

CAPITOLO 17

Potenziali elettroencefalografici e potenziali evocati

Contenuti:

17.1 Introduzione	2
17.2 Il cervello	3
17.3 Genesi dei potenziali elettroencefalografici	8
17.4 Elettrodi per EEG e sistema di posizionamento standard 10/20	10
17.5 Segnali elettroencefalografici	12
17.6 Potenziali evocati	14
17.7 Cenni di diagnosi mediante EEG	17
17.8 Magnetoencefalografia	20
Riferimenti bibliografici	22

17.1 Introduzione

I biopotenziali elettroencefalografici, la cui rilevazione prende il nome di *elettroencefalografia (EEG)*, sono una espressione dell'attività elettrica spontanea della corteccia cerebrale. Essi possono essere misurati attraverso elettrodi posti sullo scalpo del soggetto sotto forma di pattern temporali di potenziali elettrici.

La prima testimonianza relativa a registrazioni di attività bioelettriche cerebrali risale al 1875, quando Richard Caton pubblicò i risultati dei suoi esperimenti su animali. Il lavoro di Caton fu senza dubbio eccezionale per quegli anni, considerando la piccola ampiezza dei segnali da misurare. Successivamente, nel 1924, Hans Berger riuscì ad ottenere la prima registrazione di segnali elettrici cerebrali su un uomo, usando strisce metalliche attaccate allo scalpo del soggetto come elettrodi e un sensibile galvanometro come strumento di registrazione. Berger fu il primo ad osservare i pattern temporali delle onde elettriche cerebrali. Dal 1924 al 1938 egli pose le basi per molte delle presenti applicazioni dell'elettroencefalografia e conìò il termine *elettroencefalogramma*, usato oggi comunemente per descrivere la registrazione dei potenziali elettrici cerebrali [1].

Questi ultimi sono classificabili in tre categorie:

- 1) attività spontanea;
- 2) potenziali evocati;
- 3) eventi bioelettrici provocati da singoli neuroni.

L'attività spontanea determina propriamente l'*elettroencefalogramma* ed è misurata sullo scalpo o, in casi sperimentali, direttamente sulla corteccia cerebrale; nel secondo caso, essa è definita in modo più appropriato *elettrocorticogramma*. L'attività spontanea è continuamente presente nel cervello. L'ampiezza massima dei potenziali EEG può essere di circa 10-100 μV nel caso di misura sullo scalpo, mentre ampiezze di circa 300 μV (o superiori) possono essere possibili per registrazioni sulla superficie della corteccia cerebrale. La banda del segnale EEG si estende da circa 1 a 50 Hz anche se tipicamente la maggiore quantità del contenuto informativo si estende fino a 30 Hz (Figura 1).

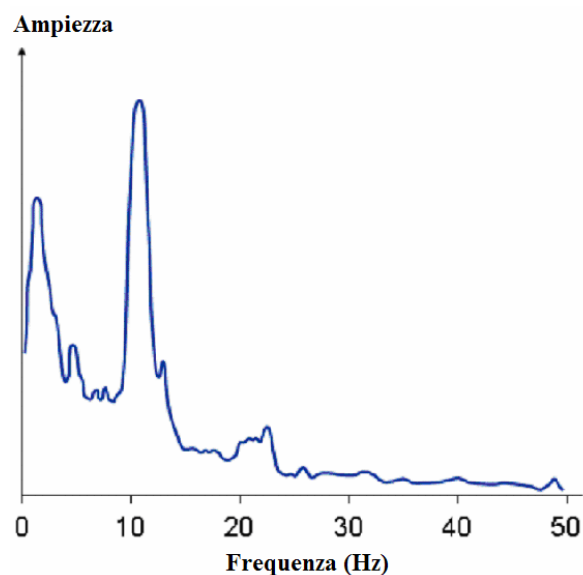


Figura 1. Spettro in frequenza di un segnale EEG (adattata da [2]).

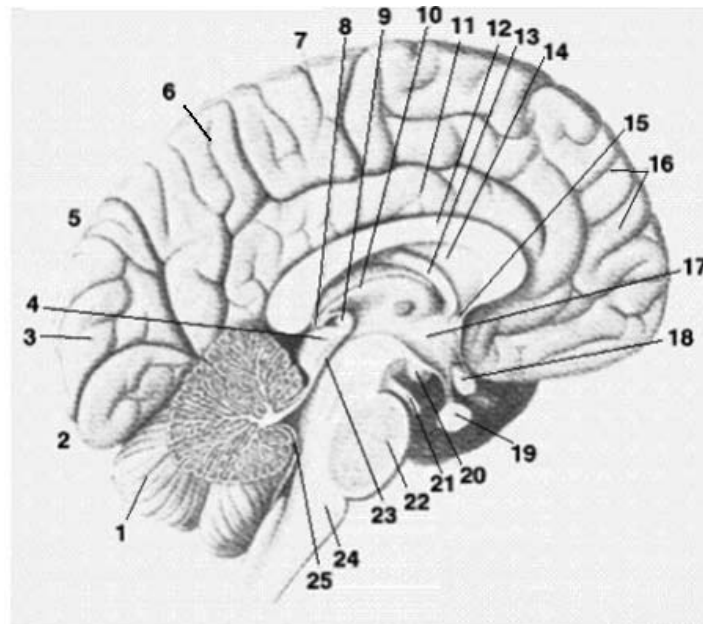
I potenziali evocati sono quelle componenti del segnale EEG che si presentano in risposta ad uno stimolo (visivo, tattile, uditivo, elettrico, ecc...). Questi segnali sono in genere di piccola ampiezza rispetto all'attività spontanea, divenendo confrontabili con il livello di rumore e risultando quindi non facilmente registrabili. Per indurre e analizzare i potenziali evocati si utilizzano in genere treni di impulsi di stimolazione, al fine di registrare segnali multipli e farne una media, così da aumentare il rapporto segnale-rumore.

Gli eventi bioelettrici provocati da singoli neuroni possono essere registrati utilizzando dei microelettrodi impiantati direttamente nelle cellule d'interesse. Lo studio di singole cellule risulta funzionale per la creazione di modelli delle rete cellulare che riflettano le reali proprietà del tessuto cerebrale [2].

17.2 Il cervello

17.2.1 Cenni di anatomia del cervello

Il cervello è diviso in tre parti: una parte mediana detta *diencefalo* (la cui struttura principale è il talamo) e due parti simmetriche (*emisferi cerebrali*) che costituiscono il *telencefalo*. I due emisferi sono separati, fino al nucleo di *materia bianca* detto *corpo calloso*, dalla *scissura interemisferica* che, con le *scissure di Rolando* e di *Silvio*, divide ciascun emisfero in quattro *lobi*: *frontale*, *parietale*, *temporale* e *occipitale* (Figura 2). Ogni lobo è a sua volta diviso da solchi in *circonvoluzioni* nelle quali si trovano le aree di proiezione, con funzioni specifiche, motorie e sensoriali. All'interno del cervello esistono quattro cavità (*ventricoli laterali, medio e quarto*) contenenti il *liquido cefalo-rachidiano*.



- | | | |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1) Cervelletto | 10) Plesso 3° ventricolo | 19) Ipofisi |
| 2) Solco calcarono | 11) Ghiro cingolato | 20) Corpo mamillare |
| 3) Lobo occipitale | 12) Corpo calloso | 21) Nucleo oculomotorio |
| 4) Lamina tettale | 13) Fornice | 22) Conte |
| 5) Solco parieto-occipitale | 14) Setto pellucido | 23) Acquedotto |
| 6) Lobo parietale | 15) Scissura anteriore | 24) Medulla oblungata |
| 7) Solco centrale | 16) Lobo frontale | 25) Quarto ventricolo |
| 8) Ghiandola pineale (epifisi) | 17) Terzo ventricolo | |
| 9) Scissura posteriore | 18) Chiasma ottico | |

Figura 2 Strutture anatomiche del cervello

Le pareti degli emisferi sono costituite dalla *materia grigia* (corteccia cerebrale), ricca di neuroni, che riveste la *materia bianca* formata da fibre nervose. I principali nuclei di materia bianca sono il già citato *corpo calloso*, disposto sotto la scissura interemisferica, e il *fornice o trigono cerebrale*, struttura laminare situata sotto il corpo calloso, dal quale la separa una lamina trasparente (*setto pellucido*). Nello spessore della materia bianca si trovano nuclei di *materia grigia*; i principali sono: l'*ippocampo* o *corno di Ammone*, che riceve impulsi olfattivi e partecipa ai meccanismi delle emozioni; i *talami ottici*, importanti nella regolazione della sensibilità e della reattività a stimoli dolorosi o affettivi; i nuclei striati (*caudato* e *lenticolare*), centri di attività automatiche associate all'attività cosciente; l'*ipotalamo* (comprendente il *chiasma ottico*, il *tuber cinereum* e i due *corpi mammillari*), sede di vari centri regolatori di specifiche funzioni (temperatura corporea, appetito, diuresi, pressione, sete ecc.) e collegato all'*ipofisi* [3].

Il *cervelletto* è situato nella regione postero-inferiore della cavità cranica, tra il cervello e il midollo allungato, ed è diviso in due emisferi cerebellari, uniti al *verme cerebellare*. La corteccia cerebellare è costituita da tre strati di materia grigia: uno strato esterno o molecolare, uno intermedio e uno interno o granuloso. Nella corteccia cerebellare si ramifica la materia bianca (*arbor vitae*). Il cervelletto (che costituisce il 10% del peso encefalico) è l'organo deputato a coordinare i movimenti muscolari, presiede al senso dell'orientamento del corpo nello spazio e al mantenimento dell'equilibrio. Costituito

dal *bulbo* o *midollo allungato* (unito al *midollo spinale*), dal *ponte di Varolio* e dal *mesencefalo*, il *tronco cerebrale* contiene tutte le fibre nervose afferenti ed efferenti fra i centri encefalici superiori e il midollo spinale. I nervi cranici sono dodici paia di nervi, sensoriali (I-II-VIII), motori (III-IV-VI-XII) e misti (V-VII-IX-X e XI), che hanno origine nell'encefalo. Il I e II paio (olfattivo e ottico) partono al di sopra del tronco cerebrale e sono considerati strutture cerebrali; il III (oculomotore) e IV paio (trocleare) originano nel mesencefalo; il V (trigemino, con le tre branche oftalmica, mascellare e mandibolare) e l'VIII (acustico) nascono nel bulbo e nel ponte di Varolio; il VI (abducente) e il VII (facciale) nel ponte e il IX (glossofaringeo), il X (vago), l'XI (accessorio) e il XII (ipoglosso) nel bulbo. All'interno del tronco cerebrale, tra i nuclei dei nervi cranici e le grandi vie nervose discendenti e ascendenti, si trova il sistema reticolare, che coordina funzioni complesse come lo stato di veglia, la deglutizione, la respirazione [3].

17.2.2 Aree funzionali del cervello

Da un punto di vista fisiologico il cervello è il principale centro della vita somatica, di relazione e intellettuale al quale (e più precisamente alla cui corteccia) pervengono le stimolazioni che, trasmesse dalla periferia attraverso i nervi sensoriali, si trasformano in impulsi e sensazioni coscienti. Dalla corteccia partono le risposte volontarie che giungono ai muscoli e agli organi periferici, attraverso i nervi efferenti. Pur funzionando come un organo unitario, il cervello presenta regioni in cui sono localizzate alcune funzioni: per esempio, l'area preposta alla sensibilità visiva risulta localizzata nel lobo occipitale; l'area per la sensibilità acustica è situata nei lobi temporali; l'area per la sensibilità olfattiva e gustativa è a livello dell'ippocampo; le funzioni a più alto livello sono controllate dal lobo frontale. Pertanto, più in generale, la corteccia cerebrale può essere suddivisa in aree funzionali specializzate (*aree di proiezione*) in diverse funzioni cerebrali, come rappresentato in Figura 3 [4],[5].

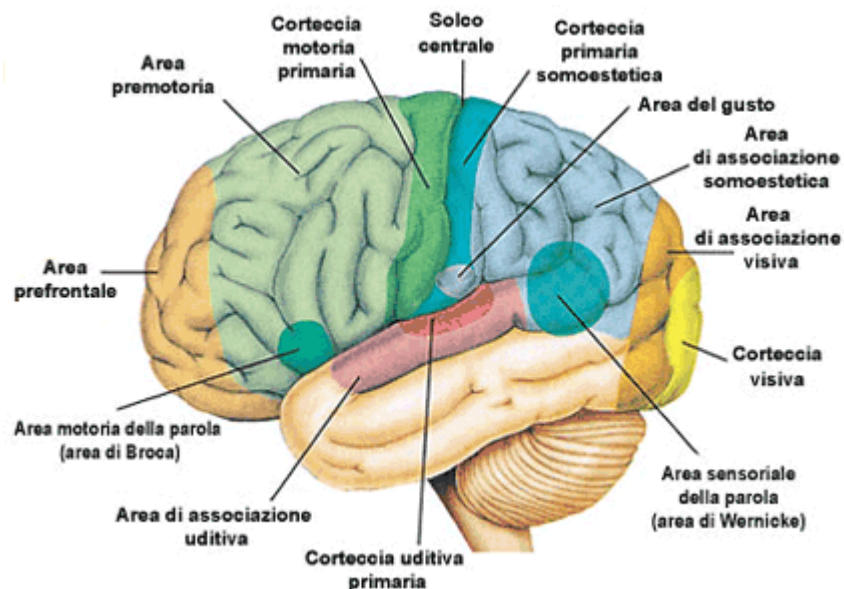


Figura 3 Aree funzionali del cervello

Tuttavia, il concetto di localizzazione non può essere rigidamente definito, poiché ogni area cerebrale si integra con le altre in un quadro di coordinamento generale. Secondo la funzione, la corteccia cerebrale

si divide in *sensoriale*, *motoria* e *associativa*. La corteccia sensoriale riceve le vie nervose che conducono stimoli provenienti da tutto il corpo. Dalle aree motorie partono impulsi motori attraverso la via piramidale (in genere i centri corticali di un emisfero sono in relazione con le regioni del corpo del lato opposto). Le aree associative servono ad integrare le diverse sensazioni, alla loro memorizzazione e alla costituzione del complesso processo della coscienza, comprendente l'ideazione, la volontà, la consapevolezza e la capacità di giudizio.

Nella corteccia sensoriale (sinistra) e motoria (destra) sono presenti aree relative a specifiche parti del corpo. La dimensione di ciascuna di queste aree è proporzionale all'accuratezza sensoriale richiesta per la parte specifica del corpo. Ciò dà vita ad una rappresentazione nota con il nome di *homunculus* (Figura 4), che contiene una raffigurazione deformata di diverse porzioni corporee. Ad esempio, si noti come le aree sensoriali relative alle labbra e alle mani siano molto più ampie delle aree che rappresentano le parti centrali del corpo e gli occhi.

La corteccia sensoriale e motoria sono connesse da un ponte di fibre nervose, che consentono lo scambio di informazioni. Per ciò che concerne l'attività intellettuale, allo stato attuale delle conoscenze si ritiene che non esista un'area specifica dove insorgano le idee o dove trovi localizzazione la memoria: tali capacità sono piuttosto ritenute diffuse a tutta la corteccia cerebrale e realizzate attraverso l'associazione tra i diversi centri nervosi superiori [3].

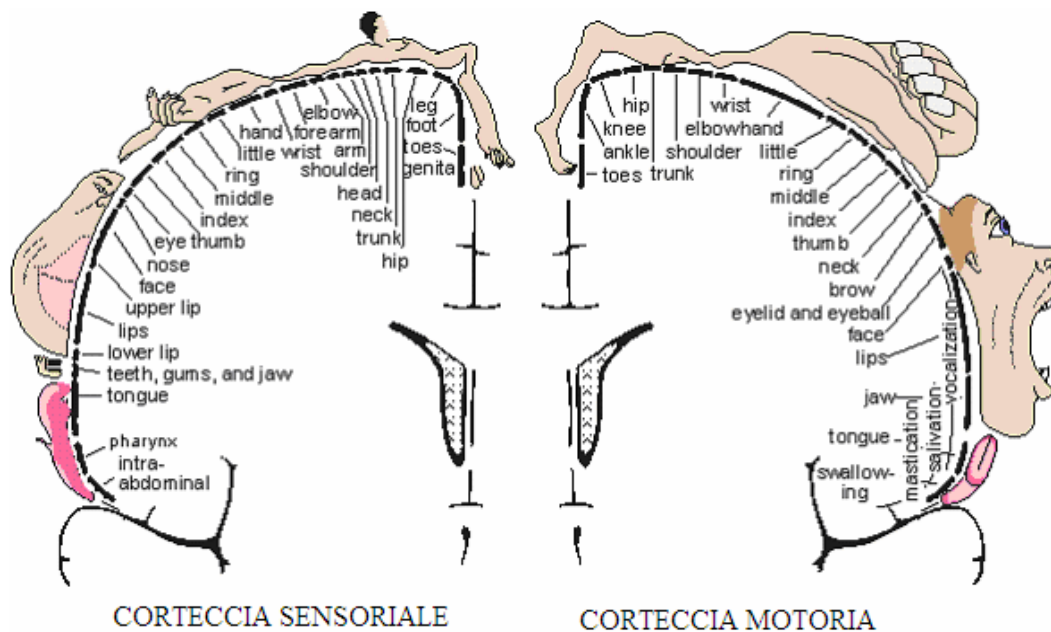


Figura 4 Suddivisione delle funzioni della corteccia sensoriale (sinistra) e motoria (destra) (adattata da [4])

17.2.3 Le cellule neuronali corticali

Il cervello è costituito da $10^{10} - 10^{11}$ neuroni [2], intimamente interconnessi da assoni e dendriti. Le cellule *neuronal*i costituiscono, insieme alle cellule *gliali*, il tessuto nervoso. Le cellule gliali superano numericamente quelle neuronali e hanno funzione nutritiva, di sostegno e di protezione per i neuroni, avendo inoltre un ruolo nella trasmissione degli impulsi nervosi.

La corteccia cerebrale svolge un ruolo primario da un punto di vista bioelettrico. Esistono diversi tipi di neuroni corticali. Essi non sono distribuiti in maniera casuale sulla superficie della corteccia cerebrale, ma mostrano un certo ordine di disposizione nella corteccia, formando i cosiddetti strati corticali. La corteccia, costituita da uno spessore (1.5-4 mm) di materia grigia, è generalmente divisa in sei sottostrati che contengono neuroni e fasci di fibre [6].

Si possono distinguere due tipi principali di cellule neuronali corticali: le cellule *piramidali* e le cellule *non piramidali*. Inoltre si hanno diverse fibre nervose orientate orizzontalmente che si estendono tra regioni adiacenti della corteccia, e fasci orientati verticalmente che si estendono dalla corteccia a regioni più distanti o verso il basso, fino al midollo spinale [6].

Cellule piramidali

Il corpo di queste cellule ha una forma triangolare con la base rivolta verso il basso e l'apice diretto verso la superficie della corteccia, risultando esse disposte in modo perpendicolare alla superficie stessa della corteccia (Figura 5).

Le cellule piramidali sono composte da: 1) un lungo dendrite che scende dall'apice del corpo cellulare attraversando i vari strati corticali ed infine si ramifica in diverse terminazioni; 2) dense ramificazioni alla base del triangolo che si dispongono anche parallelamente alla superficie corticale.

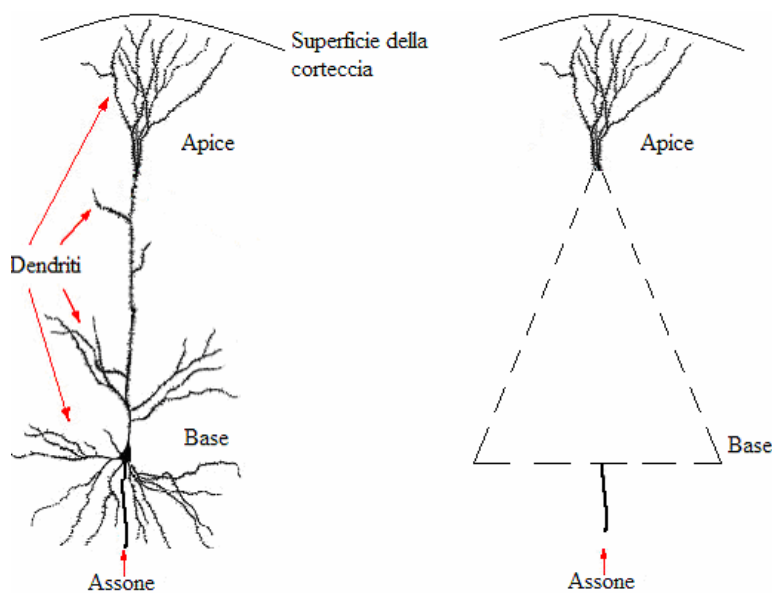


Figura 5 Struttura di una cellula piramidale.

Cellule non piramidali

Hanno un corpo cellulare piccolo e i loro dendriti si ramificano in tutte le direzioni nelle immediate vicinanze della cellula.

Per una dettagliata descrizione dei vari tipi di cellule degli strati corticali e delle loro interconnessioni si rimanda a [7].

17.3 Genesi dei potenziali elettroencefalografici

A differenza di quanto si possa pensare, i segnali EEG non derivano dalla somma dei potenziali di azione degli assoni neuronali, bensì da potenziali dendritici incrociati. I potenziali misurati, infatti, sono originati da medie nello spazio dei campi elettrici dendritici negli strati superficiali della corteccia. Questi campi sono generati dagli alberi dendritici delle cellule e sono composti dalla sommatoria di potenziali postsinaptici eccitatori (EPSP) e inibitori (IPSP). Dal momento che il campo di ogni cellula può avere una fase opposta a quello della cellula vicina, la sommatoria potrebbe tendere a zero. Questo non accade perché gruppi di cellule sono coinvolte in attività sincronizzate e il risultato di questa sincronizzazione è appunto il segnale EEG. Diversi sistemi neuronali sono coinvolti nella sincronizzazione dell'attività di popolazioni di cellule corticali e due di questi sistemi sono fondamentali nella generazione del segnale EEG. Il primo è il sistema di proiezione non specifico che risiede nel talamo ed ha collegamenti diffusi nella corteccia. Il secondo sistema consiste di fibre sensoriali che terminano nella corteccia.

Gli impulsi originati da stimolazioni degli organi periferici causano attività sincronizzata in particolari aree sensoriali riceventi: questi potenziali rappresentano le cosiddette risposte evocate (ER) [8]. In condizioni normali, i potenziali d'azione trasmessi lungo gli assoni contribuiscono poco al segnale registrato sulla corteccia, poiché essi sono asincroni per la maggior parte degli assoni che corrono in molte direzioni rispetto alla superficie. Quindi il loro contributo al potenziale di superficie è trascurabile. Si ha un'eccezione nel caso delle risposte evocate da stimoli simultanei. In tutte le altre situazioni il segnale EEG è dovuto principalmente all'effetto dei potenziali postsinaptici locali (eccitatori o inibitori) delle cellule corticali. Ogni potenziale registrabile dalla superficie rappresenta la misura di una differenza di potenziale netta (corrente elettrica moltiplicata per resistenza elettrica) tra l'elettrodo di misura e quello di riferimento. Se tutti i dendriti delle cellule corticali fossero disposti casualmente nella corteccia, la corrente totale sarebbe pressoché nulla. Se ne deduce che ogni variazione di potenziale sulla superficie corticale deve essere dovuta all'arrangiamento ordinato e simmetrico di alcune classi di cellule nella corteccia. Le cellule piramidali, come precedentemente menzionato, sono orientate verticalmente nella corteccia, con i loro dendriti disposti parallelamente uno all'altro. La variazione di potenziale di una parte della cellula rispetto ad un'altra crea un campo che imprime una corrente extracellulare; pertanto, una differenza di potenziale risulta misurabile in superficie. In particolare, il meccanismo può essere schematicamente esemplificato nel modo seguente: un impulso di ingresso all'albero dendritico apicale causa una depolarizzazione della membrana dendritica. Di conseguenza una corrente elettrica scorre in un circuito chiuso, attraverso il citoplasma dei dendriti e del corpo cellulare della cellula piramidale, richiudendosi all'esterno attraverso il mezzo extracellulare. Il mezzo extracellulare della regione di base si comporta quindi come una *sorgente* (+) mentre la parte superiore dell'albero dendritico apicale si comporta come un *pozzo* (-) (Figura 6).

L'influenza di un particolare potenziale postsinaptico (PPS) dendritico sul segnale superficiale dipende dal suo segno (eccitatorio (-) o inibitorio (+)) e dalla sua localizzazione rispetto al sito di misura. L'effetto di ogni PPS può dunque essere interpretato considerando la genesi di un dipolo orientato radialmente alla corteccia.

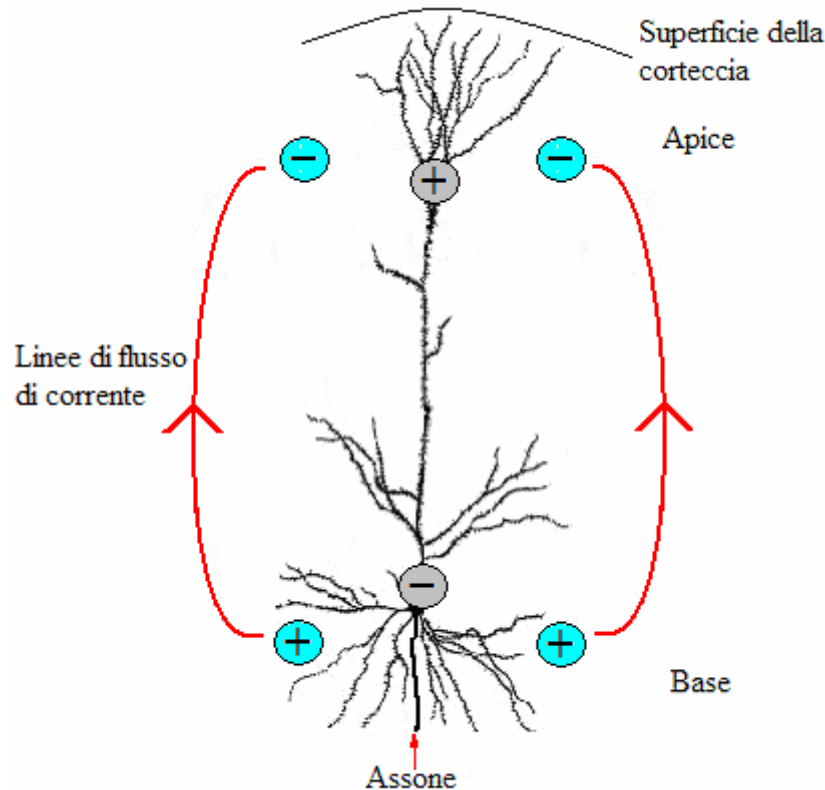


Figura 6. Genesi nel mezzo esterno ad una cellula piramidale di un dipolo oscillante con il segno del potenziale post-sinaptico.

Quindi, un ingresso sinaptico continuo crea una serie di dipoli e flussi di corrente risultanti che sono sovrapposti nello spazio e nel tempo.

Le cellule non piramidali nella corteccia non contribuiscono in modo sostanziale alle registrazioni di segnale in superficie.

Riassumendo, i dendriti apicali delle cellule piramidali sono tutti orientati in modo simile e formano una unità densamente impacchettata negli strati superficiali della corteccia. Se le terminazioni sinaptiche eccitatorie o inibitorie dei dendriti di una cellula diventano attive, la corrente scorre dentro e fuori da questi pozzi e sorgenti. L'unità cellula-dendrite rappresenta quindi un dipolo e le variazioni nell'orientazione e nell'intensità del dipolo producono fluttuazioni nel conduttore volumetrico. Quando la somma delle attività dendritiche è negativa rispetto alla cellula, quest'ultima è depolarizzata ed eccitabile: se invece la somma delle attività dendritiche è positiva, la cellula è iperpolarizzata e meno eccitabile.

Sebbene il maggior contributo per i potenziali EEG provenga da regioni corticali, è opportuno precisare che in realtà non tutti i segnali registrati sullo scalpo hanno necessariamente origine nella corteccia. Ad esempio, alcuni potenziali evocati in condizioni normali possono essere generati a livello sub-corticale; inoltre, stati patologici delle strutture sub-corticali possono alterare, anche considerevolmente, i segnali misurabili sullo scalpo.

17.4 Elettrodi per EEG e sistema di posizionamento standard 10/20

Il sistema di registrazione dei segnali EEG, chiamato *elettroencefalografo*, è costituito da una unità di acquisizione dei segnali misurati sullo scalpo, da una unità di elaborazione dei segnali e da una unità di visualizzazione/memorizzazione dei dati. L'unità di acquisizione adotta elettrodi di misura tipicamente alloggiati su di una apposita cuffia, la quale viene adattata sulla testa del paziente.

Gli elettrodi di superficie per EEG possono essere fissati alla cute con l'ausilio di collarini adesivi, cerotti o, come menzionato, di una cuffia apposita. Gli elettrodi possono essere di diversa tipologia, tra cui:

- elettrodi a coppetta, realizzati in stagno e in argento rivestito di cloruro d'argento (Ag/AgCl), del diametro di 10 mm;
- elettrodi in Ag/AgCl biadesivi monouso (2x3 cm e 1.5x2 cm);
- elettrodi ad anello in acciaio inossidabile.

Per eseguire registrazioni da un numero considerevole di punti dello scalpo, si ricorre spesso all'utilizzo di cuffie in tessuto elasticizzato (per garantire una opportuna aderenza) con elettrodi incorporati (Figura 7). L'esatta disposizione degli elettrodi sullo scalpo è regolata dallo *standard internazionale 10/20* (descritto nel seguito).



Figura 7 Esempio di cuffia con elettrodi per EEG

Prima di applicare gli elettrodi, è necessario pulire e sgrassare accuratamente la regione d'interesse, utilizzando ad esempio un'apposita pasta abrasiva, che provoca, attraverso frizione meccanica, una fine dermoabrasione con lo scopo di rimuovere sebo e cellule morte. Ultimata la pulizia, si procede con l'applicazione degli elettrodi, il cui interno viene riempito con un gel elettroconduttore mediante una siringa con ago smussato. Questo ha il duplice scopo di creare un contatto ottimale elettrodo-cute, favorendo in tal modo la conduzione del segnale, e di compensare gli effetti dovuti ad eventuali movimenti, mantenendo un'adesione costante tra elettrodo e pelle. La procedura di preparazione della cute e di applicazione degli elettrodi è indolore e non provoca danni al cuoio capelluto. Una volta applicati gli elettrodi, si controllano le loro impedenze, che devono risultare tipicamente inferiori a 5 k Ω . In caso contrario, la procedura viene ripetuta nuovamente [9].

Per quanto riguarda l'apposizione degli elettrodi, si ricorre a due derivazioni standard, a seconda degli specifici requisiti sperimentali: nella derivazione *monopolare* (o *unipolare*) un elettrodo viene posto in un sito attivo, mentre l'altro (elettrodo di riferimento) in un sito elettricamente neutro (ad es. il

mastoide, la punta del naso, il lobo dell'orecchio, il mento). Con una lettura unipolare il potenziale di ogni elettrodo viene misurato rispetto all'elettrodo neutro o alla media di tutti gli elettrodi (Figura 8). Questo tipo di registrazione evidenzia pertanto il livello assoluto di attività elettrica sottostante il sito attivo. Nella derivazione *bipolare*, invece, entrambi gli elettrodi sono posti su siti attivi dell'area di interesse e il segnale rilevato corrisponde alla differenza che emerge tra le attività dei due siti (Figura 8).

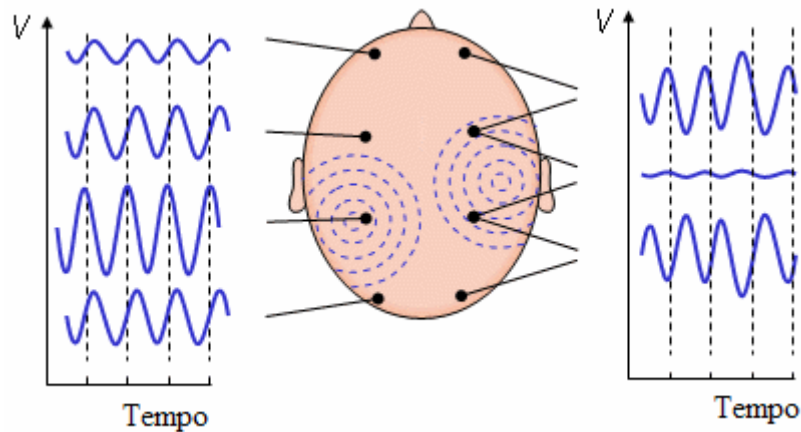


Figura 8 Esempi di derivazione unipolari (sinistra) e bipolari (destra) (adattata da [2])

Convenzionalmente, gli elettrodi sono posizionati sulla cute avendo cura di rispettare alcune corrispondenze tra aree corticali e sito di apposizione; a questo scopo si segue la dislocazione standardizzata nota come *Sistema Internazionale Standard 10/20*. Esso prevede il posizionamento di 21 elettrodi sulla superficie dello scalpo, secondo la modalità convenzionale mostrata in Figura 9 [10]. Le posizioni sono determinate come di seguito descritto. Si considerano due punti di riferimento: il *nasion*, ovvero l'avvallamento tra naso e fronte a livello degli occhi, e l'*inion*, ovvero la protuberanza alla base del cranio sulla linea mediana della testa (Figura 9). Da questi punti viene misurata la lunghezza del cranio sui piani trasversale e mediano. Le posizioni degli elettrodi sono determinate dividendo queste lunghezze in intervalli del 10% e 20% del valore totale, secondo la modalità mostrata in Figura 9.

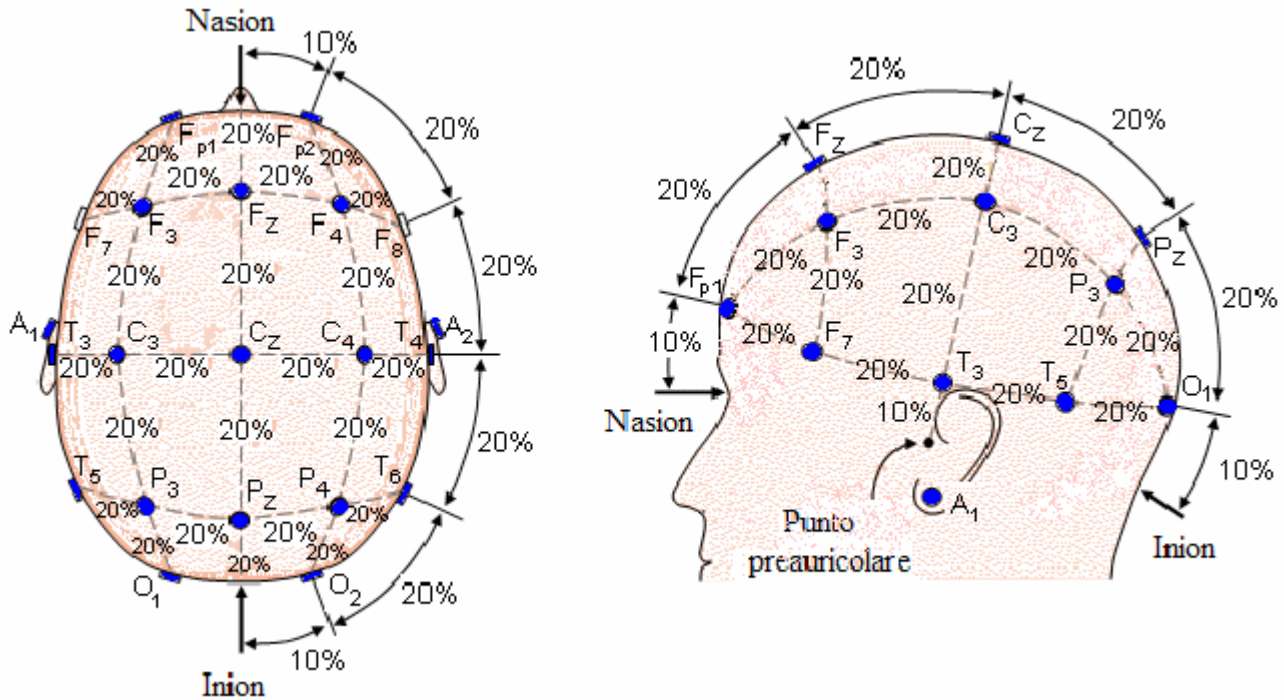


Figura 9 Standard internazionale 10/20 per il posizionamento degli elettrodi EEG sullo scalpo (adattata da [2])

Oltre ai 21 elettrodi dello standard internazionale 10/20, vengono usate altre posizioni intermedie a intervalli del 10%; la posizione e la nomenclatura di questi ulteriori elettrodi sono definite dalla Società Americana di Elettroencefalografia [10]. Una guida alla registrazione è fornita da [11].

17.5 Segnali elettroencefalografici

L'attività ritmica del cervello è caratterizzata da frequenze tipiche. La Tabella 19.1 riassume le bande frequenziali dei relativi segnali. La composizione armonica dei segnali EEG è generalmente complessa. In particolare, possono essere distinti quattro tipi di segnali, denominati *onde alfa* (α), *onde beta* (β), *onde teta* (θ) e *onde delta* (δ), corrispondenti a diversi intervalli frequenziali, come rappresentato in Figura 10. Possono essere presenti anche onde gamma (γ), su bande frequenziali maggiori di 40 Hz. Inoltre, in alcuni casi patologici, come ad esempio l'epilessia, si possono osservare anche dei picchi di segnale detti spikes (Figura 10).

Tabella 19. 1 Banda di alcuni segnali bioelettrici cerebrali.

Segnale	Banda frequenziale
Potenziali EEG	0.5 – 30 Hz
Potenziali evocati somatosensoriali	1 – 3000 Hz
Potenziali evocati uditivi	100 – 3000 Hz
Potenziali evocati visivi	0.5 – 100 Hz
Potenziali evocati evento-correlati	0.1 – 30 Hz

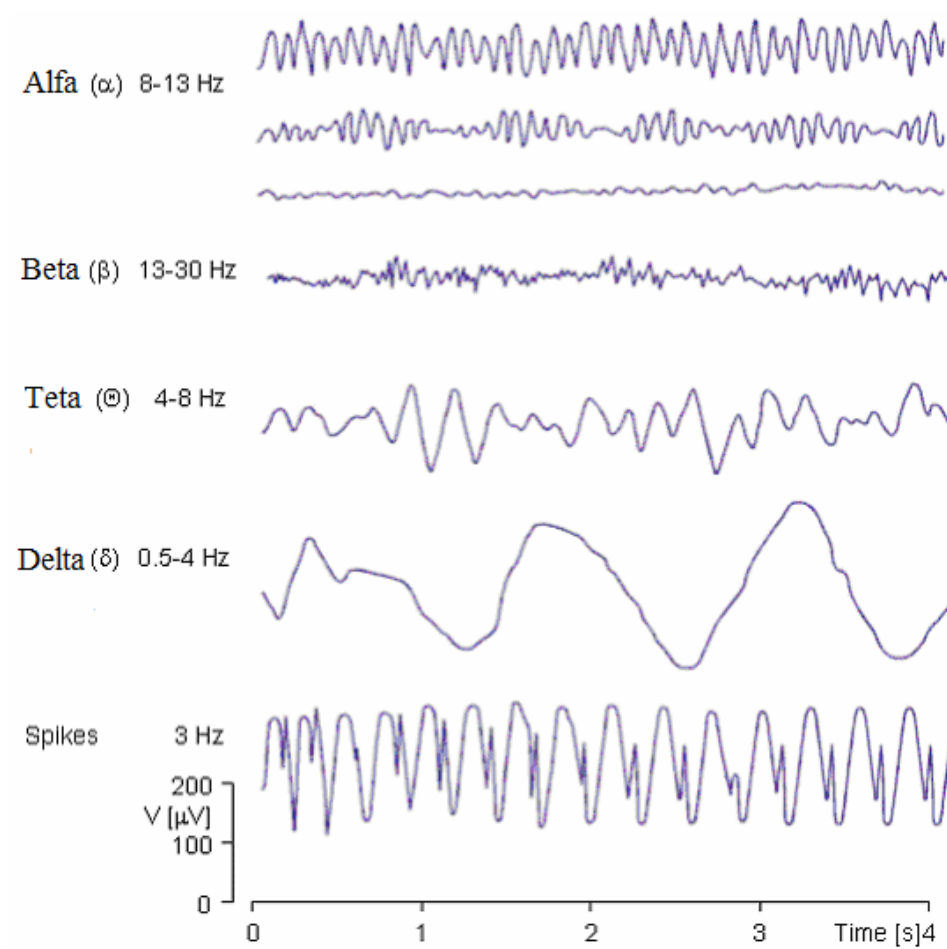


Figura 10. Segnali EEG (adattata da [2])

Le *onde α* hanno una frequenza compresa tra gli 8 e i 13 Hz. L'attività cerebrale spontanea a queste frequenze viene misurata sopra le regioni posteriori della testa durante le fasi di veglia (ad occhi chiusi) ed è attenuata da stimoli visivi o sensoriali. Attività cerebrale con frequenze comprese in questo range sono dovute anche ai movimenti di apertura degli occhi.

Le *onde β* hanno una frequenza compresa tra i 13 e i 30 Hz, possono essere divise in onde β_1 (13-20 Hz) e onde β_2 (20-30 Hz) e vengono misurate nelle regioni dei lobi parietali e frontali.

Le *onde θ* hanno frequenza compresa tra i 4 e gli 8 Hz. Nei soggetti adulti in fase di veglia questa attività è generalmente assente, ma appare durante il sonno o l'iperventilazione, mentre si trova abitualmente nei bambini.

Le *onde δ* hanno frequenze comprese tra 0.5 e 4 Hz e si misurano nei bambini o negli adulti durante le fasi del sonno.

17.6 Potenziali evocati

I potenziali evocati o risposte evocate, vengono registrati come l'elettroencefalogramma con elettrodi di superficie posizionati sulla testa. Mentre l'EEG descrive l'attività elettrica cerebrale di base, un potenziale evocato consiste in una variazione specifica del segnale bioelettrico conseguente alla stimolazione di una via sensoriale o ad un evento motorio. Esso è costituito da oscillazioni del potenziale elettrico e ha una forma d'onda caratterizzata da una serie di deflessioni positive o negative, definite *componenti* (Figura 11). Ciascuna di queste componenti viene normalmente considerata come la presenza di potenziali post sinaptici (eccitatori o inibitori) sincroni di un gruppo di neuroni corticali, in grado di generare campi sufficientemente ampi da essere registrati in superficie. La localizzazione delle componenti permette quindi di identificare quale area corticale è attiva in seguito ad un particolare stimolo. Tuttavia la localizzazione della fonte non è sempre immediata con questo tipo di dati: determinare la collocazione del tessuto neuronale attivo è un problema che può avere infinite soluzioni, noto con il nome di *problema inverso*.

I parametri analizzati nello studio dei potenziali evento-correlati sono i seguenti:

- *latenza*: distanza temporale tra il momento di applicazione dello stimolo ed il momento di comparsa della componente;
- *topografia*: posizione sulla superficie cranica in cui è registrabile la massima ampiezza della componente;
- *ampiezza*: entità della deflessione della componente rispetto al livello basale.

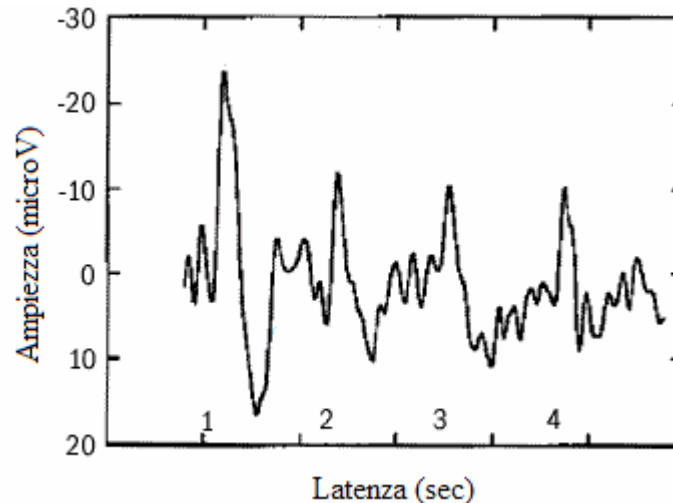


Figura 11 Esempio di un potenziale evocato da una serie di quattro stimoli uditivi (adattata da www.clinicalwindow.net)

Mentre le variazioni spontanee sono visibili direttamente nel tracciato EEG, le variazioni evocate hanno un'ampiezza molto bassa (tipicamente intorno a 1-3 μV) e sono mascherate dall'attività di fondo. Per questo motivo, si provvede a registrare i potenziali mentre vengono presentati stimoli ripetitivi (visivi, uditivi, etc.). In seguito, i tracciati vengono sottoposti a procedure standard di elaborazione come la scomposizione in "epoche" discrete e sincronizzate con gli eventi stimolanti. I campioni del segnale vengono quindi mediati (*averaging*): tale tecnica costituisce l'essenza di base delle metodiche di elaborazione dei potenziali evocati [12]. Mediante l'*averaging* è possibile ottenere la risposta media del cervello allo stimolo o all'evento, tramite la sommazione di numerose epoche sincronizzate con lo stimolo o l'evento stesso. In questo modo, l'attività evocata dall'evento si somma algebricamente con l'attività di fondo, la quale, essendo fondamentalmente casuale rispetto all'evento, tende a ridursi o annullarsi; in tal modo, l'attività evocata viene posta in risalto rispetto al rumore di fondo. Pertanto, la risposta media è la risposta evocata, le cui componenti (picchi positivi o negativi) sono riconducibili ai vari stadi di processamento dell'informazione sensoriale o evento-correlata nel cervello. Una volta isolata la risposta evocata, si procede con l'analisi delle sorgenti delle sue componenti, studiando la loro localizzazione. A tal scopo si sfruttano le variazioni nello spettro di potenza del segnale causate da uno stimolo sensoriale o evento. Il metodo consiste nel calcolo dello spettro dei segnali conseguenti lo stimolo e nel confronto con lo spettro dei segnali antecedenti lo stimolo. In base al tipo di stimolo (visivo, uditivo, ecc.) e al posizionamento dell'elettrodo, alcune bande di frequenza potranno mostrare delle variazioni, rispetto allo spettro pre-stimolo.

I potenziali evocati possono essere distinti in due tipi fondamentali:

- *Stimolo-correlati*: dipendono dalle caratteristiche fisiche dello stimolo. La loro latenza è nell'ambito temporale della percezione. In generale, le caratteristiche di tali segnali dipendono dalle proprietà fisiche dello stimolo applicato (ad esempio tono e intensità per il sistema uditivo, contrasto, luminanza e frequenza spaziale per il sistema visivo, intensità e modalità di stimolazione per il sistema somatosensoriale, ecc.).

- *Evento-correlati o ERPs (Event Related Potentials)*: la loro genesi è funzione del contesto psicologico (evento) in cui avviene la stimolazione. La loro latenza è nell'ambito temporale dei fenomeni legati

all'attenzione e alla cognizione. Tali potenziali, a differenza da quelli stimolo-correlati, dipendono dal contenuto informativo dello stimolo e compaiono solo quando il soggetto presta attenzione allo stimolo stesso e gli attribuisce un significato.

I segnali ERPs sono fondamentali nel campo delle neuroscienze poiché aiutano a comprendere come le funzioni cognitive, e le relative manifestazioni in comportamenti ed esperienze soggettive, sono correlate all'attività cerebrale.

Le componenti che caratterizzano il potenziale evocato sono collegate alle varie funzioni cerebrali e possono essere definite in termini di funzioni cognitive derivanti dall'attività cerebrale registrata sullo scalpo. Esse sono in genere definite con delle sigle delle quali riportiamo di seguito alcuni esempi.

P1: non sempre definibile ma, se presente, ha una latenza di 50 ms dopo l'inizio dello stimolo uditivo o 100 ms dopo lo stimolo visivo. Questa componente viene interpretata come un indicatore neurofisiologico dell'attenzione allo stimolo sensoriale.

N1: riflette l'attenzione selettiva alle caratteristiche dello stimolo e i processi di pattern recognition. Si presenta tipicamente 100 ms dopo l'inizio dello stimolo visivo ed ha la sua massima ampiezza nelle aree frontocentrali. Esiste anche una N1 uditiva composta da due componenti, una sopra il sito centrale con latenza pari a 100 ms e un'altra sopra il sito posteriore con latenza pari a 165 ms.

P2: legata a diversi task cognitivi, inclusi quelli di attenzione selettiva e memoria a breve termine. E' presente anche in stimoli uditivi insieme alla N1, ma meno localizzata e risulta sensibile ai parametri fisici dello stimolo, come suono alto o suono basso.

N2: è caratterizzata da una forte variabilità tra soggetti e ha varie interpretazioni psicologiche, tra cui la discriminazione dello stimolo. Il picco N170 fa parte del complesso N2 ed è associato al riconoscimento dei volti umani.

P300: è un potenziale positivo che per definizione compare solamente in seguito a stimoli "target" ed ha distribuzione caratteristica sulle derivazioni posteriori (centro-parieto-occipitali) mediane [13].

La P300 non riflette una specifica funzione cognitiva, ma è espressione globale dei molteplici processi cerebrali implicati nel mantenimento della memoria di lavoro: quest'onda viene generata ogni qualvolta il soggetto aggiorna la propria rappresentazione mentale del contesto ambientale nel quale si trova ad operare [14].

La latenza della P300 esprime il tempo impiegato dal soggetto per completare il pieno riconoscimento dello stimolo atteso. L'ampiezza, invece, è funzione inversa della probabilità di comparsa (sia oggettiva che soggettiva) dello stimolo significativo e della quantità di informazione da esso trasmessa al soggetto. In ordine temporale di comparsa, la componente P300 segue la componente N2.

In diagnostica, i potenziali evocati più frequentemente utilizzati sono quelli somato-sensoriali (indotti da stimolazione elettrica tipicamente del nervo mediano del braccio o del nervo tibiale della gamba), quelli visivi (stimolazione tramite ad esempio un'immagine a scacchiera in movimento su un monitor) e quelli uditivi (stimolazione acustica ad esempio mediante 'click' di basso volume applicati tramite una cuffia). I potenziali evocati esaminano l'integrità delle vie di conduzione nervosa periferiche e centrali. La forma e la latenza del potenziale possono rivelare alterazioni delle vie afferenti e permettono di evidenziare un difetto sensoriale, quantificandone anche l'entità. Tale metodica risulta ad esempio utile per lo studio delle lesioni sistemiche afferenti del sistema nervoso, causate da patologie croniche degenerative.

Potenziali evocati visivi

La stimolazione usata nei potenziali evocati visivi è uno schermo luminoso nel quale si alternano scacchi bianchi e neri a luminanza totale invariata. Gli occhi vengono studiati separatamente attraverso l'erogazione di 100 o più stimoli. La registrazione viene fatta con un elettrodo attivo nella regione occipitale e un elettrodo di referenza frontale o sul lobo di un orecchio.

Potenziali evocati uditivi

Lo stimolo utilizzato per i potenziali acustici è un “click” di breve durata con frequenze da 500 a 2000 Hz ed intensità di 65-70 dB; la registrazione viene fatta con un elettrodo indifferente posto sul padiglione auricolare dello stesso lato. I potenziali evocati acustici sono usati per diagnosticare le differenti sordità; in particolare nella sordità di conduzione (orecchio medio) la latenza aumenta proporzionalmente al deficit uditivo, mentre nella sordità sensoriale (orecchio interno) la latenza aumenta in misura minore e per livelli alti di deficit uditivo; in entrambi i casi le due latenze interpenco sono normali.

Potenziali evocati somatosensoriali

I potenziali somatosensoriali vengono evocati attraverso impulsi elettrici sul nervo mediano per l'arto superiore o sul nervo tibiale posteriore o il peroneo per l'arto inferiore, erogando 500 o più stimoli. La registrazione viene fatta attraverso un elettrodo attivo sulla regione parietale controlaterale (corteccia somatosensoriale) contro un elettrodo indifferente posto nella regione frontale o biauricolare. Le latenze assolute dei potenziali somatosensoriali dipendono da fattori periferici quali l'altezza del soggetto e la temperatura degli arti. La valutazione di normalità nella pratica clinica si basa sulla latenza interpenco e sulle differenze tra i due lati. Tali potenziali vengono usati per diagnosticare patologie sistemiche del midollo e dell'encefalo. La stimolazione elettrica può essere sostituita da quella magnetica meno dolorosa.

17.7 Cenni di diagnosi mediante EEG

Il segnale EEG è altamente correlato al livello di coscienza del soggetto. Se l'attività cerebrale aumenta, il segnale EEG mostra una frequenza principale più alta e un livello di ampiezza più bassa. Quando gli occhi sono chiusi, le onde α dominano l'EEG. Quando il soggetto si addormenta, la frequenza dominante nel segnale EEG diminuisce. In certe fasi del sonno, ad esempio la fase REM (Rapid Eye Movement), il soggetto sogna e attiva il movimento degli occhi, che viene rilevato come attività elettrica dall'EEG. Nel sonno profondo, l'EEG ha deflessioni ampie e lente chiamate onde δ . Nel caso di completa morte cerebrale, l'attività elettrica è nulla e si parla di elettroencefalogramma piatto. La Figura 12 mostra i segnali EEG nelle suddette fasi.

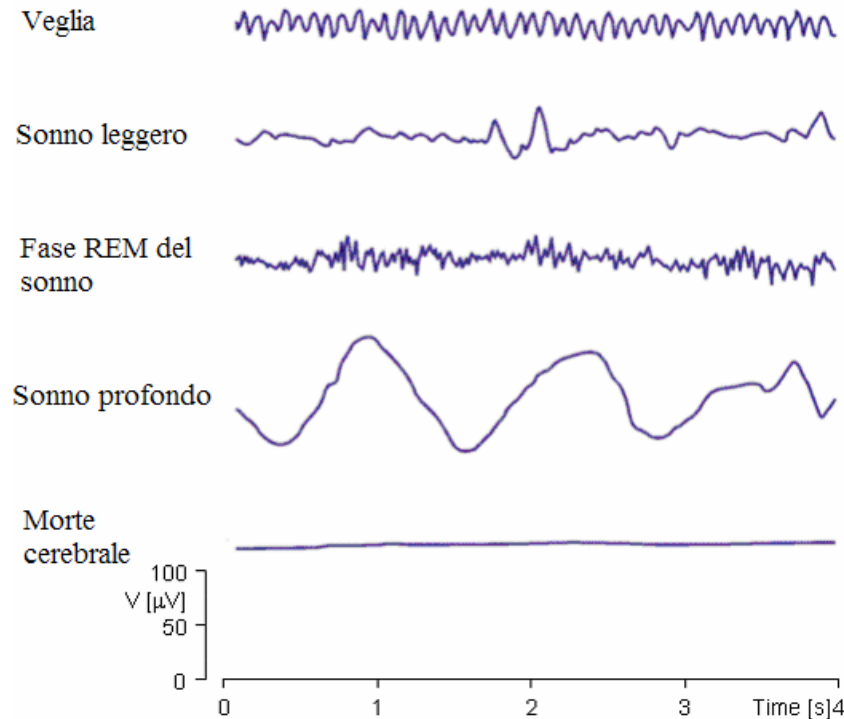


Figura 12 Attività EEG in diverse fasi (adattata da [2]).

Generalmente le patologie cerebrali vengono rivelate a causa di variazioni delle frequenze e delle ampiezze dei segnali EEG. Lesioni cerebrali localizzate potrebbero mostrare alcune variazioni locali nella registrazione EEG. Purtroppo, molte variazioni dei segnali osservabili sono non specifiche, ovvero diverse patologie possono causare variazioni simili nel segnale. L'EEG viene generalmente usato in caso di patologie quali epilessia o episodi di incoscienza e per gli studi del sonno.

Epilessia

L'EEG è di particolare aiuto nella valutazione di pazienti affetti da attacchi epilettici, anche se generalmente la diagnosi dell'epilessia viene fatta su basi cliniche piuttosto che sulla base dell'esame elettroencefalografico. In molti pazienti epilettici la registrazione EEG tra un episodio e l'altro presenta un'attività ad elevata ampiezza ed intermittente consistente in treni di spikes associati o meno ad onde lente. Sebbene un'attività di questo tipo possa trovarsi occasionalmente anche per pazienti che non hanno mai avuto attacchi epilettici, la sua presenza in casi di pazienti con episodi di disturbi alle funzioni cerebrali è certamente indicativo di epilessia. L'esame EEG è certamente utile per la localizzazione di lesioni epilettiche nel caso di trattamenti chirurgici ed anche per valutare le probabilità di successo in cure farmacologiche. Durante un episodio epilettico per prima cosa si nota nel segnale EEG un diffusa attività veloce di bassa ampiezza seguita talvolta da una desincronizzazione delle varie tracce. L'attività ritmica veloce diventa gradualmente più ampia e più lenta evolvendo spesso in spikes con scariche ripetitive a frequenza di circa 10 Hz. Dopo la crisi epilettica può esserci una attenuazione transitoria della attività di base [15].

Lesioni strutturali

Sebbene l'EEG sia un importante mezzo non invasivo per lo screening di pazienti con sospette lesioni strutturali intracraniche, la sua utilità a riguardo è comunque limitata. Prima di tutto, l'EEG può

risultare normale anche in pazienti con lesioni strutturali note. Inoltre, spesso risulta impossibile localizzare accuratamente una lesione strutturale dal segnale EEG a causa di variazioni generalizzate che nascondono anomalie regionali. Infine, l'EEG non aiuta nella comprensione della natura della lesione. Lesioni intracraniche possono causare nell'attività EEG variazioni focalizzate o generalizzate. Anomalie focalizzate possono consistere in una depressione dell'attività cerebrale, un disturbo nelle onde lente e la presenza di attività transitoria o veloce. Attività ritmica intermittente di tipo δ , quando presente, può indicare una disfunzione del cervello superiore dovuta ad un aumento della pressione intracranica.

La presenza di un EEG normale, non esclude la possibilità di alcuni disordini neurologici, così come di ematomi [15].

Infezioni

L'esame EEG nei casi di *meningite acuta* o *encefalite* è di poco aiuto alla diagnosi poiché esse generalmente causano attività lenta diffusa non specifica. Le variazioni nel segnale EEG possono però essere utili per seguire il corso di queste patologie soprattutto nei casi in cui i risultati clinici non sono rilevanti. Inoltre, la presenza di disturbi sulle onde lente in alcune circostanze, potrebbe indicare l'instaurarsi di cerebriti regionali o di un ascesso, sebbene simili risultati possono essere causati da cicatrici o variazioni vascolari [15].

Traumi cerebrali

I traumi cerebrali possono causare anomalie nel segnale EEG: le anomalie generali dipendono fortemente dallo stato di coscienza del paziente mentre quelle regionali suggeriscono la necessità di ulteriori indagini. L'esame EEG è stato usato in passato come mezzo per determinare la prognosi per lo sviluppo di danni posttraumatici, ma in effetti esso non incrementa l'accuratezza della predizione basata solo sui dati clinici [15].

Studio del sonno

La registrazione dell'elettroencefalogramma ha dato impulso allo studio approfondito del sonno. Grazie a questa tecnica è stato possibile dare evidenza al fatto che il sonno evolve in modo continuo, mostrando in regolare successione aspetti bioelettricamente diversi. L'elettroencefalogramma registrato durante il sonno è contraddistinto nella specie umana da fasi, denominate I, II, III e IV e caratterizzate da un aumento progressivo del numero delle onde di bassa frequenza e grande ampiezza (attività bioelettrica neuronale sincronizzata) che sostituiscono le onde di alta frequenza e di piccola ampiezza (attività bioelettrica neuronale desincronizzata) tipiche dello stato di veglia. Complessivamente, questa fase del sonno è denominata "sonno privo di movimenti oculari rapidi" (NREM sleep) o "sonno a onde lente" per distinguerlo dall'ultima fase del sonno (V), che è caratterizzata da un elettroencefalogramma con onde di alta frequenza e piccola ampiezza e da movimenti oculari rapidi (REM sleep), o "sonno paradossale" a causa dell'attività elettroencefalografica simile a quella della veglia. Questa fase conclude il ciclo ultradiano di sonno (sonno NREM + sonno REM), ciclo che normalmente compare in successione da quattro a cinque volte nell'uomo durante il riposo notturno con una periodicità di 90-120 minuti.

Studio delle emozioni

L'esame EEG viene utilizzato nel campo della ricerca per il riconoscimento degli stati emotivi. Il soggetto sotto esame viene fatto posizionare su un lettino e viene stimolato visivamente con dei videoclip a diverso contenuto emozionale (piacevole, spiacevole o neutro). Sulla base di segnali

fisiologici generati dal sistema nervoso centrale e periferico e sulla base dei segnali elettroencefalografici, si possono distinguere diversi stati emozionali.

17.8 Magnetoencefalografia

L'attività bioelettrica originata dal cervello genera non solo campi elettrici ma, naturalmente, anche campi magnetici ad essi associati. La tecnica che analizza indirettamente l'attività del cervello attraverso la misura dei campi biomagnetici, è nota con il termine di *magnetoencefalografia* (MEG) ed il segnale che ne deriva è definito *magnetoencefalogramma*. David Cohen nel 1968 fu il primo a misurare il campo magnetico associato alle onde α , usando un magnetometro a bobina induttiva in una camera schermata [2].

L'EEG e la MEG presentano sensibilità massima per campi che giacciono in direzioni ortogonali: campi elettrici tangenti allo scalpo per l'EEG, mentre campi magnetici radiali rispetto alla scalpo per la MEG. Infatti, la misura EEG permette la rilevazione di campi elettrici impressi nella porzione di tessuti compresa tra i due elettrodi di misura superficiali e tangenti allo scalpo; dualmente, la misura MEG consente la rilevazione di campi magnetici generati, in direzione radiale al cranio, dalle stesse correnti impresse che scorrono in direzione tangente al cranio (Figura 13).

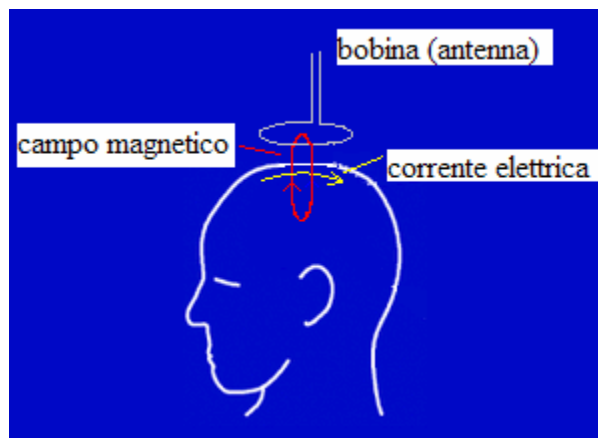


Figura 13 Origine dei campi magnetici cerebrali

Per generare un segnale magnetico che sia misurabile è necessaria l'attivazione di almeno 50000 neuroni [16]. L'ampiezza dei campi magnetici associati all'attività cerebrale è pertanto estremamente ridotta. Per esempio, si stima che il campo magnetico associato alle onde α sia, ad una distanza di 5 cm dalla superficie dello scalpo, pari a circa 0.1 pT (ossia 100 milioni di volte inferiore al campo magnetico terrestre, pari a 50 μ T). La frequenza del segnale magnetoencefalografico cade ovviamente nel range di frequenze dei segnali EEG. La ridotta ampiezza dei campi da misurare rende necessario schermare il sistema di misura dai segnali magnetici esterni. Inoltre, vengono utilizzati algoritmi per l'attenuazione del rumore ad alte e basse frequenze.

Le recenti innovazioni tecnologiche riguardanti lo studio dei superconduttori hanno reso possibile la misura di tali campi biomagnetici di piccola ampiezza. In particolare, il magnetometro SQUID (Superconducting Quantum Interference Device), basato su un effetto superconduttore a temperature dell'elio liquido, presenta una sensibilità dell'ordine di 0.01 pT [6]. In generale, un flusso variabile nel tempo di un campo magnetico concatenato con un'antenna in direzione perpendicolare al piano in cui essa giace induce una corrente elettrica variabile nel tempo che scorre lungo l'antenna stessa. Per

antenne costituite da metalli classici, questa corrente viene velocemente dissipata sotto forma di calore dalla resistenza elettrica del filo (effetto Joule). Questo non accade (o, meglio, accade in misura considerevolmente ridotta) se l'antenna è costituita da materiale superconduttore, ossia un materiale che presenta una resistenza elettrica infinitesima rispetto ai valori dei materiali conduttori ordinari. In questo caso, la corrente indotta nella bobina è in grado di seguire ogni piccola variazione nell'ampiezza del campo magnetico concatenato. Per tale motivo, i biomagnetometri clinici utilizzano componenti superconduttori a basso rumore. Gli elementi di induzione del sistema SQUID e le bobine di un generico biomagnetometro sono tipicamente mantenuti nello stato di superconduzione tramite immersione in un bagno di elio liquido, contenuto in apposite camere criogeniche isolate (Fig. 14).

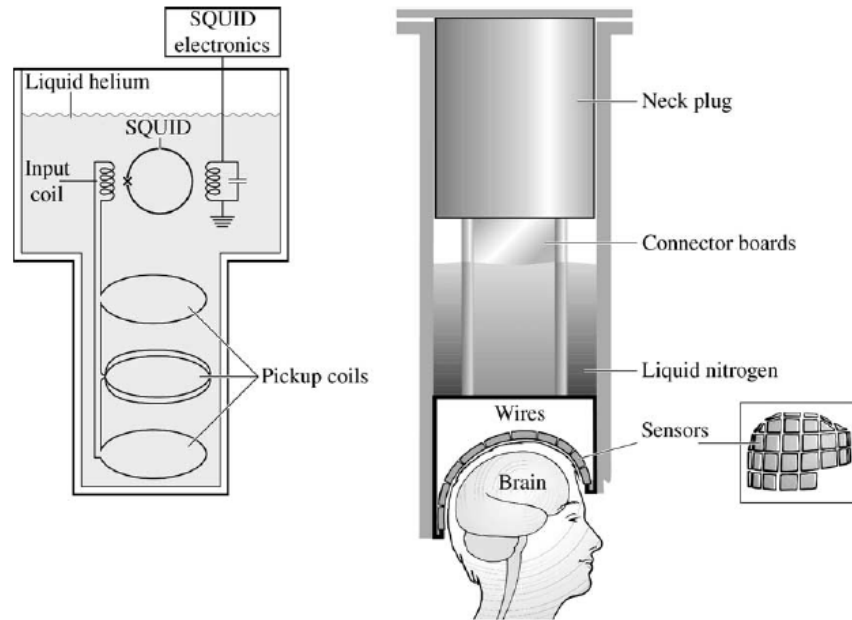


Fig. 3 The drawing to the left shows the basic design of the SQUID magnetometer now being used in medical research laboratories world-wide to study the biomagnetic fields around the human body. The biomagnetic field induces a current flow in the pickup coils. The input coil influences the Josephson junctions in the SQUID proper, and changes in the properties of the junctions are sensed by another circuit that is connected to various amplifiers and filters of the SQUID electronics. The coils and the Josephson junctions are immersed in liquid helium to maintain the superconducting state. The drawing to the right shows a modern 122 channel SQUID, 'Neuromag-122' developed in Helsinki (Hämäläinen et al. 1993). This instrument allows 3-dimensional mapping of the brain's biomagnetic field in the space around the head.

Per misurare la distribuzione dei campi lungo superficie dello scalpo, la misura deve essere fatta a varie posizioni. Si utilizzano pertanto insiemi di piccole antenne rivelatrici, che offrono una determinata risoluzione spaziale. Le antenne sono generalmente alloggiare su una superficie sferica posizionata in modo concentrico alla testa, tipicamente costituita da un elmetto (Fig. 14).

Sebbene la tecnica MEG sia molto complessa e costosa, essa in linea di principio offre i seguenti vantaggi rispetto all'EEG:

1. il cervello e i tessuti circostanti possono essere caratterizzati come un singolo mezzo avente una permeabilità magnetica pressoché uniforme. Quindi, il campo magnetico, a differenza di quello elettrico nel caso dell'EEG, non è influenzato dalle disomogeneità anisotropiche dei tessuti che circondano il cervello (meningi, strati di fluido, cranio, strati muscolari e scalpo);

2. la misura MEG avviene in modo indiretto e non sono necessari componenti a contatto con lo scalpo. Tuttavia, a causa della piccola ampiezza del segnale, le misure sono tipicamente eseguite il più possibile vicino alla testa, visto che la sensibilità della misura decresce rapidamente con la distanza;
3. la MEG permette la misura di componenti di segnale rispetto alle quali l'EEG non è sensibile. In particolare, l'EEG è in grado di rilevare soltanto campi elettrici che giacciono nella direzione parallela al cranio. Differentemente, la MEG è in grado di rilevare, in linea di principio, campi magnetici (e, indirettamente, attività elettriche) orientati secondo differenti direzioni. A tale scopo, è possibile registrare le tre componenti spaziali di un campo magnetico generico utilizzando più bobine d'induzione disposte lungo gli assi di una terna cartesiana. Misure di questo tipo possono fornire indirettamente informazioni sull'attività elettrica relativa a cellule differenti dalle piramidali corticali (responsabili dei segnali EEG), sia per posizione che per disposizione. Una descrizione di registrazioni MEG mediante cosiddetti *radiometri vettoriali* è presente in [17].

Riferimenti bibliografici

- [1] Bronzino J.D. (2000): Principles of Electroencephalography in The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition. Ed. Joseph D. Bronzino, Boca Raton: CRC Press LLC.
- [2] Malmivuo J., Plonsey R. (1995): Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Oxford University Press, New York.
- [3] Rigutti A: Atlante di anatomia, Ed. Giunti, 2000.
- [4] Penfield W, Rasmussen T (1950): *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*, Macmillan, New York.
- [5] Kiloh LG, McComas AJ, Osselton JW (1981): *Clinical Electroencephalography*, 4th ed., Butterworth, London.
- [6] Webster John G. : *Medical instrumentation*, John Wiley & Sons Inc, 1997.
- [7] Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M.: *Principles of Neural Science*, Elsevier Science Publication Co., 1991.
- [8] Payne P.A. (1991): *Concise Encyclopaedia of Biological and Biomedical Measurement System*, Pergaman Press.
- [9] Mayer Fay S.A, Tyner W. Brem: *Fundamentals of Eeg Technology: Vol. 1: Basic Concepts and Methods*, Lippincott Williams & Wilkins, 1980.
- [10] Sharbrough F, Chatrian G-E, Lesser RP, Lüders H, Nuwer M, Picton TW (1991): American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *J. Clin. Neurophysiol* 8: 200-2.
- [11] Gilmore RL (1994): *J. Clin. Neurophysiol* RL Gilmore (ed.): American Electroencephalographic Society guidelines in electroencephalography, evoked potentials, and polysomnography, *J. Clin. Neurophysiol.* 11:(1, January) 147 pp.
- [12] Sutton S., Runchkin D.S. (1984). *The late positive complex. Advances and new problems.* *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 425: 1-23.
- [13] Chiappa K.H.: *Brain stem auditory evoked potentials: methodology.* In: *Evoked potentials in clinical medicine* - 3rd ed. - Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.
- [14] Donchin E. (1981). *Surprise !.....Surprise ?.* *Psychophysiology*, 18 : 493-513.

- [15] Webster John G. (Editor): *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, Volume 2, Wiley, 2006.
- [16] Okada Y (1983): *Neurogenesis of evoked magnetic fields*. In: Williamson SH, Romani GL, Kaufman L, Modena I, editors. *Biomagnetism: an Interdisciplinary Approach*. New York: Plenum Press, pp 399-408.
- [17] Uchikawa Y, Matsumura F, Kobayashi K, Kotani M (1993): *Discrimination and identification of multiple sources of the magnetoencephalogram using a three-dimensional second-order gradiometer*. J. Jpn. Biomagn. Bioelectromagn. Soc. 6: 12-5.