



**Analisi e integrazione di dati e immagini anatomo-funzionali per la quantificazione delle relazioni struttura-funzione nel sistema nervoso centrale in soggetti disabili**

**Analysis and Integration of anathomo-functional data and images for the quantitative evaluation of the structure-function relations in the central nervous system of disabled subjects**

**Dipartimento di Bioingegneria**

**Gruppo di ricerca** Giuseppe Baselli  
**Research group** Anna Maria Bianchi  
Sergio Cerutti  
Michele Butti  
Silvia Casarotto  
Sara Marceglia

---

**Anno di avvio attività** 2000  
**Beginning of activity**

---

**Cooperazioni nazionali e internazionali**

**National and international collaboration**

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Fondazione IRCCS Ospedale Policlinico, Milano  
IRCCS Istituto Nazionale Neurologico “Carlo Besta”, Milano  
IRCCS La Nostra Famiglia Istituto Medea di Bosisio Parini (LC)  
Sezione scientifica dell’Ospedale Valduce “Villa Beretta” di Costamasnaga (LC)  
Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa  
Dipartimento di Ingegneria dell’Informazione, Università di Pisa  
Unità Operativa di Neuropsichiatria per l’Infanzia e l’Adolescenza, Azienda Ospedaliera “G. Salvini”, Ospedale di Rho (MI)  
Laboratorio di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare, Università di Pisa  
School of Biomedical Engineering, Science & Health Systems Drexel University, Philadelphia, USA

---

La ricerca sulla disabilità riveste differenti aspetti, che coinvolgono sia la diagnosi sia la terapia e la riabilitazione. Questi non sono separati ma costituiscono, piuttosto, parti di uno stesso processo. In particolare la riabilitazione è volta al recupero di funzionalità perse, per esempio movimenti o la capacità di parlare, in seguito ad eventi traumatici, o a stroke, o per patologie sia congenite sia degenerative. Lo studio è principalmente volto alla valutazione di come la funzionalità persa viene ripristinata o attraverso le vie naturali o tramite funzionalità differenti. Una misura dell'efficacia della riabilitazione può essere la differenza tra la funzionalità recuperata e quella fisiologica. Minore attenzione è generalmente rivolta al sistema nervoso centrale (CNS) e ai meccanismi attraverso i quali il cervello si riadatta a una modificata situazione periferica.

Lo studio funzionale del sistema nervoso centrale si avvantaggia oggi di numerose e differenti modalità che vanno dall'immagine funzionale (fMRI, PET, SPECT, NIRS), alle registrazioni multicanale di segnali (EEG, MEG). Tutte queste metodiche sono caratterizzate da differenti risoluzioni spaziali e temporali, da differenti livelli di invasività e da differenti capacità di esplorare specifiche regioni cerebrali. Tutte traggono vantaggio dalle crescenti capacità di elaborazione digitale. In particolare l'integrazione di due o più differenti modalità è in grado di combinare i) l'ottima risoluzione temporale di EEG e MEG con l'elevata risoluzione spaziale di MRI o TAC; ii) le informazioni metaboliche della SPECT e della PET, con quelle emodinamiche della BOLD fMRI e della NIRS; iii) le rappresentazioni anatomiche del cervello ottenute da MRI e TAC con le mappe funzionali di EEG e EMG, ecc.

Prima e dopo il processo di riabilitazione, lo studio della funzionalità cerebrale può portare grandi vantaggi a diversi livelli:

- 1) Valutazione quantitativa e oggettiva del danno a livello del sistema nervoso centrale e delle funzionalità residue che possono essere utilizzate e potenziate nella fase della riabilitazione;
- 2) Monitoraggio dei processi di riorganizzazione cerebrale durante la terapia. Questo è utile per un adattamento continuo e personalizzato delle azioni terapeutiche da intraprendere;

Research on disability is manifold, involving diagnosis, therapy and rehabilitation. These different aspects are not disjointed, but rather they are parts of the same process. In particular rehabilitation involves the recovery of some lost functions, for example movement, or speaking, that are compromised after traumatic events, or strokes or by congenital or degenerative pathologies. The study is generally mainly focused on the evaluation of how the lost function is restored both through the natural way, or through the involvement of other different functionalities. A quantification of how much the restored function differs from the normal one is generally a measure of the efficiency of the rehabilitation therapy. Minor attention is generally dedicated to the central nervous system (CNS) and to the mechanisms through which the brain can readapt to a modified peripheral situation.

The functional investigation of the central nervous system can today be supported by many different techniques and modalities ranging from functional imaging (fMRI, PET, SPECT, NIRS), to multichannel signal recording (EEG, MEG). All of them are characterized by different spatial and temporal resolutions, by different levels of invasivity, by the different capabilities of investigating specific brain regions and all of them take advantage from the growing digital processing capabilities. In particular the integration of two or more different modalities is able to combine i) the good time resolution of the EEG and MEG with the high spatial resolution of MRI or TAC; ii) the metabolic information coming from SPECT or PET, with emodynamic evaluations coming from BOLD fMRI and NIRS; iii) the anatomical representation of the brain coming from MRI and TAC, with the functional mapping of EEG, MEG, fMRI; etc.

Before and during the rehabilitation process the study of brain functionalities can provide great advantages at different levels:

- 1) quantitative and objective evaluation of the central nervous system damage and of the residual functions that can be used and empowered during the rehabilitation process;
- 2) monitoring of the central nervous system reorganization during the therapy. This is useful for a continuous and focused personalized adjusting of

3) Valutazione quantitativa della situazione finale, confronto con quella iniziale e valutazione della plasticità cerebrale ottenuta sui singoli soggetti mediante la riabilitazione.

Scopo del presente studio è la definizione di metodologie adatte e lo sviluppo di algoritmi di integrazione per il monitoraggio della funzionalità del SNC, della plasticità e delle diverse strategie durante diversi processi di riabilitazione che coinvolgono funzionalità differenti. A questo proposito vengono impiegati vari strumenti per lo studio funzionale del SNC su gruppi selezionati di pazienti e su controlli sani.

In particolare si studia la possibilità di integrare differenti modalità di imaging, per sviluppare strumenti in grado di dare una informazione più completa possibile nel modo meno invasivo possibile e con il minor disagio per il paziente. L'uso clinico di queste metodiche vuole aprire e suggerire nuove strategie riabilitative basate su una più approfondita conoscenza dei meccanismi fisiologici coinvolti nel ripristinare o sostituire le funzionalità perse.

## **Applicazioni**

### *Riabilitazione cognitiva*

I processi cognitivi sono molto complessi e per lo più sconosciuti. Quando qualche funzione è compromessa (per esempio la capacità di mantenere un'attenzione prolungata dopo un trauma), o qualche capacità manca (per esempio la capacità di imparare a leggere e a scrivere nella dislessia), una riabilitazione mirata aiuta a raggiungere prestazioni molto simili a quelle normali. Tuttavia una migliore comprensione dei processi coinvolti può aiutare nella scelta delle procedure riabilitative più adatte al singolo soggetto.

In compiti che richiedono attenzione sostenuta sono maggiormente coinvolte le aree frontali e la loro attivazione può essere rilevata da fMRI, NIRS e ERP (event related potentials). Le varie attività EEG a diverse latenze vengono quantificate e mappate sullo scalpo e ogni variazione può essere rilevata con una risoluzione temporale molto alta. D'altra parte fMRI e NIRS danno un'ottima localizzazione spaziale delle aree coinvolte a livello corticale. Il confronto tra soggetti normali e pazienti

the proper actions to be taken;

3) quantitative evaluation of the final situation, comparison with the initial one and estimation of the brain plasticity due to the rehabilitation in each single subject.

Aim of the present study is the definition of proper methodologies and integration algorithms for monitoring the CNS functionality, brain plasticity and the adopted strategies during different rehabilitation processes that involve different functionalities. At this purpose different tools for the functional investigation of the CNS are employed and applied on selected groups of patients and normal subjects.

In particular integration among different imaging modalities is studied, in order to develop tools able to provide the better and more complete information with the minimal invasivity and discomfort for the patient.

The clinical use of multimodal monitoring of the CNS is intended to open and suggest new rehabilitation strategies based on a deeper knowledge of the physiological mechanisms adopted by the whole system for restoring or for substituting the lost functions.

## **Applications**

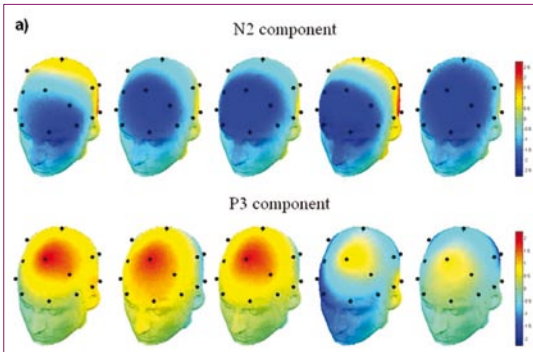
### *Cognitive rehabilitation*

Cognitive processes are very complex and mostly still unknown. When some function is lost (for example, the capability of maintaining prolonged attention after a trauma), or when some ability is missing (for example the capability of learning reading and writing in dyslexia), proper rehabilitation can be helpful in reaching performances very close to normality. However a deeper understanding of the involved processes may be helpful in the choice of the proper and personalized rehabilitative steps. In tasks of sustained attention, frontal areas are mainly involved and their activation, in space and in time, can be put into evidence through fMRI, NIRS and ERPs. The different EEG activities at different latencies are quantified and mapped on the scalp and any change can be detected with a very high temporal resolution. On the other hand fMRI and NIRS provide a very good spatial localization of the involved areas at cortical level. Comparison between normal subjects and patients with impaired sustained attention, due to traumas,

1.A

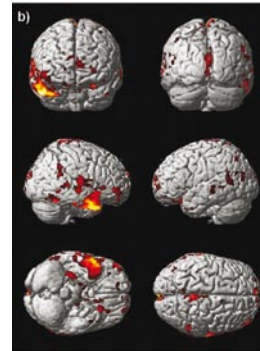
Evoluzione temporale delle mappe di potenziale in corrispondenza delle onde N2 e P3, collegate a processi attentivi e cognitive durante un task di attenzione sostenuta

Temporal evolution of the potential maps of the waves N2 and P3, related to attention and cognitive processes during the task of sustained attention



1.B

Attivazioni corticali fMRI durante il medesimo task  
fMRI cortical activation during the same task



con problemi di attenzione, conseguenti a traumi, permette di identificare differenti meccanismi e possibili differenze nelle relazioni struttura-funzione. La Figura 1.A mostra l'evoluzione temporale delle componenti ERP legate ai processi attentivi e cognitivi, mentre la Figura 1.B mostra la rappresentazione 3D mediante fMRI delle aree attivate.

Nella dislessia, per studiare i processi di lettura, gli ERP vengono studiati nei bambini normali e nei bambini dislessici. Si vogliono individuare le differenze tra i due gruppi, legate a compiti diversi in grado di coinvolgere, in modo differenziato, l'attenzione, l'elaborazione visiva e cognitiva nelle diverse aree corticali. Il task è stato progettato per attivare in modo selettivo le diverse funzioni e individuare meglio la natura della disfunzione. L'associazione con la fMRI consente una migliore identificazione delle aree coinvolte e una più precisa classificazione della patologia. L'integrazione delle due metodiche è volta a mettere in evidenza possibili differenze a livello della connettività ed organizzazione funzionale nei soggetti patologici.

allows the identification of different mechanisms involved and of possible differences in the structure-function relation. Figure 1.A shows the temporal evolution of the ERP waves related to attention and cognitive processes, while Figure 1.B shows the 3D representation of the activated areas obtained through fMRI.

In dyslexia, in order to investigate the reading processes, event-related potentials (ERPs) are recorded in normal children and in children with developmental dyslexia. Aim of the study is the identification of differences between the two groups, related to different tasks, involving, at different levels, attention, visual or acoustical elaboration in different cortical areas. The task is specifically designed for eliciting the different function selectively and for identifying the nature of the dysfunction. The association of functional imaging through fMRI allows to better identify the involved cortical areas and to classify the patients according to the dysfunctions. The integration of the two mentioned modalities is intended to the recognition of possible different functional connectivity and organization

### *Riabilitazione motoria*

La possibilità di recuperare le attività domestiche e sociali è un obiettivo fondamentale nella riabilitazione neurologica dopo la stroke. Per indagare i meccanismi coinvolti a livello del sistema nervoso centrale, è stato implementato un protocollo di movimento della caviglia e della mano sia per gli arti compromessi sia per quelli sani. L'attività cerebrale è monitorata da fMRI ed EEG per studiare le strategie e la plasticità cerebrale durante la fase riabilitativa. Uno studio più approfondito, subito dopo la fase acuta si propone di fornire una misura oggettiva delle funzionalità residue, sia emodinamiche sia elettriche. Il monitoraggio durante la terapia vuole mettere in evidenza le dinamiche del recupero. Lo scopo è lo studio quantitativo del processo riabilitativo, la migliore comprensione dei meccanismi coinvolti, la definizione di un percorso riabilitativo più personalizzato e adeguato ai bisogni del paziente.

### *Riabilitazione motoria nella patologia di Parkinson*

La stimolazione ad alta frequenza dei nuclei subtalami (Deep Brain Stimulation, DBS) è un trattamento chirurgico molto efficace per le complicanze della patologia di Parkinson, in quanto va a migliorare i sintomi motori, come il tremore, la rigidità, e la bradicinesia, e riduce il fabbisogno di farmaci. In particolare, dopo DBS, i pazienti presentano buone capacità motorie per un'elevata porzione della giornata, il tremore è ridotto, l'equilibrio è migliore, pur con dosi minori di farmaco. Queste misure però sono soggettive e comprimono una vasta gamma di sintomi, prestazioni e osservazioni in una scala molto grossolana. Gli effetti della stimolazione ad alta frequenza possono essere monitorati anche da misure elettrofisiologiche non invasive (EEG registrato sullo scalpo, potenziali evocati, registrazioni di EMG di superficie), e dalla valutazione delle possibili correlazioni con l'EEG di profondità. Le registrazioni EEG possono essere effettuate durante le normali visite di follow-up e confrontate con la situazione post-operatoria. Nella fase post operatoria, anche l'EEG di profondità può essere rilevato, in quanto gli elettrodi di stimolazione sono ancora accessibili prima della connessione

in pathological subjects for a more focused design of the rehabilitation process.

### *Motor rehabilitation*

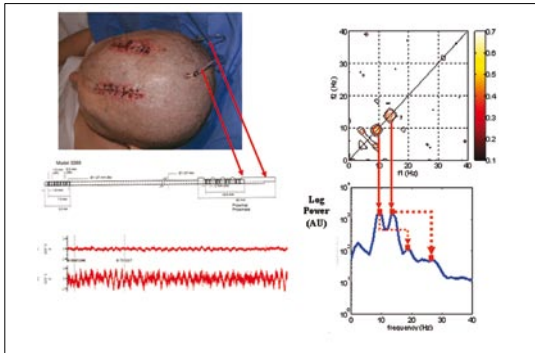
The ability to recover the home and community activities is a fundamental goal for neurological rehabilitation after stroke. In order to explore the mechanisms involved at the level of the central nervous system, a protocol of ankle and hand movement was implemented both for the damaged and healthy sides of the patient. The brain activity is monitored through fMRI and EEG in order to identify the strategies and the plasticity of the brain during the rehabilitation phase. A deeper investigation immediately after the acute episode is intended to provide an objective measure of the residual functionalities, both as emodynamic and electrical activity. The monitoring during the therapy is intended to put into evidence the dynamic of the recovery. The aims of the study are in a quantitative monitoring of the effects of rehabilitation, in the better understanding of the mechanisms involved, in the definition of a rehabilitation process more personalized to the different situations and needs of the subject.

### *Motor rehabilitation in Parkinson disease*

High frequency stimulation of the subthalamic nucleus (Deep Brain Stimulation, DBS) is an effective surgical treatment for complicated Parkinson's disease (PD), improving parkinsonian motor symptoms, such as tremor, rigidity and bradykinesia and reducing the need of pharmacological therapy. In particular, after DBS, patients experience adequate mobility for much larger proportion of the day, tremor is substantially reduced, balance performances are improved, with significantly lower pharmacological dosages. These measures, besides being almost subjective, compress a wide range of symptoms, performances, and observations in coarse-grained scales. High frequency stimulation effects could also be monitored through non-invasive electrophysiological measures (scalp EEG recordings, evoked potentials, surface EMG recordings) and through the evaluation of their possible correlation with the deep EEG activity. Electrophysiological recordings could be performed during normal follow-up visits and could

2.  
Elettrodi utilizzati per la deep brain stimulation per la registrazione dell'EEG di profondita'; (b) esempio di EEG di profondita'; (c) analisi bispettrale dell'EEG di profondita' registrato dai nuclei subtalamici

Electrodes used for the deep brain stimulation and for the deep EEG recording; (b) example of deep EEG; (c) bispectral analysis of the deep EEG recorded in the subthalamic nuclei



allo stimolatore (cfr Figura 2a). Numerosi studi hanno messo in evidenza, infatti, elevata coerenza tra le attività EEG corticali e subtalamiche e l'hanno correlata con le capacità motorie dei pazienti. La Figura 2 mostra la procedura per la registrazione dell'EEG di profondita' (a), i segnali registrati (b), ed un esempio di elaborazione avanzata dei segnali, basata sull'analisi bispettrale (c), per una descrizione quantitativa dei ritmi EEG a livello dei nuclei subtalamici. Dunque, il monitoraggio successivo può aiutare nella migliore definizione della riabilitazione. Infine, possibili compromissioni cognitive della DBS non sono ancora del tutto note. Da questo punto di vista la NIRS per il monitoraggio delle aree frontali costituisce una procedura sicura, non invasiva, per lo studio funzionale durante task cognitivi o neuropsicologici.

be compared with the same recordings performed immediately after surgery, in a post-operative session. During this session, also deep EEG activity could be recorded, because DBS electrodes are still accessible, before the connection to the high frequency stimulator (see Figure 2a). Several studies put into evidence, in fact, the coherence between the cortical and the subthalamic EEG activity and the correlation of these activities with patients' motor performances. Figure 2 shows the procedure for deep EEG recordings (a), the recorded signals (b), and an example of advanced signal processing, based on bispectral analysis (c), for the quantitative description of the EEG rhythms at subthalamic level. Therefore, successive electrophysiological monitoring could help in the assessment of patient rehabilitation. Finally, cognitive implications of DBS treatment are not well established yet. From this point of view, the near infrared spectroscopy (NIRS) for the monitoring of frontal areas would be a safe, non-invasive and no-interfering procedure for functional investigations during, for instance, attentional or other neuropsychological tasks.