è una forma leggermente differente dalle tipologie finora presentate, tanto che per molto tempo si è discusso se potesse essere effettivamente classificata o meno come una reale forma di sinestesia. È stata riportata per la prima volta da Blakemore in un suo studio del 2005 [28], dove all'osservatore sinestetico veniva mostrato il tocco su un'altra persona, e ciò rievocava in lui la sensazione tattile del tocco.

Per questa particolare tipologia vengono proposti degli schemi spaziali con cui la MTS si manifesta: la *mappatura spaziale a specchio*, dove il tocco che viene osservato induce nell'osservatore sinestetico la percezione tattile del tocco specchiata sul suo corpo; quindi, ad esempio se viene osservato il tocco sulla spalla sinistra di un'altra persona, l'osservatore percepirà il tocco sinestetico sulla propria spalla destra, proprio come di fronte ad uno specchio. L'altro schema spaziale è detto, *mappatura spaziale anatomica*, ed in questo caso il tocco sinestetico indotto dal tocco osservato sulla spalla sinistra sarà percepito sempre sulla spalla sinistra. È stato dimostrato poi che lo schema più comune tende ad essere lo schema a specchio e che la mappatura spaziale dell'esperienza, anatomica o a specchio, è coerente per ogni parte del corpo; quindi, se il tocco sulla spalla provoca esperienza a specchio, anche un tocco sul viso produrrà lo stesso effetto.

Altri studi mostrano come ci siano alcuni soggetti che presentano MTS anche in seguito all'osservazione del tocco di alcuni oggetti, altri ancora non percepiscono solo l'esperienza tattile ma provano anche dolore nel vedere un'altra persona venire ferita. In quest'ultimo caso particolare si parla di sinestesia pain-touch.

Come già detto la MTS si discosta notevolmente dalle precedenti forme di sinestesia elencate, per questo nel corso degli anni sono stati proposti dei modelli neuronali alternativi rispetto all'attivazione incrociata o alla disinibizione dei feedback, che verranno spiegate nel continuo di questo capitolo, per spiegarne al meglio i meccanismi neurali che la contraddistinguono. Il primo modello proposto è la *'teoria della soglia'* che viene poi ripreso e completato dal modello della *'teoria sé-altro'*, secondo cui la sinestesia mirror-touch derivi da disturbi nell'abilità di distinguere sé stessi dagli altri, che amplificano le risposte riflesse quando soggetti affetti da tali disturbi osservano altri venire toccati [28-29-30].

3.2 Modelli neuronali di sinestesia

La forma protagonista degli studi sulla sinestesia è sicuramente quella grafema-colore, ed è proprio da questa forma che nascono le teorie sui modelli neuronali di questo particolare fenomeno. I principali modelli neuronali sono due ai quali se ne aggiunge un terzo, che è un ibrido tra gli altri due.

3.2.1 Modello di attivazione incrociata

Durante i primi anni dello sviluppo cerebrale, tramite un processo di eliminazione detto di potatura sinaptica o *pruning* sinaptico, le sinapsi che si erano formate in fase prenatale vengono eliminate, e così le connessioni non più funzionali sono rimosse in modo da affinare la connettività neurale. Può succedere che una mutazione genetica porti al fallimento del pruning sinaptico, e che così l'iperconnettività si mantenga integra fino all'età adulta, provocando così la coattivazione di più aree della corteccia cerebrale.

È qui che si basa il modello di attivazione incrociata proposto nel 2001 dai due neuroscienziati Hubbard e Ramachandran. Secondo la loro teoria l'esperienza sinestetica deriva, quindi, da questo eccesso di interconnessioni anatomiche, che generalmente dovrebbe essere eliminato nella fase di sviluppo. Durante i loro studi sulla sinestesia grafema-colore si accorsero, utilizzando fMRI (risonanza magnetica funzionale), che l'area VWFA, deputata

all'elaborazione della forma dei grafemi, e l'area V4, una delle aree visive nella corteccia extrastriata, specifica per i colori, giacciono vicine nella corteccia celebrale e sono perciò giunti così alla conclusione che la sinestesia grafema-colore sia scaturita proprio da questo eccesso di connessioni tra le due regioni. I due neuroscienziati, però, tendono a sottolineare non tanto la vicinanza di queste due regioni nella corteccia celebrale ma piuttosto l'importanza di queste interconnessioni, potendo così ampliare il modello neuronale da loro proposto anche ad altre forme di sinestesia, senza quindi considerare la vicinanza tra le aree [16-17-18].

3.2.2 Modello di disinibizione delle connessioni a feedback

Sempre nello stesso anno viene pubblicato da Grossenbacher e Lovelace un altro modello che diverge completamente da quello precedentemente mostrato. I due neuroscienziati sostengono che il cervello di un sinesteta ha lo stesso pattern di connettività con quello di un non sinesteta, ma con la presenza di una serie di connessioni attive che chi non è in grado di sperimentare tali esperienze non ha la possibilità di utilizzare [15].

In questo modello gli stimoli sensoriali, una volta recepiti, vengono trasmessi ed elaborati lungo dei percorsi neuronali distinti, tutti collegati però tramite connessioni feedback, feedforward o orizzontali, per poi convergere nelle stesse aree cerebrali, dette aree multimodali, in cui verrà effettuata un'integrazione di tali stimoli. La differenza tra un cervello sinestetico e uno no, è che, quando viene processato lo stimolo induttore, questo una volta raggiunta la zona di convergenza, grazie alle connessioni a feedback, riesce a propagarsi all'indietro ripercorrendo il percorso neuronale di un altro stimolo sensoriale, quello dello stimolo concorrente, dando così il via all'esperienza sinestetica. In molti individui, però, ciò non succede poiché la risalita del segnale lungo le connessioni a feedback è sufficientemente inibita in modo da frenare la manifestazione dello stimolo concorrente [15].

Una prova a favore di questo modello è la capacità, che è stata riscontrata tramite diversi studi su soggetti volontari non sinestetici, di percepire esperienze sinestetiche tramite l'assunzione di sostanze allucinogene come la dietilammide dell'acido lisergico (LSD). Questo suggerisce che quindi questo tipo di esperienza non dipenda da un particolare eccesso di connessioni presenti solo in soggetti con sinestesia, ma che siano delle reti neuronali normalmente esistenti in ogni individuo adulto. [38]

3.2.3 Modello dell'elaborazione rientrante

Questo modello, proposto nel 2001 da Smilek e nel 2003 da Myles, prende spunto da entrambi i precedenti modelli. Con il modello di attivazione incrociata condivide l'idea dell'iperconnettività tra le aree della corteccia celebrale, e propone, come nel secondo modello di disinibizione dei feedback, che nel caso della sinestesia grafema-colore, i colori sinestetici richiedano il feedback dell'attività neuronale che origina in aree di più alto livello. È importante poi sottolineare che, secondo gli studi di Smilek, la percezione non avviene tutta in una sola volta ma invece matura dopo una successione di iterazioni cicliche. Le aree a livelli inferiori contattano quelle superiori utilizzando connessioni feedforward, mentre quelle superiori contattano quelle inferiori con connessioni a feedback, tramite segnali che continuano a intervallarsi ciclicamente finché non emerge l'esperienza sinestetica [19].

I tre modelli appena descritti non si escludono a vicenda; infatti, essendoci un'alta varietà di esperienze sinestetiche non è detto che ci sia un unico modello che valga per tutte. Le diverse teorie proposte sono per l'appunto incentrate su differenti tipologie, il modello di attivazione incrociata e quello dell'elaborazione rientrante si basano su sinestesia grafema-colore mentre il modello di disinibizione dei feedback basa la sua teoria sulle sinestesie parola-colore e tono-colore.

CAPITOLO 4

Sinestesia ed EEG

Nel corso del terzo capitolo si è parlato di che cos'è la sinestesia e delle varie teorie che nel corso degli ultimi decenni sono state proposte per descriverne il funzionamento neurale. Per arrivare a questi modelli neuronali i vari neuroscienziati si sono affidati a tecnologie di indagine cerebrale, quali risonanza magnetica funzionale (fMRI), stimolazione magnetica transcranica (TMS) ed elettroencefalogramma (EEG). Quest'ultimo, in particolare, consentendo una misura dell'attivazione corticale con un'ottima risoluzione temporale, nell'ordine dei millisecondi, ha permesso di delineare la sequenza temporale delle varie attivazioni neurofisiologiche durante le esperienze sinestetiche. Con questo tipo di analisi è stato inoltre possibile determinare se le esperienze sinestetiche siano guidate da percezioni bottom-up, quindi quelle associate al pensiero automatico, oppure da processi di elaborazione più tardive di tipo top-down, o da una loro interazione reciproca.

4.1 Potenziali Evocati Evento-Correlati (ERP)

In ambito neuro-cognitivo è conveniente ricorrere alla tecnica di indagine ERP (potenziali evocati evento-correlati), che derivante dall'EEG standard permette di comprendere al meglio le funzioni cognitive e le rispettive manifestazioni in comportamenti. Un potenziale evocato consiste in una risposta cerebrale misurabile, che si forma direttamente in seguito ad un pensiero o una percezione, ed è quindi la risposta fisiologica a uno stimolo interno oppure esterno.

Gli ERP sono per l'appunto misurabili efficacemente tramite elettroencefalogramma, ma dal momento che l'EEG riflette la sommatoria di migliaia processi cerebrali, la risposta cerebrale ad un unico stimolo o evento d'interesse non è visualizzabile dopo un'unica misurazione EEG; per poter quindi ottenere la risposta cerebrale allo stimolo è necessario che lo sperimentatore effettui molteplici registrazioni (circa un centinaio ma anche di più a seconda del risultato che si vuole ottenere), in modo da realizzare, tramite lo stesso macchinario con cui viene effettuata la misurazione, una media dei segnali (*averaging*) in seguito all'applicazione di uno stesso tempo di stimolo e della stessa finestra temporale di analisi che sommando tutte le onde

risultanti da questa stimolazione, fa sì che l'attività cerebrale di fondo randomica (non di interesse), venga cancellata in seguito all'esecuzione della media di più risposte, lasciando come risultato un'onda ERP.

Parlando di ERP è importante definire tre caratteri fondamentali di questo tipo di segnali:

1. *Ampiezza*: solitamente nell'ordine dei μV , entità della deflessione della componente rispetto al livello basale;
2. *Latenza*: indice della distanza temporale tra il momento di applicazione dello stimolo ed il momento di comparsa della componente;
3. *Topografia*: posizione sulla superficie cranica in cui è registrabile la massima ampiezza della componente.

Gli ERP vengono rappresentati sotto forma di onde limitanti nel tempo, in cui i punti di valore massimo dei picchi delle onde vengono convenzionalmente definiti da: una lettera N o P che indica la polarità (N=negativo, P=positivo) e da un numero che, invece, indica la loro posizione ordinale nell'onda (N1, P2, N2, ...) o la latenza, in ms (ad esempio P300), e cioè la durata dell'intervallo dall'inizio della presentazione dello stimolo (Figura 4.1).

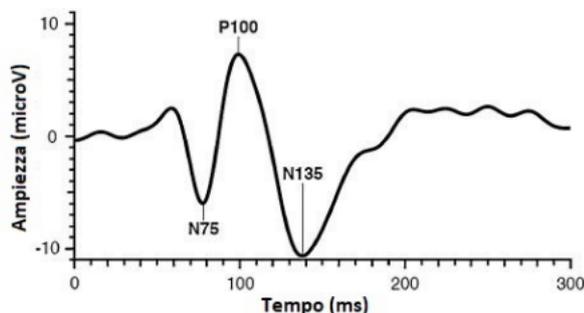


Figura 4.1: PE tipico da stimolo visivo [37]

La latenza delle varie componenti è poi associata a processi diversi, infatti in generale le componenti con latenza minore di 100 ms, dette quindi precoci, riflettono principalmente le qualità fisiche dello stimolo (modalità, intensità, frequenza) ed originano dei livelli più periferici del sistema nervoso. Le componenti tardive invece, con latenza maggiore dei 100 ms, riflettono lo stato psicologico del soggetto a cui viene sottoposta la stimolazione e sono espressione dei livelli più avanzati dell'elaborazione dell'informazione.

4.2 Studi con EEG

Sono numerosi gli studi condotti sulla sinestesia che hanno utilizzato EEG e ERP per delineare la sequenza temporale delle attivazioni neurofisiologiche nelle varie esperienze sinestetiche.

4.2.1 Beeli, Esslen & Jancke, 2008

I sinesteti con udito colorato (sinestesia tono-colore) nel momento in cui ricevono un tono o espressioni parlate, sono in grado di percepire un colore. Basandosi su questa tipologia di sinestesia, nel 2008 Beeli et al. tramite registrazione di segnali EEG, hanno studiato l'andamento dei potenziali evocati in sinestesi tono-colore e non sinesteti durante la stimolazione verbale uditiva. I soggetti, infatti, venivano sottoposti all'ascolto ad occhi chiusi di 300 stimoli diversi, tra parole e lettere. I potenziali evocati uditivi di parole e lettere erano diversi tra sinesteti e non sinesteti ai componenti N1 e P2, mostrando latenze più lunghe e ampiezze inferiori nei sinesteti (Figura 4.2). [23]

Durante questo studio, oltre alla strumentazione EEG venne anche utilizzata una nuova tecnica di neuroimaging dette LORETA (*low-resolution brain electromagnetic tomography*) che mostrò come nei sinesteti tono-colore le aree V4 e PIT (area inferotemporale superiore) si attivavano in modo molto più rapido, circa 122 ms dopo la stimolazione sonora. Questo dimostrò che questa tipologia di sinestesia fosse guidata da un processo automatico, avente origine nei primi istanti dell'elaborazione [23].

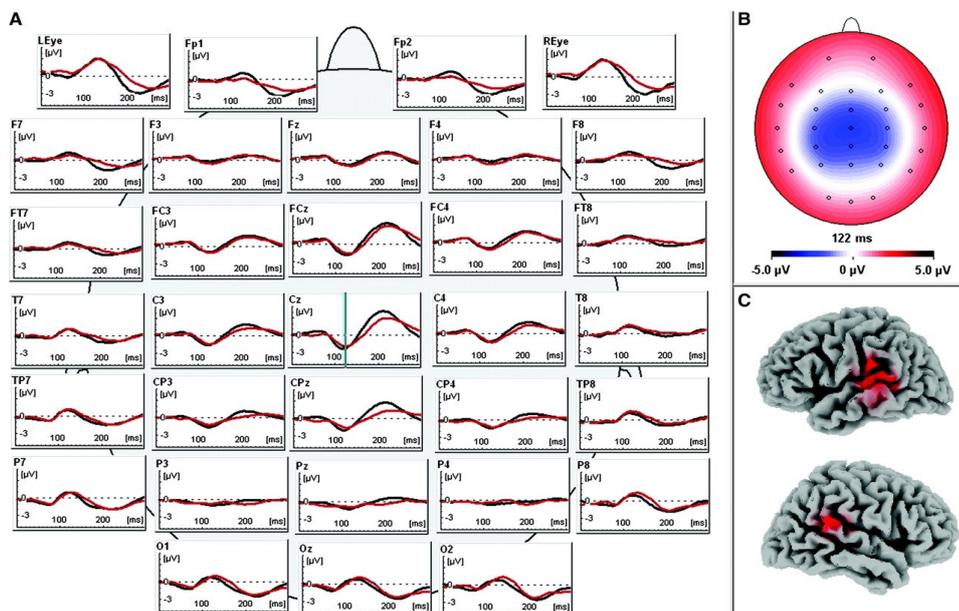


Figura 4.2: (A) ERP uditivo su tutte le condizioni per entrambi i gruppi (sinesteti = rosso, non sinesteti = nero); (B) Il lato destro mostra la topografia potenziale del cuoio capelluto dell'N1 (122 ms dopo l'insorgenza dello stimolo); il colore blu corrisponde a valori di potenziale negativi, il rosso a valori di potenziale positivi, i piccoli cerchi indicano i siti degli elettrodi. (C) Attivazione corticale nelle aree uditive primarie e secondarie stimata con LORETA a N1 (122 ms) visualizzato in rosso [23].

4.2.2 Jancke, Rogenmoser, Elmer 2012

Sempre sulla sinestesia tono-colore, si basa un altro studio del 2012 condotto da Jancke et al., che utilizzando la tecnica EEG nel contesto di un paradigma di pre-attentive mismatch negativity (MMN)⁸, mostra che il legame di toni e colori nei sinesteti tono-colore è associato ad un aumento delle ampiezze MMN in risposta a toni devianti che si suppone inducano nuovi concorrenti percezioni cromatiche. In particolare, le maggiori ampiezze MMN registrate, erano associate a densità di corrente intracerebrale più forti originate dalla corteccia uditiva, dalla corteccia parietale e dalle aree visive ventrali.

Grazie a questo studio si arrivò alla conclusione che il legame automatico di toni e colori è accompagnato da un processo pre-attento precoce che recluta la corteccia uditiva, i lobuli parietali inferiori e superiori, nonché le aree occipitali ventrali [24].

4.2.3 Brauchli, Elmer, Rogenmoser, Burkhard, Jancke 2017

Con questo studio, sempre riferito alla sinestesia tono-colore, Brauchli et al., indagano sulla natura neurale della sinestesia cercando di verificare a quale modello neuronale, modello di attivazione incrociata o modello a feedback, è riferibile questo tipo di sinestesia. Infatti, questi due modelli neurofisiologici ipotizzano che il cervello dei sinesteti sia caratterizzato da iperconnessioni e da un'elevata 'iperattività', ma differiscono nella direzionalità della trasmissione del segnale. Se il modello ad attivazione incrociata propone una trasmissione del segnale dall'induttore alle aree cerebrali concorrenti a quelle di ordine superiore (bottom-up), quello a feedback, invece, postula la trasmissione del segnale dall'induttore alle aree cerebrali di ordine superiore e poi alle aree cerebrali concorrenti (top-down).

⁸ La *mismatch negativity* (MMN) è una risposta cerebrale pre-attenta provocata da cambiamenti nella stimolazione uditiva ripetitiva. Solitamente viene identificata come la differenza tra il potenziale correlato all'evento elicitato da uno *standard* ad alta probabilità e quello elicitato da un *deviante a bassa probabilità*.

Per poter testare questi modelli, Brauchli et al., hanno stimato la densità di corrente locale e i modelli di connettività diretta e non diretta nello spazio intracranico durante 2 minuti di registrazione tramite EEG a riposo in 11 sinesteti tono-colore e non sinesteti (Figura 4.3).

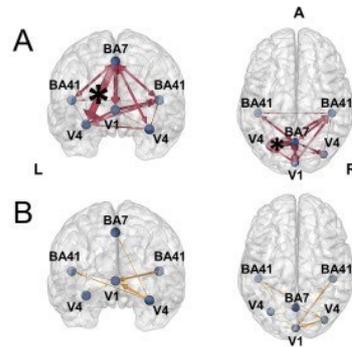


Figura 4.3: Differenze di connettività diretta tra sinesteti uditivo-visivi (**A**) e non sinesteti (**B**) [25]

Infine, questo studio ha permesso, dimostrando la trasmissione del segnale dall'alto verso il basso (top-down), di fornire un supporto per il modello di feedback disinibito della sinestesia e di suggerire che la sinestesia sia una conseguenza dell'iperconnettività globale [25].

CONCLUSIONI

L'elettroencefalogramma (EEG) è una tecnica di registrazione non invasiva dell'attività elettrica dell'encefalo, inventata nel 1929, che in ambito diagnostico permette di segnalare la presenza di alterazioni dei normali ritmi cerebrali.

Questo sistema di misurazione prevede un'unità di acquisizione, che rende possibile la registrazione vera e propria del segnale sullo scalo, un'unità di elaborazione, nella quale il debole segnale appena registrato viene 'migliorato' per poterlo poi visualizzare tramite l'unità di visualizzazione.

Sono diverse le applicazioni nelle quali l'EEG viene utilizzato in campo medico quali la diagnosi di disturbi cerebrali, come l'epilessia, il monitoraggio dell'attività cerebrale in pazienti in coma o in condizioni di alterata coscienza che può aiutare i medici a comprendere meglio lo stato del cervello e a adottare misure appropriate per la cura del paziente. L'argomento di maggior interesse su cui questo elaborato si concentra maggiormente, però, è l'uso dell'EEG come strumento per studi di ricerca sul cervello e sulle funzioni cognitive, ed in particolare sulla sinestesia, un fenomeno neurologico in cui un individuo percepisce una fusione di diversi sensi, in risposta ad un'unica stimolazione sensoriale. Le persone con sinestesia, quindi, sono in grado di sperimentare un 'incrocio di sensi', dove uno stimolo di un senso può attivare automaticamente una sensazione di un altro senso.

Grazie all'EEG è stato possibile indagare al meglio questo tipo di condizione, permettendo così di scoprire che è presente una stretta correlazione tra le esperienze sinestetiche e i fenomeni di integrazione multisensoriale. Tramite lo studio della sinestesia si è riusciti ad approfondire come le diverse modalità sensoriali che compongono gli stimoli vengano integrate nel nostro cervello, e come si manifesta la percezione cosciente di questi stimoli.

Negli studi sulla sinestesia, all'EEG vengono poi affiancati altri metodi di analisi, in particolare tecnologie per la produzione di bio-immagini quali fMRI (risonanza magnetica funzionale) o PET che permettono di ricavare con una buona accuratezza temporale la locazione spaziale dell'attività cerebrale. In genere alla PET si preferisce la risonanza magnetica, in quanto priva di invasività e meno costosa rispetto ad una macchina per PET, pur essendo un macchinario molto rumoroso in fase di acquisizione dell'immagine risultando essere particolarmente scomodo per il paziente. Gli studi tramite fMRI erano e sono tutt'ora svolti per verificare i

modelli neuronali proposti per la sinestesia. Si è infatti interessati a capire che aree del cervello si attivino nel momento in cui un paziente viene sottoposto a stimoli sensoriali esterni.

Altre tecnologie di interesse per lo studio della sinestesia sono metodi di analisi per la stimolazione cerebrale come la TMS (stimolazione magnetica transcranica), che avendo una buona risoluzione spaziale e un'elevata risoluzione temporale dell'ordine dei millisecondi riesce a trovare un ampio utilizzo nel mondo delle neuroscienze e negli studi sulla sinestesia.

Tramite tutte queste tecniche di analisi è stato possibile proporre negli ultimi anni una serie di modelli neuronali che descrivessero le diverse tipologie di sinestesia. Ma rimangono ancora oggi molte domande aperte. I vari modelli proposti riportano dei risultati che sono fin troppo contrastanti tra di loro per poter sostenere con certezza un'unica di queste teorie.

La sinestesia, nonostante i numerosi studi, rimane un fenomeno ancora in corso di ricerca, a cause delle sue varie sfaccettature e complicanze sia fisiche che psicologiche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] *Piccolo F., Analisi parametrica multivariata del segnale EEG per la stima della connettività corticale, Tesi di laurea in ing. Biomedica, 2012*
- [2] *Onofri S., Acquisizione e analisi del segnale EEG per applicazioni di neurofeedback, Tesi di laurea in ing. Biomedica, 2017*
- [3] *Sirca, Analisi comparativa tra metodi tempo-frequenza per la valutazione della potenza nelle bande EEG durante attività motoria, Tesi di laurea in ing. Biomedica, 2012*
- [4] *Buldrini E., Sinestesia ovvero la contaminazione reciproca tra i sensi. Basi neurofisiologiche e tecniche di analisi, Tesi di laurea in ing. Biomedica, 2016*
- [5] *Dee Unglaub Silverthorn, Fisiologia umana: un approccio integrato, Pearson Italia – Milano, Torino, VIII edizione febbraio 2020*
- [6] *John W. Clark Jr., Neuman R., Olson H., Peura A., Primario P. Jr., Siedband P., Webster G., Wheeler A., Medical Instrumentation. Application and Design. IV ed., EdiSES S.r.l. - Napoli, IV edizione 2010*
- [7] *P. Mazzoldi, M. Nigro, C. Voci, Fisica: Vol. II Elettromagnetismo - Onde seconda edizione, EdiSES S.r.l. – Napoli, 2021*
- [8] *F.P. Branca, M. Cannella, J. Galo, F. Marinozzi, S. Rubegni, S. Silvestri, Fondamenti di Ingegneria Clinica: Volume 1, Springer-Verlag Italia, Milano 2000 – Ristampa 2005*
- [9] *Beniczky, S., & Schomer, D. L. (2020). Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. Epileptic Disorders, 22(6), 697–715.*
- [10] *Kester W., ADC Architecture I: The Flash Converter, in “Analog Device”*
- [11] *Kester W., Taking the Mystery out of the famous formula, ‘ $SNR = 6.02N + 1.76dB$ ’, and Why You Should Care, in “Analog Device”*

- [12] Flannigan, C. (n.d.). *Introduction to Compressed Spectral Array (CSA) | Paediatric Emergencies*.
- [13] Williamson, C. E., Wahlster, S., Shafi, M. M., & Westover, M. B. (2013). *Sensitivity of Compressed Spectral Arrays for Detecting Seizures in Acutely Ill Adults*. *Neurocritical Care*, 20(1), 32–39.
- [14] Imprint Academic. (n.d.). *Synaesthesia -- A window into perception, thought and language: Ingenta Connect*.
- [15] Grossenbacher, P. (2001). *Mechanisms of synesthesia: cognitive and physiological constraints*.
- [16] Ramachandran, V. S., & Hubbard, E. M. (2001). *Psychophysical investigations into the neural basis of synaesthesia*. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 268(1470), 979–983.
- [17] Hubbard, E. M., Brang, D., & Ramachandran, V. S. (2011). *The cross-activation theory at 10*. *Journal of Neuropsychology*, 5(2), 152–177.
- [18] Hubbard, E. M., & Ramachandran, V. S. (2005). *Neurocognitive Mechanisms of Synesthesia*. *Neuron*, 48(3), 509–520.
- [19] Myles, K. M., Dixon, M. J., Smilek, D., & Merikle, P. M. (2003). *Seeing double: The role of meaning in alphanumeric-colour synaesthesia*. *Brain and Cognition*, 53(2), 342–345.
- [20] Smilek, D., Dixon, M. J., Cudahy, C., & Merikle, P. M. (2001). *Synaesthetic Photisms Influence Visual Perception*. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(7), 930–936.
- [21] *Neurophysiology of synesthesia*. (n.d.). CORE Reader.
- [22] Dixon, M. J., & Smilek, D. (2005). *The Importance of Individual Differences in Grapheme-Color Synesthesia*. *Neuron*, 45(6), 821–823.
- [23] Beeli, G., Esslen, M., & Jäncke, L. (2007). *Time Course of Neural Activity Correlated with Colored-Hearing Synesthesia*. *Cerebral Cortex*, 18(2), 379–385.

- [24] Jäncke, L., Rogenmoser, L., Meyer, M., & Elmer, S. (2012). Pre-attentive modulation of brain responses to tones in coloured-hearing synesthetes. *BMC Neuroscience*, 13(1).
- [25] Brauchli, C., Elmer, S., Rogenmoser, L., Burkhard, A., & Jäncke, L. (2017). Top-down signal transmission and global hyperconnectivity in auditory-visual synesthesia: Evidence from a functional EEG resting-state study. *Human Brain Mapping*, 39(1), 522–531.
- [26] Ward, J., Huckstep, B., & Tsakanikos, E. (2006). Sound-Colour Synaesthesia: to What Extent Does it Use Cross-Modal Mechanisms Common to us All? *Cortex*, 42(2), 264–280.
- [27] Rich, A. N., & Stelter, M. (2013). Beyond colour perception: Auditory-visual synaesthesia induces experiences of geometric objects in specific locations. *Cortex*, 49(6), 1750–1763.
- [28] Blakemore, S., Bristow, D., Bird, G. W. G., Frith, C. D., & Ward, J. (2005). Somatosensory activations during the observation of touch and a case of vision-touch synaesthesia. *Brain*, 128(7), 1571–1583.
- [29] Banissy, M. J., & Ward, J. (2007). Mirror-touch synesthesia is linked with empathy. *Nature Neuroscience*, 10(7), 815–816.
- [30] Holle, H., Banissy, M. J., Wright, T. W., Bowling, N. C., & Ward, J. (2011). “That’s not a real body”: Identifying stimulus qualities that modulate synaesthetic experiences of touch. *Consciousness and Cognition*, 20(3), 720–726.
- [31] Salehi, F., Jaloli, M., Coben, R., & Nasrabadi, A. M. (2021). Estimating brain effective connectivity from EEG signals of patients with autism disorder and healthy individuals by reducing volume conduction effect. *Cognitive Neurodynamics*, 16(3), 519–529.
- [32] Vallat, R., PhD. (n.d.). Bandpower of an EEG signal.

- [33] Williamson, C. E., Wahlster, S., Shafi, M. M., & Westover, M. B. (2013b). Sensitivity of Compressed Spectral Arrays for Detecting Seizures in Acutely Ill Adults. *Neurocritical Care*, 20(1), 32–39.
- [34] Alonso, E., Giannetti, R., Rodriguez-Morcillo, C., Matanza, J., & Muñoz-Frías, J. D. (2020). A Novel Passive Method for the Assessment of Skin-Elèctrode Contact Impedance in Intraoperative Neurophysiological Monitoring Systems. *Scientific Reports*, 10(1).
- [35] Figure 4. The type of EEG channels. Bipolar type (top) and unipolar. . . (n.d). ResearchGate.
- [36] Chiou, R., & Stelter, M. (2013). Beyond colour perception: Auditory–visual synaesthesia induces experiences of geometric objects in specific locations. *Cortex*, 49(6), 1750–1763.
- [37] Spreafico, C., Frigerio, R., Santoro, P., Ferrarese, C., & Agostoni, E. (2004). Visual evoked potentials in migraine. *Neurological Sciences*, 25(S3), s288–s290.
- [38] Brogaard, B. (2013). Serotonergic hyperactivity as a potential factor in Developmental, Acquired and Drug-Induced synesthesia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.