

METODI PER LO STUDIO DEL SISTEMA NERVOSO

APPROCCIO PSICOLOGICO

Psicofisica

Comportamento animale

Neuropsicologia

APPROCCIO PSICOFISIOLOGICO

Registrazione di attività psicofisiologiche dalla superficie del corpo

Metodi di visualizzazione del cervello

APPROCCIO BIOLOGICO

Metodiche fisiologiche di lesione, registrazioni elettrofisiologiche e tecniche farmacologiche invasive

APPROCCIO TEORICO

Tecniche computazionali

APPROCCIO PSICOLOGICO

PSICOFISICA : misure comportamentali della percezione

TEST NEUROPSICOLOGICI: misure comportamentali riguardo lo stato cognitivo

COMPORTAMENTO ANIMALE : attraverso tecniche di condizionamento

Si possono utilizzare

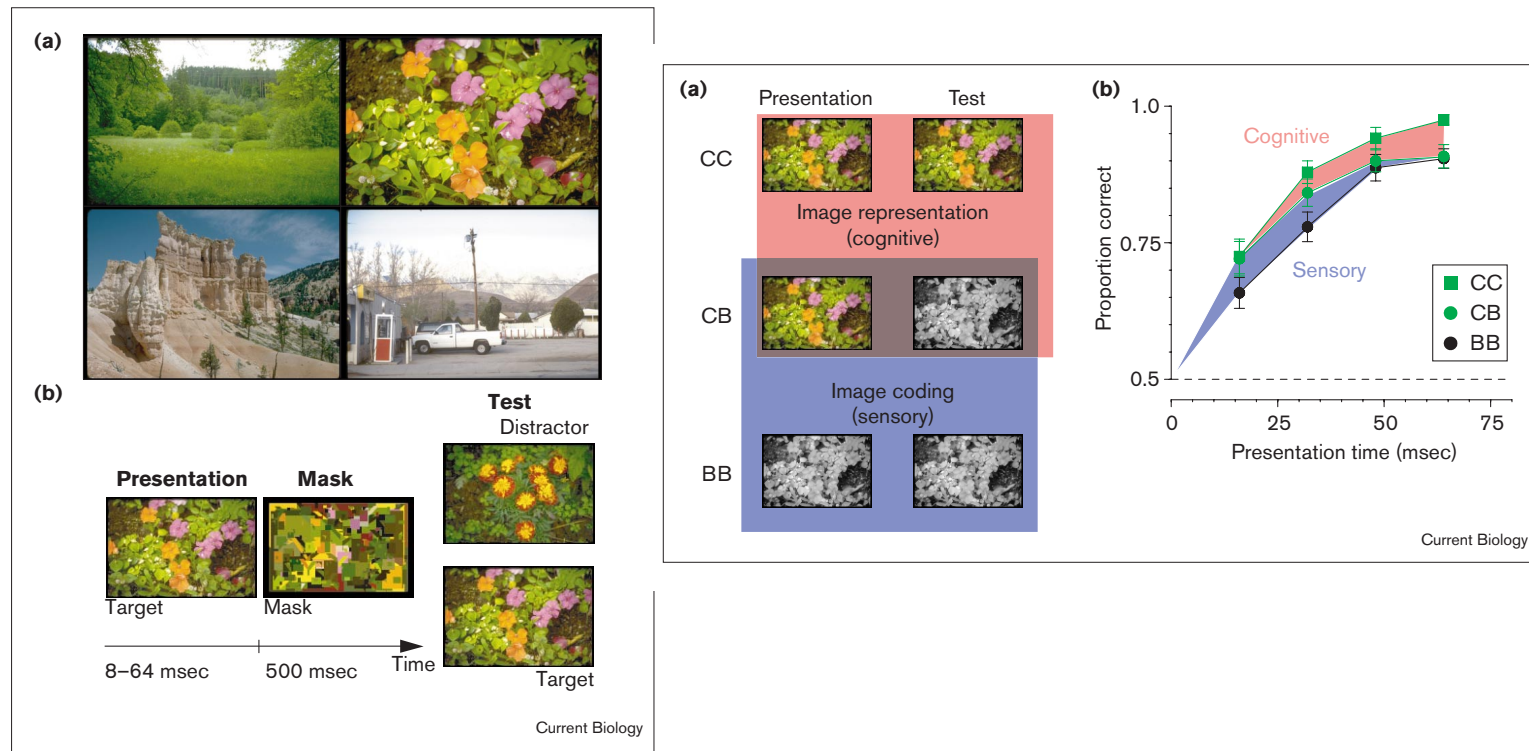
stimoli naturalistici per studiare la risposta all'ambiente naturale

stimoli artificiali (controllati) per studiare aspetti specifici della percezione (ad esempio la sensibilità a frequenze visive o uditive)

PSICOFISICA

Stimoli naturalistici

Figure 1



PSICOFISICA

Stimoli artificiali

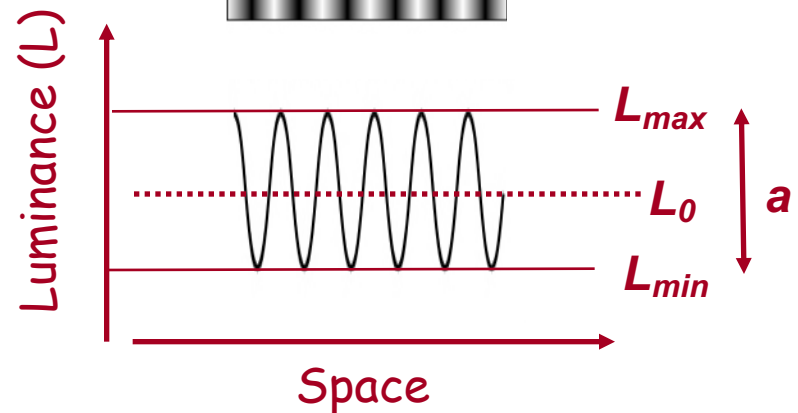
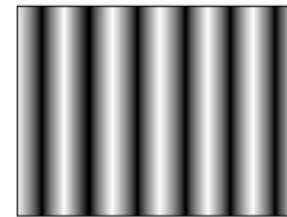
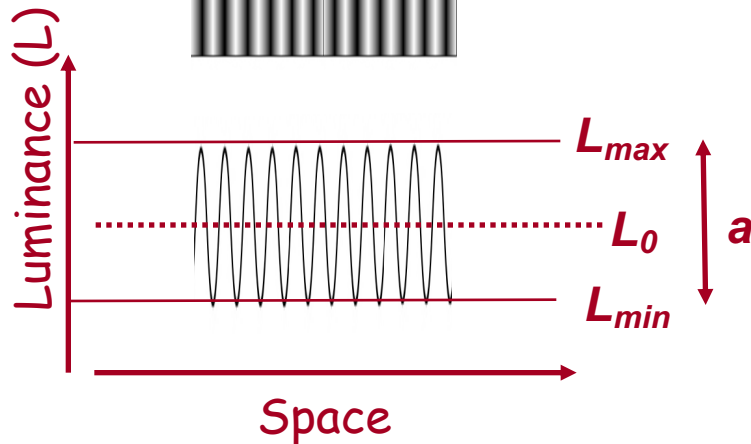
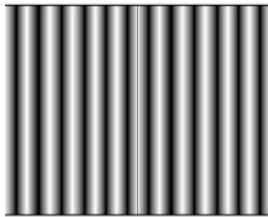
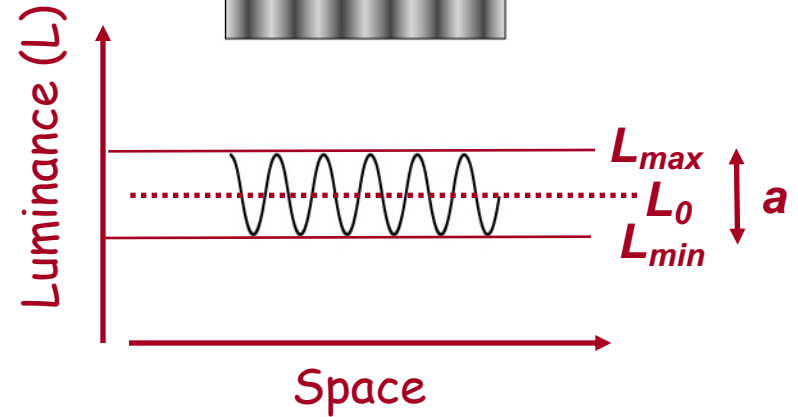
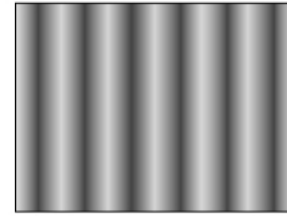
LUMINANCE CONTRAST

$$c = \frac{L_{\max} - L_{\min}}{L_{\max} + L_{\min}} = \frac{a}{L_0}$$

SPATIAL FREQUENCY

$$\nu = 1 / \lambda$$

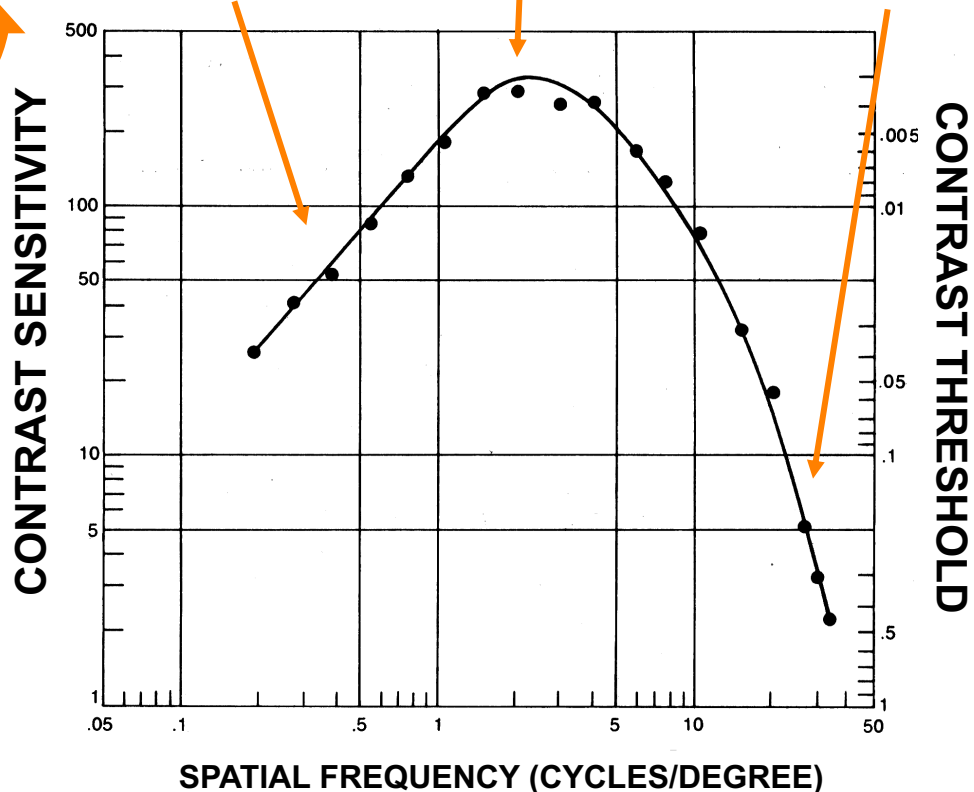
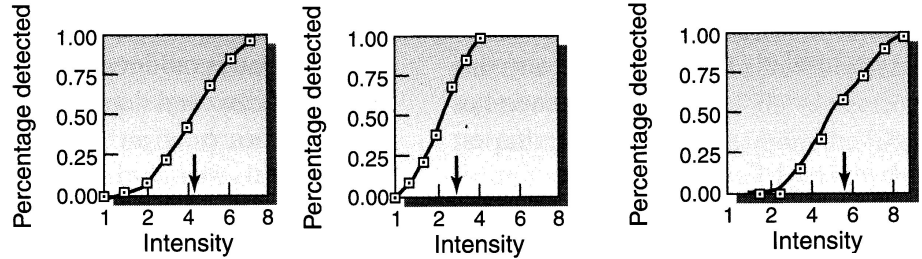
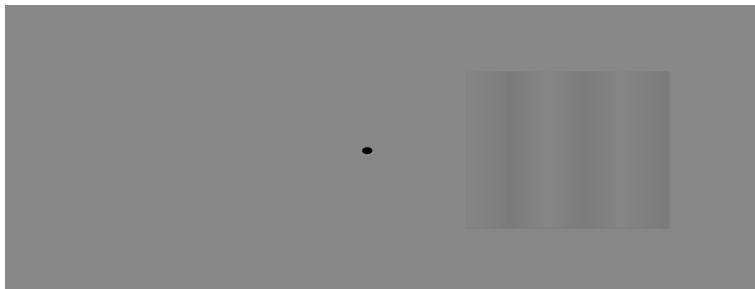
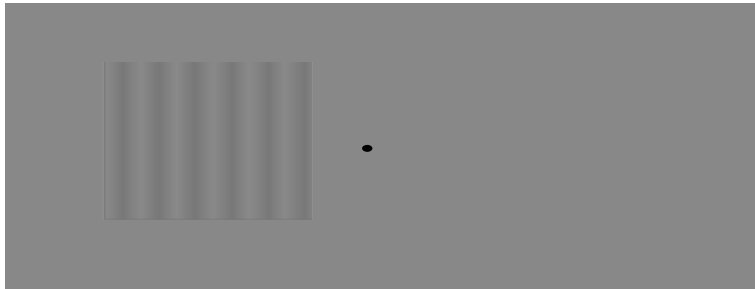
Sinusoidal gratings



PSICOFISICA

Stimoli artificiali

HOW DO WE MEASURE CONTRAST SENSITIVITY ?



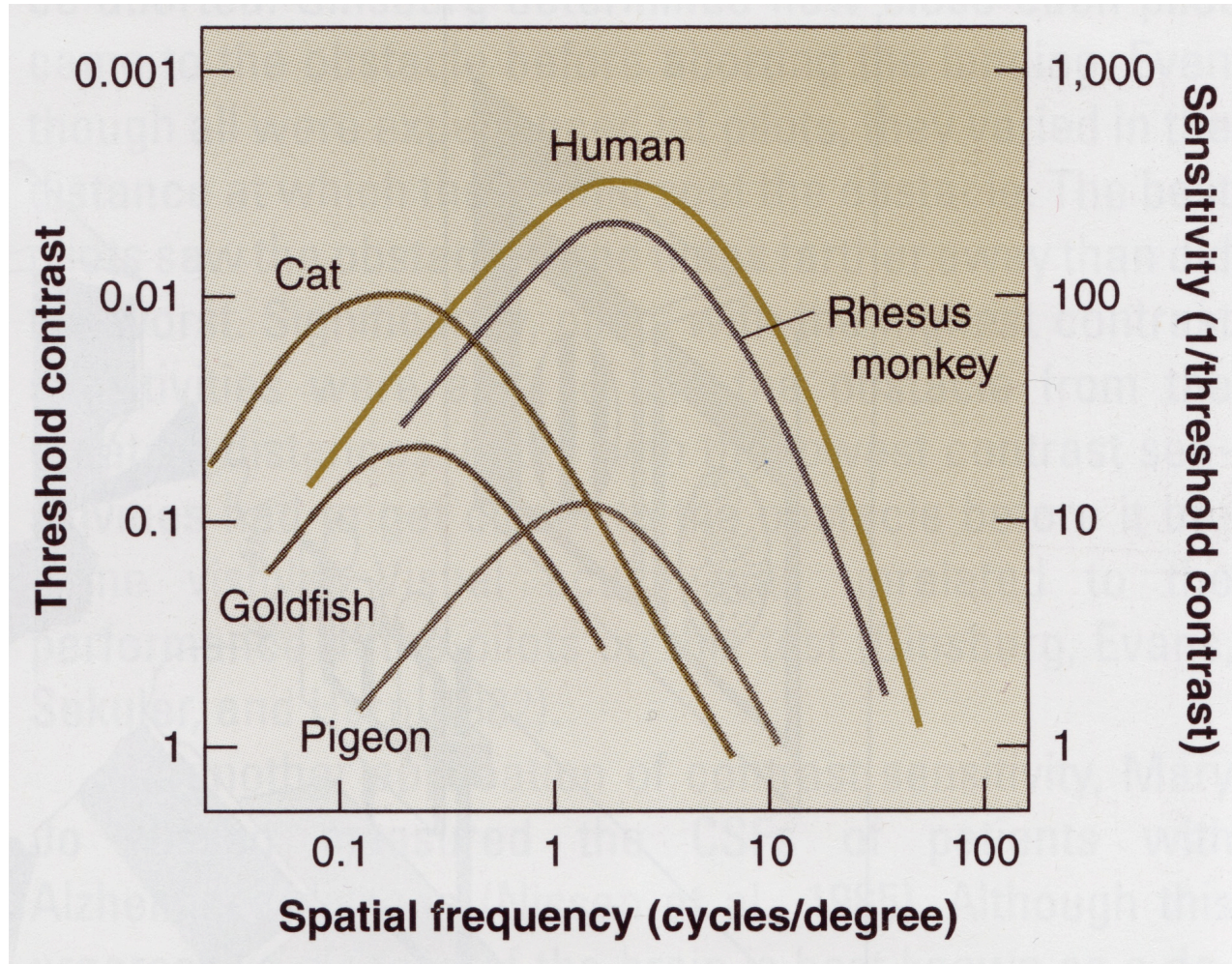
By measuring contrast thresholds for sinusoidal gratings at various frequencies

Sensitivity at a given frequency is the **INVERSE** of threshold

PSICOFISICA

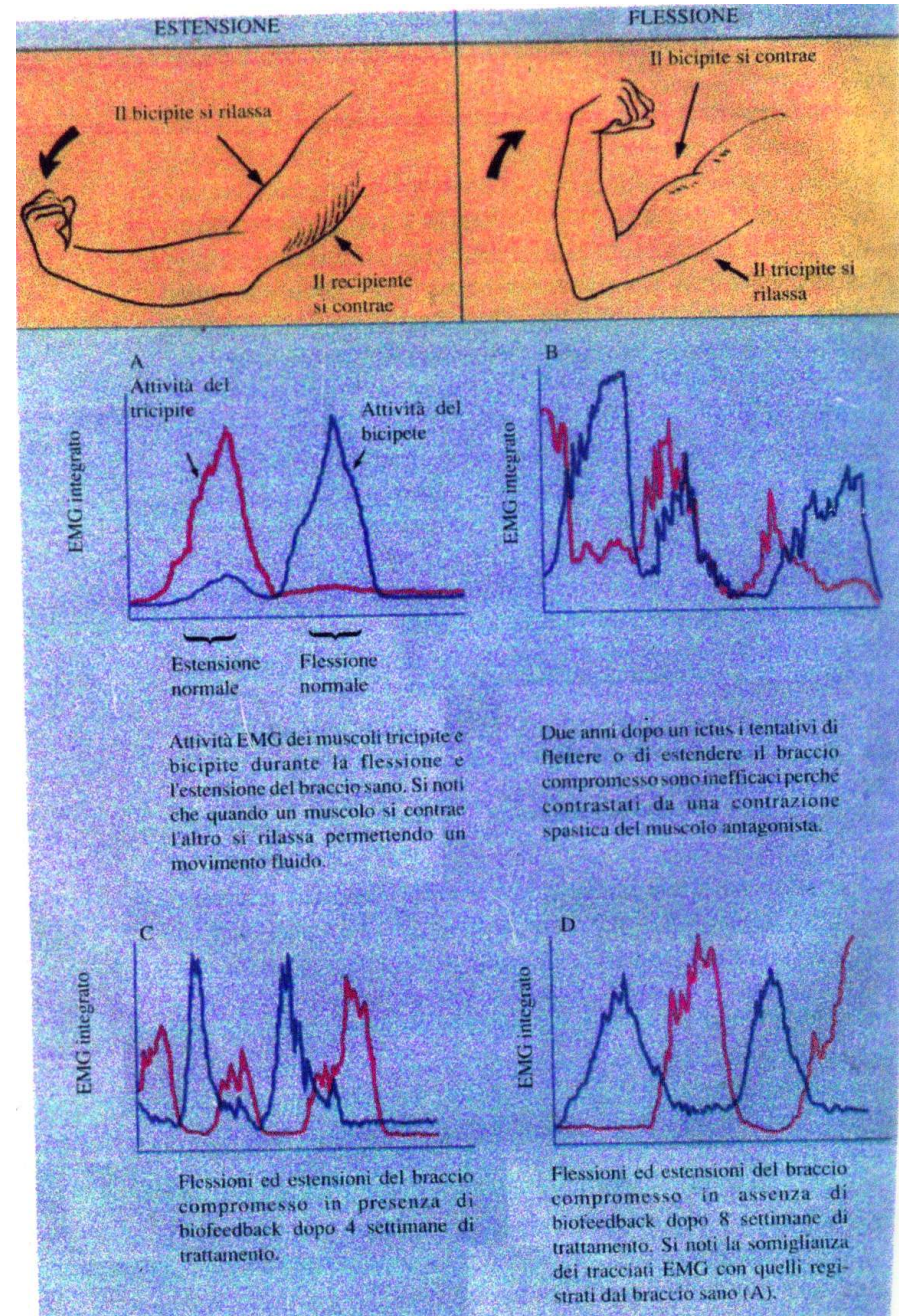
Stimoli artificiali

Contrast sensitivity varies among species



PSICOFISIOLOGIA

ELETTROMIOGRAFIA



- Registrazione di attività' elettriche dei muscoli
- Si registra con elettrodi esterni o interni usando aghi sottili
- L' elettromiogramma (EMG) grezzo è integrato per facilitarne l' interpretazione

PSICOFISIOLOGIA

RISPOSTA GALVANICA DELLA PELLE (GSR)

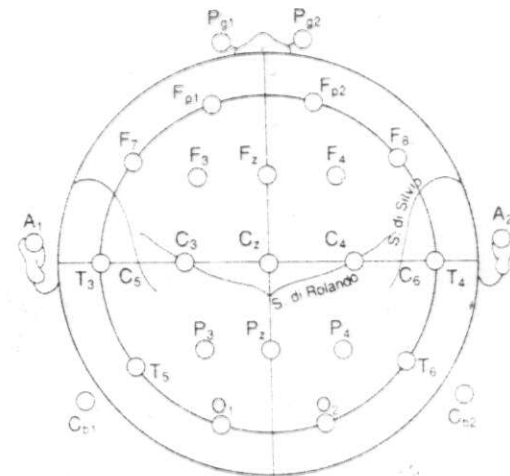
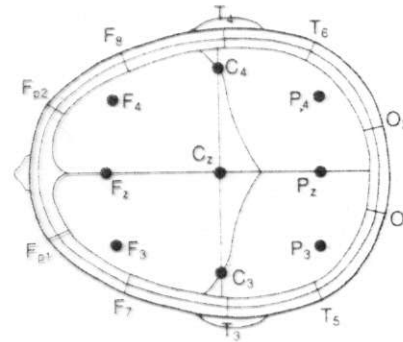
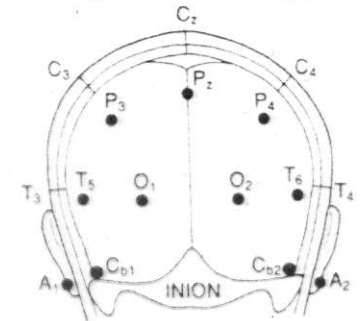
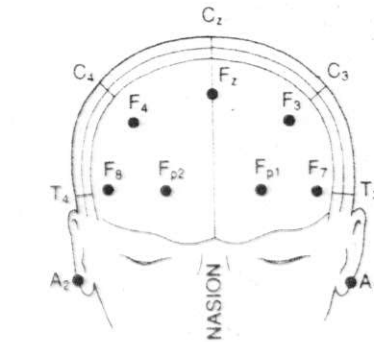


- Misura le variazioni la conduttanza della pelle, dovuta alla quantità di sudorazione.
- La sudorazione del corpo umano è regolata dal Sistema Nervoso Autonomo simpatico (SNS) : quando è attivato, l'attività delle ghiandole sudoripare aumenta incrementando la conduttanza cutanea, e viceversa.
- La conduttanza cutanea può essere quindi una misura delle risposte del Sistema Nervoso Simpatico e quindi una misura delle risposte emotive e dello stress.
- Si usano due elettrodi applicati a dito indice e medio di una mano.
- La variazione di una corrente a basso voltaggio applicata tra i due elettrodi è utilizzata come misura dell'attività elettrodermica (EDA).

PSICOFISIOLOGIA

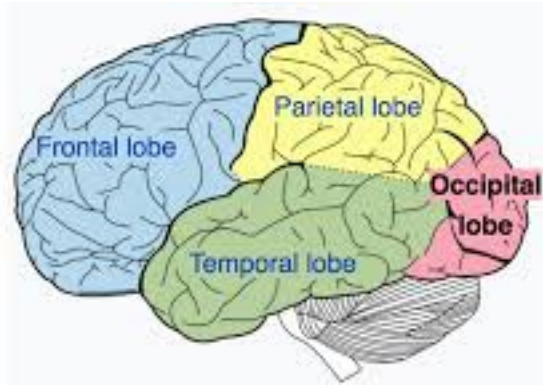
Registrazioni di attività' elettriche: Elettroencefalogramma (EEG) e Potenziali Evocati Sensoriali(SEP)

- Registrazione di attività' elettriche riflettono attività' elettriche di POPOLAZIONI di neuroni.
- Basate sulla *Conduzione di Volume*
- Derivazioni monopolari (solo un elettrodo attivo) o multipolari (più elettrodi attivi)
- Basso voltaggio 1- 10 μV (dovuto alla bassa resistenza extra-cellulare e alla gran distanza dalla sorgente)



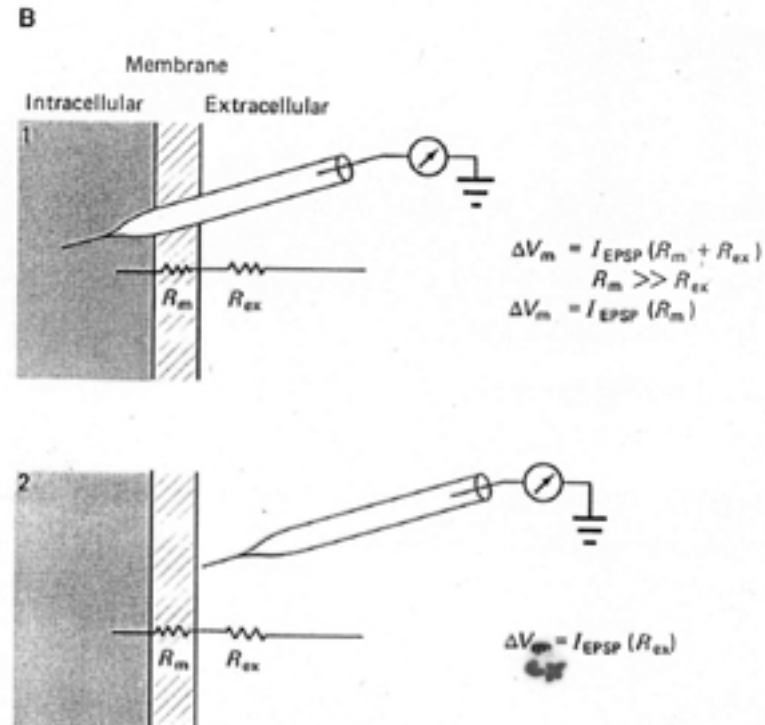
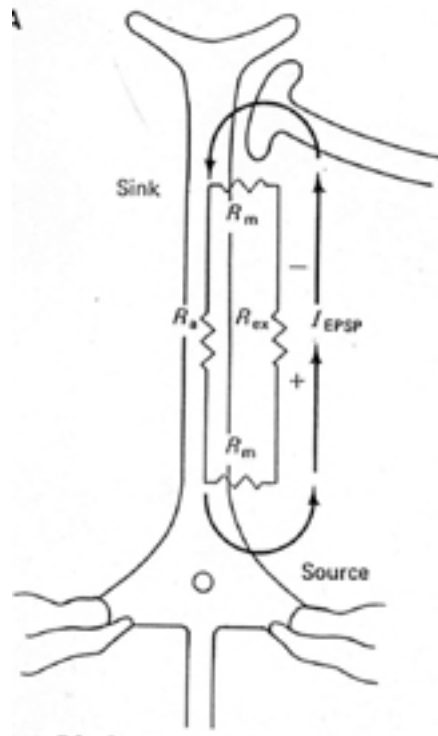
PSICOFISIOLOGIA

Registrazioni di attivita' elettriche: Elettroencefalogramma (EEG) e Potenziali Evocati Sensoriali(SEP)



PSICOFISIOLOGIA

Registrazioni di attivita' elettriche : EEG, SEP



$$i = \frac{V}{R} = \frac{V_m}{R_m} = \frac{V_{ex}}{R_{ex}}$$

$$V_{ex} = \frac{V_m R_{ex}}{R_m} \approx \frac{10^{-1} \cdot 10}{10^6} = 10^{-6}$$

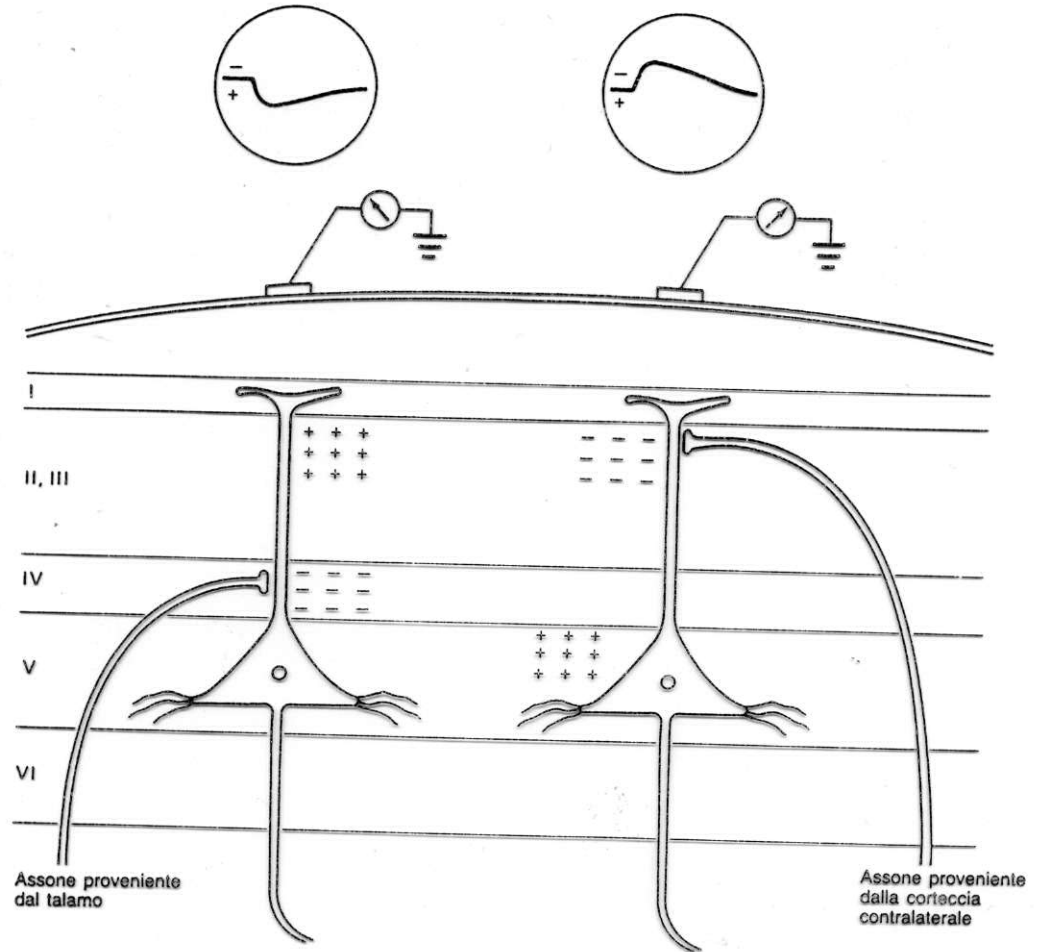
Ampezza dei potenziali decresce rapidamente allontanandosi dal sito attivo:
 \sqrt{d} e bassa R_{ex}

PSICOFISIOLOGIA

Registrazioni di attivita' elettriche : EEG, SEP

ATTENZIONE:

Per convenzione, nei SEP e EEG eccitazione e' rappresentata con deflessione NEGATIVA



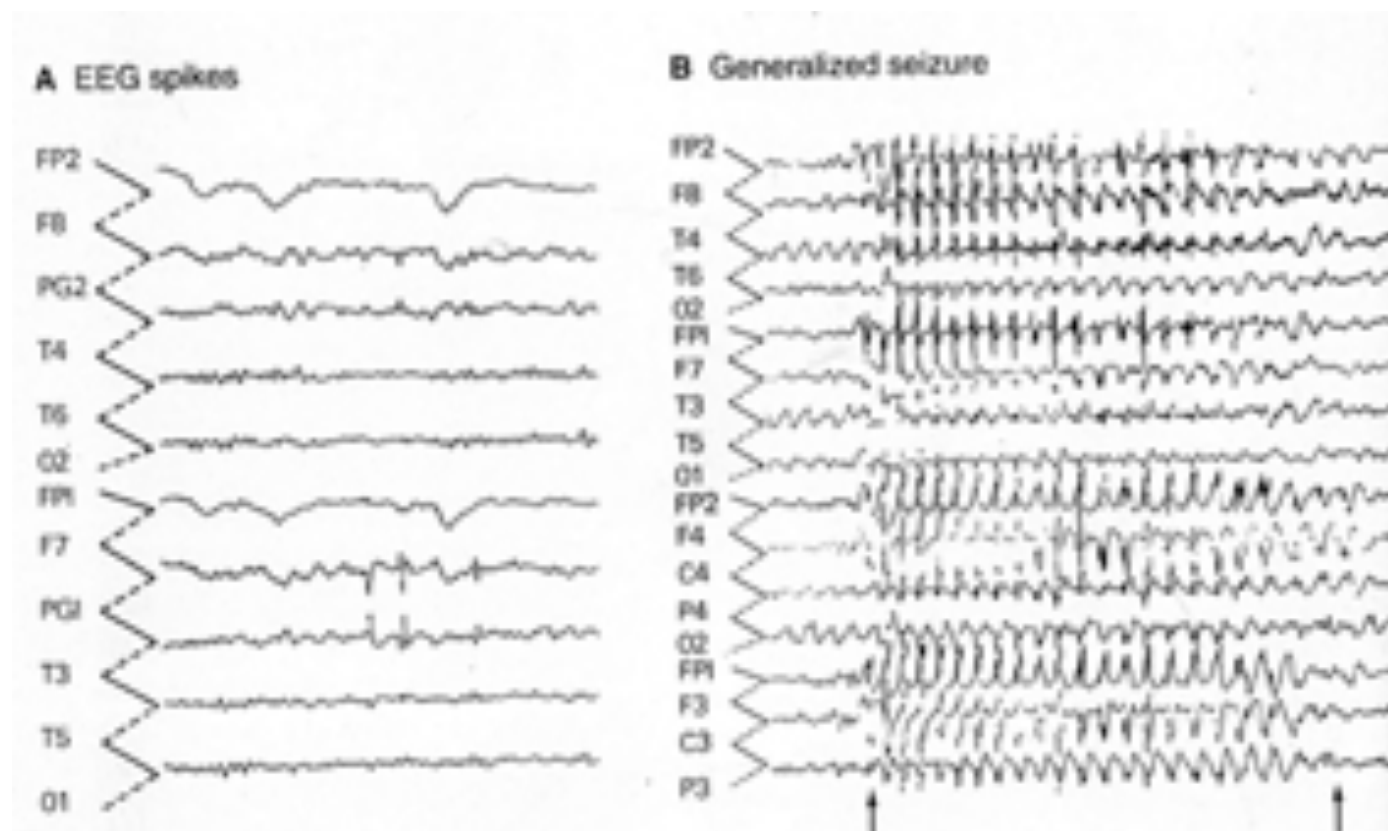
PSICOFISIOLOGIA

Registrazioni di attivita' elettriche : EEG

- EEG riflette principalmente il potenziale sinaptico delle cellule piramidali
- Forme d' onda caratteristiche
 - ✱ Alfa (8-13 Hz) : a riposo, lobi parietali e occipitali
 - ✱ Beta (13-30 Hz) :attività mentale, lobi frontali
 - ✱ Delta (0,4-4 Hz) : sonno
 - ✱ Teta (4-7 Hz) : sonno

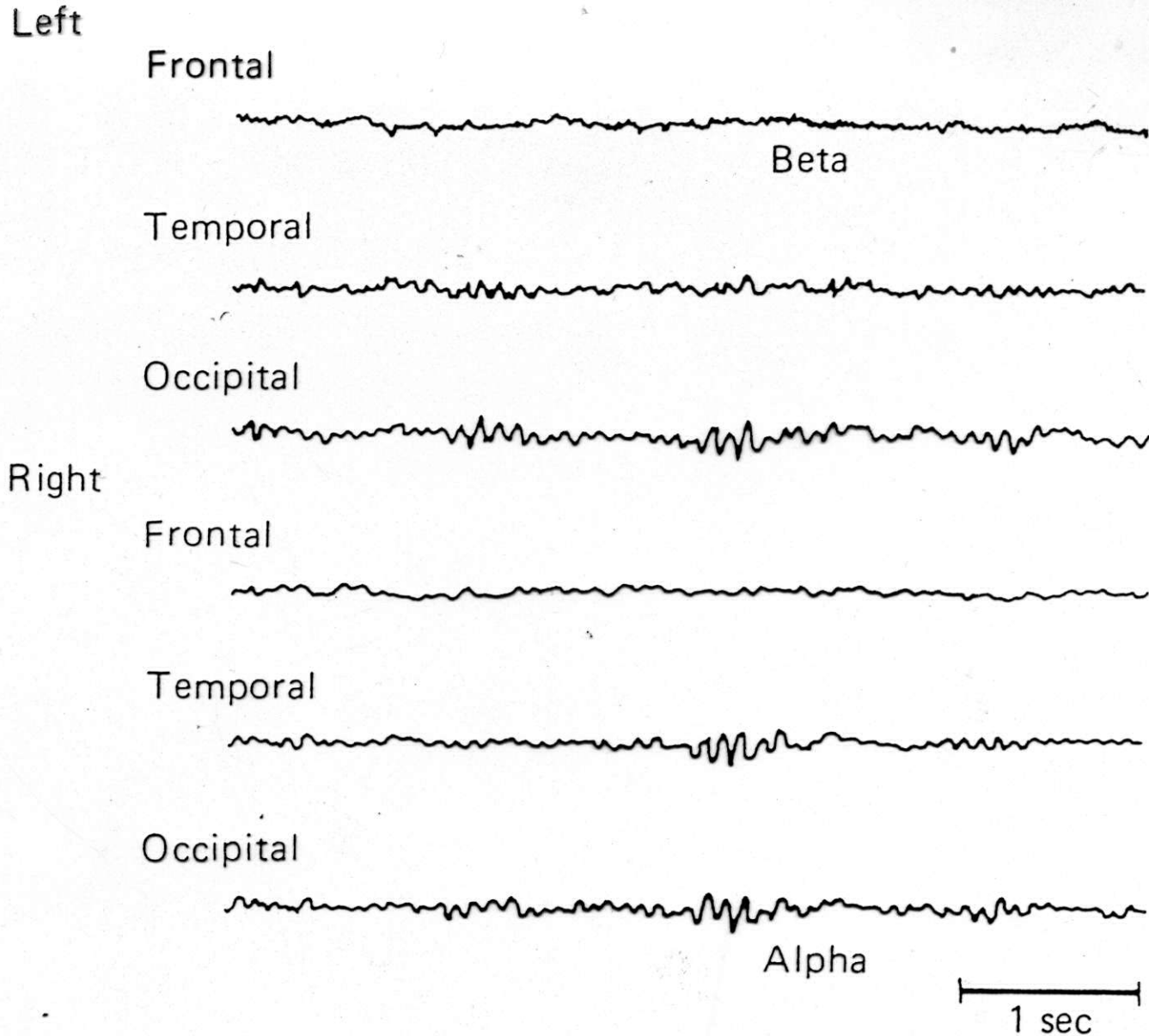
PSICOFISIOLOGIA

Registrazioni di attivita' elettriche : EEG



PSICOFISIOLOGIA

Registrazioni di attivita' elettriche : EEG



PSICOFISIOLOGIA

SEP

·Variazione di EEG in relazione a stimolo sensoriale

·Sincronizzati con la stimolazione sensoriale

·Non evidenti da EEG=>

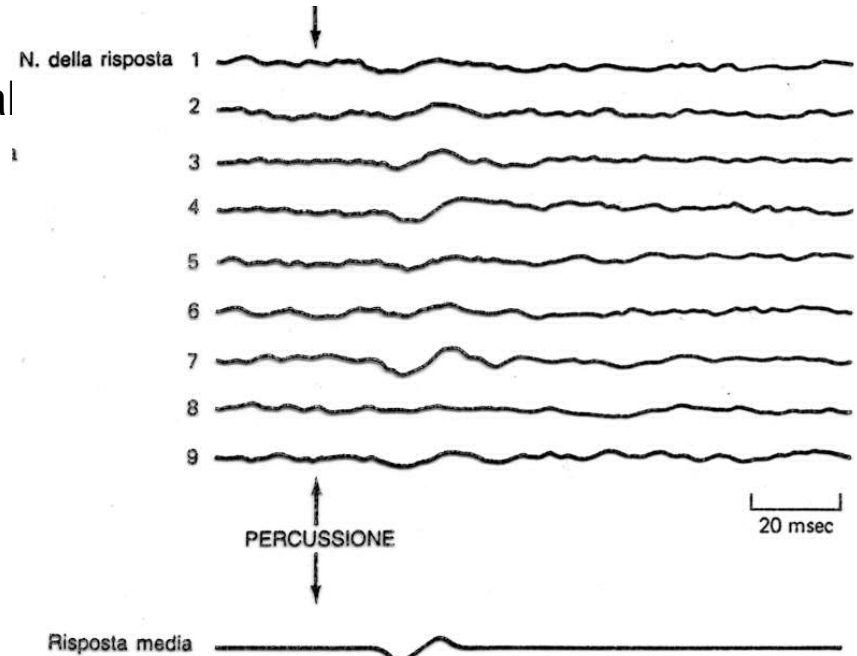
AVERAGING: estrazione SEP (**segnale**) da EEG (**rumore**)

S= risposta al segnale R=rumore

n =numero di ripetizioni

$$S \propto n \quad R \propto \sqrt{n} \quad \frac{S}{R} \propto \frac{n}{\sqrt{n}} = \sqrt{n}$$

Stimolazione sensoriale visiva,acustica, meccanica, gustativa e olfattiva



PSICOFISIOLOGIA

SEP

· Picchi positivi e negativi generati da diverse strutture neurali

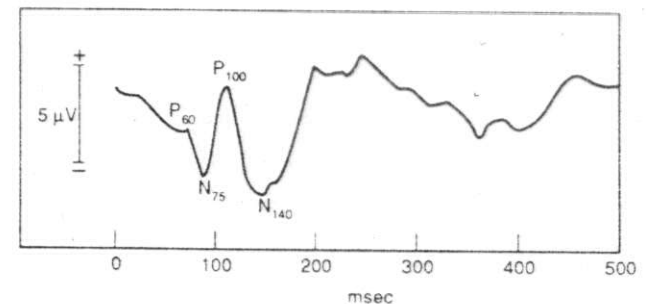
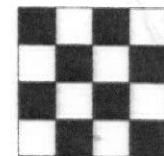
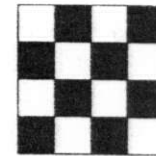
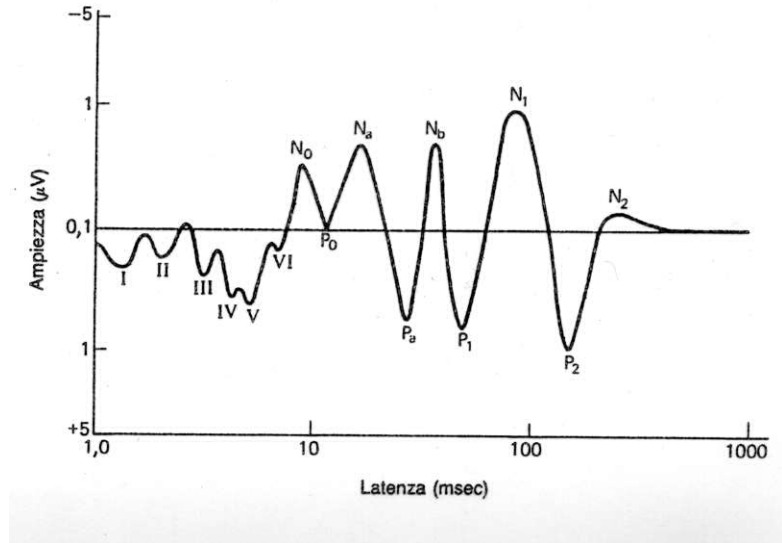
Picchi precoci: Strutture sottocorticali

Picchi intermedi: Corteccia sensoriale primaria

Picchi tardivi (300-500 ms) sono i potenziali correlati ad eventi (ERP): attività cognitive superiori (memoria, attenzione)

· Utili per valutare lo stato funzionale di sistemi sensoriali

· Diagnosi precoce di malattie:
-es. in sclerosi multipla si ha demielinizzazione=>diminuzione di velocità di conduzione=> aumento latenza in potenziali evocati



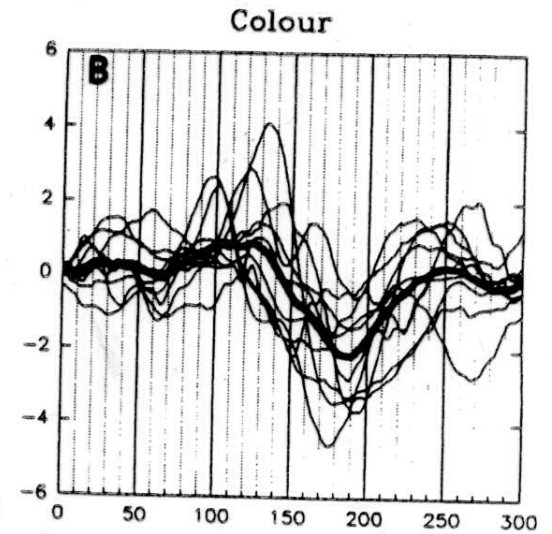
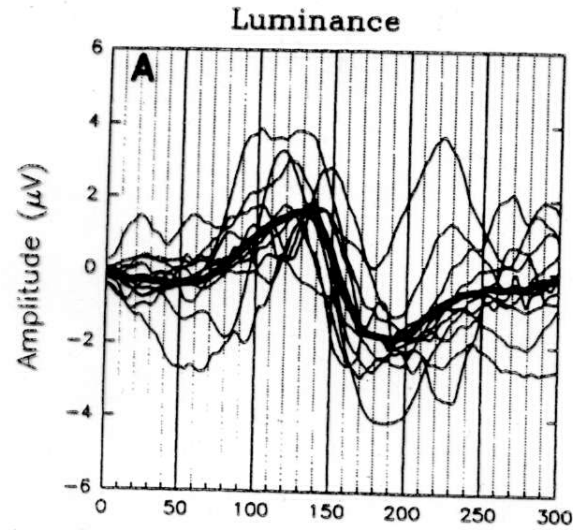
PSICOFISIOLOGIA

SEP

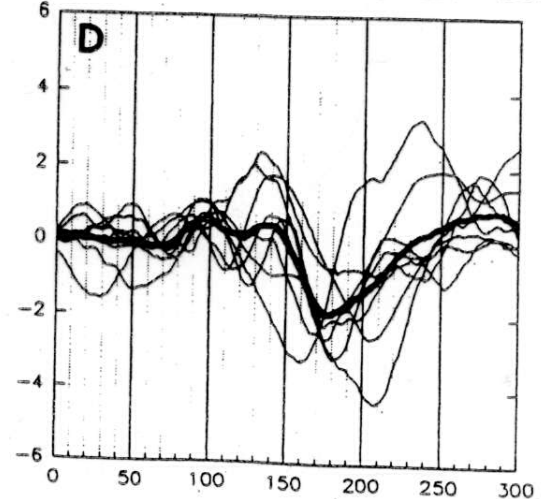
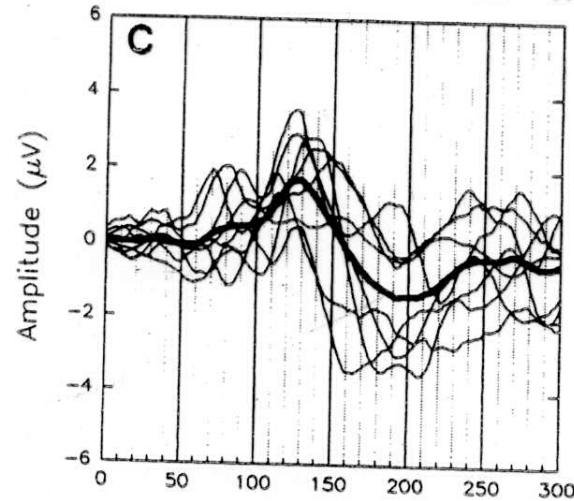
- Per valutare l'esistenza di strutture specifiche per l'elaborazione di un certo stimolo

- Per valutare lo stato funzionale del sistema sensoriale

Giovani



Anziani

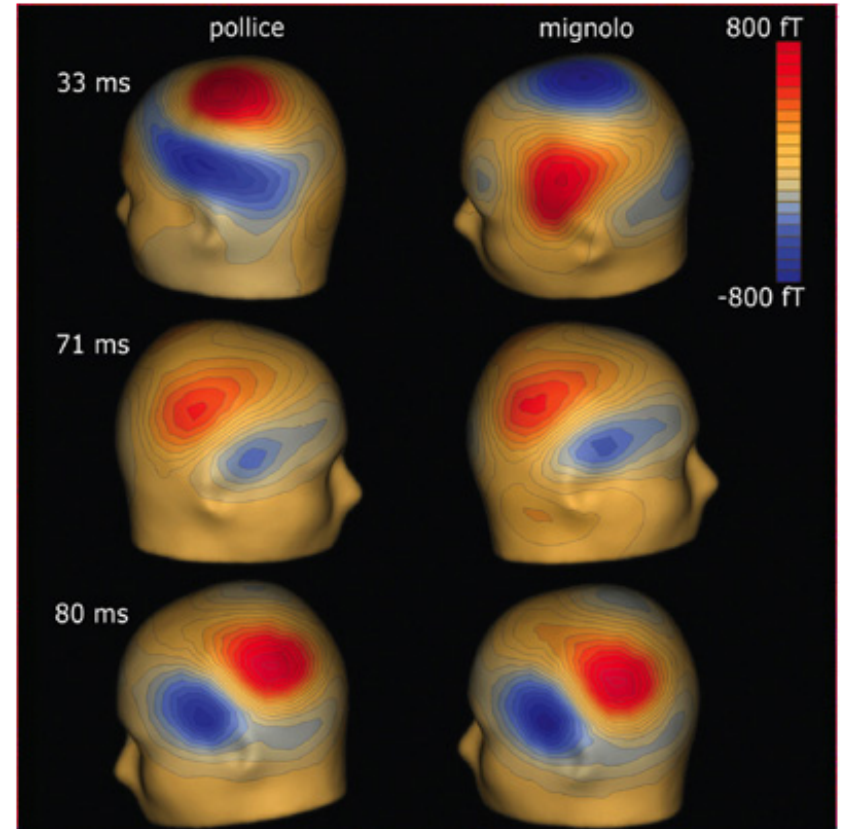


Time (ms)

PSICOFISIOLOGIA

MAGNETOENCEFALOGRAFIA (MEG)

- Misura le correnti elettriche cerebrali attraverso la misura del campo magnetico da esse prodotto .
- Si utilizzano vari sensori posti sullo scalpo
- Buona risoluzione temporale
- Bassa risoluzione spaziale
- Segnali molto deboli: rapporto segnale rumore basso



Campi magnetici generati dal cervello in risposta a uno stimolo sensoriale al pollice e al mignolo della mano destra. I tempi indicano la latenza di risposta

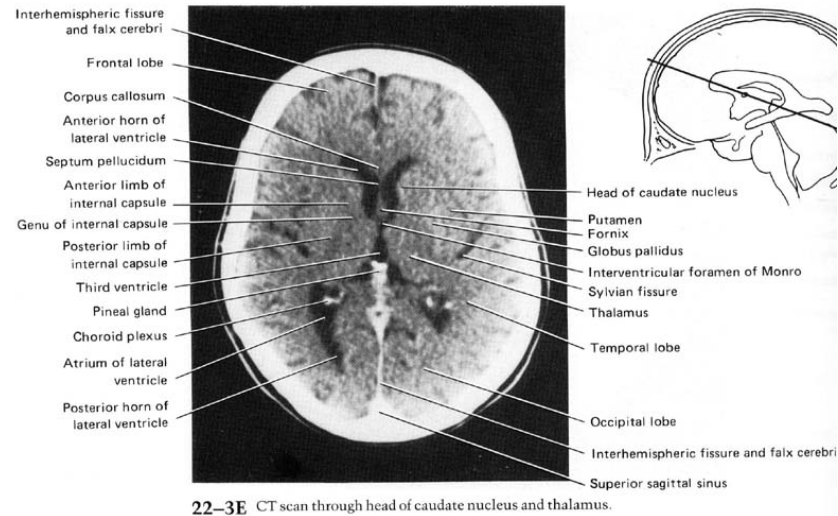
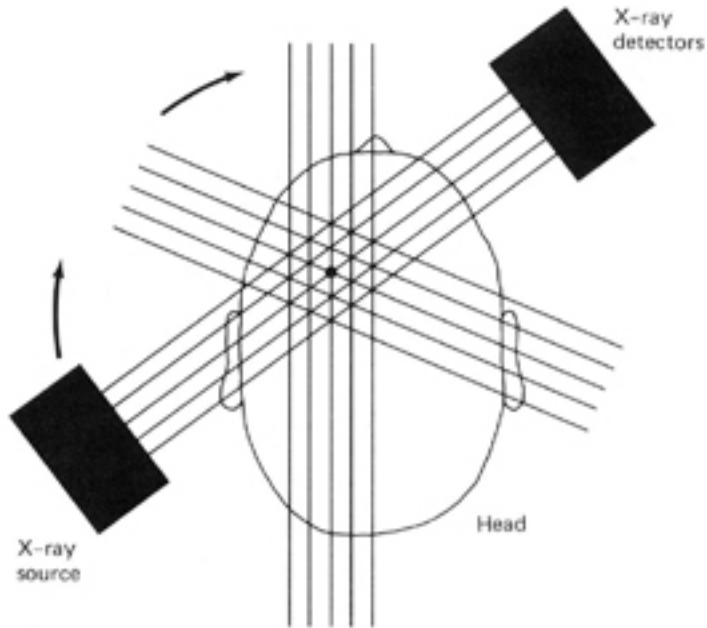
METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

- **Radiografia a raggi X**

- Rivela tessuti che differiscono nell' assorbimento dei raggi X (ad es. fratture craniche perchè i tessuti molli assorbono meno del tessuto osseo)
- Mezzi di contrasto possono aumentare il grado di assorbimento

METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)



- Serie di scansioni orizzontali (CHE SONO RADIOGRAFIE) che vengono successivamente ricostruite al computer
- La risoluzione spaziale aumenta all' aumentare del numero di sensori ed è maggiore di 1 mm
- TECNICA ANATOMICA

METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

TECNICA FUNZIONALE che misura l'attività cellulare mediante il consumo di glucosio (o di ossigeno)

- Si iniettano sostanze radiattive che contengono isotopi ^{18}F -desossiglucosio (o H_2^{15}O)

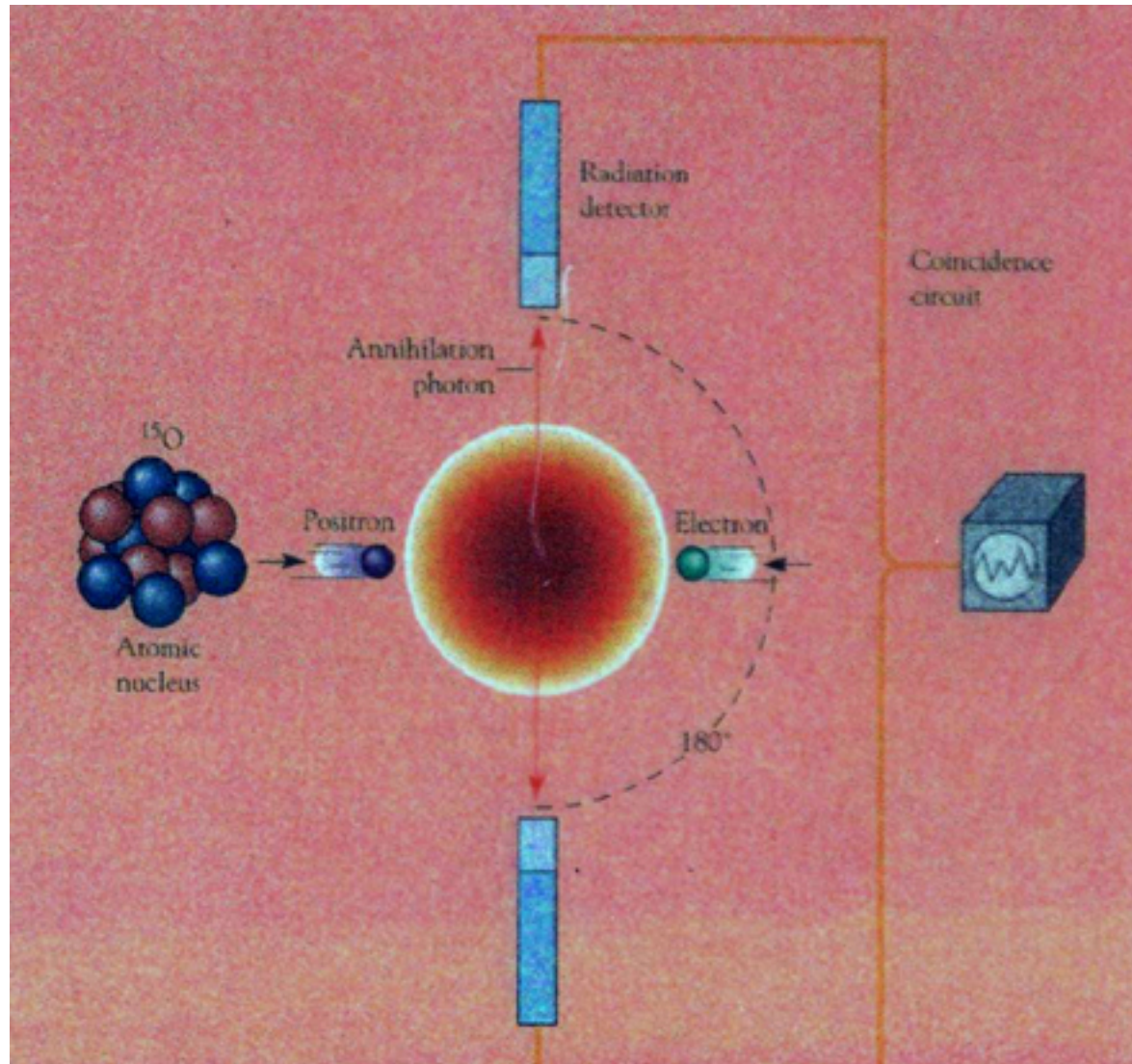


METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

PET

- Gli isotopi ^{18}F , ^{15}O , ma anche ^{13}N , ^{11}C , generati da un ciclotrone sono instabili (sarebbero ^{19}F , ^{16}O , ^{14}N , ^{12}C) ed emettono cariche positive i POSITRONI : l' antimateria degli elettroni

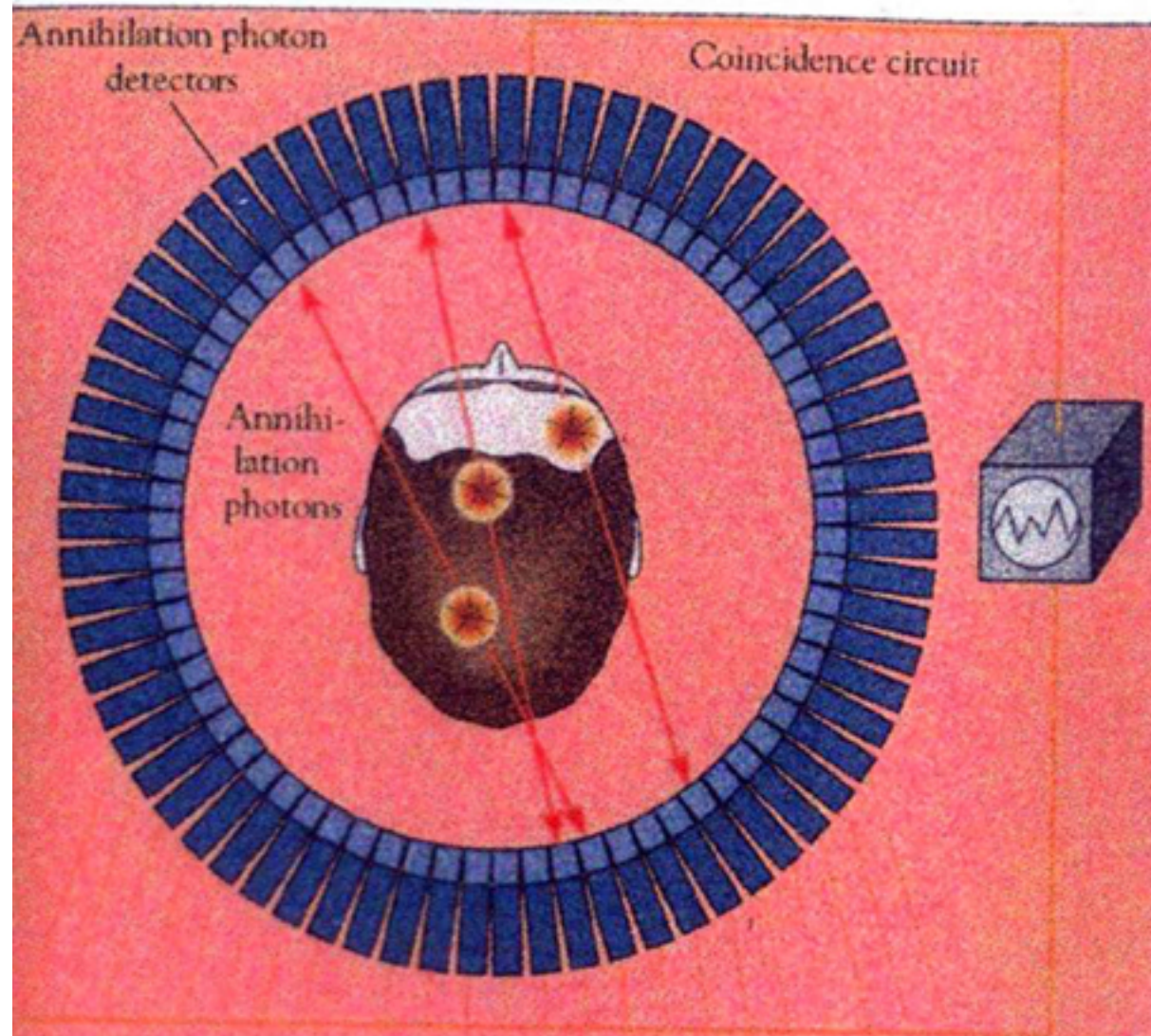
- Queste appena incontrano un elettrone (a pochi mm) si annichilano producendo due raggi gamma (fotoni) che si dipartono ortogonalmente dal luogo dell' annichilazione



METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

PET

- I due raggi, se coincidenti, vengono rivelati da una serie di rivelatori (fotomoltiplicatori) posti attorno al capo



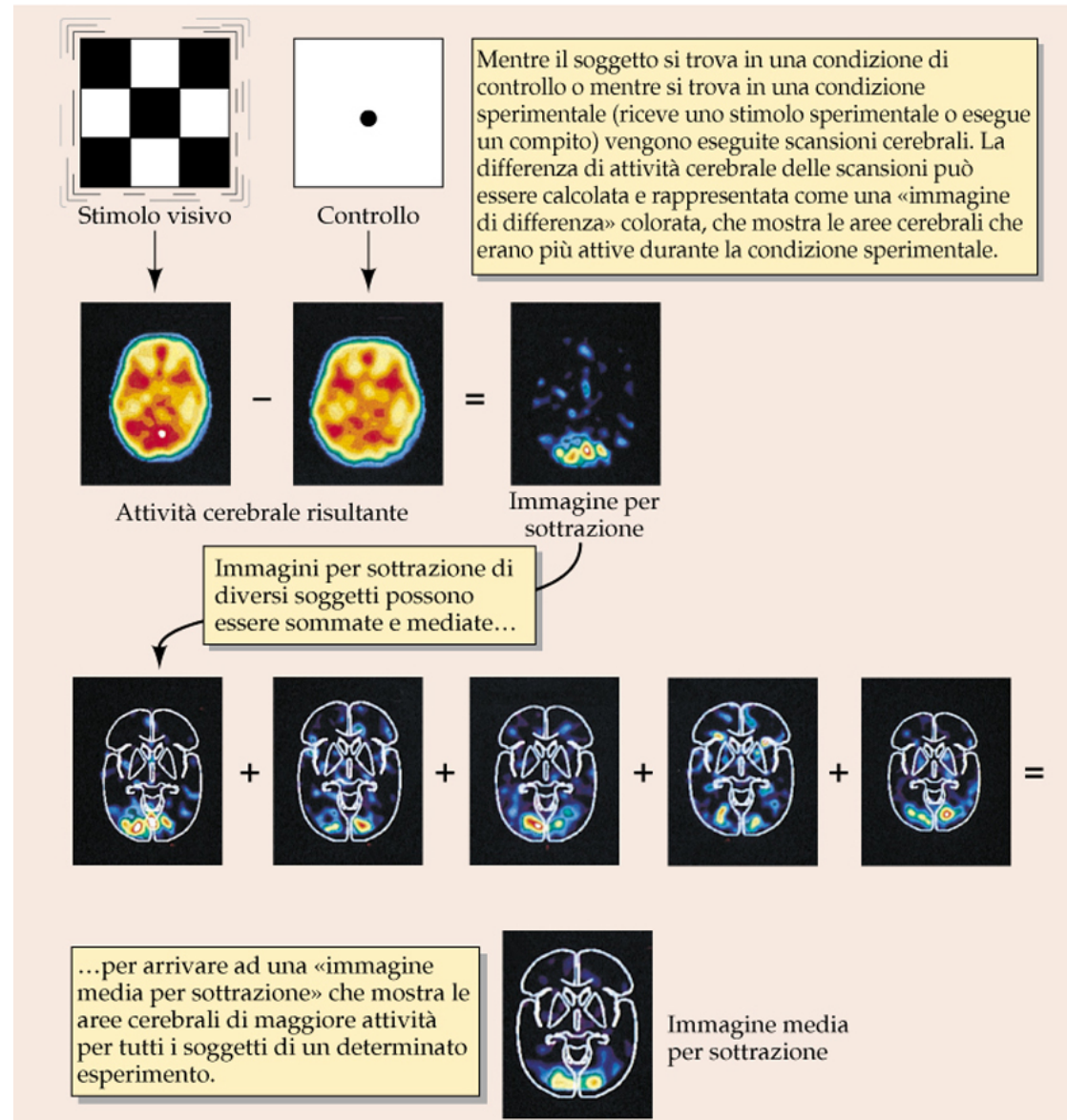
METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

PET

Per determinare la funzionalità del cervello rispetto ad un dato compito si sfrutta la tecnica della

SOTTRAZIONE:

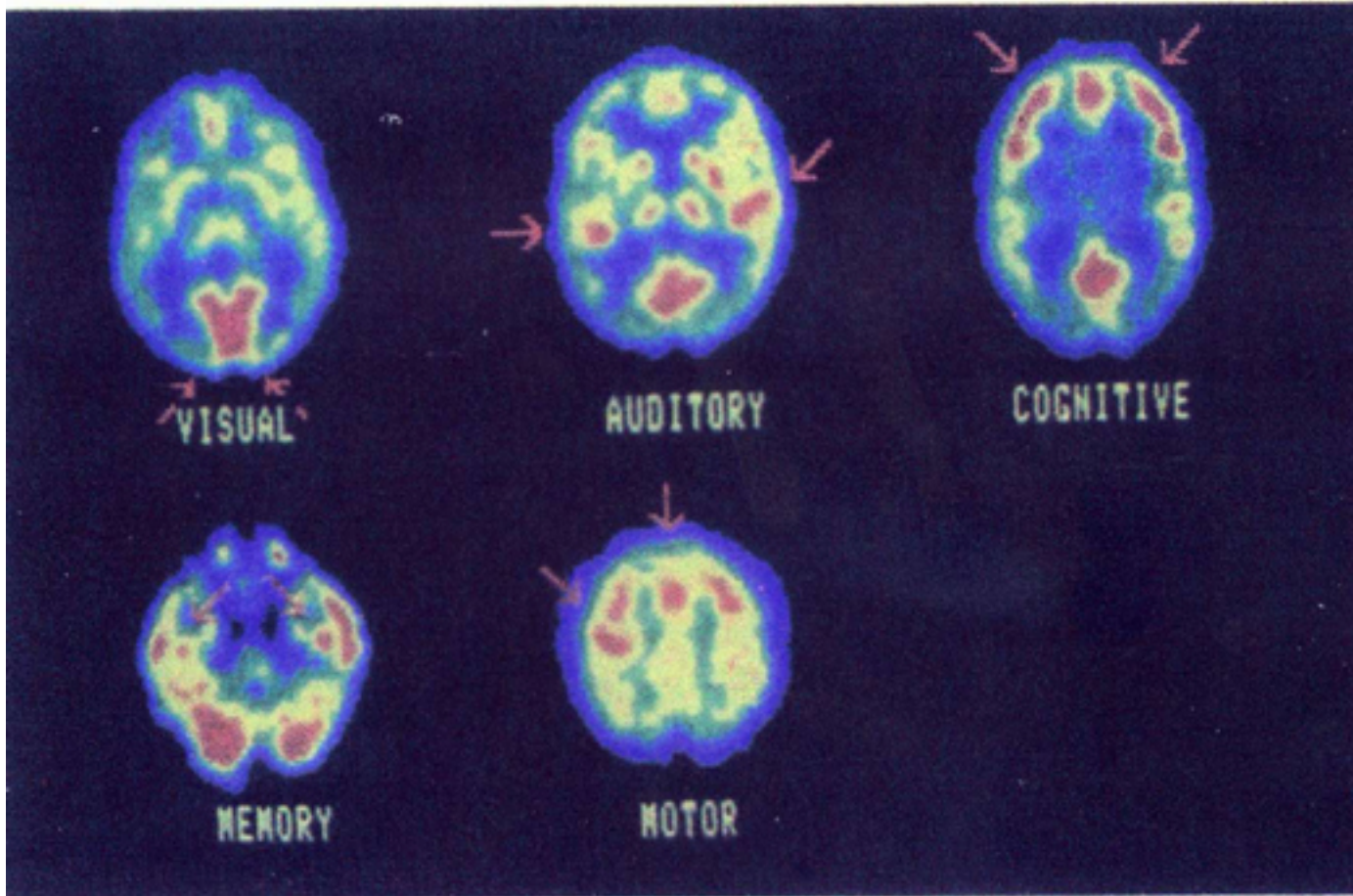
Si sottrae scansione ottenuta a riposo da una ottenuta durante l'attività



METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

PET

- La risoluzione temporale è ~ 1 sec. Per H_2^{15}O e ~ 40 sec per ^{18}F -desossiglucosio
- La risoluzione spaziale è ~ 4-8 mm.



METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

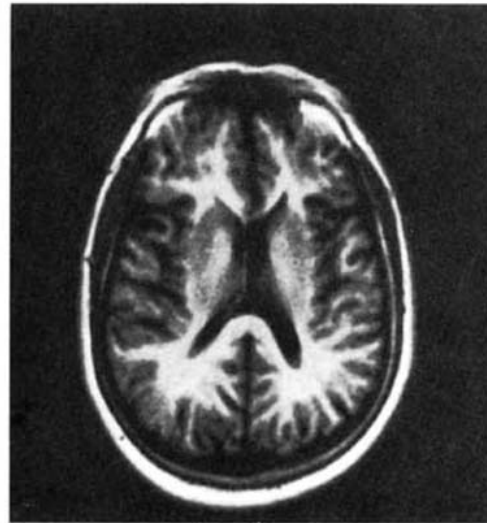
PET

- ↓ Tecnica costosa e non sempre disponibile:
perché richiede un ciclotrone vicino che mediante alto consumo energetico produce isotopi
- ↓ Tecnica **INVASIVA** : iniezione di sostanze radiattive

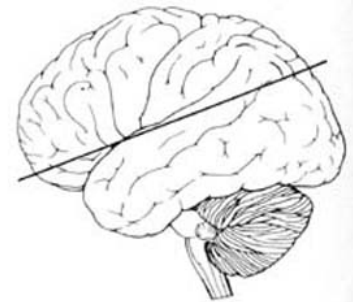
METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

Risonanza Magnetica per Immagini (RMI)

- Principio della tomografia computerizzata per localizzare strutture che differiscono per la quantità di idrogeno che contengono (acqua)
- Altissimo contrasto e risoluzione spaziale (~ 1mm o anche inferior se il campo magnetico è elevato)
- Costo alto ma accessibile
- Misure ANATOMICHE



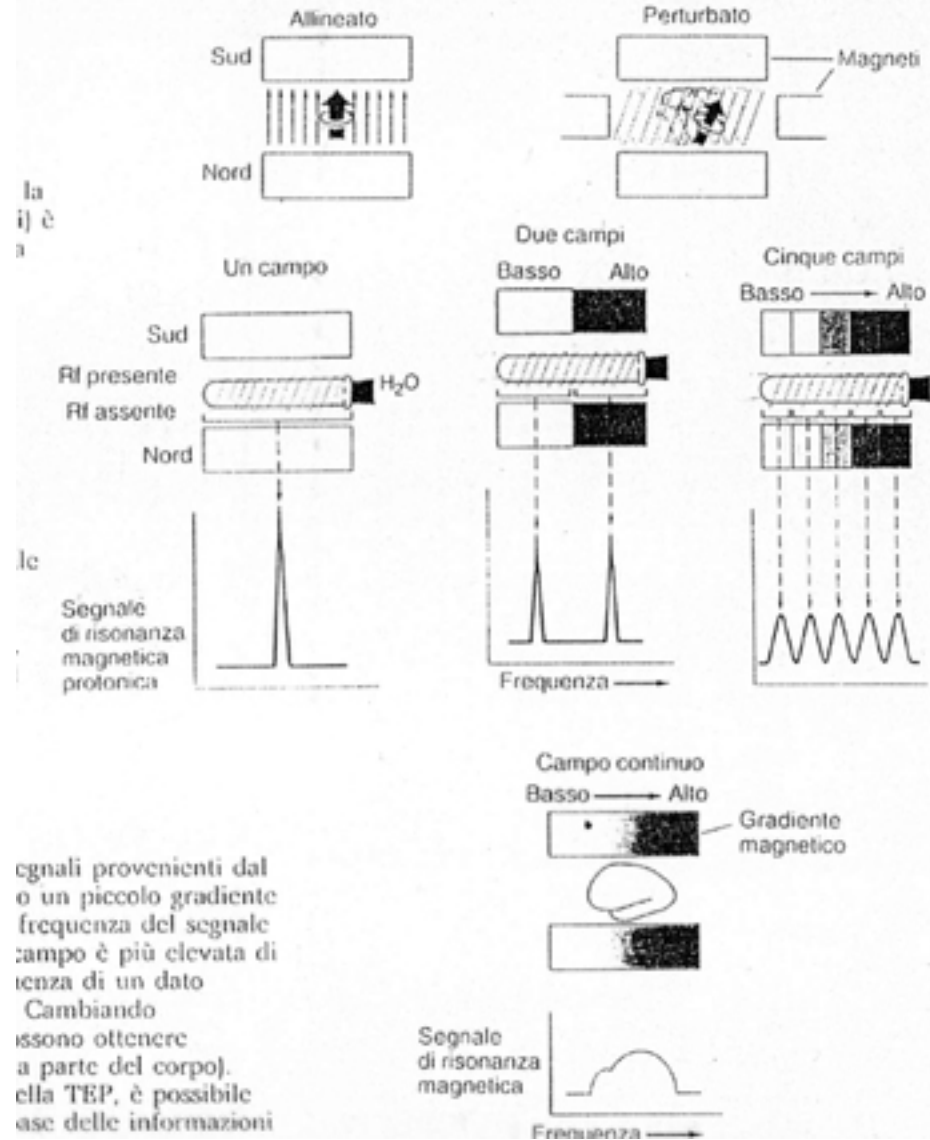
22-16 MRI scan of a horizontal slice through the cerebral hemispheres and basal ganglia shows that the caudate nucleus forms the wall of the anterior horn and body of the lateral ventricle. (Courtesy of Phillips Medical Systems, Inc.)



METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

RMI

- Meccanismo di rivelazione dell'immagine
- Gli atomi di H vengono allineati mediante un forte campo magnetico
- L'allineamento è disturbato da un impulso di onde radio
- Alla fine dell'impulso gli atomi ritornano allo stato allineato rilasciando energia (radiofrequenze) che viene rilevata



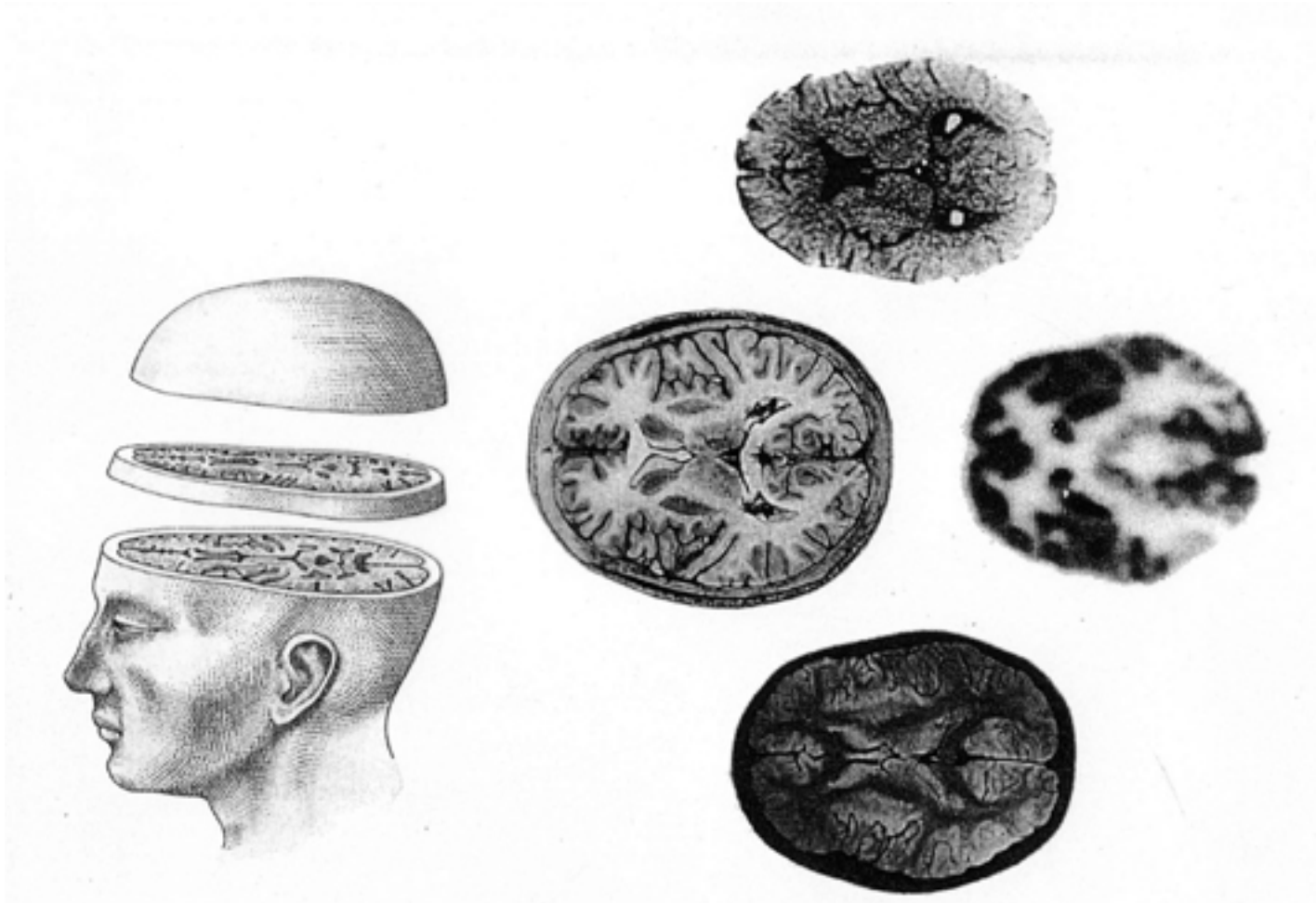
METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

Risonanza Magnetica Funzionale per Immagini (fMRI)

- Adattamento di MRI per misurare il livello di OSSIGENO nel sangue che è indice di attività (respirazione) neuronale:
 - le proprietà magnetiche dell' EMOGLOBINA cambiano con ossidazione
- E' una TECNICA FUNZIONALE
- Si utilizza la tecnica della SOTTRAZIONE
- Risoluzione temporale ~ 1sec e risoluzione spaziale ~ 1mm o inferiore
- Costo alto ma accessibile

METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

CONFRONTO TECNICHE IMAGING



METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

CONFRONTO TECNICHE FUNZIONALI: fMRI PET ERP & MEG

fMRI offre la miglior risoluzione spaziale e quindi precisione di localizzazione

ERP e MEG offrono la miglior risoluzione temporale (PET ha la peggiore risoluzione temporale di tutte)

PET utilizza composti radioattivi che è svantaggioso per un verso ma vantaggioso per un altro: si possono marcare radioattivamente molecole diverse

Costi e disponibilità: ERP è il meno costoso e il più disponibile

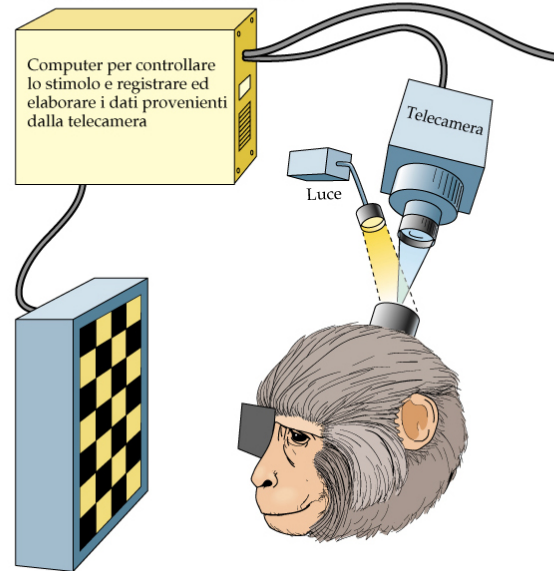
METODI DI VISUALIZZAZIONE DEL CERVELLO

OPTICAL IMAGING

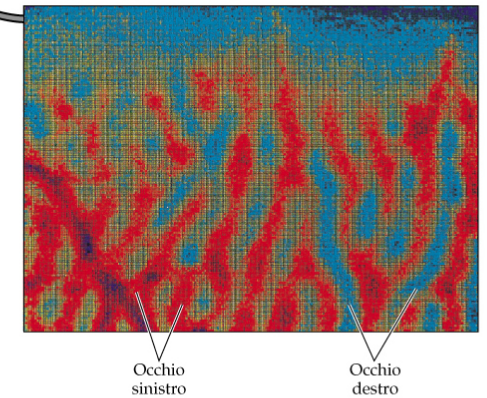
TECNICA INVASIVA

- Registrazione di attività di popolazione di neuroni
- Uso di traccianti sensibili al voltaggio: rispondono a variazioni di potenziale con variazioni dello spettro di fluorescenza o assorbimento
- Ottima risoluzione spaziale e temporale

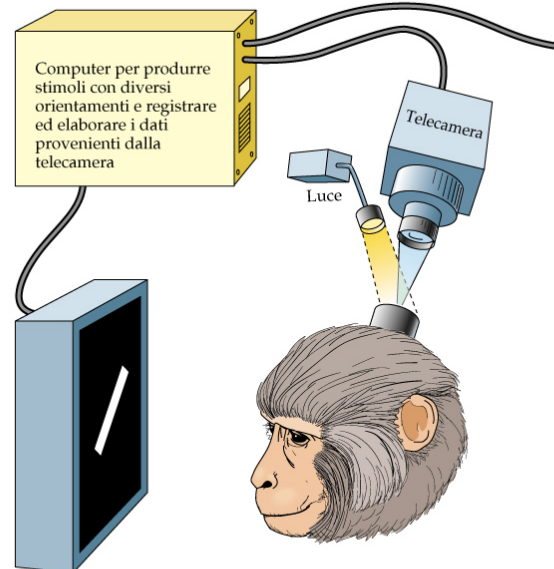
(a) Metodo per la visualizzazione delle colonne di dominanza oculare



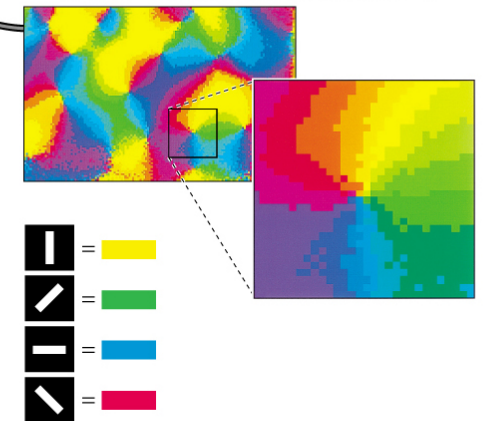
(b) Le regioni corticali sotto la guida dell'occhio sinistro sono più attive, richiedono un maggior approvvigionamento di sangue e perciò riflettono la luce in modo diverso (rosso) rispetto a quelle sotto la guida dell'occhio destro (blu).



(c) Metodo per la visualizzazione delle colonne di orientamento



(d) Regioni corticali sotto la guida di quattro diversi orientamenti ognuno codificato con un colore diverso (si noti che, come in *b*, il colore di codifica è arbitrario e non ha nulla a che fare con la percezione del colore).



METODI DI LESIONE

Lesioni indotte reversibili o irreversibili

- Lesioni da aspirazione: per strutture corticali
- Lesioni da radiofrequenze: tramite calore prodotto. Per strutture sottocorticali
- Resezione chirurgica
- Blocco criogeno: **lesione reversibile**
- Lesioni chimiche selettive
 - Acido cainico, acido ibotenico:** assorbiti in prossimità' della pipetta
 - 6-idrossidopamina:** assorbita da neuroni noradrenergici e dopaminergici

METODI DI LESIONE

Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

- Funziona sul principio dell'induzione elettromagnetica (Faraday 1831): si applica un campo magnetico focalizzato tramite una sonda sullo scalpo
- Il campo magnetico induce delle correnti nel cervello che interferiscono con la normale attività cerebrale, interrompendo momentaneamente l'attività cerebrale in prossimità della sonda
- Il processo è totalmente **REVERSIBILE**



METODI DI LESIONE

Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)

Vi sono tre principali tipi di stimolazione:

- * a singolo impulso (sTMS): un singolo impulso è erogato in un momento esatto durante l'esecuzione di un compito

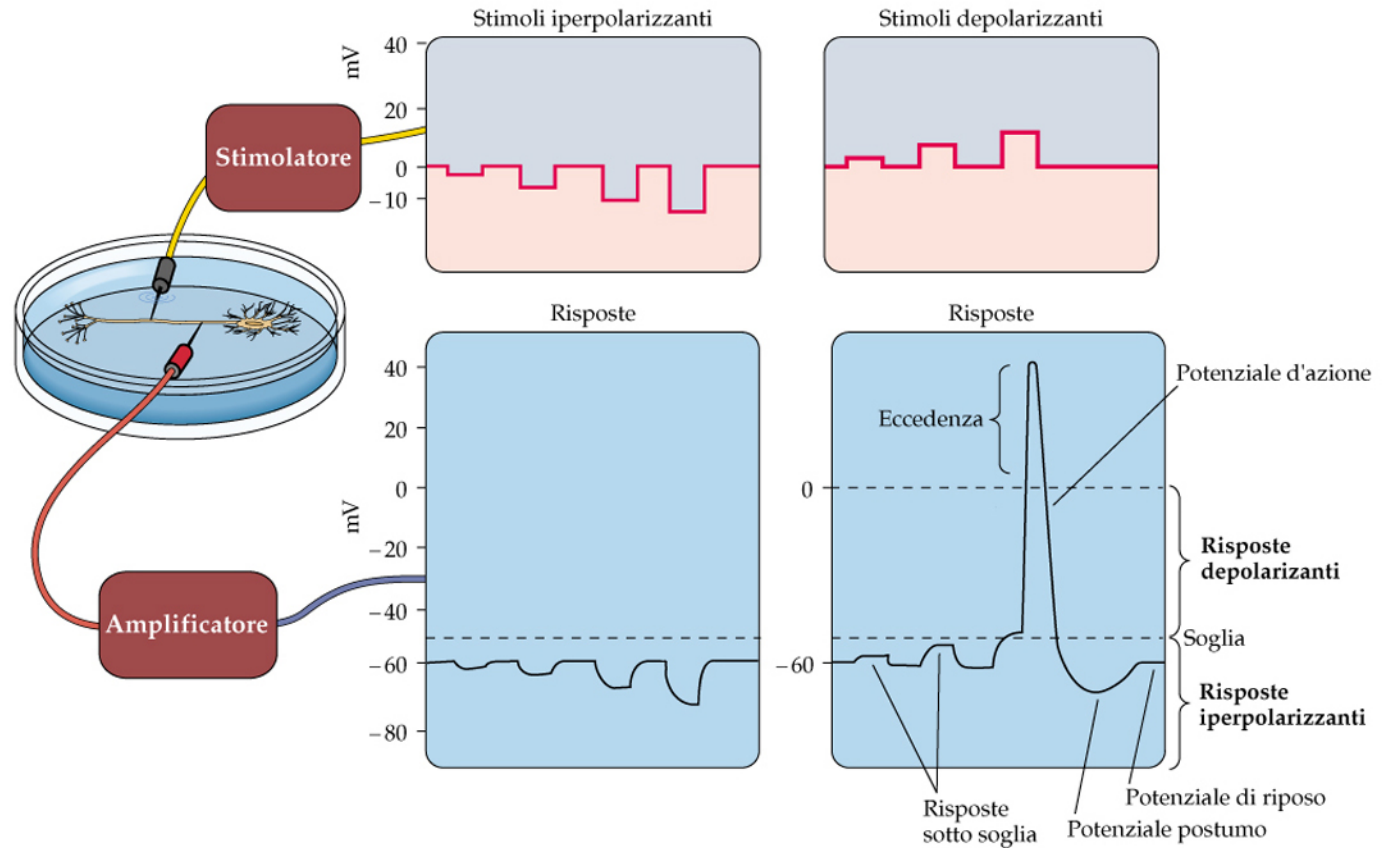
- * a doppio impulso (paired-TMS): stimoli magnetici appaiati con intervallo interstimolo di pochi msec, che consentono di studiare interessanti fenomeni di eccitazione-inibizione intracorticale e transcallosale

- * stimolazione ripetitiva (rTMS): treno ripetitivo di impulsi (frequenza 1-60 Hz) consente la modulazione dell'eccitabilità di un'area corticale che permane anche dopo la durata di stimolazione.

La TMS in ambito clinico è usata principalmente per: misurare le soglie di eccitabilità e di conduzione motoria nei pazienti con deficit motori (sclerosi multipla, danni al midollo), monitorare il recupero in seguito a ictus, trattare depressione e disturbi dell'umore, trattare malattie neurologiche (Parkinson, spasticità nella sclerosi multipla).

REGISTRAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (INVASIVE)

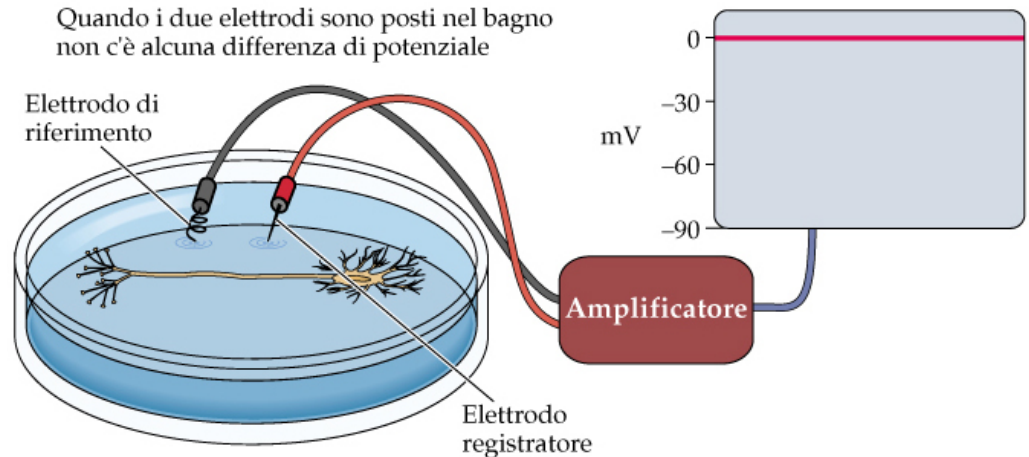
STIMOLAZIONE ELETTRICA



REGISTRAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (INVASIVE)

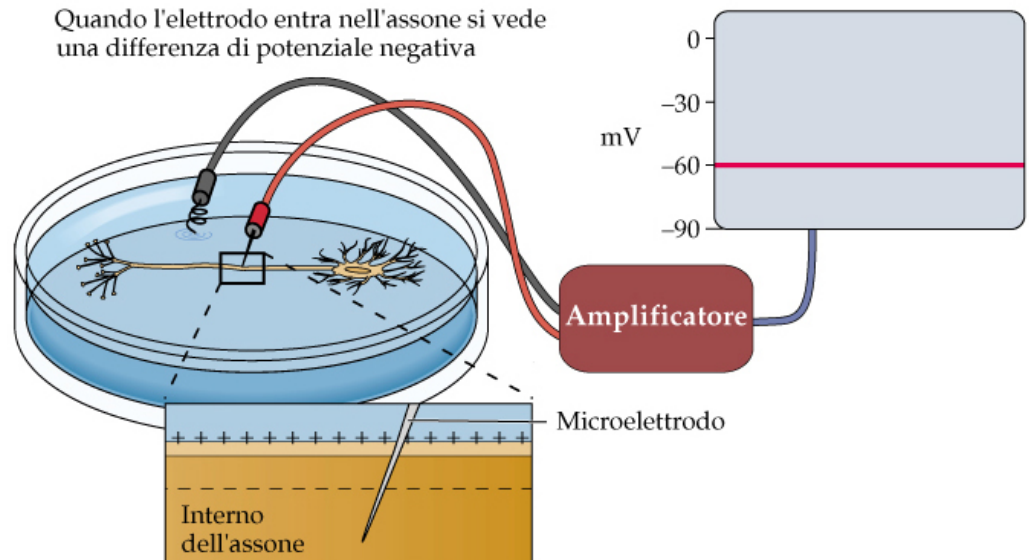
REGISTRAZIONI EXTRACELLULARI DA SINGOLE UNITA' (*in vivo* o *in vitro*)

si misura la frequenza di scarica
(potenziali di azione) lungo
l'assone



REGISTRAZIONI INTRACELLULARI DA SINGOLE UNITA'

variazioni in tempo reale del
potenziale di membrana

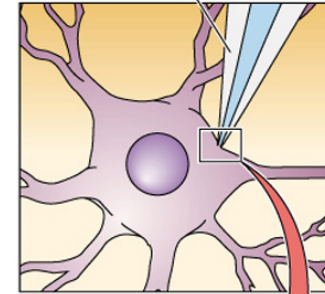


REGISTRAZIONI ELETTROFISIOLOGICHE (INVASIVE)

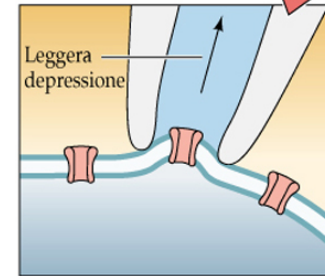
PATCH CLAMP

Si misura il flusso di ioni (corrente elettrica) attraverso piccoli tasselli di membrana che contengono un piccolo numero (al limite uno) di canali ionici

Pipetta che fissa il frammento di membrana



Una pipetta-elettrodo registratore, riempita di una soluzione salina, è posta a contatto con la membrana dell'assone.



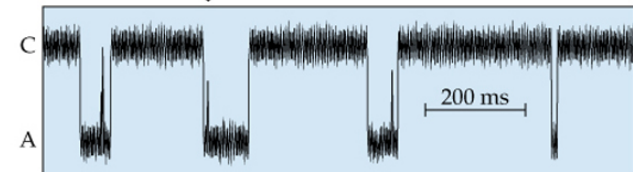
Leggera depressione

Una leggera suzione blocca un frammento di membrana alla punta della pipetta.



Ritrazione della pipetta

La ritrazione della pipetta rimuove il frammento di membrana nel quale si trovano di solito uno o più canali ionici; l'apertura e la chiusura dei canali ionici può essere registrata attraverso la pipetta.



C = chiuso A = aperto

METODI INVASIVI

- Metodi di lesione
- Stimolazione elettrica
- Registrazioni
- Optical imaging
- Metodi psicofarmacologici

METODI PSICOFARMACOLOGICI (INVASIVI)

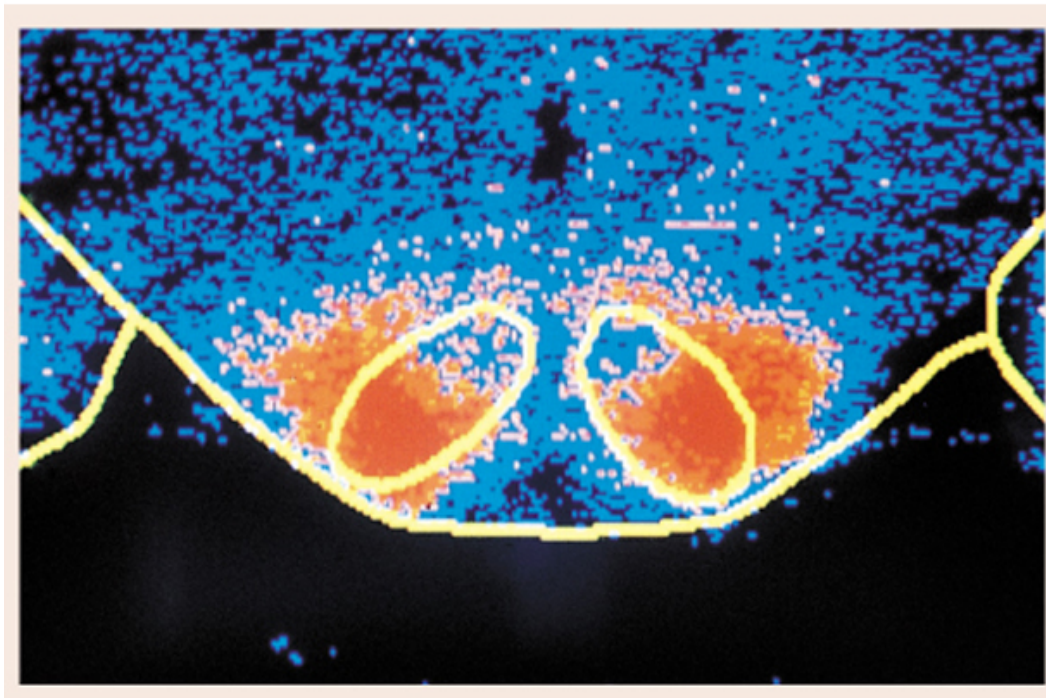
SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI

- =>Intra-gastrica (IG)
- =>Intra-peritoneale (IP)
- =>Intra-muscolare (IM)
- =>Sottocutanea (SC)
- =>Endovena (EV)
- =>Microiniezioni stereotassiche

TECNICHE FARMO-ANATOMICHE

2-deossiglucosio radioattivo

- Assorbito come glucosio ma non viene metabolizzato.
- Si accumula nei tessuti
- Tessuto viene visualizzato con autoradiografia



APPROCCIO TEORICO

Tecniche computazionali

- A complemento degli approcci Biologici e psicologici si utilizzano MODELLI MATEMATICI di reti neurali dedicate ad un problema specifico , soprattutto per la percezione
- Permettono di predire il comportamento di un sistema soggetto ad un input sensoriale specifico e comprendere la computazione matematica compiuta dalla rete di neuroni responsabili del task percettivo in esame