



Centro Internazionale dei Disturbi di Apprendimento Attenzione e Iperattività

Direttore Prof. Giuseppe A. Chiarenza, Neuropsichiatra infantile, Neurologo

Sede: 20125 Milano - Via Edolo 46 - Tel. 026697487 - Cell. 3487703089

L'ELETTROENCEFALOGRAFIA QUANTIFICATA (QEEG)

Numerose ricerche hanno ormai stabilito che l'elettroencefalogramma registrato in soggetti sani ha delle caratteristiche ben riproducibili, come l'elettrocardiogramma. Questi segnali elettrici prevedibili, specifici per ciascuna regione cerebrale sono regolati omeostaticamente da un sistema cerebrale complesso che utilizza tutti i neuro-trasmittitori fino ad oggi conosciuti. Come l'ECG viene usato per esaminare disfunzioni cardiache, così l'EEG viene impiegato per valutare un'ampia gamma di disfunzioni cerebrali collegate a disordini evolutivi, neurologici e psichiatrici, dovuti ad anomalie sia strutturali che funzionali.

In accordo con le procedure standardizzate internazionali, l'EEG viene registrato per venti minuti circa, sia ad occhi chiusi che ad occhi aperti, mediante 19 sensori distribuiti sullo scalpo del soggetto, che viene fatto sdraiare su una comoda poltrona. Successivamente, mediante un'analisi visiva o automatica, vengono esclusi dall'analisi dell'EEG segmenti di tracciato contenenti artefatti di origine non cerebrale, riconducibili ad esempio a movimenti oculari, ammiccamenti palpebrali o movimenti del corpo. Se un medico non ha la formazione necessaria per interpretare gli EEG e per individuare gli artefatti dovrebbe essere coinvolto un professionista esperto, qualificato e addestrato.

L'analisi dell'EEG quantificato si riferisce all'estrazione computerizzata di un vasto numero di variabili (parametri quantitativi) dal tracciato EEG privo di artefatti. La tecnica matematica utilizzata per scomporre le diverse frequenze presenti in un EEG è la trasformata di Fourier o, data la natura periodica dei dati EEG, i coefficienti della serie di Fourier. I dati ottenuti da questa scomposizione sono successivamente trasformati in valori standard o punti z per renderli confrontabili con i dati normativi di riferimento, ottenuti da una popolazione di soggetti sani della stessa età del paziente in esame. Deviazioni statisticamente significative dai valori normativi implicano una disregolazione funzionale del Sistema Nervoso Centrale per la quale è possibile prevedere un intervento terapeutico.

Una rapida sintesi dei risultati dell'EEG quantificato di questo soggetto viene fornita mediante la rappresentazione di mappe topografiche (Figura 1) che mostrano i risultati calcolati per ognuno dei 19 sensori, per ogni banda di frequenza. Convenzionalmente le oscillazioni del segnale EEG sono suddivise



Centro Internazionale dei Disturbi di Apprendimento Attenzione e Iperattività

Direttore Prof. Giuseppe A. Chiarenza, Neuropsichiatra infantile, Neurologo

Sede: 20125 Milano - Via Edolo 46 - Tel. 026697487 - Cell. 3487703089

nelle seguenti bande di frequenza: Delta (1.5 - 3.5 Hz), Theta (3.5-7.5 Hz), Alpha (7.5-12.5 Hz), Beta1 (12.5-25.20 Hz), Beta2 (25.20-35.20 Hz) e Gamma (> 35.2 Hz).

Le immagini delle mappe topografiche sono codificate mediante colori che esprimono la significatività statistica rispetto ad una scala di valori normativi (punti z).

DEFINIZIONI DELLE VARIABILI DELL'EEG QUANTIFICATO

Potenza assoluta: la potenza assoluta è una misura della quantità di attività sincrona, cioè di oscillazioni del segnale EEG, e può essere calcolata per ogni sensore e per ogni banda di frequenza.

Potenza relativa: la potenza relativa è una misura della percentuale di potenza con cui le diverse bande di frequenza contribuiscono alla potenza assoluta in ogni sensore e riflette le influenze reciproche tra le diverse regioni cerebrali.

Asimmetria Inter-emisferica: questa variabile misura il grado di equilibrio tra i due emisferi. Solitamente regioni omologhe dei due emisferi cerebrali mostrano una quantità di potenza molto simmetrica.

Coerenza interemisferica: la coerenza è un indice del grado di sincronizzazione tra regioni omologhe dei due emisferi in ogni banda di frequenza. In condizioni fisiologiche, il cervello mostra un'attività oscillatoria ritmica con una buona sincronia tra regioni (omologhe) corrispondenti sui due emisferi.

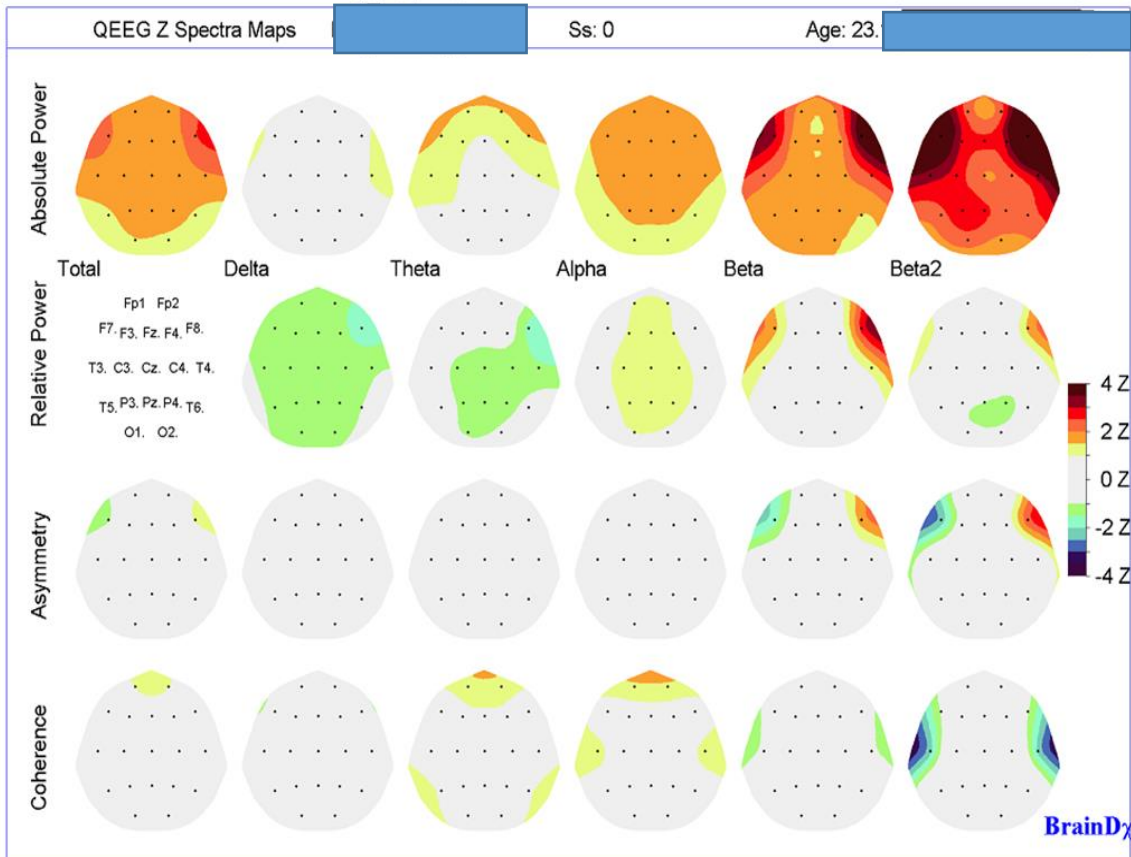
Sincronia intra-emisferica: le misure della sincronia intra-emisferica valutano le interazioni regionali dell'attività cerebrale all'interno di un emisfero (p.es. tra le regioni anteriori e quelle posteriori) quantificando le correlazioni tra le varie sedi in ogni banda di frequenza.

Frequenza media: Le misure della frequenza media definiscono "il centro della massa" di ciascuna frequenza nello spettro di potenza.

Successivamente la registrazione EEG ottenuta da un soggetto viene sottoposta ad analisi spettrale più raffinata con una risoluzione in frequenza di 0.39 Hz da 0.39 Hz a 50 Hz che porta il nome di EEG tomografico (tEEG). I risultati vengono poi trasformati in valori standard o punti z per stimare la significatività statistica di qualsiasi deviazione locale osservata, rispetto ai valori normativi attesi per l'età

considerata. Su queste frequenze oggettivamente selezionate, algoritmi sofisticati calcolano matematicamente la sorgente intracerebrale più probabile generatrice dell'attività più anomala dell'EEG.

Figura 1: MAPPE CEREBRALI



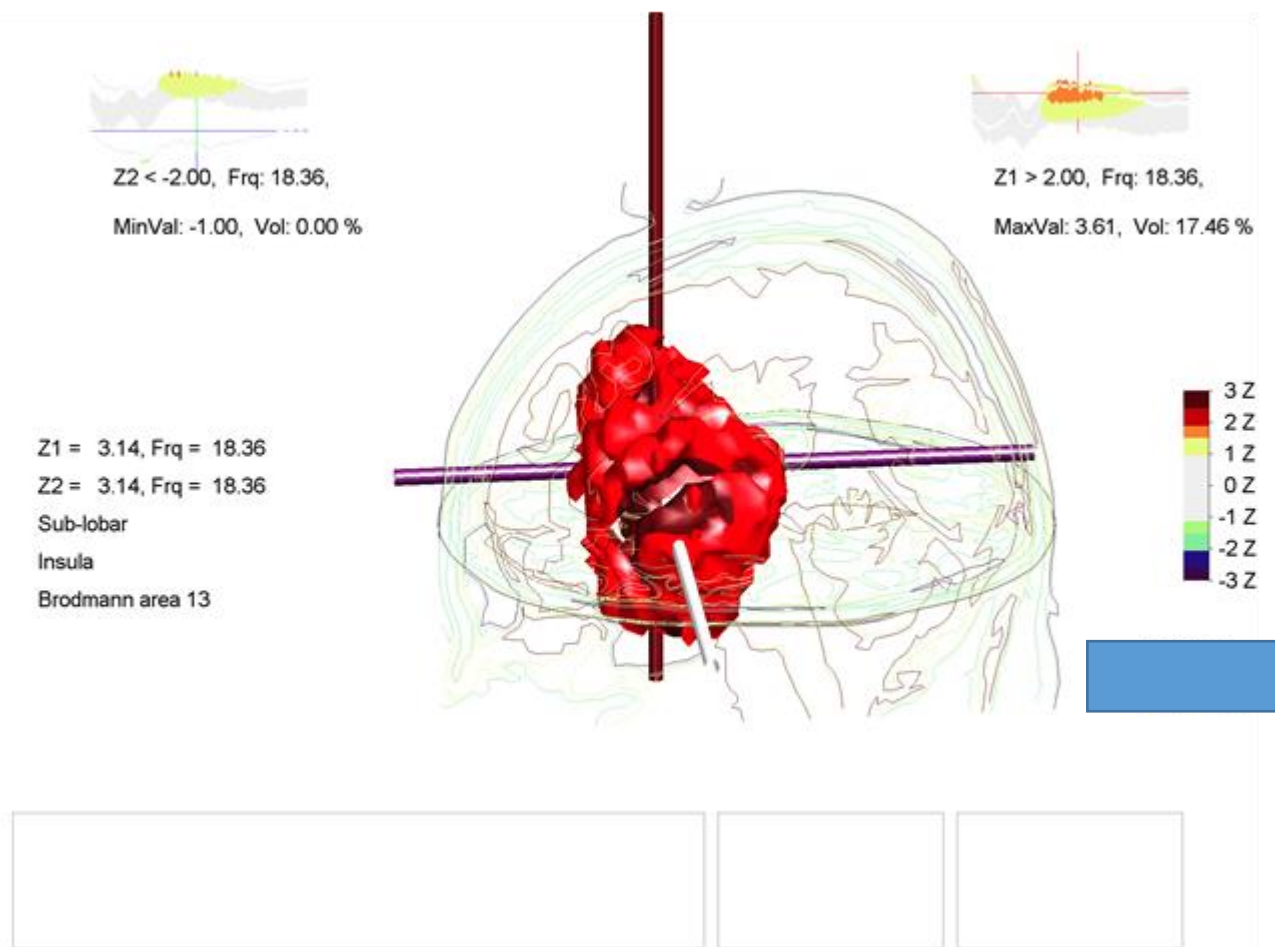
LOCALIZZAZIONE DELLE SORGENTI INTRACEREBRALI DELL'EEG QUANTIFICATO

In questi ultimi anni, sono stati sviluppati potenti metodi matematici per calcolare le sorgenti intracerebrali dell'attività elettrica registrata dallo scalpo mediante l'EEG. I metodi più frequentemente impiegati sono il LORETA (Low Resolution Electrical Tomographic Analysis: Pascual Marqui et al., 1999) e il Vareta (Variable Resolution Electrical Tomographic Analysis: Bosch-Bayard et al. 2001). Le sorgenti di questi potenziali, localizzati con questi metodi, vengono riportate su un'immagine cerebrale standard ricavata dall'atlante probabilistico di risonanza magnetica cerebrale dell'Istituto Neurologico di Montreal (Evans et al. 1993). Ogni pixel volumetrico (voxel) dell'immagine cerebrale viene codificato con un colore per descrivere la significatività delle deviazioni dai valori normali attesi. Una volta individuata la sede, essa viene mostrata in 3D sulle immagini dell'atlante probabilistico di risonanza magnetica cerebrale dell'Istituto Neurologico di Montreal. I colori usati nelle immagini cerebrali sono i medesimi usati per le

mappe topografiche: un eccesso di attività in qualsiasi frequenza appare con un colore che varia dal rosso all'arancio al giallo, mentre un deficit di attività viene mostrato con tinte che vanno dal porpora al blu al turchese (Figura: 2).

Alcune delle variabili del QEEG e/o le regioni cerebrali individuate attraverso LORETA/VARETA possono essere utilizzate come base per il neurofeedback (NF). Queste regioni del cervello possono essere trattate con il NF se i punteggi z (il numero di deviazioni standard dalla media) sono ritenuti clinicamente rilevanti in rapporto ai sintomi del paziente e se questi sintomi sono associati a quelle aree del cervello generalmente ritenuti responsabili del malfunzionamento del paziente.

Figura 2 Analisi 3d ad alta risoluzione (sLORETA) delle sorgenti cerebrali dell'EEG quantificato





Centro Internazionale dei Disturbi di Apprendimento, Attenzione e Iperattività

Direttore Prof. Giuseppe A. Chiarenza, Neuropsichiatra infantile, Neurologo

Sede: 20125 Milano - Via Edolo 46 - Tel. 026697487 - Cell. 3487703089

QEEG e BANCHE DI DATI NORMATIVI

I valori normativi delle misure dell'EEG quantificato sono il risultato di studi condotti su soggetti sani in quindici diversi paesi del mondo e sono stati validati dalla letteratura scientifica. È stato confermato che questi valori sono indipendenti dalla condizione etnica e culturale. I database normativi contengono gli EEG originali e le caratteristiche derivate dall'analisi dei dati di individui di età compresa tra 6 anni e 90 anni circa. Il numero di soggetti necessari per ogni fascia d'età, perché un database sia ritenuto affidabile, è stato statisticamente determinato e incrementato fino a ottenere consistenti e significative replicazioni. Il requisito di un numero differente di soggetti è importante in quanto ogni fascia d'età richiede un numero diverso di partecipanti. Ad esempio, nella fascia d'età compresa tra 6 mesi a 13 anni, quando i cambiamenti della maturazione del cervello sono rapidi, è necessario avere un numero maggiore di soggetti. L'uso di equazioni normative di regressione per età, di punti z, e la sua buona affidabilità tramite test-retest fanno del QEEG uno strumento non invasivo e altamente sensibile nell'individuare anomalie delle funzioni cerebrali che si riscontrano nelle popolazioni psichiatriche.

Recentemente sono stati ampliati i database normativi per coprire la gamma da 1 a 95 anni di età per ciascuna delle posizioni degli elettrodi nel sistema internazionale standardizzato 10-20, e sono state anche incluse le misure di potenza assoluta, potenza relativa, frequenza media, coerenza e simmetria.

Gruppi distinti di anomalie del QEEG sono stati descritti in diversi disturbi psichiatrici negli adulti e nei giovani. Questi pattern diagnostici distinti consentono la differenziazione da un soggetto normale e all'interno di disturbi diversi. Un ampio corpus di dati pubblicati e recensiti provenienti da numerosi laboratori indipendenti riporta il grado di sensibilità di queste misure definite "neurometrici" in varie popolazioni cliniche, inclusi traumi cranici, schizofrenia, depressione, abuso di marijuana e ADHD. È trascurabile il riscontro di falsi positivi, ovvero soggetti sani che mostrano alterazioni significative delle variabili dell'EEG quantificato. Ciò è un indice di una elevata specificità del QEEG. Si raccomanda di consultare Coburn KA, Lauterbach EL, et al, 2006 per una revisione dettagliata, compiuta da un gruppo di scienziati dell'American Neuropsychiatric Association, sulla sensibilità e specificità dell'elettroencefalografia quantificata in un'ampia gamma di disordini evolutivi, neurologici e psichiatrici.

CONVALIDA DELL'ELETTROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA MEDIANTE ALTRE TECNICHE DI NEUROIMAGING

All'inizio degli anni '90, sono stati fatti numerosi studi per identificare la posizione tridimensionale delle sorgenti cerebrali dell'EEG registrato dallo scalpo umano e quindi correlare queste sorgenti con i dati tomografici della risonanza magnetica cerebrale. Questa co-registrazione delle sorgenti EEG e sezioni di risonanza magnetica cerebrale è nota come EEG tomografico (tEEG), neuroimaging elettrico o tomografia elettromagnetica cerebrale. Numerosi studi di neuroimaging cerebrale condotti con differenti tecniche hanno confermato l'accurata correlazione delle immagini cerebrali funzionali dell'EEG quantificato con le immagini ottenute con la tomografia a emissione di positroni (PET), tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (SPECT) e risonanza magnetica cerebrale funzionale (fMRI). Ciò ha permesso di creare un atlante anatomico comune. Sulla base dell'identificazione neurochirurgica delle aree cerebrali associate alle funzioni psichiche, l'atlante di Talairach e successivamente l'atlante neurologico di Montreal sono stati successivamente impiegati per incorporare i dati del QEEG nel progetto di "Human Brain Mapping".



Centro Internazionale dei Disturbi di Apprendimento, Attenzione e Iperattività

Direttore Prof. Giuseppe A. Chiarenza, Neuropsichiatra infantile, Neurologo

Sede: 20125 Milano - Via Edolo 46 - Tel. 026697487 - Cell. 3487703089

L'avvento del tEEG è stato importante perché ha consentito la co-registrazione di 2 modalità di imaging che hanno caratteristiche di localizzazione spaziale simili ma risoluzione temporale differente. La fMRI misura il flusso sanguigno e il QEEG aggiunge un'alta risoluzione temporale dei cambiamenti nelle sorgenti elettriche nel cervello associate a cambiamenti nel flusso sanguigno.

Nel 1994, Robert Pascual Marqui ha elaborato stime accurate delle sorgenti cerebrali profonde dell'EEG in piccoli voxel regionali (voxel da circa 4 mm a 1 cm cubo). In seguito trasformò questi segnali EEG in immagini tridimensionali che furono poi collocate nell'atlante MRI di Talairach. Questo nuovo metodo, LORETA, offre una risoluzione temporale migliore di quella che si può ottenere con una PET o fMRI. Questa elevata risoluzione temporale è importante per studiare i cambiamenti cerebrali associati a stati psicologici, come la depressione. In questo modo, l'uso di LORETA consente al medico di associare immagini tridimensionali del QEEG sovrapposte alle immagini fMRI ad uno stato di malattia. Durante un trattamento con NF, poiché l'EEG è indirizzato verso la normalità, anche le immagini tridimensionali generate dal LORETA diventano sempre più simili ad una normale fMRI.

Una normalizzazione statistica è stata successivamente applicata a LORETA ed ha preso il nome di sLORETA. I primi database normativi tEEG, che usavano punti z e distribuzioni gaussiane simili ad una fMRI, sono stati chiamati "Statistical parametric Mapping" (SPM) e sono stati introdotti da Valdes Sosa nel 2001 e in seguito da Thatcher e colleghi nel 2005.

Gli studi moderni su PET, QEEG, magnetoencefalografia (MEG) e fMRI concordano tutti sul fatto che l'attività elettrica nel cervello è l'espressione di insiemi di moduli o hub che rappresentano cluster di neuroni con connettività elevata all'interno di un cluster e connettività meno densa fra hub a lunga distanza.

Il QEEG e la MEG sono gli unici 2 metodi di neuroimaging che hanno una risoluzione spaziale e temporale sufficiente per misurare in millisecondi la dinamica degli hub e dei moduli. Entrambi usano i punti z per stimare la disregolazione in queste aree del cervello e questi punti z possono essere associati ai sintomi di un paziente. I vantaggi dell'elettroencefalografia quantitativa sono quelli di essere una metodica non invasiva e di rilevare le fonti corticali più profonde in modo molto meno costoso della magnetoencefalografia e ancora meno di una fMRI o PET.

COREGISTRAZIONE DELL'ELETTROENCEFALOGRAFIA QUANTITATIVA CON IMMAGINI A DIFFUSIONE SPETTRALE

Utilizzando le immagini a diffusione spettrale (DSI), Hagman e colleghi hanno suddiviso la corteccia umana in 6 moduli di base. Hanno usato la tecnica di diffusione spettrale per tracciare le connessioni della sostanza bianca corticale tra 66 regioni corticali, usando chiari punti di riferimento anatomici, basati sulle aree di Brodmann. Partendo da queste 66 regioni corticali e utilizzando una matrice di connessione di connettività corticale interregionale, sono state calcolate 998 sotto-regioni di interesse (ROI=Region Of Interest). Le analisi spettrali di rete di queste 998 ROI sono state raggruppate in 6 moduli anatomici. Questi 6 moduli anatomici includono, ma non esclusivamente, il cingolato posteriore, il precuneo bilaterale, il lobulo paracentrale bilaterale, il cuneo unilaterale, l'istmo bilaterale del giro cingolato e il solco temporale



Centro Internazionale dei Disturbi di Apprendimento Attenzione e Iperattività

Direttore Prof. Giuseppe A. Chiarenza, Neuropsichiatra infantile, Neurologo

Sede: 20125 Milano - Via Edolo 46 - Tel. 026697487 - Cell. 3487703089

superiore bilaterale. La registrazione del QEEG su questi 6 moduli può essere utilizzata per determinare la dinamica di fase e la fine coerenza temporale all'interno di questi moduli.

In sintesi, i punti z, basati sul QEEG consentono ai medici di determinare la posizione e l'entità della disregolazione rispetto a un gruppo di controllo età-corrispondente. Un database normativo tEEG delle aree di Brodmann, degli hub e dei moduli collegati ai sintomi di un paziente aiuta un medico a fare una diagnosi. L'obiettivo è quello d'individuare i sistemi disregolati ed evitare l'instaurarsi di sistemi compensativi. I punti z o le deviazioni standard rispetto a una popolazione di riferimento età-corrispondente forniscono una guida in tempo reale per addestrare i pazienti in trattamento con neurofeedback verso punti z uguale o vicino a zero nelle regioni cerebrali associate a specifici disturbi.

L'uso clinico del QEEG in neuropsichiatria comporta 3 fasi distinte: (1) un'intervista clinica e valutazione dei sintomi e delle lamentele del paziente, (2) collegare i sintomi del paziente alla specializzazione funzionale del cervello basata sulla letteratura scientifica (QEEG/MEG; fMRI; PET; SPECT, e così via) e, (3) usare punti z in tempo reale di superficie o LORETA per modificare le regioni cerebrali devianti o disregolate associate ai sintomi e alle lamentele del paziente. I punti z derivati da un database QEEG normativo possono essere utilizzati come ausilio per porre una diagnosi, ma non possono essere utilizzati come approccio singolo alla diagnosi, proprio come le scansioni PET possono aiutare ma non fare una diagnosi. Tuttavia, i punteggi z del database normativo QEEG possono essere utilizzati per monitorare il corso di un trattamento con psicofarmaci o con stimolazione magnetica transcranica o con il neurofeedback o per confrontare l'efficacia dei trattamenti.

Redatto da Dott. Giuseppe Augusto Chiarenza, Direttore CIDAAI

Direttore del Comitato Scientifico della Società Italiana di Neurofeedback e QEEG

Milano 29 marzo 2020

Si può richiedere una valutazione telefonando al 3487703089