

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

**CAMPUS DI CESENA**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E  
DELL'INFORMAZIONE "GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

TITOLO DELLA TESI

ANALISI DEI RITMI CEREBRALI ALPHA E THETA IN CONDIZIONI DI  
ATTENZIONE INTERNA ED ESTERNA

Tesi in

Sistemi Neurali LM

Relatore

Prof.ssa Elisa Magosso

Presentata da

Chiara Carbonari

Correlatore

Ing. Giulia Ricci

Anno Accademico 2018/2019

Sessione II



## **PAROLE CHIAVE**

Elettroencefalografia

Stima delle sorgenti corticali

sLORETA

Calcolo mentale

Attenzione

Theta frontale

Alpha posteriore





## ABSTRACT

Questo lavoro di tesi ha riguardato l'acquisizione ed elaborazione dei segnali EEG di 28 soggetti volontari allo scopo di indagare l'attività dei ritmi cerebrali alpha e theta, durante condizioni di attenzione interna e esterna. A tale fine ogni soggetto ha svolto due prove sperimentali ciascuna composta di due fasi: una fase (5 minuti) di rilassamento (rest) seguita da una fase (5 minuti) di compito matematico eseguito mentalmente (math task). In una prova, le due fasi si sono svolte di fronte a uno schermo grigio (prova senza immagini), nell'altra prova le due fasi si sono svolte mentre immagini (emotivamente neutre) scorrevano sullo schermo (prova con immagini). Il math task sollecita meccanismi di attenzione interna, mentre la presentazione di immagini stimola l'attenzione verso l'esterno. L'elaborazione dei segnali EEG ha riguardato la rimozione di artefatti mediante l'analisi alle componenti indipendenti (toolbox EEGLAB di Matlab), la stima delle sorgenti corticali (software Brainstorm), l'analisi spettrale sia a livello di scalpo che di corteccia, e l'analisi statistica basata sul permutation test. Il coinvolgimento di meccanismi di attenzione interna (confronto tra rest e math task) è associato ad incremento di potenza theta frontale in entrambe le prove, e ad un incremento di potenza alpha posteriore solo nella prova con immagini. Il coinvolgimento di meccanismi di attenzione esterna (confronto tra una fase svolta senza immagini e l'analoga fase svolta con immagini) è associato ad un incremento di potenza theta posteriore e ad una diminuzione di potenza alpha posteriore, quest'ultima però è attenuata quando l'attenzione esterna entra in competizione con attenzione interna (fase math task). I risultati sono commentati in relazione alle teorie esistenti che imputano al ritmo theta un ruolo generale di controllo e al ritmo alpha un ruolo di inibizione di processi cerebrali che interferiscono con il task corrente.



# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>1 IL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO E I RITMI CEREBRALI</b> .....	5
1.1 Cenni di anatomia e funzionalità del cervello .....	5
1.2 Genesi del segnale EEG.....	8
1.3 Ritmi cerebrali .....	12
1.4 Il ritmo alpha .....	15
1.4.1 Ipotesi di Inhibition-timing .....	18
1.4.2 Ipotesi di Gating by inhibition.....	21
1.4.3 Il ruolo del ritmo alpha durante compiti di working memory .....	22
1.5 Il ritmo theta .....	23
1.6 Elettrodi per EEG e sistema internazionale 10/20.....	25
1.7 Acquisizione del segnale EEG .....	27
1.8 Artefatti del segnale EEG .....	29
<b>2 STIMA DELLE SORGENTI CORTICALI</b> .....	33
2.1 Il problema diretto e il modello di testa.....	33
2.2 Il problema inverso .....	39
2.2.1 Formulazione algebrica .....	39
2.2.2 Metodi di stima parametrici .....	43
2.2.3 Metodi di stima non parametrici e la tecnica sLORETA .....	45
<b>3 MATERIALI E METODI</b> .....	55
3.1 Protocollo sperimentale .....	55
3.2 Strumentazione .....	61
3.3 Preparazione del soggetto all'esperienza e utilizzo della strumentazione .....	64
3.4 Elaborazione dei segnali EEG .....	67
3.4.1 Prima fase di elaborazione: rimozione degli artefatti dai segnali EEG e analisi in frequenza .....	68
3.4.2 Seconda fase di elaborazione: il software Brainstorm e la ricostruzione delle sorgenti corticali.....	84
3.5 Analisi statistiche .....	102
<b>4 ANALISI DEI RISULTATI PER IL RITMO THETA</b> .....	109
<b>5 ANALISI DEI RISULTATI PER IL RITMO ALPHA</b> .....	119
<b>Conclusioni</b> .....	147
<b>Bibliografia</b> .....	153



# Introduzione

Negli ultimi decenni, la ricerca scientifica nell'ambito delle neuroscienze ha portato ad affermare che i ritmi cerebrali, ovvero oscillazioni dei segnali elettroencefalografici (EEG) in specifiche bande di frequenza, non sono semplici epifenomeni ma svolgono ruoli funzionali in processi percettivi, cognitivi e motori. L'obiettivo di questo lavoro di tesi è indagare i ritmi cerebrali in banda theta (4-8 Hz) e in banda alpha (8-12 Hz) durante condizioni di attenzione interna ed esterna. Con il termine attenzione interna ci si riferisce a processi cognitivi e di memoria interni, cioè che riguardano informazioni generate internamente, la loro selezione, manipolazione, mantenimento temporaneo in memoria (working memory) e aggiornamento. L'attenzione esterna, invece, si riferisce alla acquisizione, selezione e manipolazione di informazioni sensoriali che ci raggiungono attraverso i sensi e può essere 'catturata' anche involontariamente (cioè in modo automatico) quando un evento o uno stimolo si presentano nell'ambiente che ci circonda. Quindi, a differenza dell'attenzione esterna in cui le informazioni sensoriali cadono nel focus attentivo, l'attenzione interna richiede al contrario di isolarsi dalle informazioni sensoriali o comunque di ridurre l'allocatione di risorse cognitive destinate al loro processamento. Recenti teorie mettono in luce l'idea che il ritmo alpha abbia un ruolo funzionale attivo nei processi attentivi. In particolare, numerosi studi suggeriscono una funzione inibitoria del ritmo alpha nelle regioni che elaborano informazioni superflue o distraenti per uno specifico compito da svolgere, al fine di migliorarne le prestazioni. Strettamente legata a questa ipotesi è l'osservazione di una diminuzione di ritmo alpha in regioni corticali (principalmente posteriori) coinvolte nel processamento di input sensoriali durante condizioni di attenzione esterna, mentre si osserva un incremento di ritmo alpha in tali regioni quando input sensoriali devono essere 'rifiutati' durante compiti di attenzione interna. Oltre al ritmo alpha, molte ricerche evidenziano che anche il ritmo theta (in particolare in regioni frontali) è implicato nei meccanismi di attenzione e agirebbe con un incremento di potenza durante lo svolgimento di compiti cognitivi, in particolare che richiedono sforzo mentale. Il ritmo theta frontale è stato interpretato come un meccanismo che implementa funzioni di controllo e coordinazione tra regioni cerebrali durante compiti complessi.

Al fine di studiare i ritmi cerebrali theta e alpha in condizioni di attenzione interna ed esterna, sono stati eseguiti due esperimenti, condotti su 28 soggetti volontari (10 dei quali sono stati acquisiti in un precedente lavoro). Durante gli esperimenti, svolti presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica del Campus di Cesena, sono stati acquisiti i segnali elettroencefalografici (EEG) dei partecipanti, con un sistema di acquisizione a 32 elettrodi. Ogni soggetto è stato sottoposto a due prove sperimentali, ognuna delle quali si compone di due fasi: una prima fase di rilassamento mentale della durata di 5 minuti (rest) e una seconda fase di calcolo a mente della stessa durata (math task). Il compito matematico consiste in sottrazioni ricorsive eseguite mentalmente a partire da un numero assegnato, richiedendo quindi una attenzione totalmente interna (nessun input sensoriale rilevante per il task viene fornito durante lo svolgimento del calcolo a mente). Le due prove sperimentali (con immagini/senza immagini) si differenziano solamente per la presenza o l'assenza di input visivi irrilevanti per il task, rappresentati da immagini che scorrono nello schermo del computer. Nella prova senza immagini, le fasi di rest e di math task vengono eseguite da ogni partecipante di fronte a un monitor grigio. Nella prova con immagini, sia durante la fase di rest che durante la fase di math task, trenta immagini neutre (una ogni 10 secondi) si susseguono sullo schermo in ordine casuale (le stesse immagini sono usate nelle due fasi). La struttura dell'esperimento è stata pensata per dare origine alle seguenti 4 condizioni: i) rest senza immagini, durante la quale non sono stimolati né meccanismi di attenzione interna né meccanismi di attenzione esterna; ii) math task senza immagini, in cui il soggetto si trova in condizioni di attenzione interna (senza stimoli esterni che interferiscono con il compito assegnato); iii) rest con immagini, durante la quale la presentazione di immagini, non essendo il soggetto impegnato in altri task, stimola l'attenzione verso l'esterno (cioè le immagini presentate catturano l'attenzione del soggetto); iv) math task con immagini, durante la quale il soggetto deve rivolgere l'attenzione internamente per effettuare i calcoli, cercando di isolarsi dagli input visivi (immagini) che sono irrilevanti per il compito assegnato e quindi agiscono come distrattori. In questo ultimo caso, pertanto, dovranno attivarsi meccanismi che tendono ad inibire quelle regioni cerebrali che sono implicate nel processamento delle informazioni visive, ovvero le regioni posteriori. Considerato il possibile ruolo dei ritmi theta e alpha nei meccanismi attentivi, si è voluto confrontare tra loro le diverse condizioni valutando come il ritmo theta e alpha si modificano al variare della condizione considerata.

Inoltre, in letteratura il ritmo alpha (8-12 Hz) è spesso suddiviso in due bande: una banda alpha1 (8-10 Hz) e una banda alpha2 (10-12 Hz), che potrebbero avere ruoli funzionalmente diversi. Nel presente lavoro è stata quindi anche considerata tale suddivisione, e pertanto sono state valutate anche le variazioni di questi due sotto-bande alpha al variare della condizione considerata.

I segnali EEG acquisiti sono stati importati in Matlab per essere elaborati. Il primo stadio di elaborazione è relativo alla rimozione degli artefatti che contaminano i segnali EEG attraverso l'analisi alle componenti indipendenti (ICA). L'ICA è stata svolta mediante un toolbox di Matlab chiamato EEGLAB. Dei segnali EEG così ripuliti è stata effettuata l'analisi spettrale, calcolando la densità spettrale di potenza ed integrando la densità nelle bande frequenziali di interesse (theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), alpha1 (8-10 Hz) e alpha2 (10-12 Hz)) per ottenere le potenze dei segnali EEG in ciascuna delle quattro condizioni sperimentali. Con questi dati (avendo calcolato la potenza in ogni banda in corrispondenza ai 32 elettrodi) sono state anche costruite le mappe topologiche delle distribuzioni di potenza sullo scalpo per ciascuna banda, e sono stati eseguiti i confronti tra le varie condizioni a livello di scalpo. Il successivo stadio di elaborazione ha riguardato l'analisi di potenza a livello di corteccia allo scopo di valutare quali regioni corticali fossero maggiormente coinvolte in variazioni di potenza (e in quale banda) tra le diverse condizioni. A tale scopo sono state stimate le attivazioni delle sorgenti corticali a partire dai segnali EEG sullo scalpo (ripuliti dagli artefatti), attraverso un software dedicato Brainstorm utilizzabile in Matlab. Una volta stimate le attivazioni delle sorgenti corticali, ne viene fatta un'analisi spettrale in modo simile a quanto fatto per i segnali a livello di scalpo. Infine, per studiare quali siano le regioni corticali maggiormente coinvolte nelle variazioni di potenza tra le diverse condizioni dell'esperimento, è stata usata la parcellazione della corteccia cerebrale basata sull'atlante di Desikan-Killiany (68 aree) già disponibile nel software Brainstorm.

L'elaborato è strutturato come segue.

Il primo capitolo contiene una breve descrizione dell'anatomia e delle funzionalità cerebrali, concentrando l'attenzione sulla più piccola unità anatomica e funzionale: il neurone. Viene presentata la genesi dei potenziali che si registrano sullo scalpo e una sintetica caratterizzazione delle oscillazioni cerebrali, ponendo particolare attenzione al ritmo alpha e

theta e al loro potenziale ruolo, come precedentemente descritto, in compito cognitivi e percettivi e il loro legame con processi attentivi. Segue la descrizione degli elettrodi e del sistema di acquisizione necessari per la misura dei segnali EEG. Nell'ultima parte del capitolo vengono illustrati i principali artefatti che contaminano i segnali EEG.

Il secondo capitolo è relativo alla stima delle sorgenti corticali. Gli argomenti trattati sono: il problema diretto e il problema inverso con metodi di stima parametrici e non parametrici. In particolare, viene spiegata il metodo sLORETA (Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography) utilizzato per la stima delle sorgenti corticali e già implementato in Brainstorm.

Il terzo capitolo illustra la parte di materiali e metodi. Viene presentato il protocollo sperimentale, la strumentazione utilizzata e l'elaborazione applicata ai segnali EEG. Per quest'ultimo punto l'attenzione si focalizza sulla trattazione matematica dell'analisi alle componenti indipendenti (ICA), sul toolbox di Matlab EEGLAB, sul programma implementato in Matlab per le analisi spettrali e sul software Brainstorm per la ricostruzione delle sorgenti corticali. Nell'ultimo paragrafo del capitolo vengono descritte le analisi statistiche condotte sui dati. Viene spiegato il metodo del permutation test e del cluster permutation test insieme alla loro implementazione nel software Brainstorm.

Il quarto capitolo e il quinto capitolo presentano i risultati ottenuti a livello di scalpo e di corteccia cerebrale per il ritmo theta (quarto capitolo) e per il ritmo alpha (quinto capitolo). A livello di scalpo, attraverso le mappe topologiche si riportano le potenze dei segnali EEG mediate sui 28 soggetti e per condizione, e i risultati dell'analisi statistica. Per i dati sulla corteccia si illustrano le potenze delle sorgenti mediate sui 28 soggetti e per condizione, e i risultati delle analisi statistiche, evidenziando anche le aree corticali maggiormente coinvolte nella significatività statistica. Nel quinto capitolo, oltre l'analisi in banda alpha, vengono anche presentati i risultati sia a livello di scalpo che di corteccia, delle potenze nelle due bande alpha1 e alpha2.

Infine, nelle conclusioni si riassumono brevemente i risultati per theta, alpha, alpha1 e alpha2 nelle diverse condizioni sperimentali e si discute sui limiti e sui possibili sviluppi futuri del lavoro presentato.



# 1 IL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO E I RITMI CEREBRALI

## 1.1 Cenni di anatomia e funzionalità del cervello

Il cervello è l'organo principale del sistema nervoso centrale; nei soggetti adulti presenta un peso in media compreso tra 1.2-1.4 Kg e un volume variabile tra 1100 e 1300 cm<sup>3</sup> in base ai diversi fattori, tra cui il sesso e l'età [1]. Il cervello è costituito da due strutture fondamentali: il diencefalo e il telencefalo. Il diencefalo contiene:

- 1) il talamo, che costituisce i 4/5 del diencefalo, svolge la funzione di smistamento delle informazioni sensoriali, le quali provengono dagli organi di senso (retina per le informazioni visive, coclea per le informazioni uditive, pelle e muscoli per le informazioni somatosensoriali), convergono nel talamo e vengono poi inviate a specifiche regioni della corteccia cerebrale per essere elaborate.
- 2) l'ipotalamo, che costituisce la porzione inferiore del diencefalo, è importante per controllare il funzionamento delle ghiandole endocrine e alcune funzioni corporee come l'appetito, la temperatura e il ritmo sonno-veglia.

Il telencefalo è formato da due emisferi cerebrali, ciascuno relativo al lato opposto del corpo, connessi tra loro grazie al corpo calloso. Quest'ultimo è costituito da fibre che mettono in comunicazione regioni funzionalmente simili nei due emisferi. La parte più superficiale del cervello è la corteccia cerebrale, la quale ha uno spessore di circa 2-4 mm ed è composta dai corpi cellulari e brevi fibre nervose non ricoperte da mielina [2]. La struttura della corteccia cerebrale è irregolare per la presenza di solchi e scissure, sulla base delle quali vengono distinti quattro lobi: frontale, parietale, temporale e occipitale (Fig.1.1).

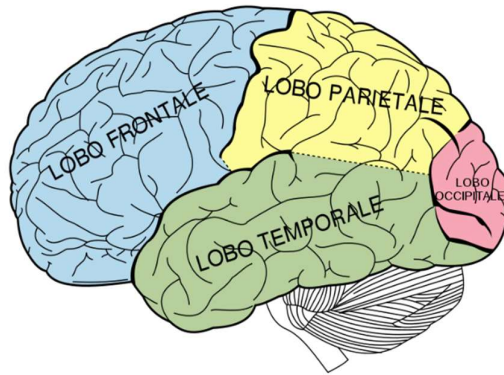


Fig.1.1: *Rappresentazione schematica dei lobi cerebrali [1]*

Il lobo frontale contiene l'area corticale motoria e la corteccia premotoria, quest'ultima gioca un ruolo chiave nella memoria di lavoro, mentre nella parte sinistra è presente l'area di Broca per il controllo del linguaggio. Il lobo parietale contiene l'area somatosensoriale primaria. La regione parietale nell'emisfero sinistro sembra avere un ruolo dominante nella comprensione del linguaggio, nella memoria delle parole e nelle capacità matematiche, mentre la regione nell'emisfero destro sembra essere più coinvolta nel controllare le attività visuospaziali. Il lobo temporale è sede dell'area acustica, elabora l'affettività, le reazioni, il riconoscimento visivo, la percezione uditiva e la memoria. Il lobo temporale sinistro è coinvolto nel linguaggio parlato e nella selezione delle parole, mentre il lobo temporale destro permette di comprendere l'intonazione del discorso e la sequenza dei suoni. Nel lobo occipitale, invece, vengono integrate tutte le informazioni visive comprese quelle che influenzano la postura e l'equilibrio [3].

La più piccola unità anatomica e funzionale del sistema nervoso centrale è rappresentata dai neuroni, i quali generano, elaborano e trasmettono le informazioni sotto forma di segnali elettrochimici. I neuroni sono cellule eccitabili che presentano un potenziale di membrana a riposo di circa -70 mV e se vengono opportunamente stimolati possono dare origine al potenziale d'azione (PA). In un neurone è possibile distinguere quattro parti fondamentali (Fig.1.2):

- soma o corpo cellulare, centro metabolico della cellula che contiene il nucleo al suo interno;
- dendriti, presentano una struttura ramificata e sono i principali siti di ricezione attraverso cui gli altri neuroni ricevono le informazioni;

- assone, è la fibra di trasmissione circondata da mielina per consentire una più rapida propagazione del segnale. L'assone può avere una lunghezza variabile dal decimo di millimetro fino all'ordine del metro in base al tipo di cellula;
- terminali sinaptici o bottoni sinaptici.

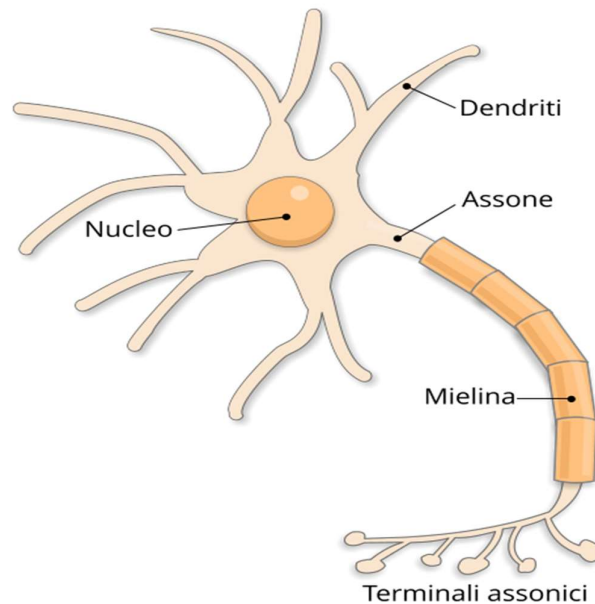


Fig.1.2: Parti fondamentali di un neurone [4]

Il segnale che si trasmette lungo l'assone e che si propaga in un'unica direzione è il potenziale d'azione, che rappresenta una rapida variazione (nell'ordine dei ms) del potenziale di membrana a riposo. Il potenziale d'azione, se si genera, ha origine nel monticolo assonico, ovvero la regione del soma da cui nasce l'assone, e si propaga lungo tutto l'assone senza subire alcuna distorsione o attenuazione.

Lo scambio di informazioni tra i neuroni avviene in corrispondenza a siti specializzati chiamati sinapsi. Il neurone che trasporta l'informazione viene chiamato neurone pre-sinaptico, mentre il neurone che riceve l'informazione prende il nome di neurone post-sinaptico. I neuroni pre e post-sinaptici non sono in contatto fisico tra loro, ma separati da una piccola fessura chiamata fessura sinaptica. Quando il potenziale d'azione raggiunge il bottone sinaptico, ha luogo un processo elettrochimico che produce una variazione del potenziale di membrana nel dendrite post-sinaptico, tale modifica prende il nome di potenziale post-sinaptico (PPS). Un neurone riceve migliaia di sinapsi; i potenziali post-sinaptici, generati dalle varie sinapsi, si sommano propagandosi lungo i dendriti e, se il

segnale risultante da questa integrazione è tale che in corrispondenza del monticolo assonico supera un certo valore di soglia, allora in quel neurone si genera il potenziale d'azione [5].

## 1.2 Genesi del segnale EEG

I potenziali che registriamo sullo scalpo sono dovuti all'attività sincrona di estese popolazioni di neuroni. Inoltre, essendo la corteccia cerebrale la struttura più vicina allo scalpo, il segnale elettroencefalografico (EEG) che si registra sullo scalpo riflette l'attività dei neuroni della corteccia. Al contrario, l'attività dei neuroni sottocorticali non si riflette direttamente nel segnale EEG acquisito sullo scalpo in quanto sono strutture troppo profonde; tuttavia essi modulano l'attività dei neuroni corticali, quindi indirettamente il segnale EEG tiene conto anche di queste strutture. La regione della corteccia cerebrale più prossima alla superficie del cervello viene chiamata neocorteccia, la quale è composta da sei diversi strati, numerati dal più superficiale (I strato) al più profondo (VI strato) (Fig.1.3). Questi strati contengono due tipi di neuroni: le cellule piramidali e le cellule non piramidali.

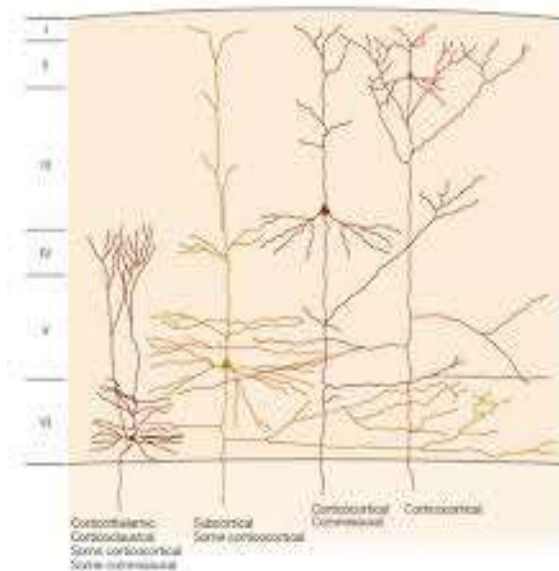


Fig.1.3: *I sei strati della neocorteccia* [6]

1. Strato I (strato plessiforme o molecolare), occupato dai dendriti delle cellule situate negli strati più profondi.
2. Strato II (strato granuloso esterno), contiene piccoli neuroni sferici.

3. Strato III (strato piramidale esterno).
4. Strato IV (strato granulare interno), contiene un numero molto elevato di piccoli neuroni sferici.
5. Strato V (strato piramidale interno), contiene i neuroni piramidali di dimensioni maggiori rispetto a quelli presenti nello strato III.
6. Strato VI (strato delle cellule polimorfe), questo ultimo strato si fonde con la materia bianca che rappresenta il limite più profondo della corteccia.

La struttura dendritica dei neuroni piramidali è fondamentale, infatti fa sì che i potenziali post-sinaptici di questi neuroni siano i principali generatori del segnale EEG di superficie. Tali cellule presentano corpi cellulari a forma di piramide, con il vertice rivolto verso l'alto e la base verso il basso. Dalla base parte l'assone, mentre dall'apice parte un lungo dendrite, chiamato dendrite apicale, che termina nello strato I della neocorteccia. I dendriti apicali sono disposti parallelamente gli uni agli altri e perpendicolarmente alla corteccia cerebrale (Fig.1.4) [7].

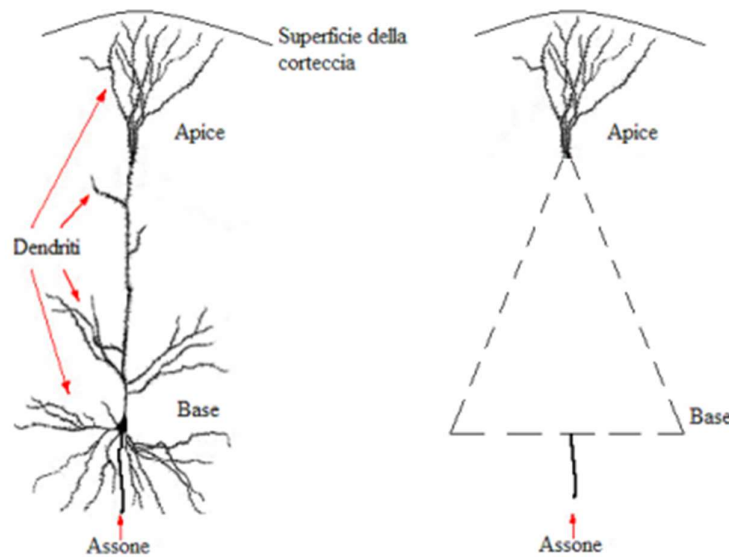


Fig.1.4: *Neurone piramidale* [7]

Diversamente, le cellule non piramidali presentano dei dendriti molto corti che si diramano dal corpo cellulare in tutte le direzioni; inoltre l'assone di questi neuroni è molto breve.

Al fine di comprendere la genesi del segnale EEG è utile considerare un singolo neurone piramidale la cui attività si assume idealmente che sia rilevata da un singolo elettrodo. Si supponga che il neurone presenti in una regione distale del dendrite apicale una sinapsi di tipo eccitatorio, che tende a depolarizzare la membrana del dendrite; come conseguenza di ciò nel neurone tendono ad entrare ioni positivi. Quindi vicino alla membrana si crea un'elettronegatività, mentre le cariche positive fluiscono nel tronco dendritico e tendono a uscire in regioni più prossimali del dendrite, per cui nell'intorno di queste regioni si avrà un'elettropositività (Fig.1.15 e Fig.1.6).

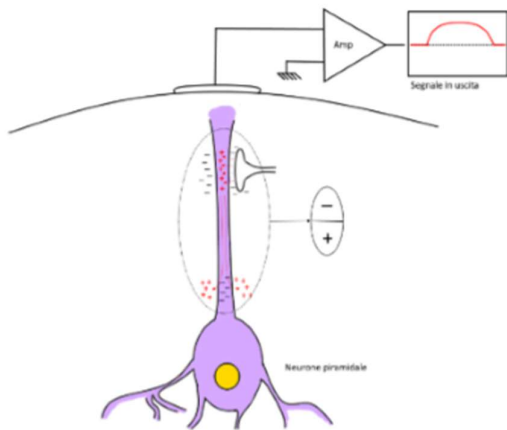


Fig.1.5: *Attività di un singolo neurone piramidale [8]*

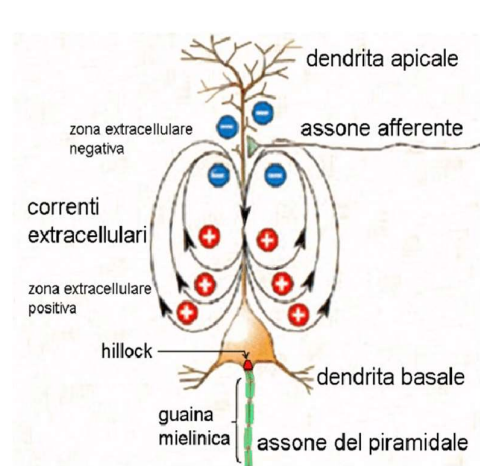


Fig.1.6: *Genesi del segnale EEG [9]*

La corrente che prende il percorso più corto, passando attraverso il tronco dendritico, è chiamata corrente primaria, mentre la corrente extracellulare è conosciuta come corrente secondaria o corrente di volume [10] (Fig.1.7, si noti che in tale figura le correnti sono rivolte in verso opposto rispetto alle figure precedente in quanto si riferisce ad una sinapsi inibitoria nella zona distale del dendrite).

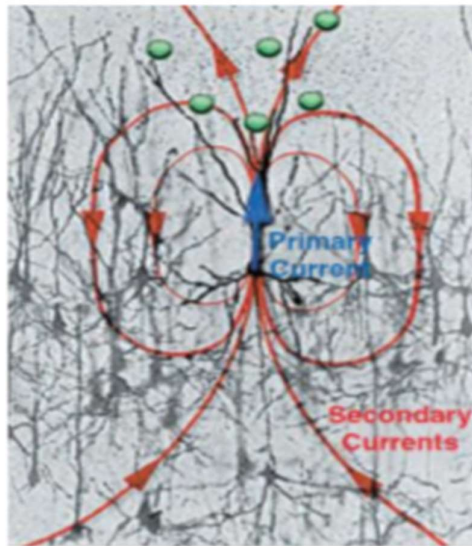


Fig.1.7: *Generazione di correnti ioniche [10]*

Come viene evidenziato dalle precedenti figure, si crea una configurazione a dipolo in cui il polo negativo, chiamato sink, è rivolto verso l'alto, mentre il polo positivo, chiamato source, è rivolto verso il basso; pertanto un elettrodo in grado idealmente di rilevare l'attività sinaptica di un singolo neurone registrerebbe un'elettro negatività (Fig1.8 B). La stessa configurazione del dipolo si ottiene con una sinapsi inibitoria nella regione prossimale del dendrite. Invece, nel caso di una sinapsi inibitoria nella regione distale del dendrite si ripete lo stesso concetto, ma si avrà una configurazione del dipolo opposta, con il polo positivo verso l'alto e quello negativo verso il basso, quindi l'elettrodo registrerebbe un'elettro positività (Fig.1.8 A). Il fatto di rappresentare l'elettro negatività come una deflessione verso l'alto e l'elettro positività come una deflessione verso il basso è dovuto semplicemente ad una convenzione. Nella realtà non è possibile registrare l'attività di un singolo neurone. Tuttavia, popolazioni estese di neuroni piramidali vicini presentano un'attività sinaptica sincrona, in quanto queste popolazioni ricevono gli stessi input. L'organizzazione dendritica delle cellule piramidali comporta che i campi elettrici generati dai diversi dipoli si sommino, originando così un segnale di ampiezza rilevabile sullo scalpo, che sarà influenzato sia dall'orientazione che dall'intensità dei dipoli.

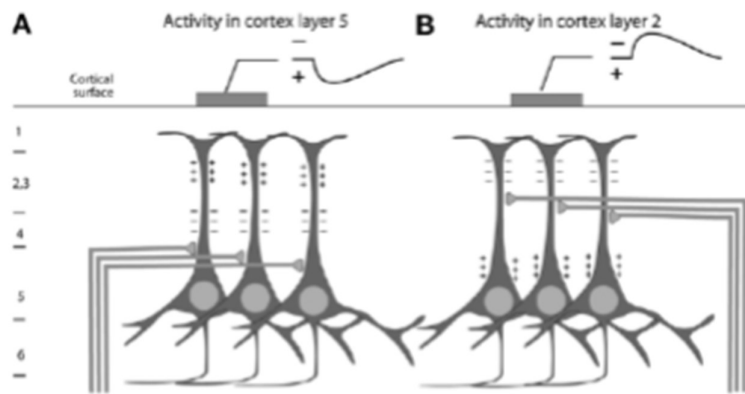


Fig.1.8: *La polarità del segnale EEG [11]*

È interessante notare che a differenza di quello che comunemente si è portati a pensare, i potenziali d'azione, che sono i potenziali neuronali di ampiezza maggiore, contribuiscono molto poco alla genesi del segnale EEG di superficie. Questo è dovuto al fatto che gli assoni hanno una distribuzione spaziale molto disordinata, a differenza dei dendriti delle cellule piramidali, e ciò rende difficile la somma spaziale dei campi elettrici generati. Anche i neuroni non piramidali partecipano poco alla genesi del segnale EEG che si registra sullo scalpo in quanto i campi elettrici generati restano confinati nell'intorno della cellula non consentendo la somma spaziale, per cui il segnale che raggiunge la superficie dello scalpo è estremamente debole e non può essere rilevato.

### 1.3 Ritmi cerebrali

Il segnale EEG è caratterizzato da una banda frequenziale compresa tra 0.5-80 Hz, tuttavia la maggior parte del contenuto informativo si trova al di sotto dei 40 Hz. I principali ritmi cerebrali sono classificati sulla base della frequenza di oscillazione, e sono legati allo stato psicofisico del soggetto (Fig.1.9).

- Ritmo delta: caratterizzato da una frequenza inferiore ai 3 Hz e un'ampiezza compresa tra i 20-200  $\mu\text{V}$ . Questo ritmo è prevalentemente presente nella regione frontale, in condizioni patologiche, come ad esempio in caso di coma, oltre ad essere un'onda caratteristica delle fasi di sonno profondo.
- Ritmo theta: queste onde presentano una frequenza compresa tra i 4-8 Hz e un'ampiezza di 20-100  $\mu\text{V}$ . Sono state osservate principalmente nelle regioni parietali



e frontali, soprattutto in condizione di sonno profondo. Tali onde sembrano avere un ruolo significativo anche nel recupero di memorie episodiche; inoltre il ritmo theta viene oggi considerato coinvolto in meccanismi di attenzione, di controllo di attività corticale distribuita (durante l'esecuzione di task complessi) e di 'error monitoring'.

- Ritmo alpha: oscillazioni con frequenza variabile tra 8-12 Hz e un 'ampiezza di circa 40-50  $\mu$ V. Principalmente rilevabili nelle regioni occipitali e parietali, tale ritmo è tradizionalmente legato al rilassamento mentale, ed è tipico dello stato di veglia ad occhi chiusi. Tuttavia, negli ultimi decenni, alcune teorie assegnano a questo ritmo un ruolo funzionale attivo, di inibizione di regioni che processano informazioni irrilevanti o distraenti per uno specifico compito.
- Ritmo beta: ha un contenuto frequenziale di 13-30 Hz e un 'ampiezza di circa 20  $\mu$ V. Questo ritmo è rilevabile nelle regioni frontali e centrali, compare nei soggetti ad occhi aperti impegnati in un'attività cognitiva. Fondamentale nell'attenzione, concentrazione ma anche per l'attivazione delle aree motorie.
- Ritmo gamma: caratterizzato da frequenze superiori ai 30 Hz e un'ampiezza di circa 15  $\mu$ V. La comparsa di tale ritmo si rileva nella regione frontale, ed è coinvolto nei processi di integrazione di molteplici informazioni sensoriali e motorie per una percezione coerente degli oggetti ed eventi.

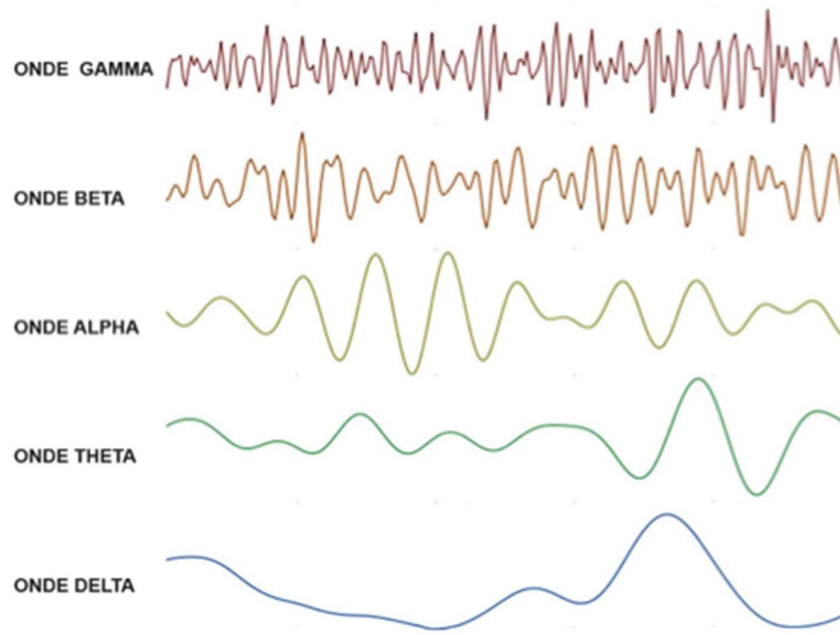


Fig.1.9: *Onde cerebrali in un adulto sano [12]*

E' interessante osservare che una caratteristica significativa dei ritmi cerebrali è che nel passaggio dallo stato di veglia eccitata allo stato di sonno profondo e coma, la frequenza tende a diminuire mentre l'ampiezza tende ad aumentare (Fig.1.10).

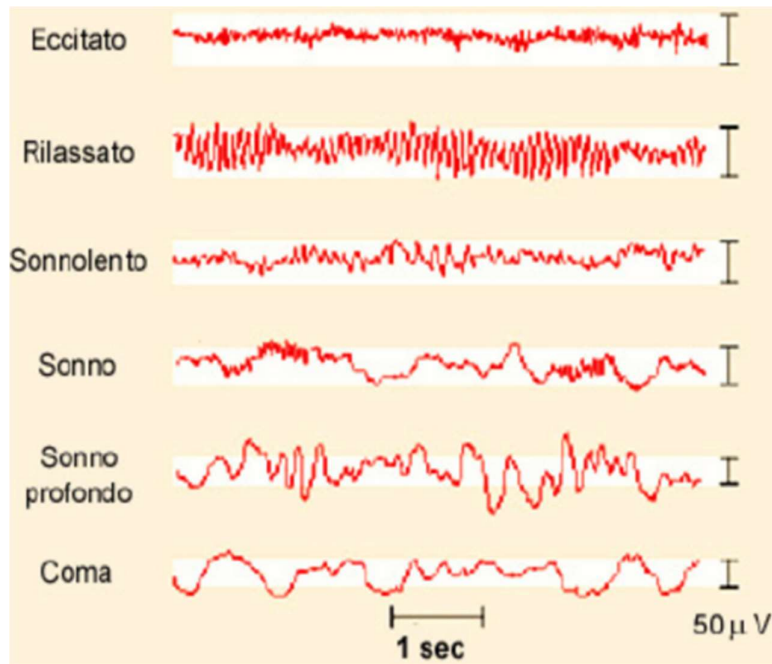


Fig.1.10: *Ritmi cerebrali in diversi stati* [13]

#### 1.4 Il ritmo alpha

In questo lavoro di tesi è stata posta particolare attenzione al ritmo alpha, in quanto risulta essere il ritmo cerebrale maggiormente influenzato da stati di stress e attenzione. Nel 1974 l'IFSECN (International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology) propose la seguente definizione del ritmo alpha: “Ritmo a 8-12 Hz che si verifica durante la veglia in corrispondenza delle regioni posteriori della testa, generalmente con una tensione più elevata sulle aree occipitali. L'ampiezza è variabile ma è per lo più inferiore a 50  $\mu V$  in un adulto. Si osserva maggiormente a occhi chiusi e in condizioni di rilassamento fisico e relativa inattività mentale. Bloccato o attenuato dall'attenzione, in particolare dallo sforzo visivo e mentale.” [14]. L'analisi delle onde alpha suscita molto interesse nel campo della ricerca, in quanto tale ritmo gioca un ruolo chiave in molti processi cognitivi quali l'attenzione, la percezione, la memoria di lavoro e la memoria a lungo termine [15]. Il ritmo alpha caratterizzato da una forma d'onda sinusoidale, si presenta principalmente nelle regioni parietali e occipitali, manifestando un picco in potenza intorno ai 10 Hz. Numerosi studi, tra cui quello di La Rocca et al. [15], hanno portato ad affermare che l'ampiezza del segnale rilevata dall'elettrodo sia correlata con la sincronizzazione delle sorgenti neurali sottostanti, da ciò consegue che una diminuzione in ampiezza rappresenti una

desincronizzazione [16]. È tuttavia importante sottolineare che una riduzione dell'ampiezza rilevata sul cuoio capelluto potrebbe verificarsi non solo a causa di una minore ampiezza della sorgente, ma anche per effetto di vari fattori anatomici e funzionali. I principali fattori che influenzano il ritmo alfa sono:

- 1- Conducibilità del tessuto cerebrale: legata principalmente agli elettroliti con elevata mobilità, quali il sodio e il cloro. Le numerose proteine che compongono il reticolo cranico interagiscono con gli ioni mobili, influenzando il livello di conduttività e la trasmissione del segnale elettrico. Tuttavia, la propagazione del segnale è condizionata anche da situazioni patologiche, come tumori e ischemia.
- 2- Flusso sanguigno cerebrale: le variazioni del flusso sanguigno cerebrale potrebbero interferire sulle misure di ampiezza. Il flusso sanguigno interagisce con l'attività neurale facendo variare la risposta elettrica evocata. Numerosi studi hanno dimostrato che un incremento di potenza in banda alpha, caratteristico di uno stato di rilassamento, è associato alla riduzione del segnale BOLD (Blood Oxygenated Level Dependent) nelle regioni occipitali e temporali. Quando invece viene attivata una determinata funzione motoria, cognitiva o sensoriale si verifica un aumento del flusso nelle regioni cerebrali coinvolte nello specifico task.
- 3- Artefatti muscolari: aspetto fortemente critico in quanto l'artefatto elettromiogenico (EMG), che presenta una distribuzione in frequenza molto estesa (0-200 Hz), tende a sovrapporsi al segnale utile. L'aspetto problematico è che anche delle piccolissime contrazioni possono dar luogo a interferenze elettromagnetiche che oscurano i ritmi fisiologici. Uno degli approcci più utilizzati per rimuovere gli artefatti muscolari è l'analisi alle componenti indipendenti (ICA).
- 4- Tipo di task a cui è sottoposto il soggetto: la ricerca condotta da Treder et al. [17] mostra come la potenza in banda alpha negli elettrodi posteriori, ovvero occipitali e parietali, tenda a diminuire quando il soggetto è impegnato in un compito cognitivo, mentre tende ad aumentare quando il soggetto si trova in uno stato di rilassamento.

Un aspetto da tenere in considerazione è che in letteratura non esiste una standardizzazione relativa alla definizione dell'intervallo di frequenze dell'onda alpha. Nel 1963 Walter propose il termine "famiglia di ritmi alpha" per descrivere le componenti del segnale elettroencefalografico che mostravano un forte decremento in ampiezza in risposta a un carico

motorio o cognitivo. Recentemente la ricerca ha posto l'attenzione su due contributi indipendenti del ritmo alpha, a seconda che si considerino le basse o le alte frequenze. In particolare, viene presa come "frequenza di soglia" 10 Hz e si definisce banda alpha1 le frequenze inferiori a 10 Hz (LAF) e banda alpha2 le frequenze maggiori (HAF). Nel lavoro proposto da Bazanova et al. viene evidenziato il concetto di variabilità individuale del ritmo alpha, in particolare la frequenza del picco alpha individuale (IAFP, The Individual Alpha Peak Frequency) varia da soggetto a soggetto. Tale variabilità è legata alle capacità cognitive; tipicamente i soggetti LAF (per i quali il picco è inferiore a 10 Hz) sono caratterizzati da ottime prestazioni nelle prove di creatività, a differenza dei soggetti HAF (per i quali il picco è superiore ai 10 Hz) [18]. Diversi studi, tra cui quello condotto da Bazanova, hanno portato ad osservare che l'IAFP è influenzato anche dall'età dell'individuo: è stato infatti dimostrato che la posizione del picco aumenta dall'infanzia fino all'età puberale per poi diminuire dopo i 40 anni [19].

L'onda alpha è stata a lungo interpretata come la sorgente dell'inibizione corticale. Ciò che ha portato a tale interpretazione nasce dall'osservazione che quando un soggetto si trova ad occhi aperti l'ampiezza in banda alpha risulta notevolmente inferiore al caso in cui lo stesso soggetto si trovi ad occhi chiusi. Si pensa quindi che l'incremento dell'ampiezza del ritmo alpha rappresenti un'inibizione dell'attività neurale superflua al fine di migliorare ed ottimizzare le prestazioni [20]. Per molti anni un punto chiave su cui si concentrò la ricerca fu l'origine del ritmo alpha. Innanzitutto, affinché si generi un'attività elettrica ritmica è necessaria la presenza di un centro di sincronizzazione con migliaia o milioni di neuroni. La considerazione che la stimolazione dei nuclei intra-laminari del talamo è in grado di generare delle oscillazioni con una frequenza compresa tra 8 e 12 Hz (banda frequenziale dell'onda alpha) ha poi portato ad affermare che sia il talamo la principale struttura che genera il ritmo alpha [21]. Dal punto di vista fisiologico l'attività in banda alpha riflette la presenza di impulsi inibitori, veicolati dal neurotrasmettitore GABA, che inibiscono una certa regione cerebrale riducendone la sua capacità di elaborazione. Il significato funzionale di questo fenomeno è dato dal fatto che nel momento in cui si sta svolgendo una generica attività, al fine di ottimizzare le prestazioni, sia necessario inibire quelle aree cerebrali che non sono significative per la specifica funzione [22].

### 1.4.1 Ipotesi di Inhibition-timing

Una caratteristica fondamentale che distingue le oscillazioni in banda alpha dalle altre è relativa al fatto che il ritmo alpha è l'unico ritmo cerebrale che può rispondere a uno stimolo o all'esecuzione di un particolare task sia con un incremento che con un decremento di potenza. Nel primo caso si parla di Event Related Synchronization (ERS), mentre nel secondo caso Event Related Desynchronization (ERD). Solo l'onda alpha presenta sia l'ERS che l'ERD, mentre per tutti gli altri ritmi la risposta agli stimoli avviene solo attraverso l'ERS. Le regioni cerebrali che si attivano durante lo svolgimento di un task motorio o cognitivo esibiscono l'ERD; le regioni non necessarie per il task invece mostrano l'ERS che riflette uno stato di inibizione. Tale interpretazione risulta in accordo con l'assunzione che l'ampiezza dell'ERD, nel caso del ritmo alpha, è associata allo stato di attivazione corticale. In una situazione ideale, l'eccitazione e l'inibizione potrebbero influenzarsi a vicenda, questo significa che l'inibizione tende a bloccare le cellule debolmente eccitate, ma nello stesso tempo opera per indurre un pattern di potenziali d'azione in quelle cellule con un livello di eccitazione maggiore [23]. Tuttavia, questa situazione ideale non può essere spiegata considerando unicamente le variazioni di potenza in banda alpha. Un importante aspetto presentato da Klimesh et al. [23] è l'ipotesi dell'*inhibition timing*. Tale ipotesi afferma che le oscillazioni in banda alpha riflettono un meccanismo inibitorio, controllato in maniera top-down e che questo meccanismo eserciti la sua influenza in modo pulsato, data la natura oscillatoria di tale attività. Con il termine *timing* si descrive il fenomeno per cui le oscillazioni ritmiche forniscono delle finestre temporali limitate per l'attivazione di molti neuroni [23]. Nell'inibizione, il tempo e la direzione di una variazione dipendono dalla fase e dal *timing* del processo di attivazione neuronale. Essendo le oscillazioni alpha di natura inibitoria, si considera la variazione tra la minima e la massima inibizione. Sulla base dell'ampiezza di oscillazione e del livello di eccitazione delle singole cellule possiamo considerare diverse condizioni. Nel caso in cui l'ampiezza dell'oscillazione sia lieve, la frequenza di scarica delle cellule maggiormente eccitate non subisce variazioni. Se l'ampiezza cresce, anche le cellule con un maggior stato di eccitazione tenderanno ad attivarsi ritmicamente sincronizzandosi con la fase di oscillazione. Queste osservazioni sono alla base del fatto che consideriamo l'inibizione come un processo attivo nell'elaborazione delle informazioni. Prendendo in esame la sottostante figura (Fig.1.11), nel caso 1 e 2a un aumento in ampiezza del ritmo alpha induce il *timing* inibitorio, come si osserva dai potenziali d'azione (AP, Action Potential)

nelle cellule 1 e 2 (indicati con dei segmenti rossi verticali). Un ulteriore aumento dell'ampiezza di oscillazione non porterebbe ad un'inibizione (nel senso di silenziamento delle cellule meno eccitate) bensì ad un timing ancora più preciso dell'attività neurale. Da qui la considerazione che un incremento di ampiezza da solo non è sufficiente a spiegare l'inibizione. Un'ipotetica assunzione per superare questo problema è assumere una traslazione della baseline, come viene indicato nel caso 2b e nel caso 3. In particolare, nel caso 2b, le cellule con livello di eccitazione più basso sono silenziate. Nel caso 3, in cui l'inibizione è ulteriormente aumentata, tutte le cellule, anche quelle maggiormente eccitate, sono soggette a silenziamento (questo potrebbe corrispondere al caso di regioni task irrelevant). Nel caso di regioni task irrelevant, potrebbe essere considerato anche un meccanismo alternativo (Fig.1.12): in tali regioni il livello di eccitazione delle cellule potrebbe essere in generale basso e un incremento dell'ampiezza delle oscillazioni alpha porterebbe ad un timing preciso ma senza una variazione sistematica nel pattern temporale del potenziale d'azione. La spiegazione di ciò è data dal fatto che il livello di eccitazione delle cellule non viene modulato, non essendo coinvolte nell'elaborazione del task e la scarica dei potenziali d'azione non cambierà sistematicamente. Poiché l'informazione è principalmente codificata nelle variazioni degli intervalli interspike e dal numero di spike per scarica, un pattern di potenziali d'azione completamente monotono non permetterà il trasferimento di informazione.

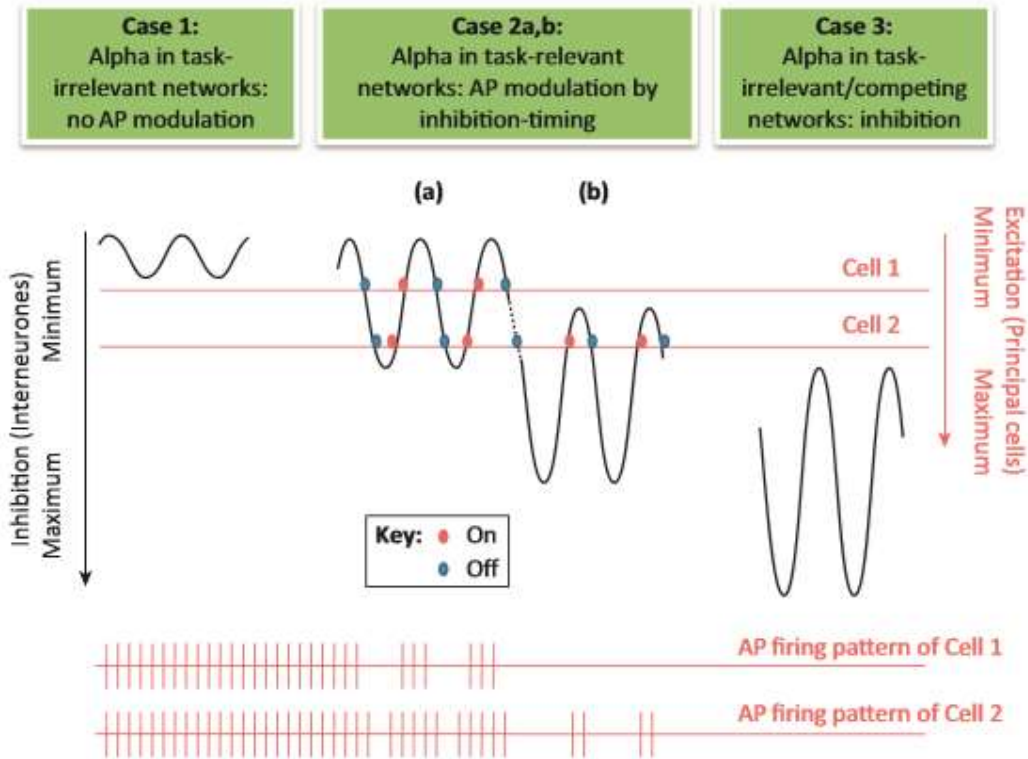


Fig.1.11: *Ipotesi di inhibition timing. Si presentano tre casi. Caso 1: nelle reti irrilevanti per il task, l'oscillazione alpha ha una bassa oscillazione e non influenza la frequenza di sparo dei neuroni. La frequenza di sparo viene indicato nella parte inferiore della figura con dei segmenti rossi verticali. Caso 2: nelle reti coinvolte nel task, l'ampiezza delle oscillazioni alpha aumenta e quando si trova nella fase di inibizione dell'oscillazione, inizia a ostacolare la generazione dei potenziali d'azione. Sulla base del livello di eccitazione delle cellule target, l'influenza dell'oscillazione inibitoria è diversa. Caso 3: nel caso in cui aumenti ulteriormente l'inibizione, tutte le cellule target vengono bloccate. [23]*

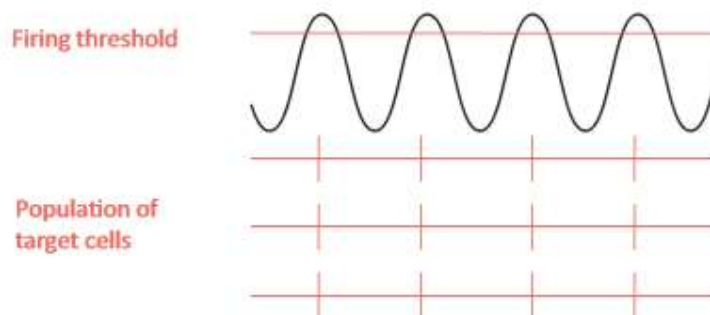




Fig.1.12: *Inibizione dovuta alla mancata trasmissione di informazione. L'aumento di ampiezza dell'onda alpha durante lo stato di inibizione può indicare la somma spaziale (a livello degli elettrodi sullo scalpo) delle sorgenti alpha in fase che genere una sequenza monotona di impulsi nella popolazione delle cellule bersaglio. Se non c'è variazione nella sequenza dei potenziali d'azione, non è possibile trasmettere informazione. Questa circostanza si può verificare nelle strutture irrilevanti per il task in cui il livello di eccitazione delle cellule è basso e non varia sistematicamente [23]*

#### 1.4.2 Ipotesi di Gating by inhibition

Il cervello umano è un sistema di elaborazione estremamente complesso che ha la capacità di adattarsi all'ambiente. Questo richiede veloci cambiamenti nell'architettura funzionale della rete neurale; in questo contesto si parla di plasticità neurale. Un aspetto che suscita particolare interesse in ambito di ricerca riguarda lo studio di come diverse regioni diventino funzionalmente collegate in base al tipo di task [24]. Semplificando il tema, prendendo come riferimento la sottostante figura (Fig.1.13), possiamo analizzare come l'informazione venga direzionata da una regione mandante ad una delle due regioni disposte a riceverla.

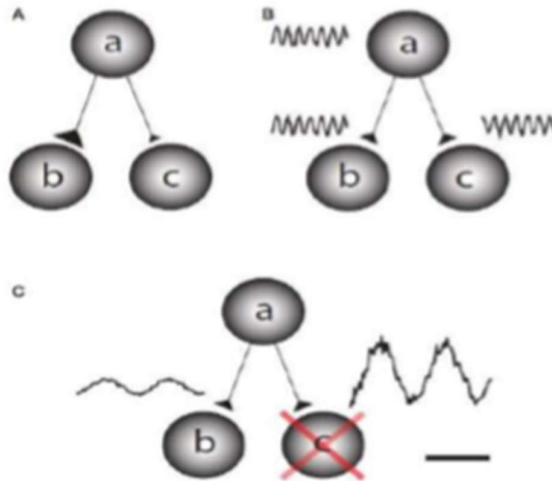


Fig.1.13: *Diversi meccanismi di trasferimento delle informazioni attraverso la rete [24]*

Ipotizzando che il nodo 'a' voglia inviare l'informazione al nodo 'b' e non al nodo 'c', esistono a tale proposito tre principali teorie. La prima teoria, spiegata nel caso A, è che l'informazione venga indirizzata grazie ad un veloce rafforzamento delle connessioni sinaptiche tra il nodo 'a' e il nodo 'b' e un contemporaneo indebolimento delle connessioni tra il nodo 'a' e il nodo 'c'. Nel caso B, viene illustrata la seconda teoria, la quale si basa

sull'idea che la connessione funzionale tra i nodi 'a' e 'b' si stabilisca mediante un accoppiamento di fase tra regione mittente e regione ricevente. Il caso C rappresenta l'ipotesi di gating by inhibition, nella quale l'informazione viene direzionata inibendo funzionalmente il nodo 'c' che rappresenta la regione irrilevante per il task. Questo aspetto è legato all'attività alpha che diminuisce le capacità di processamento dell'area irrilevante per il task. Da numerosi studi emerge infatti che l'attività in banda alpha diminuisce nelle regioni coinvolte nel task mentre aumenta nelle regioni che non sono implicate nel task.

### **1.4.3 Il ruolo del ritmo alpha durante compiti di working memory**

La memoria di lavoro (working memory) fu definita nel 1974 da Baddeley e Hitch come una memoria a breve termine la cui funzione è quella di mantenere temporaneamente delle informazioni in mente e contemporaneamente manipolarle, come nel caso di un calcolo aritmetico a mente [25]. Una caratteristica della working memory è la capacità di aggiornamento, denominata updating. Il meccanismo di updating prevede di sostituire delle nuove informazioni appena ricavate al posto di quelle precedenti ormai irrilevanti per il compito da svolgere. Al fine di garantire delle buone performance è necessario che le regioni cerebrali che non sono significative per la specifica funzione da svolgere siano inibite, in tal modo il soggetto riesce ad isolarsi e concentrarsi maggiormente nella risoluzione del task. In molti studi viene evidenziata l'importanza dell'aumento dell'attività in banda alpha nelle regioni non rilevanti per il task al fine di migliorare le performance di working memory. A titolo di esempio, si consideri il task di Sternberk modificato. Tale task che consiste nel chiedere ai partecipanti di memorizzare una stringa di lettere; quindi 1100 ms dopo l'ultima lettera della stringa viene presentato un distrattore debole o forte, rappresentato rispettivamente da un simbolo o da una lettera. Successivamente viene chiesto ai soggetti se una certa lettera fosse o meno presente nella stringa mostrata inizialmente (Fig.1.14). È stato osservato che prima della presentazione del distrattore la potenza in banda alpha aumenta [26].

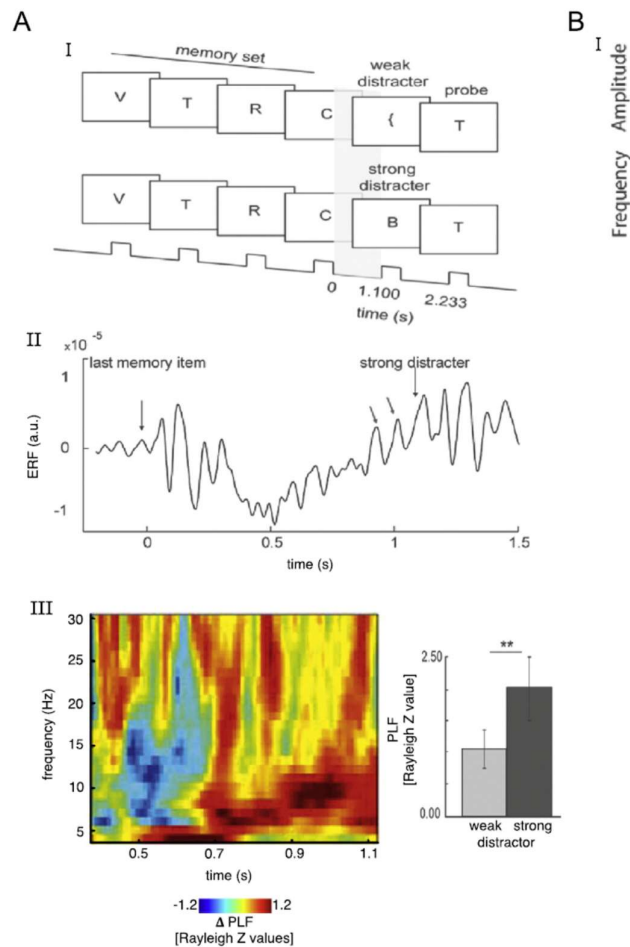


Fig.1.14: *Esperimento di Sternberg modificato (pannello I). La risposta evento-correlata in funzione del tempo mediata su tutti i soggetti mostra un evidente modulazione in banda alpha in anticipazione della comparsa del distrattore (pannello II). Rappresentazione tempo-frequenza del Phase Locking Factor (il PLF è un valore statistico che può essere usato per investigare i cambiamenti indotti dal task nella sincronizzazione dell'attività neurale) nel confronto tra i distrattori forti e deboli: una differenza nel valore del PLF è chiaramente visibile in banda alpha, prima della comparsa del distrattore e dagli istogrammi a destra si nota che questa differenza è più significativa se il distrattore è forte (pannello III) [26]*

## 1.5 Il ritmo theta

I primi studi relativi al ritmo theta (4-8 Hz) furono condotti nei cervelli di ratti. Solo negli ultimi dieci anni la ricerca si è espansa, concentrando l'attenzione sull'uomo. Diverse indagini scientifiche evidenziano l'importanza delle oscillazioni theta nella memoria episodica a lungo

termine, nella memoria di lavoro e nell'attenzione [27]. In particolare, riguardo la working memory, dal lavoro condotto da Raghavachari et al. emerge che durante la codifica e la conservazione delle informazioni si nota un consistente aumento dell'ampiezza dell'attività in banda theta [28]. Gli stessi autori inoltre sostengono che il ritmo theta possa riflettere un meccanismo di gating, al fine di controllare le informazioni rilevanti per l'attività da svolgere e sopprimere l'elaborazione delle informazioni non rilevanti per la stessa attività. Un aspetto saliente è che il ritmo theta mostra una dipendenza dal carico di memoria, ovvero all'aumentare della quantità di informazioni da codificare cresce anche l'attività theta. Sebbene non sia ancora chiaro come il cervello umano riesca a tenere contemporaneamente più oggetti in memoria, quindi integrare e legare diverse rappresentazioni di oggetti, il ritmo theta sembra intervenire in tale contesto. Esiste infatti un modello teorico che mette in luce la funzione delle oscillazioni theta per la memorizzazione multi-oggetto in working memory. Un semplice esempio di compito di working memory multi-oggetto è immaginare di dover temporaneamente tenere a mente un numero di telefono, in questo caso la posizione esatta delle singole cifre in una sequenza di elementi è di fondamentale importanza. Il modello, originariamente proposto da Lisman e Idiart, si basa sull'idea che i singoli elementi che dovrebbero essere tenuti in memoria per un breve periodo di tempo, siano rappresentati da singoli periodi gamma e, questi cicli gamma siano nidificati in un periodo theta. Questa teoria potrebbe essere il motivo per cui nella memoria a breve termine in media le persone ricordano contemporaneamente un valore approssimativo di sette oggetti. Infatti, per ogni ciclo theta (6 Hz) è possibile incontrare circa sette cicli in banda gamma (40 Hz) [29].

È evidente che la memoria di lavoro è coinvolta in un numero elevato di processi cognitivi, tra cui la codifica, la memorizzazione, il recupero e le elaborazioni delle informazioni sensoriali. Queste funzioni sono rappresentate da diversi correlati neurali che coinvolgono diverse aree cerebrali. Per esempio, secondo Baddeley i compiti di working memory verbali e visivi coinvolgono due diversi sistemi di memorizzazione indipendenti e implementati in due diverse reti corticali [28]. Le diverse aree cerebrali devono essere coordinate al fine di monitorare e controllare compiti complessi di working memory. Le oscillazioni theta sono proposte come meccanismo per questo tipo di integrazione in working memory [28]. A conferma di ciò, Wu et al. [28], hanno condotto uno studio EEG in cui a dei soggetti sani veniva chiesto di conservare in memoria solo le informazioni verbali o visive, oppure

entrambe le informazioni contemporaneamente. Dai risultati emerse una maggiore ampiezza theta nelle zone frontali nella condizione in cui i partecipanti all'esperimento dovevano mantenere in memoria contemporaneamente entrambi i tipi di informazione [28]. Un'ultima osservazione rilevante per questo lavoro di tesi riguarda il fatto che durante un compito aritmetico mentale che richiede la combinazione di manipolazione mentale, aggiornamento e archiviazione transitoria delle informazioni, si nota un aumento dell'attività theta fronto-parietale [28].

## **1.6 Elettrodi per EEG e sistema internazionale 10/20**

L'elettroencefalografia, scoperta nel 1929 dallo psichiatra tedesco Hans Berger, è la registrazione dell'attività elettrica di origine cerebrale, ed è fondamentale per valutare la funzionalità del sistema nervoso centrale ed eventuali patologie [30]. Per acquisire il segnale EEG è necessaria un'interfaccia tra il corpo del soggetto e lo strumento di misura, tale interfaccia è rappresentata dagli elettrodi. Un elettrodo è un trasduttore che converte le correnti ioniche in correnti elettroniche e viceversa [31]. L'attività elettrica cerebrale può essere registrata con tre diversi tipi di elettrodi:

- 1- Elettrodi posizionati sullo scalpo: si parla in questo caso di elettroencefalografia standard o di superficie (EEG) che è una metodica non invasiva.
- 2- Elettrodi posizionati sulla corteccia cerebrale: si parla di elettrocorticografia (ECOG).
- 3- Elettrodi ad ago di profondità: penetrano nel tessuto cerebrale e prende il nome di stereoelettroencefalografia (SEEG).

Le ultime due metodiche sono molto invasive, per tanto vengono usate solo per casi molto delicati e selezionati, anche perché richiedono interventi chirurgici. Questo lavoro di tesi fa riferimento alla prima metodica. Esistono diverse tipologie di elettrodi che possiamo utilizzare per acquisire il segnale EEG di superficie:

- 1- Elettrodi a disco: presentano una forma a disco con un diametro di 1-2 cm, d'oro o di argento. Questi tipi di elettrodi sono provvisti di un foro centrale attraverso il quale viene inserita una pasta conduttiva e adesiva, al fine di migliorare il contatto elettrodo-cute e mantenere in posizione l'elettrodo. Vengono usati principalmente per

registrazioni di lunga durata, in quanto garantiscono una maggiore stabilità elettrica e meccanica.

- 2- Elettrodi già posizionati su una cuffia elasticizzata: sono dei piccoli dischi con un foro centrale in cui l'operatore inserisce un gel elettrolitico al fine di garantire un buon contatto elettrico tra elettrodo e cute. Questo tipo di approccio è utile nel caso di registrazioni che richiedono un numero elevato di elettrodi perché riduce notevolmente il tempo di preparazione del soggetto.
- 3- Elettrodi ad ago: vengono posizionati sotto la cute, per cui risultano più dolorosi rispetto alle precedenti tecniche. Non richiedono il gel elettrolitico (sono particolarmente igienici e rapidi da applicare) e sono molto usati in terapia intensiva.

Il posizionamento degli elettrodi è fondamentale in quanto influenza l'interpretazione delle misure, per questo motivo gli elettrodi devono essere posizionati in posizioni standard. Mediante l'adozione di uno standard si rende possibile confrontare e riprodurre i risultati che provengono da diverse ricerche (e confrontare misure su uno stesso soggetto eseguite in tempi differenti). Il primo standard internazionale di posizionamento degli elettrodi è stato pubblicato nel 1958, chiamato standard internazionale 10-20 (Fig.1.15), e definisce le posizioni standard di 21 elettrodi.

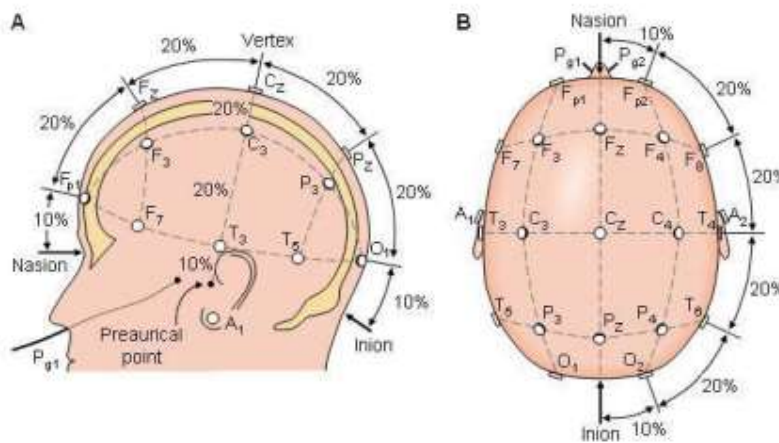


Fig.1.15: Standard internazionale 10-20 con vista laterale (A) e superiore (B) [32]

Il sistema 10-20 richiede quattro punti di repere: il nasion (punto di attaccatura superiore del naso), inion (piccola protuberanza alla base dell'osso occipitale) e i due punti pre-auricolari (fossette vicino alle orecchie). Il posizionamento standard degli elettrodi si basa su linee ideali

fondamentali: linea sagittale antero-posteriore, mediale e laterale, linea coronale frontale, centrale e parietale, tracciate a partire dai punti di repere fissi. Il nome dello standard deriva dal fatto che gli elettrodi vengono posizionati ad una distanza l'uno dall'altro pari al 10% o 20% della lunghezza delle linee. Nel sistema 10-20 (come rappresentato nella precedente figura) ogni elettrodo viene indicato con una sigla alfa-numerica. Le lettere indicano la regione di posizionamento: Fp=fronto-polare, F=frontale, C=centrale, P=parietale, O=occipitale e T=temporale. Il numero è dispari se l'elettrodo è posizionato nell'emisfero sinistro, è pari se è posizionato nell'emisfero destro; inoltre, nel caso in cui l'elettrodo si trovi nella linea che congiunge nasion e inion il numero viene sostituito con la lettera z. Il sistema a 21 elettrodi prevede otto elettrodi nell'emisfero destro, otto elettrodi nell'emisfero sinistro, tre lungo la linea nasion-inion, un elettrodo sul lobo destro dell'orecchio e uno sul lobo sinistro indicati rispettivamente con A2 e A1. Negli anni successivi sono state proposte numerose estensioni dello standard 10-20, come il sistema 10-10 che definisce 75 posizioni standard o il sistema 10-5 che individua più di 300 posizioni standard.

### 1.7 Acquisizione del segnale EEG

Il sistema di acquisizione del segnale EEG può essere rappresentato con il seguente schema a blocchi (Fig.1.16)

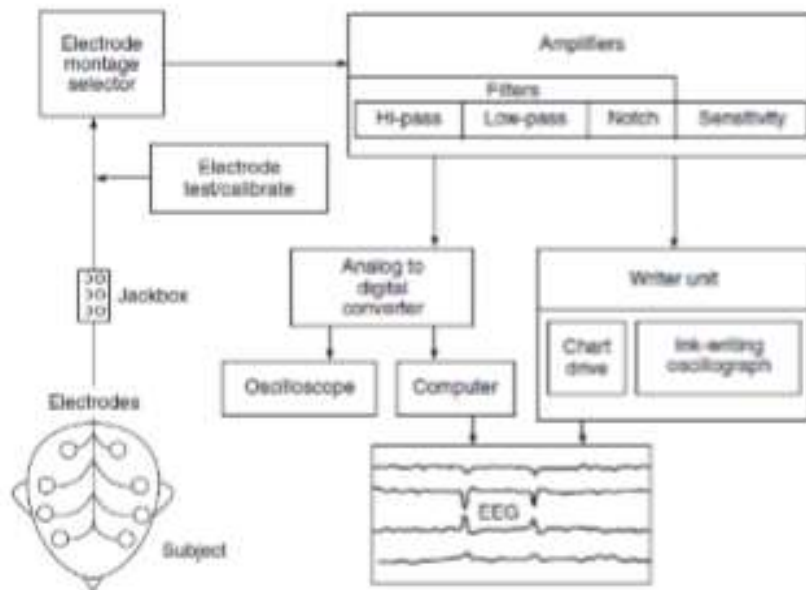


Fig.1.16: Schema a blocchi per l'acquisizione del segnale EEG [33]

La Jackbox è una morsettiera dotata di prese alle quali arrivano i connettori Jack provenienti dagli elettrodi posizionati sullo scalpo del soggetto. Le prese sono etichettate con il nome degli elettrodi; inoltre, spesso sono presenti ulteriori prese in modo da consentire l'acquisizione anche di altri tipi di segnali, quali il segnale elettrocardiografico (ECG) e il segnale elettromiografico (EMG). I segnali cerebrali rilevati sullo scalpo del soggetto mediante gli elettrodi vengono inviati a degli amplificatori differenziali, i quali amplificano il segnale differenza presente ai due terminali d'ingresso dell'amplificatore. La selezione della coppia di elettrodi da mandare in ingresso a ciascun amplificatore può avvenire, a seconda degli specifici requisiti sperimentali, secondo due modalità (Fig.1.17):

- Montaggio unipolare (o monopolare): un elettrodo viene posto in un sito attivo mentre per il riferimento è possibile considerare o un elettrodo fisico posizionato in un sito elettricamente neutro, come i lobi delle orecchie, oppure si prende la media di tutti gli elettrodi. Quindi con un montaggio unipolare il potenziale di ogni elettrodo viene misurato rispetto all'elettrodo neutro o alla media di tutti gli elettrodi.
- Montaggio bipolare: entrambi gli elettrodi sono posizionati su siti attivi della zona di interesse, quindi il segnale che si rileva corrisponde alla differenza che emerge tra le attività dei due siti [34].

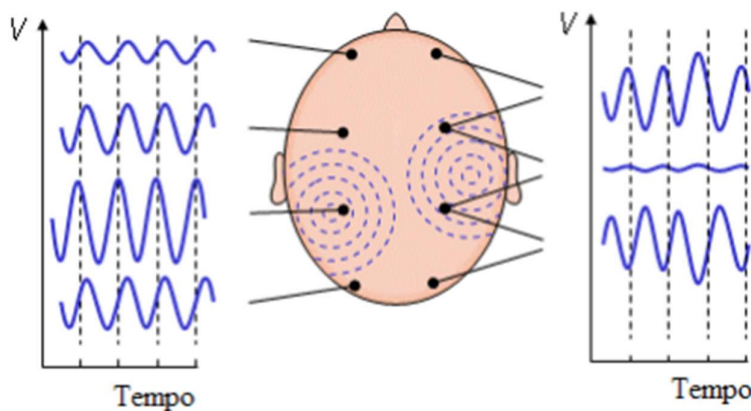


Fig.1.17: Montaggio unipolare (sinistra) e bipolare (destra) [35]

Infine, è presente la parte relativa al filtraggio, ed in particolare: il filtro passo alto per attenuare le basse frequenze, il filtro passo basso anti-aliasing che serve per evitare il



fenomeno distorcente dell'aliasing e il filtro notch che è un filtro elimina banda che elimina selettivamente la frequenza di rete (50 Hz o 60 Hz a secondo dei Paesi).

## 1.8 Artefatti del segnale EEG

Il segnale elettroencefalografico è corrotto da artefatti di origine extra-cerebrale. Gli artefatti sono disturbi che contaminano il segnale utile e possono rendere inaffidabile sia l'interpretazione che l'elaborazione del segnale. Esistono due principali tipi di artefatti: gli artefatti di origine extra-fisiologica e quelli di origine fisiologica. I primi nascono da sorgenti esterne al corpo del soggetto, come per esempio i disturbi provenienti dall'ambiente o dalla strumentazione utilizzata per l'acquisizione dei segnali. Mentre i secondi derivano da fonti biologiche interne al corpo, escluso il cervello. I principali artefatti di origine fisiologica nel segnale EEG sono dovuti a:

- **blinking:** causato dall'apertura e chiusura delle palpebre che determina il movimento del bulbo oculare. Il blinking è maggiormente visibile nelle regioni frontali e si presenta come un'ampia e relativamente lenta deflessione verso il basso o verso l'alto (Fig.1.18).
- **Movimenti oculari:** visibili nei canali frontali.
- **Attività elettrica cardiaca (artefatto da ECG):** principalmente osservabile nei canali occipitali e parietali posteriori, si presenta sottoforma di spike, con una forma che vagamente ricorda il complesso QRS, con frequenza di circa 1-1,5 Hz (Fig.1.19).
- **Attività elettrica muscolare sullo scalpo:** caratterizzati da spike ad alta frequenza. Se la contrazione coinvolge poche fibre muscolari questo artefatto si manifesta su un singolo elettrodo o su pochi elettrodi, mentre se sono coinvolti molti muscoli (ad esempio per il masticamento o lo sbadiglio), l'artefatto si presenta su molti o anche su tutti gli elettrodi (Fig.1.20).

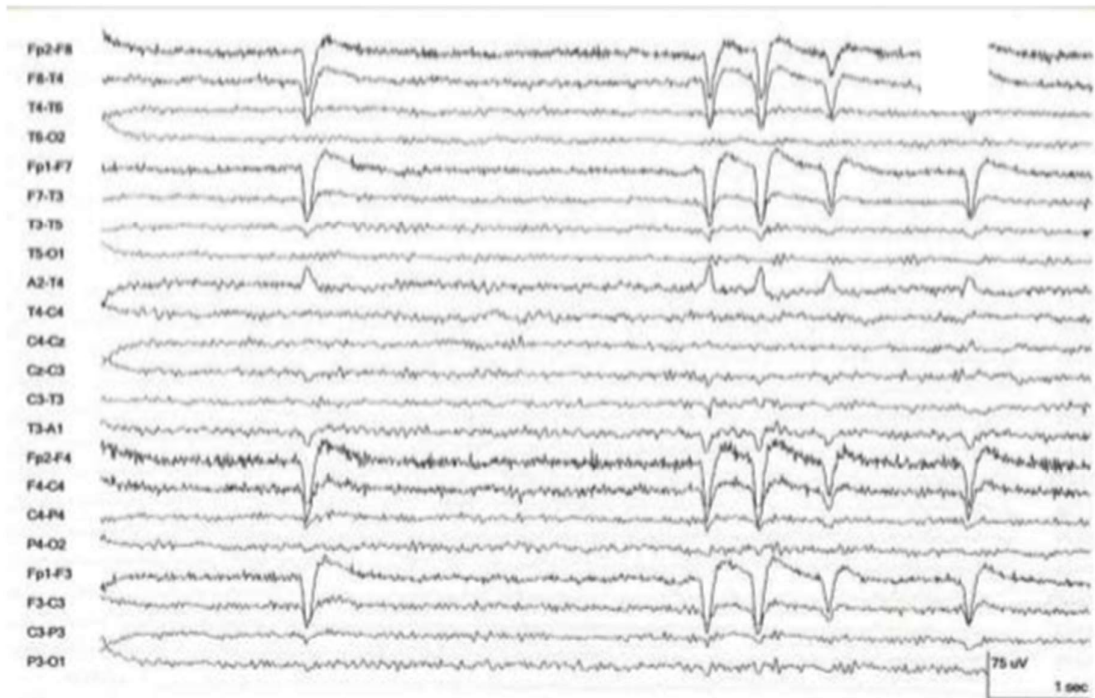


Fig.1.18: Segnale EEG contaminato da blinking

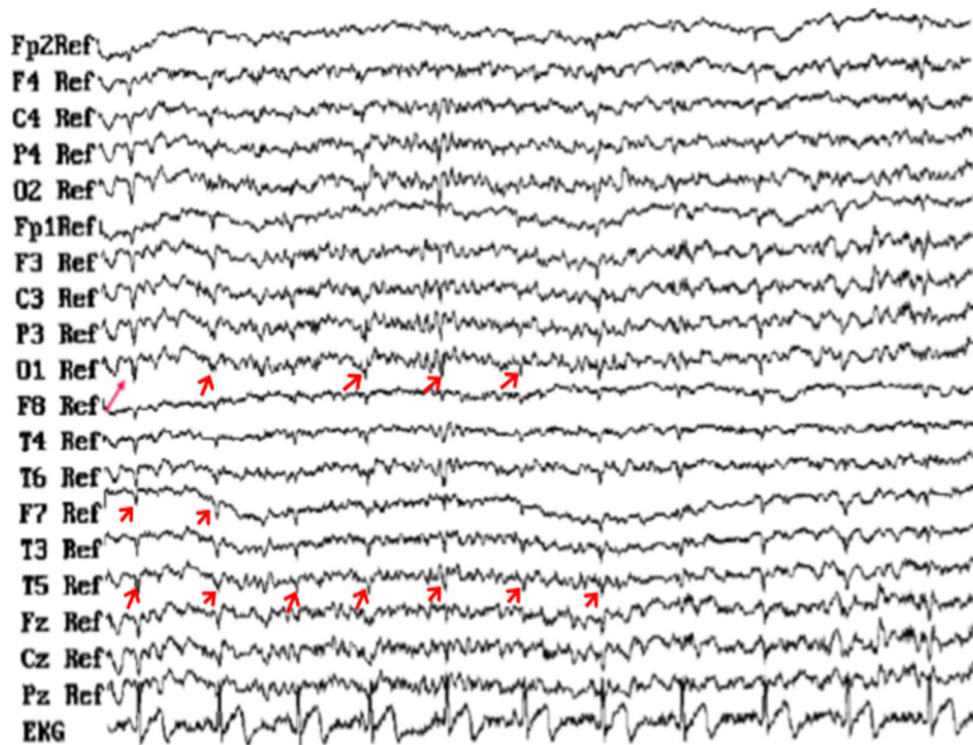


Fig.1.19: Segnale EEG contaminato da artefatto dovuto all'attività cardiaca. Nell'ultima riga è riportato il segnale ECG. Le frecce rosse indicano alcuni spike nei segnali EEG in corrispondenza all'onda R dell'ECG

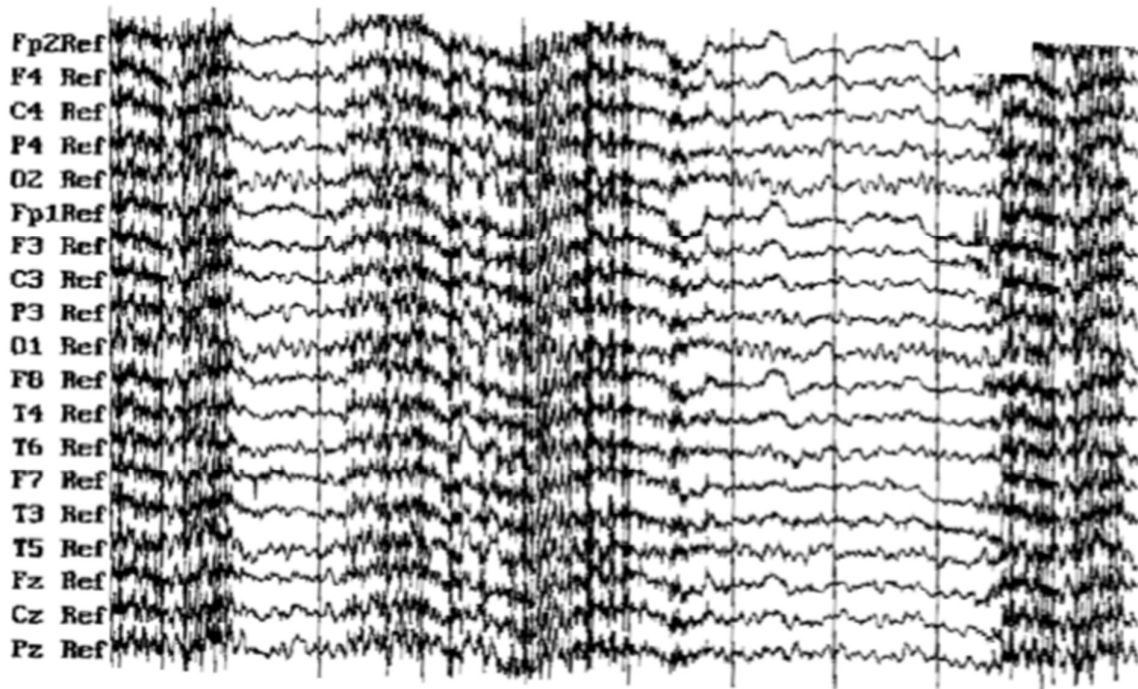


Fig.1.20: *Segnale EEG contaminato da artefatti muscolari che coinvolgono tutti gli elettrodi*

Per la rimozione degli artefatti che contaminano il segnale EEG è possibile applicare l'analisi alle componenti indipendenti (ICA), il cui scopo è quello di separare le componenti di artefatto da quelle di origine cerebrale. Una volta separati gli artefatti, è poi possibile rimuoverli dai segnali originali, così da ottenere segnali ripuliti da cui poter estrarre le informazioni utili.



## 2 STIMA DELLE SORGENTI CORTICALI

I potenziali che si registrano sullo scalpo originano da generatori che sono localizzati nel tessuto cerebrale. Con il termine generatore si intende una regione della corteccia cerebrale in cui i neuroni piramidali mostrano un'attività sinaptica sincrona. La regione della corteccia cerebrale è assimilabile a un dipolo di corrente, che se è di intensità sufficientemente elevata dà origine a un potenziale elettrico che si propaga attraverso il volume conduttore cerebrale. Quest'ultimo è costituito dai vari strati che il potenziale deve attraversare per raggiungere lo scalpo: materia grigia, fluido cerebrospinale, meningi, cranio e pelle. In un determinato istante di tempo sono attivi più generatori nel tessuto cerebrale e, i potenziali elettrici che nascono da questi generatori contemporaneamente attivi si mescolano nella loro propagazione verso la superficie. Da ciò consegue che il segnale elettroencefalografico che si registra sulla superficie dello scalpo risulta una miscela di tanti contributi diversi provenienti da un numero molto elevato di sorgenti neurali localizzate in diverse regioni della corteccia cerebrale. Questo processo di miscelazione oscura il contributo che ogni singolo generatore offre al segnale EEG. La modellazione delle sorgenti riguarda la stima della localizzazione nella corteccia cerebrale delle sorgenti elettriche neuronali a partire dai segnali EEG registrati sulla superficie dello scalpo, con lo scopo di discriminare le varie regioni cerebrali che contribuiscono a tali segnali. Il problema di stimare le sorgenti neuronali a partire dai potenziali EEG sullo scalpo è noto come *problema inverso (inverse problem)*. Per affrontare tale problema è necessario partire dal cosiddetto *problema diretto (forward problem)*.

### 2.1 Il problema diretto e il modello di testa

Il primo passo da compiere per la stima delle sorgenti neurali dei segnali EEG registrati nello scalpo consiste nel risolvere il cosiddetto problema diretto o forward problem. È necessario, cioè disporre di un modello diretto in grado di mappare sorgenti neurali di ampiezza, locazione e orientazione nota, in un array di sensori EEG. Essendo lo spettro di frequenze dei segnali EEG tipicamente inferiore a 100 Hz, il problema diretto può essere descritto mediante l'approssimazione quasi stazionaria delle equazioni di Maxwell [36]. Poiché la permeabilità dei tessuti biologici è approssimata a quella dello spazio libero, la conduttività elettrica e la geometria della testa sono i fattori che determinano il modello diretto.

Nella trattazione che segue si è fatto uso della seguente notazione: le lettere minuscole per le grandezze scalari, le lettere minuscole con una freccia sopra per le grandezze vettoriali e le lettere maiuscole per le matrici.

La densità di corrente totale all'interno del volume cerebrale  $\vec{j}$  (la cui unità di misura è in  $\frac{A}{m^2}$ ) è data dalla somma di due contributi distinti, rappresentati dalla densità di corrente primaria o corrente impressa  $\vec{j}_p$  e dalla densità di corrente di volume  $\vec{j}_v$ :

$$\vec{j} = \vec{j}_p + \vec{j}_v \quad (1)$$

La corrente primaria fluisce all'interno della macro-colonna corticale e può essere modellata mediante un dipolo di corrente equivalente rappresentato da una sorgente puntiforme:

$$\vec{j}_p(\vec{r}) = \vec{q}\delta(\vec{r} - \vec{r}_q) \quad (2)$$

Nell'eq. (2)  $\vec{q} = \int \vec{j}_p(\vec{r})d\vec{r}$  è il momento di dipolo di corrente misurato in Am,  $\delta(\cdot)$  è la funzione di Dirac (in  $1/m^3$ ),  $\vec{r}$  è una generica posizione spaziale rispetto ad un generico riferimento e  $\vec{r}_q$  individua la posizione del dipolo di corrente. Il momento di dipolo di corrente  $\vec{q}$  costituisce la modellizzazione del potenziale post-sinaptico in una macro-colonna corticale. La corrente di volume (o corrente di ritorno) deriva dall'effetto del campo elettrico nel volume sui portatori di carica extra-cellulari e viene rappresentata dalla legge di Ohm:

$$\vec{j}_v = \sigma(\vec{r})\vec{e}(\vec{r}) = -\sigma(\vec{r})\nabla v(\vec{r}) \quad (3)$$

Nell'eq. (3),  $\sigma$  indica la conduttività elettrica del mezzo che circonda la macro-colonna, ed  $\vec{e}$  rappresenta il campo elettrico generato dal dipolo di corrente; questo ultimo può essere espresso come il gradiente negativo del potenziale elettrico  $v$ . Quindi sostituendo le equazioni (2) e (3) nella (1) si ottiene:

$$\vec{j} = \vec{q}\delta(\vec{r} - \vec{r}_q) - \sigma(\vec{r})\nabla v(\vec{r}) \quad (4)$$

Si noti che le correnti di interesse sono le correnti primarie (cioè i dipoli di corrente  $\vec{q}$ ) in quanto sono queste che rappresentano le attivazioni corticali; tuttavia le correnti di volume vanno considerate quando si risolve il problema diretto perché contribuiscono ai potenziali sullo scalpo.

Applicando la divergenza a tutti i termini dell'equazione (4) si arriva alla seguente espressione:

$$\nabla \cdot (\vec{j}) = \nabla \cdot (\vec{q}\delta(\vec{r} - \vec{r}_q)) - \nabla \cdot (\sigma(\vec{r}) \nabla v(\vec{r})) \quad (5)$$

Ricordando la condizione di quasi stazionarietà  $\nabla \cdot (\vec{j}) = 0$ , questo porta all'equazione di Poisson:

$$\nabla \cdot (\vec{q}\delta(\vec{r} - \vec{r}_q)) = \nabla \cdot (\sigma(\vec{r}) \nabla v(\vec{r})) \quad (6)$$

L'equazione (6) è un'equazione alle derivate parziali che fornisce la descrizione completa del problema diretto [36]. Cioè, i potenziali elettrici possono essere calcolati a partire dalla precedente equazione da una data densità di corrente primaria ( $\vec{j}_p(\vec{r})$ ) ovvero di dipolo di corrente ( $\vec{q}$ ) e dato un certo volume conduttore, che nelle applicazioni di nostro interesse, è rappresentato dalla testa. Il problema è completato imponendo le opportune condizioni al contorno e fissato il potenziale al punto di riferimento,

Un aspetto importante nella formulazione del problema diretto riguarda il profilo della conduttività della testa  $\sigma(\vec{r})$  che tipicamente viene determinato dalla segmentazione delle immagini di risonanza magnetica nelle varie componenti, quali pelle, cranio, fluido cerebrospinale e tessuto cerebrale. La segmentazione delle immagini anatomiche può essere eseguita manualmente oppure mediante soluzioni software automatiche o semi-automatiche. Ad ogni tipo di tessuto viene assegnato un valore di conduttività facendo riferimento a valori standard misurati in vitro [36]. In alternativa, un modo per stimare i valori di conduttività consiste nell'iniettare una piccola corrente (nell'ordine di 1-10  $\mu\text{A}$ ) attraverso un elettrodo e misurare le differenze di potenziale in tutti gli altri. Tale tecnica prende il nome di Tomografia a Impedenza Elettrica (EIT). Determinare la conduttività della testa dai valori dei potenziali misurati sulla superficie e dalla sorgente di corrente nota costituisce tuttavia un problema inverso non lineare mal posto, per cui è difficile ottenere misure accurate e questo metodo è poco utilizzato nella pratica [10]. Nella maggior parte dei modelli diretti le conduttività sono assunte isotrope, sebbene recentemente conduttività anisotrope siano state stimate usando tecniche di imaging a risonanza magnetica con tensore di diffusione; tali informazioni possono essere direttamente incorporate nei modelli diretti agli elementi finiti (FEM).

Un metodo per determinare i potenziali elettrici a partire dall'eq. (6) consiste nel trasformare l'equazione lineare alle derivate parziali in equazioni lineari integrali sulle superfici che separano regioni di diversa conduttività. Consideriamo la testa composta da  $m$  regioni  $G_i$  con  $i = 1, 2, \dots, m$  ciascuna caratterizzata da un valore di conduttività costante  $\sigma_i$  per  $i = 1, 2, \dots, m$  e, rappresentiamo con  $S_{ij}$  la superficie tra le regioni  $G_i$  e  $G_j$  (Fig.2.1).

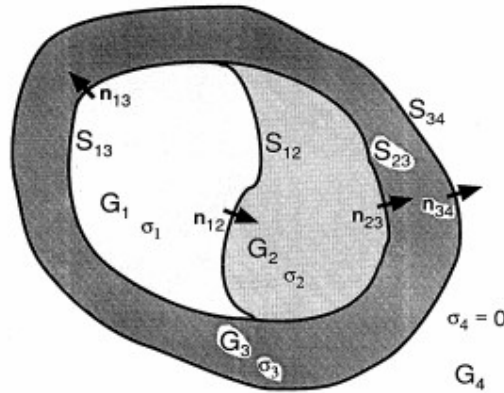


Fig.2.1: Esempio di un modello di conduttività multi-compartimento costituito da quattro regioni

[37]

Sotto tale assunzione, attraverso una serie di passaggi matematici si ottiene la soluzione dell'equazione (6):

$$(\sigma_i + \sigma_j)v(\vec{r}) = 2 \sigma_0 v_0(\vec{r}) - \frac{1}{2\pi} \sum_{i,j} (\sigma_i - \sigma_j) \int_{S_{ij}} v(\vec{r}') \frac{(\vec{r} - \vec{r}')}{\|\vec{r} - \vec{r}'\|^3} dS_{ij} \quad (7)$$

In tale equazione  $v_0(\vec{r})$  rappresenta il potenziale in  $\vec{r}$  dovuto alla distribuzione della corrente primaria:

$$v_0(\vec{r}) = \frac{1}{4 \sigma_0 \pi} \int \vec{j}_p(\vec{r}') \frac{(\vec{r} - \vec{r}')}{\|\vec{r} - \vec{r}'\|^3} d\vec{r}' \quad (8)$$

$\sigma_0$  è la conduttività elettrica del tessuto in cui è presente la corrente primaria. La sommatoria nell'equazione (7) rappresenta invece il contributo della corrente di volume, formata come somma di integrali di superficie alle interfacce di discontinuità della conduttività (in un modello di testa tipicamente le interfacce cervello-cranio, cranio-scalpo, scalpo-aria). Le condizioni al contorno da applicare all'equazione (6) sono tali per cui nessuna corrente esca dal volume della testa, inoltre, la corrente e il potenziale elettrico siano continui attraverso ogni superficie di separazione. L'equazione (7) rappresenta la soluzione integrale al problema



diretto. Nel caso in cui siano sufficienti dei semplici modelli di testa, come ad esempio il modello di testa a tre sfere concentriche corrispondenti a cervello, cranio e scalpo, in cui ogni sfera è caratterizzata da un valore di conducibilità omogeneo e le superfici di separazione corrispondono alle interfacce cervello-cranio, cranio-scalpo e scalpo-aria, l'equazione (7) può essere risolta analiticamente. Tuttavia, per ottenere soluzioni più accurate, si ha la necessità di adottare dei modelli di testa più complessi o più realistici. Infatti, i modelli di testa sferici conducono a delle buone rappresentazioni della realtà solo nelle regioni superiori del cervello, in cui la testa effettivamente ha una forma più sferica. Quando si vogliono utilizzare modelli di testa più realistici è necessario ricorrere a metodi numerici per la risoluzione del problema diretto. I metodi più usati sono il metodo degli elementi al contorno (Boundary Element Method, BEM) e il metodo degli elementi finiti (Finite Element Method, FEM). Il metodo BEM può essere usato per risolvere numericamente l'equazione (6) sotto l'assunzione che la conducibilità  $\sigma(\vec{r})$  sia omogenea a tratti. In questo caso, l'equazione differenziale (6) può essere trasformata in un'equazione integrale sulle interfacce dei diversi compartimenti di conducibilità (come visto nell'eq. (7)). Dalla discretizzazione delle interfacce gli integrali diventano delle sommatorie e la soluzione del problema può essere trovata risolvendo un sistema di equazioni lineari. Le interfacce vengono discretizzate con piccoli elementi triangolari formando una maglia (Fig.2.2); la complessità del sistema lineare dipende dal numero totale di nodi della maglia.

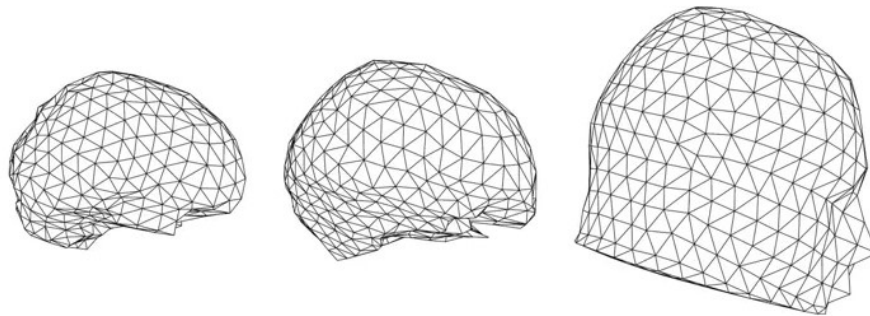


Fig.2.2: Tassellazione triangolare delle superfici di cervello, cranio e scalpo [38]

Uno svantaggio dell'approccio BEM è l'occupazione di memoria e il costo computazionale: infatti, considerando una maglia con un totale di 10.000 nodi richiederebbe 1 GB di memoria e un tempo di calcolo di parecchi minuti con un normale PC. Un ulteriore aspetto importante è relativo al fatto che l'accuratezza numerica del metodo BEM dipende dalla dimensione degli

elementi di tassellazione rispetto alla distanza della sorgente dall'interfaccia più vicina, quindi quando le sorgenti sono situate vicino alle interfacce è richiesta una tassellazione più fine [36]. Il metodo FEM supera alcuni problemi del modello BEM discretizzando l'equazione (6) sull'intero volume della testa. I nodi della griglia sono tipicamente connessi da tetraedri, nel caso di griglia irregolare (Fig.2.3), o da cubi, nel caso di griglia regolare, e il potenziale  $v(\vec{r})$  viene interpolato su tutti questi nodi.

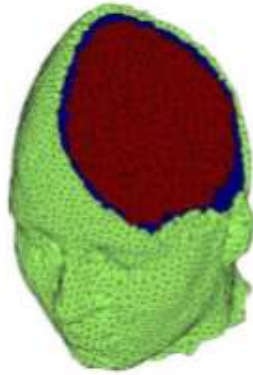


Fig.2.3: *Griglia irregolare usata nel metodo FEM con la classificazione dei tessuti: verde=pelle, blu=osso, rosso=cervello [36]*

Anche il metodo FEM conduce ad un sistema di equazioni lineari [36]. In linea di principio, un modello FEM che incorpora valori di conduttività anisotropa spazialmente variabili, fornirà il modello diretto più accurato. Per un modello isotropo con conduttività costante a tratti, il metodo BEM offre un'accuratezza simile. Tuttavia, è importante notare che l'accuratezza di questi metodi dipende sia dalla conoscenza dei valori reali di conduttività che dai dettagli numerici necessari per l'implementazione degli approcci FEM e BEM, in particolare, la risoluzione della maglia nella quale è stata calcolata la soluzione. Attualmente non esiste un metodo che sia in grado di produrre immagini ad alta risoluzione da cui estrarre valori di conduttività accurati. Inoltre, a causa dei costi computazionali le griglie dei metodi BEM e FEM sono di risoluzione relativamente bassa. Queste considerazioni portano ad affermare che il modello sferico potrebbe essere una valida alternativa per ridurre la potenziale instabilità numerica associata ai metodi BEM e FEM. Quando vengono usati i metodi BEM e FEM è importante che la loro accuratezza sia valutata in base alla specifica applicazione [36].

Avendo introdotto il modello di testa e il modello di sorgente (dipolo equivalente di corrente) possiamo cominciare ad introdurre una notazione utile per la trattazione del problema inverso. Indichiamo con  $m(\vec{r},t)$  il potenziale sullo scalpo all'istante  $t$  in corrispondenza dell'elettrodo in posizione  $\vec{r}$ , dovuto al dipolo di momento  $\vec{q}$  situato in  $\vec{r}_q$ ; si può scrivere

$$m(\vec{r},t) = \vec{g}(\vec{r}, \vec{r}_q) \vec{q}(t) \quad (9)$$

Nell'equazione (9)  $\vec{q}(t)$  è un vettore di dimensione  $3 \times 1$  contenente le tre componenti di dipolo lungo le tre direzioni dello spazio, ovvero  $\vec{q} = (q_x, q_y, q_z)$  o anche  $\vec{q} = \|\vec{q}\| \cdot \vec{e}_q$  dove  $\|\vec{q}\|$  rappresenta l'intensità o ampiezza del dipolo e  $\vec{e}_q = \frac{\vec{q}}{\|\vec{q}\|}$  è il vettore orientazione del dipolo.  $\vec{g}(\vec{r}, \vec{r}_q)$  è un vettore di dimensioni  $1 \times 3$  e rappresenta la soluzione del problema diretto per un dipolo con ampiezza unitaria e orientazione  $\vec{e}_q$ , ed esprime come ciascuna componente di dipolo ha effetto sul potenziale  $m$  misurato dall'elettrodo in posizione  $\vec{r}$ . Nello scrivere l'equazione (9) si è tenuto conto che il potenziale elettrico sullo scalpo risulta lineare rispetto al momento di dipolo  $\vec{q}$  mentre è non lineare rispetto alla posizione  $\vec{r}_q$  del dipolo [10].

## 2.2 Il problema inverso

### 2.2.1 Formulazione algebrica

Dal modello diretto e dalle misure di potenziale sullo scalpo al tempo  $t$ , il problema inverso o inverse problem consiste nel trovare la distribuzione di corrente  $\vec{j}_p(\vec{r},t)$  che genera i dati misurati sullo scalpo al tempo  $t$ . Assumiamo che la distribuzione di densità di corrente  $\vec{j}_p(\vec{r},t)$  nasca da un numero  $ns$  di dipoli di corrente  $\vec{q}_1, \vec{q}_2, \dots, \vec{q}_{ns}$  nelle posizioni  $\vec{r}_{q1}, \vec{r}_{q2}, \dots, \vec{r}_{qns}$ , ovvero:

$$\vec{j}_p(\vec{r},t) = \sum_{j=1}^{ns} \vec{q}_j(t) \delta(\vec{r} - \vec{r}_{qj}) \quad (10)$$

Per la sovrapposizione degli effetti, il potenziale  $m(\vec{r},t)$  all'elettrodo nella generica posizione  $\vec{r}$  e al tempo  $t$  è dato da:

$$m(\vec{r},t) = \sum_{j=1}^{ns} \vec{g}(\vec{r}, \vec{r}_{qj}) \vec{q}_j(t) \quad (11)$$

L'equazione (11) è relativa ad un singolo elettrodo che registra il potenziale sullo scalpo in un'unica posizione  $\vec{r}$ . Consideriamo un numero di elettrodi pari a  $ne$  posti nelle posizioni  $\vec{r}_1,$

$\vec{r}_2, \dots, \vec{r}_{ne}$  e sia  $m(\vec{r}_i, t)$  il potenziale misurato all'elettrodo in posizione  $\vec{r}_i$  e al tempo  $t$ .  
L'equazione (11) diventa:

$$\vec{m} = \begin{bmatrix} m(\vec{r}_1, t) \\ m(\vec{r}_2, t) \\ \vdots \\ m(\vec{r}_{ne}, t) \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} \vec{g}(\vec{r}_1, \vec{r}_{q1}) & \vec{g}(\vec{r}_1, \vec{r}_{q2}) & \dots & \vec{g}(\vec{r}_1, \vec{r}_{qns}) \\ \vec{g}(\vec{r}_2, \vec{r}_{q1}) & \vec{g}(\vec{r}_2, \vec{r}_{q2}) & \dots & \vec{g}(\vec{r}_2, \vec{r}_{qns}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \vec{g}(\vec{r}_{ne}, \vec{r}_{q1}) & \vec{g}(\vec{r}_{ne}, \vec{r}_{q2}) & \dots & \vec{g}(\vec{r}_{ne}, \vec{r}_{qns}) \end{bmatrix}}_{G(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}\})} \begin{bmatrix} \vec{q}_1(t) \\ \vec{q}_2(t) \\ \vdots \\ \vec{q}_{ns}(t) \end{bmatrix} \quad (12)$$

Ovvero in forma matriciale

$$\vec{m}(t) = G(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}\})\vec{q}(t) \quad (12)'$$

Nell'equazione (12) e (12)' la matrice  $G(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}\})$  ha dimensione  $ne \times 3ns$ , infatti,  $\vec{g}(\vec{r}_i, \vec{r}_{qj})$  è un vettore di dimensione  $1 \times 3$  mentre  $\vec{q}_j(t)$  è un vettore di dimensione  $3 \times 1$  che contiene le componenti di dipolo lungo le tre direzioni  $x, y$  e  $z$ . Tale matrice  $G(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}\})$  viene chiamata matrice di leadfield (leadfield matrix), o matrice di guadagno (gain matrix), la cui generica colonna rappresenta il potenziale elettrico sullo scalpo (in corrispondenza dei sensori) generato da un dipolo di corrente unitario in una data posizione e orientato secondo una delle tre direzioni ortogonali. La matrice di leadfield è generalmente assunta tempo invariante (quindi indipendente dal tempo). Il vettore  $\vec{q}(t)$  ha dimensione  $3ns \times 1$  ed  $\vec{m}$  ha dimensione  $ne \times 1$ .

È importante considerare che i potenziali agli elettrodi sono campionati a  $t$  istanti di tempo  $t_1, t_2, \dots, t_t$  e si assumono legati alle sorgenti negli stessi istanti di tempo, si considera quindi un modello tempo invariante. Il sistema descritto nella (12) diventa:

$$\underbrace{\begin{bmatrix} m(\vec{r}_1, t_1) & m(\vec{r}_1, t_2) & \dots & m(\vec{r}_1, t_t) \\ m(\vec{r}_2, t_1) & m(\vec{r}_2, t_2) & \dots & m(\vec{r}_2, t_t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m(\vec{r}_{ne}, t_1) & m(\vec{r}_{ne}, t_2) & \dots & m(\vec{r}_{ne}, t_t) \end{bmatrix}}_M = G(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}\}) \underbrace{\begin{bmatrix} \vec{q}_1(t_1) & \vec{q}_1(t_2) & \dots & \vec{q}_1(t_t) \\ \vec{q}_2(t_1) & \vec{q}_2(t_2) & \dots & \vec{q}_2(t_t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \vec{q}_{ns}(t_1) & \vec{q}_{ns}(t_2) & \dots & \vec{q}_{ns}(t_t) \end{bmatrix}}_Q \quad (13)$$

La precedente equazione in forma matriciale può dunque essere riscritta come

$$M = GQ \quad (13)'$$

La matrice a sinistra dell'uguale, chiamata matrice M, contiene i dati misurati a differenti istanti di tempo e ha dimensione  $neXt$ , mentre la matrice dei momenti di dipolo a diversi istanti di tempo, chiamata Q, ha dimensione  $3nsXt$ .

Nella formulazione precedente si è assunto che sia l'orientazione che l'ampiezza dei dipoli non sia nota. Tuttavia, basandosi sul fatto che i dendriti apicali che producono i campi misurati sono orientati perpendicolarmente alla superficie corticale, l'orientazione dei dipoli viene spesso fissata ortogonale alla superficie della corteccia [38]. In questa condizione solo l'ampiezza (o l'intensità) dei dipoli varia nel tempo; ne consegue che un generico momento di dipolo  $\vec{q}_j(t)$  può essere scritto come:

$$\vec{q}_j(t) = s_j(t)\vec{n}_j \quad (14)$$

Nell'eq. (14)  $s_j(t) = \|\vec{q}_j(t)\|$  rappresenta l'intensità del dipolo e  $\vec{n}_j = \frac{\vec{q}_j(t)}{\|\vec{q}_j(t)\|}$  è il vettore orientazione del dipolo di dimensione  $3 \times 1$ .

Assumendo quindi i dipoli con orientazione fissa e nota, l'equazione (13) può essere riscritta come:

$$\begin{bmatrix} m(\vec{r}_1, t_1) & m(\vec{r}_1, t_2) & \dots & m(\vec{r}_1, t_t) \\ m(\vec{r}_2, t_1) & m(\vec{r}_2, t_2) & \dots & m(\vec{r}_2, t_t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m(\vec{r}_{ne}, t_1) & m(\vec{r}_{ne}, t_2) & \dots & m(\vec{r}_{ne}, t_t) \end{bmatrix} = G(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}\}) \begin{bmatrix} s_1(t_1)\vec{n}_1 & s_1(t_2)\vec{n}_1 & s_1(t_t)\vec{n}_1 \\ s_2(t_1)\vec{n}_2 & s_2(t_2)\vec{n}_2 & s_2(t_t)\vec{n}_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ s_{ns}(t_1)\vec{n}_{ns} & s_{ns}(t_2)\vec{n}_{ns} & s_{ns}(t_t)\vec{n}_{ns} \end{bmatrix} \quad (15)$$

È possibile inglobare i versori di orientazione dei dipoli all'interno della matrice G, ovvero:

$$A(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}, \vec{n}_j\}) = \begin{bmatrix} \vec{g}(\vec{r}_1, \vec{r}_{q1})\vec{n}_1 & \vec{g}(\vec{r}_1, \vec{r}_{q2})\vec{n}_2 & \dots & \vec{g}(\vec{r}_1, \vec{r}_{qns})\vec{n}_{ns} \\ \vec{g}(\vec{r}_2, \vec{r}_{q1})\vec{n}_1 & \vec{g}(\vec{r}_2, \vec{r}_{q2})\vec{n}_2 & \dots & \vec{g}(\vec{r}_2, \vec{r}_{qns})\vec{n}_{ns} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \vec{g}(\vec{r}_{ne}, \vec{r}_{q1})\vec{n}_1 & \vec{g}(\vec{r}_{ne}, \vec{r}_{q2})\vec{n}_2 & \dots & \vec{g}(\vec{r}_{ne}, \vec{r}_{qns})\vec{n}_{ns} \end{bmatrix} \quad (16)$$

La matrice A ha dimensioni  $neXns$  in quanto il generico elemento  $\vec{g}(\vec{r}_i, \vec{r}_{qj})\vec{n}_j$  ha dimensioni  $1 \times 1$  ed è quindi uno scalare, infatti,  $\vec{g}(\vec{r}_i, \vec{r}_{qj})$  ha dimensione  $1 \times 3$  e  $\vec{n}_j$   $3 \times 1$ .

Dalla (16) l'equazione (15) può essere riscritta come:

$$\underbrace{\begin{bmatrix} m(\vec{r}_1, t_1) & m(\vec{r}_1, t_2) & \dots & m(\vec{r}_1, t_t) \\ m(\vec{r}_2, t_1) & m(\vec{r}_2, t_2) & \dots & m(\vec{r}_2, t_t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m(\vec{r}_{ne}, t_1) & m(\vec{r}_{ne}, t_2) & \dots & m(\vec{r}_{ne}, t_t) \end{bmatrix}}_M = A(\{\vec{r}_i, \vec{r}_{qj}, \vec{n}_j\}) \underbrace{\begin{bmatrix} s_1(t_1) & s_1(t_2) & s_1(t_t) \\ s_2(t_1) & s_2(t_2) & s_2(t_t) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ s_{ns}(t_1) & s_{ns}(t_2) & s_{ns}(t_t) \end{bmatrix}}_S \quad (17)$$

Nel seguito della trattazione si userà la seguente notazione abbreviata:

$$M = AS \quad (18)$$

dove M è la matrice delle misure dei dati in diversi istanti di tempo di dimensione ne X t, A è la matrice relativa ai ns dipoli e agli ne elettrodi di dimensione ne X ns, e S è la matrice delle ampiezze delle sorgenti a diversi istanti di tempo di dimensione ns X t. Si noti che l'equazione (18), con le posizioni fatte, è valida nel caso di orientazione fissa e nota, mentre l'equazione (13)' è valida nel caso di orientazione non nota. Tuttavia, nel seguito per semplicità, si utilizzerà la notazione M = AS sia nel caso di orientazione vincolata e nota che nel caso di orientazione non nota, tenendo però presente che nelle due situazioni il significato e le dimensioni delle matrici non coincidono. Nel primo caso infatti A ha dimensione ne X ns (e ingloba al suo interno le orientazioni dei dipoli) ed S ha dimensione ns x t; nel secondo caso A ha dimensione ne x 3ns (e non contiene le orientazioni dei dipoli) ed S (coincidente in tal caso con Q) ha dimensione 3ns x t e contiene le orientazioni dei dipoli (si noti che in questo secondo caso, la matrice A coincide con la matrice G dell'eq. (13)' e S coincide con la matrice Q dell'eq. (13)')

In genere si aggiunge al sistema una matrice di rumore o perturbazione, indicata con N, di dimensione ne X t, così che la matrice dei dati può essere scritta nella seguente forma:

$$M = AS + N \quad (19)$$

A questo punto, a partire dall'equazione (19) il problema inverso consiste, nel caso più generale, nello stimare il numero ns, la posizione  $\vec{r}_{qj}$ , e l'evoluzione temporale di ogni dipolo di corrente, date le posizioni degli elettrodi, la matrice A calcolata nel problema diretto e le registrazioni M misurate sullo scalpo. Nel caso di dipoli di orientazione non nota, per ogni dipolo ed ogni istante di tempo è necessario stimare le tre componenti di dipolo, mentre nel

caso di dipoli di orientazione nota, solo l'intensità del dipolo deve essere stimata. Per risolvere il problema inverso esistono due tipi di approcci: metodi parametrici e metodi non parametrici. Nel seguito vengono dapprima brevemente trattati alcuni approcci del primo tipo, quindi verrà illustrato il metodo parametrico utilizzato in questo studio.

### 2.2.2 Metodi di stima parametrici

In tali metodi si assume che i potenziali sullo scalpo siano dovuti a pochi dipoli di corrente di localizzazione e orientazione non note. In questo caso il problema inverso è di tipo non lineare (in quanto la matrice  $A$  è funzione non lineare delle posizioni  $\vec{r}_{qj}$ ). I principali metodi parametrici sono: la stima della sorgente ai minimi quadrati, gli approcci beamforming e il multiple-signal classification algorithm (MUSIC).

#### 1. Stima della sorgente ai minimi quadrati

La strategia più semplice e immediata è quella di fissare il numero di sorgenti  $n_s$  e utilizzare un algoritmo di stima non lineare per minimizzare l'errore quadratico tra i dati e i campi calcolati utilizzando il modello diretto [10]:

$$J_{ls}(\vec{r}_{qj}, S) = \|M - A\{\vec{r}_{qj}\}S^T\|_F^2 \quad (20)$$

Nell'eq. (20), con la notazione  $\| \cdot \|_F$  si indica la norma di Frobenius di una matrice; considerando una generica matrice  $B$ , si ha  $\|B\|_F = \sqrt{\text{tr}(B^T B)}$  e quindi  $\|B\|_F^2 = \text{tr}(B^T B)$ . Inoltre, si ricorda che i parametri  $S$  da determinare possono, a seconda dei casi, includere solo le intensità dei dipoli, o anche le orientazioni. Il problema di minimizzazione della funzione costo espressa nella eq. (20) è molto complesso in quanto il numero delle sorgenti non è noto, e la funzione costo presenta molteplici minimi locali. Diversi approcci sono stati proposti che affrontano questi problemi (si vedano le review [10] e [36]).

#### 2. Approcci Beamforming

Gli approcci Beamforming eseguono un filtraggio spaziale sui dati provenienti da un array di sensori per discriminare i segnali che arrivano da una posizione di interesse da quelli che originano altrove [10]. L'idea è quella di monitorare i segnali che derivano da un dipolo in posizione  $\vec{r}_q$  e bloccare i contributi da tutte le altre regioni cerebrali. Nel caso in cui l'orientamento del dipolo non sia noto, è necessario introdurre un beamformer vettoriale

composto da tre filtri spaziali, uno per ciascuno degli assi cartesiani. L'uscita  $\vec{y}(t)$  del beamformer viene calcolata come il vettore a tre componenti risultante dal prodotto tra la matrice  $3 \times N$  di filtraggio spaziale  $W^T$  e  $\vec{m}(t)$ , dove  $\vec{m}(t)$ , di dimensione  $N \times 1$ , rappresenta il segnale sull'array di sensori al tempo  $t$ :  $\vec{y}(t) = W^T \vec{m}(t)$ . Il filtro spaziale sarebbe idealmente definito per far passare i segnali a una piccola distanza  $\delta$  dalla posizione di interesse  $\vec{r}_q$  con guadagno unitario ed annullare i segnali provenienti da altre posizioni. Pertanto, il filtro spaziale dovrebbe obbedire ai seguenti vincoli:

$$W^T A(\vec{r}) = \begin{cases} 1 & \|\vec{r} - \vec{r}_q\| \leq \delta \\ 0 & \|\vec{r} - \vec{r}_q\| > \delta \end{cases} \quad (24)$$

dove  $A(\vec{r})$  è la matrice  $N \times 3$  del modello diretto per tre dipoli ortogonali in posizione  $\vec{r}$ . Tuttavia, vi sono insufficienti gradi di libertà per imporre un forte vincolo di filtro elimina banda sull'intero volume cerebrale, per cui un filtro spaziale fisso non è applicabile in questo tipo di contesto [10]. Il beamformer LCMV (Linearly Constrained Minimum Variance) fornisce un'alternativa adattiva in cui vengono posti valori nulli nelle posizioni corrispondenti alle sorgenti interferenti, vale a dire le sorgenti che si trovano in posizioni diverse da  $\vec{r}_q$ . Questo è ottenuto minimizzando l'uscita di potenza del beamformer soggetto a un vincolo di guadagno unitario alla locazione desiderata  $\vec{r}_q$ . Il problema LCMV può essere scritto come:

$$\min_{W^T} \text{tr}\{C_y\} \text{ sotto il vincolo } W^T A(\vec{r}_q) = I \quad (25)$$

Dove  $C_y = E[\vec{y}\vec{y}^T]$  e  $C_m = E[\vec{m}\vec{m}^T]$  è la matrice di covarianza del segnale stimato dai dati disponibili. Risolvendo l'equazione (25) mediante il metodo dei moltiplicatori di Lagrange si ottiene:

$$W = (A(\vec{r}_q)^T C_M^{-1} A(\vec{r}_q))^{-1} A(\vec{r}_q)^T C_M^{-1} \quad (26)$$

Il filtro  $W$  viene poi applicato ad ogni vettore  $\vec{m}$  di  $M$  così da avere una stima del momento di dipolo in posizione  $\vec{r}_q$ . Infine, cambiando la posizione  $\vec{r}_q$  si avrà la stima dell'attività neurale in tutte le posizioni [10].

### 3. Multiple-signal classification algorithm (MUSIC)



Tale tecnica usa la decomposizione ai valori singolari (SVD) della matrice  $M$ , ovvero  $M = U\Sigma V^T$ , per stimare il sottospazio del segnale. Il sottospazio del segnale è dato dai primi  $p$  vettori singolari di sinistra di  $U$ , indicati con  $U_s$ , mentre il sottospazio del rumore è dato da quelli rimanenti. L'algoritmo MUSIC scansiona il singolo dipolo attraverso il volume della testa e ne calcola le proiezioni su questo sottospazio. La funzione costo da minimizzare è:

$$J(\vec{r}, \vec{n}) = \frac{\|P_s a(\vec{r}, \vec{n})\|_2^2}{\|a(\vec{r}, \vec{n})\|_2^2} \quad (27)$$

dove  $P_s = I - U_s U_s^T$  è il proiettore ortogonale sul sottospazio del rumore,  $\vec{r}$  e  $\vec{n}$  sono rispettivamente la posizione e l'orientazione dei vettori. La funzione costo vale zero quando  $a(\vec{r}, \vec{n})$  corrisponde a una delle vere posizioni e orientazioni della sorgente. Valutando

$J(\vec{r}, \vec{n})$  su un insieme di punti della griglia e tracciando poi il suo reciproco, si ottiene una mappa "MUSIC" con  $p$  picchi in corrispondenza delle vere posizioni delle sorgenti [10]. Un recente miglioramento del metodo MUSIC è RAP-MUSIC (Recursively applied and projected MUSIC) che si basa su una proiezione ricorsiva del sottospazio del segnale [10].

### 2.2.3 Metodi di stima non parametrici e la tecnica sLORETA

In questo studio di tesi si è usato un approccio di stima non parametrico per risolvere il problema inverso. I metodi non parametrici sono anche chiamati modello a sorgenti distribuite o imaging approaches e assumono un numero molto elevato di sorgenti di dipolo con locazione fissata ed eventualmente anche con orientazione fissata, distribuiti nell'intero volume cerebrale o sulla superficie corticale. Le sorgenti di dipolo vengono posizionate in corrispondenza di ogni nodo della tassellazione triangolare della maglia corticale. Molto spesso per i dipoli si assume orientazione fissata in direzione ortogonale alla superficie corticale; in tal caso il problema inverso consiste nella stima della sola ampiezza dei dipoli. L'adozione di un metodo non parametrico porta ad un sistema di tipo lineare (in quanto non è necessario stimare la locazione dei dipoli). Tuttavia, il problema è fortemente sotto-determinato a causa del fatto che il numero di elettrodi  $n_e$  è molto minore rispetto al numero di dipoli  $n_s$ , per cui sono necessari dei metodi di regolarizzazione [38]. La scelta del metodo inverso determina fortemente il modo in cui l'utente interpreta i dati. I metodi parametrici possono portare a risultati precisi e accurati nel caso di attivazione focale, per esempio nelle stimolazioni somatosensoriali o nelle analisi dell'attività cerebrale epilettica. Tuttavia, negli

esperimenti cognitivi, in cui il numero di regioni attive non può essere predetto e potrebbero essere coinvolte nella risposta aree estese del cervello, i modelli non parametrici risultano più adatti [36].

Nel seguito della formulazione matematica del problema inverso viene illustrata la formulazione Bayesiana come approccio di stima non parametrico. Tale metodo si basa sul teorema di Bayes e consiste nel trovare una stima della matrice S che massimizza la probabilità a posteriori di S date le misure M. Indicando con  $p(S|M)$  la probabilità a posteriori di S date le misure M, con  $p(M|S)$  la funzione di verosimiglianza, ovvero la probabilità di osservare i dati M date le sorgenti S e con  $p(S)$  la probabilità a priori delle sorgenti S (che riflette la conoscenza a priori delle proprietà statistiche di S), il teorema di Bayes afferma che:

$$p(S|M) = (p(M|S)p(S))/p(M) \quad (28)$$

Assumendo che non vi siano incertezze nel modello diretto e che gli unici errori siano dovuti al rumore sovrapposto ai dati, la  $p(M|S)$  può essere espressa da  $p(M-AS) = p(N)$ . L'interferenza Bayesiana stima le sorgenti S come:

$$\hat{S} = \arg \max_S \{p(S|M)\} = \arg \max_S \{p(M|S)p(S)\} \quad (29)$$

Nell'equazione (29) si è trascurato il termine  $p(M)$  in quanto non dipende da S, quindi nella massimizzazione rispetto ad S viene considerato come se fosse una costante. Introducendo l'operatore logaritmo in base naturale si riscrive l'equazione (29) come:

$$\hat{S} = \arg \max_S \{\ln(p(M|S)p(S))\} \quad (30)$$

Sfruttando la proprietà del logaritmo si ottiene:

$$\hat{S} = \arg \max_S \{\ln p(M|S) + \ln p(S)\} \quad (31)$$

Esprimiamo quindi le seguenti probabilità:  $p(M|S)$  e  $p(S)$ . Per quanto riguarda la  $p(M|S)$  abbiamo già detto che

$$p(M|S) = p(M - AS) = p(N)$$

Si suppone che il rumore  $N$  sia gaussiano con matrice di covarianza del rumore  $C_N$ . Ricordando l'equazione (19) risulta che:

$$M-AS = N \quad (32)$$

dove  $N$  è una matrice di dimensione  $n \times t$ , infatti:

$N = [\vec{n}(t_1) \ \vec{n}(t_2) \ \dots \ \vec{n}(t_t)]$  ciascun  $\vec{n}(t_i)$  è un vettore di dimensione  $n \times 1$ , si hanno quindi  $t$  osservazioni di un vettore aleatorio. Se le osservazioni sono indipendenti e hanno tutte la stessa funzione di densità di probabilità si ha che:

$$p(N) = \prod_{i=1}^t p(\vec{n}(t_i)) \quad (33)$$

Sotto l'ipotesi di rumore gaussiano con matrice di covarianza  $C_N$  possiamo scrivere:

$$p(\vec{n}(t_i)) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}^{ne} \det(C_N)} \exp\left(-\frac{1}{2} \vec{n}(t_i)^T C_N^{-1} \vec{n}(t_i)\right) \quad (34)$$

Quindi inserendo l'espressione (34) nella (33) si ottiene:

$$\begin{aligned} p(N) &= \prod_{i=1}^t (2\pi)^{-ne/2} (\det(C_N))^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \vec{n}(t_i)^T C_N^{-1} \vec{n}(t_i)\right) = \\ &= (2\pi)^{-net/2} (\det(C_N))^{-t/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \text{Tr}(N^T C_N^{-1} N)\right) \quad (35) \end{aligned}$$

Nell'equazione (35) “det” e “Tr” indicano rispettivamente il determinante e la traccia della matrice, inoltre, il termine  $(2\pi)^{-net/2} \det(C_N)^{-t/2}$  è una costante moltiplicativa indipendente da  $S$  che verrà indicata con  $k$ . Si prosegue sostituendo l'espressione di  $N$  data dall'equazione (32) nella (35), così facendo si arriva alla seguente espressione:

$$p(N) = k \exp\left(-\frac{1}{2} \text{Tr}((M-AS)^T C_N^{-1} (M-AS))\right) \quad (36)$$

Quindi:

$$p(M|S) = p(N) = k \exp\left(-\frac{1}{2} \text{Tr}((M-AS)^T C_N^{-1} (M-AS))\right) \quad (37)$$

Per esprimere  $p(S)$ , consideriamo che anche  $S$  può essere vista come  $t$  osservazioni della variabile vettoriale di dimensione  $3ns \times 1$ . Quindi assumendo le  $t$  osservazioni indipendenti si ha che:

$$p(S) = \prod_{i=1}^t p(\vec{s}(t_i)) \quad (38)$$

Se si assume che il vettore delle sorgenti abbia funzione di densità gaussiana multivariata con valor medio nullo e matrice di covarianza  $C_S$  si può scrivere:

$$\begin{aligned} p(\vec{s}(t_i)) &= \frac{1}{\sqrt{2\pi^{ns} \det(C_S)}} \exp\left(-\frac{1}{2} \vec{s}(t_i)^T C_S^{-1} \vec{s}(t_i)\right) = \\ &= (2\pi)^{-ns/2} (\det(C_S))^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \vec{s}(t_i)^T C_S^{-1} \vec{s}(t_i)\right) \quad (39) \end{aligned}$$

Consegue che:

$$\begin{aligned} p(S) &= \prod_{i=1}^t (2\pi)^{-ns/2} (\det(C_S))^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \vec{s}(t_i)^T C_S^{-1} \vec{s}(t_i)\right) = \\ &= (2\pi)^{-nst/2} (\det(C_S))^{-t/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S)\right) \quad (40) \end{aligned}$$

Il termine  $(2\pi)^{-nst/2} \det(C_S)^{-t/2}$  è una costante moltiplicativa indipendente da  $S$  che verrà rappresentata con  $a$ :

$$p(S) = a \exp\left(-\frac{1}{2} \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S)\right) \quad (41)$$

A questo punto l'equazione (31) diventa:

$$\hat{S} = \arg \max_S \left\{ -\frac{1}{2} \text{Tr}((M - AS)^T C_N^{-1} (M - AS)) - \frac{1}{2} \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S) \right\} \quad (42)$$

L'equazione (42) equivale a:

$$\hat{S} = \arg \min_S \left\{ \text{Tr}((M - AS)^T C_N^{-1} (M - AS)) + \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S) \right\} \quad (43)$$

Il problema è quindi quello di trovare la matrice  $S$  che rende minima la seguente funzione costo:

$$f(S) = \text{Tr}((M-AS)^T C_N^{-1} (M-AS)) + \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S) \quad (44)$$

Il minimo di  $f(S)$  può essere ricavato esplicitamente calcolando il gradiente del secondo membro rispetto ad  $S$ , imponendolo uguale a zero e risolvendo rispetto ad  $S$ :

$$2A^T C_N^{-1} A S - 2A^T C_N^{-1} M + 2C_S^{-1} S = 0 \quad (45)$$

Portando a sinistra dell'uguale i termini in  $S$ , mettendo in evidenza  $S$  e semplificando il 2 si ottiene:

$$(A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1}) S = A^T C_N^{-1} M \quad (46)$$

Da cui:

$$S = (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} A^T C_N^{-1} M \quad (47)$$

Dall'equazione (47) si definisce la matrice di inversione  $K$  che restituisce le sorgenti a partire dai potenziali sullo scalpo:

$$K = (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} A^T C_N^{-1} \quad (48)$$

Questa matrice può essere scritta in modo equivalente come:

$$K = C_S A^T (A C_S A^T + C_N)^{-1} \quad (49)$$

Infatti, se pre-moltiplichiamo l'espressione (49) di  $K$  per  $(A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})$  il che equivale a pre-moltiplicare per la matrice identità  $I$ , quindi non si altera l'espressione (49) si ottiene:

$$\begin{aligned} K &= (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1}) C_S A^T (A C_S A^T + C_N)^{-1} = \\ &= (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} (A^T C_N^{-1} A C_S A^T + A^T) (A C_S A^T + C_N)^{-1} = \\ &= (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} (A^T C_N^{-1} (A C_S A^T + C_N)) (A C_S A^T + C_N)^{-1} \\ &= (A^T C_N^{-1} A + C_S^{-1})^{-1} A^T C_N^{-1} \end{aligned}$$

La differenza tra l'espressione (48) e (49) è relativa al fatto che il primo caso richiede di invertire una matrice le cui dimensioni sono legate al numero delle sorgenti (matrice di dimensione  $3ns \times 3ns$  o  $ns \times ns$ ), mentre nel secondo caso si richiede l'inversione di una matrice le cui dimensioni sono legate al numero di elettrodi ovvero  $n_e \times n_e$ . Poiché si ha  $ns \gg n_e$ , questo secondo caso risulta essere computazionalmente più vantaggioso. Inoltre, se

nella precedente trattazione si assume che il rumore sia gaussiano bianco con matrice di covarianza  $C_N = \sigma^2 I$  la funzione di minimizzazione nell'equazione (44) diventa:

$$f(S) = \text{Tr}\left(\frac{1}{\sigma^2}(M-AS)^T(M-AS)\right) + \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S) \quad (50)$$

Ricordando che la norma di Frobenius di una generica matrice  $B$  è definita come:

$\|B\|_F = \text{Tr}(B^T B)^{1/2}$  e quindi  $\|B\|_F^2 = \text{Tr}(B^T B)$ , l'equazione (50) può essere riscritta in questo modo:

$$f(S) = \frac{1}{\sigma^2} \|M - AS\|_F^2 + \text{Tr}(S^T C_S^{-1} S) \quad (51)$$

Nella funzione (51) rimane da definire la matrice di covarianza delle sorgenti  $C_S$  che non è nota a priori. Esistono diverse formulazioni per la matrice  $C_S$ ; a ciascuna di queste espressioni corrispondono diversi metodi di regolarizzazione del problema.

Il metodo di regolarizzazione a norma minima (Minimum Norm Estimates, MNE) si basa sulla ricerca della soluzione con minima norma e assume  $C_S = \gamma^2 I$ . Con questa assunzione, la funzione da minimizzare diventa:

$$f(S) = \frac{1}{\sigma^2} \|M - AS\|_F^2 + \frac{1}{\gamma^2} \|S\|_F^2 \quad (52)$$

L'equazione (52) è equivalente a:

$$f(S) = \|M - AS\|_F^2 + \lambda \|S\|_F^2 \quad (53)$$

dove  $\lambda = \frac{\sigma^2}{\gamma^2}$  da cui  $\frac{1}{\lambda} = \frac{\gamma^2}{\sigma^2}$  è il rapporto segnale-rumore, infatti,  $\gamma^2$  rappresenta la varianza delle sorgenti mentre  $\sigma^2$  è la varianza del rumore. Questo tipo di stima è adatta per i modelli di sorgenti distribuite dove l'attività del dipolo è probabilmente estesa su più regioni della superficie corticale [38]. In questo caso la soluzione del problema inverso è data da:

$$\hat{S} = (A^T A + \lambda I)^{-1} A^T M \quad (54)$$

Una modifica al metodo MNE consiste nell'introdurre una matrice diagonale di ponderazione  $W$  al fine di compensare la tendenza degli algoritmi MNE di favorire le sorgenti deboli e superficiali [38]. La matrice  $W$  ha elementi diagonali uguali alle norme al quadrato delle

corrispondenti colonne della matrice  $A$ . In questo caso la matrice di covarianza  $C_S = \gamma^2 W$  con  $W_{ii} = \|a_i\|^2$  dove  $a_i$  è l' $i$ -esima colonna di  $A$  e la soluzione del problema inverso diventa:

$$\hat{S} = (A^T A + \lambda W^T W)^{-1} A^T M \quad (55)$$

Il problema degli errori di localizzazione eccessivamente grandi è rimasto irrisolto fino all'introduzione di un metodo noto come LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography) nel 1994 [39]. LORETA utilizza l'operatore laplaciano per la regolarizzazione del problema inverso e ha una buona precisione nel localizzare le sorgenti anche quando queste sono profonde, tuttavia presenta un errore sistematico di localizzazione diverso da zero. È importante sottolineare che l'accuratezza con cui è possibile localizzare una sorgente è influenzata da una serie di fattori, tra cui gli errori di modellazione della testa, gli errori di modellazione delle sorgenti e il rumore EEG strumentale o biologico [38]. Gli stessi ricercatori che hanno introdotto il metodo LORETA (Pascual-Marqui e colleghi) hanno successivamente proposto il metodo sLORETA (standardized Low Resolution brain electromagnetic tomography) [40]. Questo suona come una modifica del metodo LORETA, ma il concetto è differente e non fa uso dell'operatore laplaciano. Il metodo sLORETA fa uso della stima della densità di corrente ottenuto con il metodo a norma minima (MNE) e standardizza la densità di corrente sulla base della sua varianza, che è dovuta alla varianza della sorgente reale e del rumore di misura. L'inferenza di localizzazione si basa sulla stima della densità di corrente standardizzata. Numerosi studi evidenziano che per diversi livelli di rumore e diverse profondità di sorgenti simulate il metodo sLORETA si dimostra essere il migliore in termini di errore di localizzazione [38]. Il metodo sLORETA assume che la matrice di covarianza delle sorgenti sia pari alla matrice identità:  $C_S = I$ . Ricordiamo l'espressione (19) che riportiamo qui per completezza:

$$M = AS + N$$

Si assume che l'attività delle sorgenti e il rumore di misura siano scorrelati. La matrice di covarianza dei potenziali sullo scalpo è data per definizione da:

$$C_M = E\{MM^T\} \quad (56)$$

In cui  $E$  indica il valore atteso, sostituendo la (19) nella (56) si ha:

$$C_M = E\{(AS + N)(AS + N)^T\} \quad (57)$$

Svolgendo i calcoli e ricordando che il valore atteso di una somma corrisponde alla somma dei valori attesi, si può riscrivere la matrice  $C_M$  come:

$$\begin{aligned}
C_M &= E\{(AS + N)(S^T A^T + N^T)\} = \\
&= E\{ASS^T A^T + ASN^T + NS^T A^T + NN^T\} = \\
&= E\{ASS^T A^T\} + E\{ASN^T\} + E\{NS^T A^T\} + E\{NN^T\} \quad (58)
\end{aligned}$$

L'espressione (58) descrive la matrice di covarianza dei potenziali sullo scalpo  $C_M$  come composta dalla somma di quattro contributi. Il primo contributo può essere riscritto portando fuori dal valore atteso  $A$  e  $A^T$ :  $AE\{SS^T\}A^T$  da qui per definizione di matrice di covarianza rimane:  $A^T C_S A$ . Il secondo e il terzo termine sono nulli (per l'assunzione di scorrelazione tra sorgenti e rumore) mentre l'ultimo è la matrice di covarianza del rumore  $C_N$ . In definitiva:

$$C_M = A^T C_S A + C_N \quad (59)$$

Nella (59) sostituendo al posto di  $C_S$  la matrice identità  $I$ , secondo l'assunzione di sLORETA, e presa  $C_N = \sigma^2 I$  si ottiene:

$$C_M = A^T A + \sigma^2 I \quad (60)$$

Tenendo conto che le sorgenti stimate sono date da:

$$\hat{S} = KM \quad (61)$$

dove  $K$  è la matrice di inversione, si ottiene che la matrice di covarianza delle sorgenti stimate è:

$$\begin{aligned}
C_{\hat{S}} &= E\{(KM)(KM)^T\} = \\
&= E\{KMM^T K^T\} = \\
&= KE\{MM^T\}K^T = \\
&= KC_M K^T \quad (62)
\end{aligned}$$

Sostituendo nella (62) l'espressione di  $C_M$  riportata nella (60) si riscrive  $C_{\hat{S}}$  come:

$$C_{\hat{S}} = K(A^T A + \sigma^2 I)K^T \quad (63)$$



La matrice di inversione  $K$ , la cui formulazione è espressa dalla (49), sotto l'ipotesi di  $C_S = I$  e  $C_N = \sigma^2 I$  si modifica come:

$$K = A^T(AA^T + \sigma^2 I)^{-1} \quad (64)$$

Quindi:

$$C_{\hat{s}} = A^T(AA^T + \sigma^2 I)^{-1}(A^T A + \sigma^2 I) (A^T(AA^T + \sigma^2 I)^{-1})^T \quad (65)$$

La matrice  $AA^T + \sigma^2 I$  è simmetrica, quindi anche l'inversa  $(AA^T + \sigma^2 I)^{-1}$  è simmetrica, per cui  $((AA^T + \sigma^2 I)^{-1})^T = (AA^T + \sigma^2 I)^{-1}$ . Dopo questa osservazione la (65) si trasforma in:

$$C_{\hat{s}} = A^T(A^T A + \sigma^2 I)^{-1} A \quad (66)$$

Dato che, nella formulazione generale (dipoli di corrente di orientazione non nota) la matrice  $A$  ha dimensione  $n \times 3ns$  consegue che la matrice di covarianza delle sorgenti stimate  $C_{\hat{s}}$  abbia dimensione  $3ns \times 3ns$  (infatti, nella formulazione generale ogni sorgente è descritta da un vettore). La matrice  $C_{\hat{s}}$  è così composta:

$$C_{\hat{s}} = \begin{bmatrix} [C_{\hat{s}}]_{11} & [C_{\hat{s}}]_{12} & \dots & [C_{\hat{s}}]_{1ns} \\ [C_{\hat{s}}]_{21} & [C_{\hat{s}}]_{22} & \dots & [C_{\hat{s}}]_{2ns} \\ & & \ddots & \\ & & & [C_{\hat{s}}]_{ns1} & [C_{\hat{s}}]_{ns2} & \dots & [C_{\hat{s}}]_{nsns} \end{bmatrix}$$

Il generico blocco  $[C_{\hat{s}}]_{ij}$  ha dimensioni  $3 \times 3$  ed è del tipo:

$$[C_{\hat{s}}]_{ij} = \begin{bmatrix} \sigma_{ixjx}^2 & \sigma_{ixjy}^2 & \sigma_{ixjz}^2 \\ \sigma_{iyjx}^2 & \sigma_{iyjy}^2 & \sigma_{iyjz}^2 \\ \sigma_{izjx}^2 & \sigma_{izjy}^2 & \sigma_{izjz}^2 \end{bmatrix}$$

Il metodo sLORETA calcola la seguente stima delle densità di potenza standardizzate:

$$\bar{s}_l^T \{ [C_{\hat{s}}]_{ll} \}^{-1} \bar{s}_l \quad (67)$$

In cui  $\bar{s}_l$  è un vettore di dimensione  $3 \times 1$  che rappresenta la densità di corrente al voxel  $l$ -esimo stimata attraverso l'equazione (61) e  $[C_{\hat{s}}]_{ll}$  è  $l$ -esimo blocco diagonale della matrice  $C_{\hat{s}}$ .

Finora nella trattazione si è supposto che le incognite fossero i vettori momento di dipolo di corrente. Nel caso in cui si assuma che le orientazioni dei momenti di dipolo siano note, ed in particolare perpendicolari alla superficie della corteccia, le uniche incognite sono le ampiezze dei momenti di dipolo, le quali possono assumere valore positivo, negativo o nullo. La trattazione resta invariata, sLORETA corrisponde alla seguente stima della densità di potenza standardizzata:

$$(s_l)^2/[C_{\hat{s}}]_{ll} \quad (68)$$

Dove  $s_l$  è la stima dell'ampiezza della densità di corrente al voxel  $l$ -esimo mentre  $[C_{\hat{s}}]_{ll}$  è l'elemento di posto  $l$  sulla diagonale della matrice  $C_{\hat{s}}$  di dimensioni  $ns \times ns$ .

Nelle precedenti equazioni (67) e (68) si è espressa la densità di potenza standardizzata. Nel caso si sia interessati alle attivazioni corticali (ovvero alla densità di corrente standardizzata) si utilizzano le seguenti quantità stimate [40]:

$$\{[C_{\hat{s}}]_{ll}\}^{-1}\vec{s}_l \quad (69)$$

o

$$s_l/\sqrt{[C_{\hat{s}}]_{ll}} \quad (70)$$

che corrispondono rispettivamente alle Eq. (67) e (68).

L'uso di queste tecniche per la localizzazione delle sorgenti EEG nella ricerca e nell'applicazione clinica è oggi in rapida evoluzione. Questi approcci possono essere usati non solo nell'ambito delle neuroscienze cliniche, vale a dire neurologia, psichiatria e psicofarmacologia, ma anche nella ricerca neuroscientifica cognitiva. In particolare, nelle neuroscienze cognitive tali tecniche sono utilizzate per indagare la dinamica di diversi stati mentali, come la percezione, la preparazione motoria e le funzioni cognitive superiori [38]. Una delle più importanti applicazioni cliniche riguarda la mappatura pre-chirurgica nei pazienti che devono essere sottoposti a resezione di tumori, per avere una migliore pianificazione chirurgica e per fornire maggiori informazioni che guidano le decisioni mediche [38].

### 3 MATERIALI E METODI

Lo scopo dell'elaborato è quello di studiare e confrontare i segnali EEG acquisiti in condizioni di rilassamento mentale e task matematico con e senza la presenza di distrattori visivi, al fine di valutare il contributo delle oscillazioni alpha e theta in ciascuna fase dell'esperimento. Si pone inoltre attenzione sulla ricostruzione delle sorgenti corticali mediante il software Brainstorm. Lo studio è stato condotto su 28 soggetti volontari, 14 maschi e 14 femmine. I dati dei primi 10 soggetti erano già stati acquisiti in un precedente lavoro di tesi. Tutti i volontari che hanno partecipato all'esperimento sono studenti con un'età compresa tra i 22 e 26 anni. Le acquisizioni sono state eseguite nel Laboratorio di Ingegneria Biomedica (LIB) del dipartimento DEI di Cesena (Fig.3.1).



Fig.3.1: Stanza dedicata alle acquisizioni EEG nel LIB

#### 3.1 Protocollo sperimentale

Per ogni soggetto l'esperimento è caratterizzato da due prove distinte, ciascuna delle quali ha una durata di 10 minuti. Ogni esperimento prevede due prove, ognuna costituita da fasi: rilassamento iniziale di 5 minuti (rest) e task di calcolo a mente per i successivi 5 minuti (math task). Ciò che distingue le due prove è la presenza o meno di immagini, costituite da immagini neutre prese dal database IAPS (International Affective Picture System) [41]. Quindi il soggetto è stato sottoposto a una prova con immagini (cioè le fasi di rest e math task sono state eseguite mentre veniva presentata una sequenza di immagini) e una senza immagini (cioè le

fasi di rest e math task sono state eseguite mentre veniva presentato uno schermo grigio). Le due prove erano separate da un intervallo della durata di circa 5 minuti durante il quale il soggetto, pur rimanendo seduto, poteva muovere braccia e gambe e parlare. Per l'esecuzione dell'esperimento (presentazione delle immagini/schermo grigio, indicazioni del task da eseguire) si sono usati degli script Matlab. Inoltre, l'ordine con cui sono state eseguite le prove con e senza immagini è stato alternato nei 28 soggetti: pertanto 14 di essi hanno iniziato l'esperimento con la prova senza immagini, seguita dalla prova con immagini e viceversa per i rimanenti 14. Un aspetto importante è che i partecipanti non fossero a conoscenza del task da svolgere prima dell'esperimento, in modo che fossero effettivamente rilassati e concentrati rispettivamente nelle fasi di rest e math task (le indicazioni relative al task da svolgere venivano infatti notificate al soggetto solo al termine della precedente fase di rest). La prima prova matematica consiste nel sottrarre a mente ricorsivamente 17 a partire da 2005 (es.  $2005-17=1988$ ,  $1988-17=1971$  e così via) per 5 minuti, rimanendo in silenzio per tutta la durata della prova e solo alla fine riferire il risultato, di cui viene controllata la correttezza mediante un semplice script Matlab. La seconda prova matematica si basa sempre sulla sottrazione ricorsiva del numero 17, ma questa volta a partire dal valore a cui il soggetto si è fermato nella prima prova (se per esempio al termine della prima prova il soggetto riferisce il numero 1300, nella seconda prova di task matematico viene chiesto al soggetto di sottrarre 17 a partire da 1300 per 5 minuti). Questo perché se per tutte e due le prove si facesse partire il calcolo da 2005, il soggetto sarebbe facilitato nella seconda prova avendo già eseguito gli stessi calcoli nella prima prova. Durante l'esperimento viene chiesto ai partecipanti di rimanere seduti, in silenzio, cercando di limitare il più possibile i movimenti e di mantenere lo sguardo fisso sullo schermo del PC, su cui compaiono diverse schermate.

#### Prova senza immagini:

Inizia con la fase di rilassamento mentale, in cui nel computer viene presentata una schermata grigia con la scritta centrale "relax" in nero (Fig.3.2) che invita il soggetto a stare rilassato per 5 minuti. La scelta del colore grigio non è stata casuale, ma pensata per ridurre il fastidio e l'affaticamento degli occhi dovuti all'osservazione prolungata dello schermo.



Fig.3.2: *Fase di relax senza immagini*

Trascorsi i 5 minuti appare una schermata a sfondo grigio e scritte nere, che spiega il compito da svolgere riportando anche degli esempi (Fig.3.3).

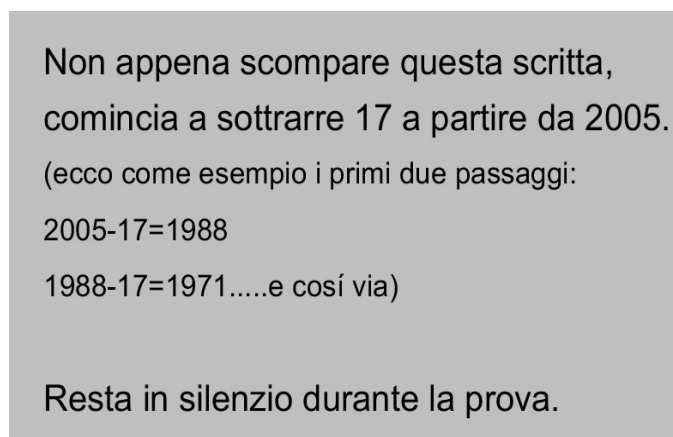


Fig.3.3: *Schermata del PC che spiega il task*

La precedente schermata rimane per 15 secondi, in modo che i soggetti abbiano tempo per leggere attentamente la consegna, al termine dei quali viene sostituita da una schermata grigia (Fig. 3.4). A questo punto il soggetto inizia a contare per 5 minuti; durante il task di calcolo a mente il soggetto fissa la schermata del computer completamente grigia (Fig.3.4).



Fig.3.4: *Fase di task matematico senza immagini*

La fine dell'esperimento (cioè terminato il periodo di 5 minuti dedicati al math task) è segnalata dalla comparsa di una schermata a sfondo grigio e con la scritta "fine" in nero (Fig.3.5).



Fig.3.5: *Schermata finale*

Prova con immagini:

La prova differisce dalla precedente in quanto durante entrambe le fasi (di rest e di math task) il soggetto vede una serie di immagini neutre che scorrono una alla volta nella schermata del computer. Sono state selezionate 30 immagini dal database IAPS, che contiene un set di immagini standardizzate per lo studio delle emozioni e dell'attenzione nell'ambito della ricerca. Il database è costituito da 956 fotografie a colori di varia natura, come oggetti quotidiani (scaffali, sedie, etc...), paesaggi, ma anche scene più crude, quali corpi mutilati, o

eccitanti, come nudi erotici. Nel database IAPS le immagini vengono etichettate come neutre (tipo uno scaffale), positive (fiori), negative (spazzatura), socialmente negative (rapina, linciaggio) e socialmente positive (madre con bambino) [41]. La scelta di adottare immagini neutre è legata all'obiettivo dello studio, che è quello di valutare la capacità dei soggetti di indirizzare internamente il focus attentivo (nel compito di task mentale) in presenza di stimoli distrattivi (le immagini) e nel valutare come questo si riflette sui ritmi theta e alpha, senza però coinvolgere aspetti emotivi. Per questo motivo si è deciso di evitare immagini che potrebbero indurre interferenze emotive, positive o negative, sui segnali EEG che si registrano. Nel seguito della trattazione non saranno mostrate esattamente le immagini che si sono utilizzate, ma delle versioni simili che comunque riescono a rendere l'idea. Questo perché è richiesto che le immagini del set IAPS non vengano distribuite, in quanto sono usate a scopi di ricerca e una loro diffusione potrebbe inficiare i risultati del loro utilizzo.

In maniera analoga alla prova senza immagini anche in questo caso si inizia con 5 minuti di rest, in cui però sullo schermo del computer scorrono le 30 immagini selezionate, che si susseguono l'una all'altra ogni 10 secondi in ordine causale. La Fig.3.6 mostra un esempio di immagine neutra utilizzata.



Fig.3.6: Schermata fase relax con immagini

Terminata la fase di rest, come per la prova senza immagini, compare per 15 secondi la schermata che illustra la consegna (Fig.3.7).

Non appena scompare questa scritta,  
comincia a sottrarre 17 a partire da 1300.

(ecco come esempio i primi due passaggi:

$$1300-17=1283$$

$$1283-17=1266.....e\ cos\ via)$$

Resta in silenzio durante la prova.

Al termine della prova (corrispondente alla comparsa di una schermata con la scritta "fine"), ci comunicherai il risultato a cui sei arrivato/a

Fig.3.7: *Schermata consegna*

Da notare che nell'esempio riportato si fa riferimento all'ordine senza-con immagini; infatti, nella figura sovrastante viene chiesto al soggetto di partire a sottrarre da 1300, ipotizzando che sia quello il numero a cui si era fermato a contare nella prova precedente. Scomparsa la schermata riportante la consegna, inizia la fase di calcolo a mente, in cui al posto della schermata grigia che caratterizzava la fase di math task senza immagini, il soggetto vede scorrere sullo schermo del pc le immagini come nella precedente fase di rest con immagini. Le immagini usate nelle due fasi (rest e math task) sono le stesse e vengono presentate in entrambi i casi in maniera causale. La Fig.3.8 mostra un altro esempio di immagine neutra usata nella prova con immagini.



Fig.3.8: *Schermata math task con immagini*



A conclusione dell'esperimento appare la stessa schermata finale mostrata nella figura 3.5.

### 3.2 Strumentazione

La strumentazione utilizzata in laboratorio per effettuare l'esperimento e acquisire i segnali EEG e ECG consiste in: una cuffia elasticizzata con 32 elettrodi premontati, due elettrodi a pinza per il posizionamento sui lobi dell'orecchio destro e sinistro, due elettrodi a coppetta per la registrazione del segnale ECG, un sistema di amplificazione, un computer provvisto di software Neurowave e un notebook.

- Cuffia elasticizzata per EEG (Fig.3.9): caratterizzata da 32 elettrodi a disco premontati:
  - Fp2, Fp1, AF3, AF4, F7, F3, Fz, F4, F8 nelle regioni frontali
  - FC5, FC1, FC2, FC6 nelle regioni fronto-centrali
  - T7, T8 nelle regioni temporali sinistra e destra
  - C3, Cz, C4 nelle regioni centrali
  - CP5, CP1, CP2, CP6 nelle regioni centro-parietali
  - P7, P3, Pz, P4, P8 nelle regioni parietali
  - PO3, POz, PO4 nelle regioni parieto-occipitali
  - O1, O2 nelle regioni occipitali



Fig.3.9: Cuffia per EEG

- Gli elettrodi a pinza da applicare al lobo dell'orecchio sinistro e dell'orecchio destro: indicati rispettivamente con A1 e A2 (Fig.3.10).

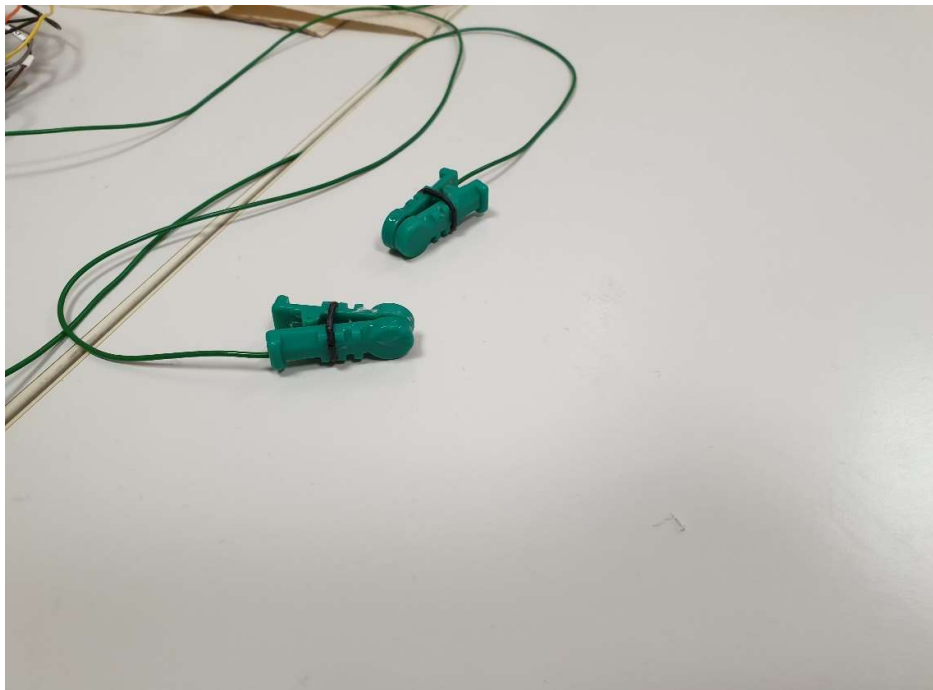


Fig.3.10: *Elettrodi a pinza per il lobo destro e sinistro delle orecchie*

- Elettrodi per ECG (Fig.3.11): sono due elettrodi a coppetta applicati in prossimità della parte terminale delle clavicole. In questo caso, il segnale elettrocardiografico viene misurato come il potenziale dell'elettrodo alla clavicola destra meno il potenziale dell'elettrodo alla clavicola sinistra.

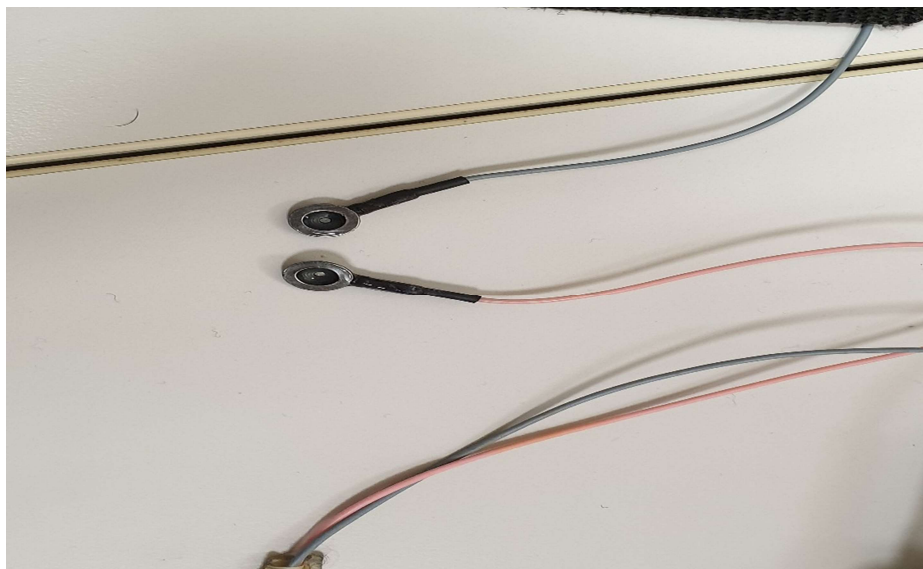


Fig.3.11: *Elettrodi per ECG*

- Sistema di amplificazione: estremamente pratico da utilizzare grazie alle sue dimensioni ridotte. Il sistema di amplificazione fa parte del Brainbox Ethernet System della Braintronics e comprende un amplificatore di tipo Brainbox EEG-1166 dotato di connettori multipin per il collegamento degli elettrodi. L'amplificatore è connesso all'interfaccia Ethernet-102 attraverso un isolatore galvanico di tipo ISO 101. L'interfaccia Ethernet-102 è poi connessa al computer Neurowave. (Fig.3.12).



Fig.3.12: *Da sinistra a destra: interfaccia Ethernet-102, isolatore galvanico ISO 101, amplificatore Brainbox EEG-1166*

- Computer dotato di software Neurowave (Fig.3.13): si tratta di uno specifico software che consente di controllare le impedenze di elettrodo, impostare la frequenza di campionamento, inserire un filtro notch hardware, acquisire i segnali, visualizzare online e offline i segnali acquisiti e pre-elaborarli.



Fig.3.13: *Computer Neurowave*

- Notebook: viene usato sia per svolgere l'esperimento (presentazione delle immagini/schermo grigio, presentazione delle istruzioni per svolgere il task) sia per la successiva fase di elaborazione in Matlab dei segnali esportati da Neurowave.

### 3.3 Preparazione del soggetto all'esperimento e utilizzo della strumentazione

Prima di iniziare l'esperimento ad ogni soggetto viene chiesto di firmare due moduli informativi (il modulo informativo per la partecipazione e il modulo informativo per il trattamento dei dati) nei quali vengono spiegate le modalità di svolgimento della seduta sperimentale, i relativi obiettivi e il trattamento, la conservazione e la diffusione dei dati. Mediante il software Neurowave vengono registrati i dati di ogni partecipante (nome, cognome e data di nascita) selezionando la voce "gestione pazienti". In preparazione all'esperimento si fa indossare al soggetto la cuffia EEG con 32 elettrodi premontati (Fig.3.14).



Fig.3.14: *Soggetto con cuffia EEG*

Per verificare il corretto posizionamento della cuffia, vengono misurate la distanza nasion -inion e la distanza tra i due punti preauricolari attraverso un metro a nastro e si sposta la cuffia facendo in modo che l'elettrodo Cz si trovi circa a metà tra questi due valori. A questo punto, mediante l'uso di una pasta abrasiva (Fig.3.15), si esegue lo scrub dei lobi delle orecchie e della fronte. Sul lobo sinistro dell'orecchio viene posizionato l'elettrodo di riferimento (a pinza) mentre sulla fronte si trova l'elettrodo di ground (che ha la funzione di ridurre i disturbi di modo comune). Inoltre, sul lobo destro viene posizionato l'altro elettrodo a pinza; questo

serve per poter eseguire off-line un nuovo referenziamento degli elettrodi rispetto alla media dei segnali ai due lobi.



Fig.3.15: *Pasta abrasiva*

Si procede con l'applicazione del gel conduttore (Fig.3.16) in corrispondenza a tutti gli elettrodi mediante una siringa a punta smussata. Il gel è incolore e inodore, non macchia e non irrita la pelle.



Fig.3.16: *Gel conduttore*

Il gel conduttore ha lo scopo di migliorare l'impedenza di elettrodo, che può essere monitorata con Neurowave, infatti, selezionando la voce "impedenze" si apre una finestra come quella mostrata nella seguente figura (Fig.3.17).

Fp2 ETL_10kOhm	F4 ETL_20kOhm	C4 ETL_20kOhm	F4 ETL_10kOhm
O2 ETL_20kOhm	F8 ETL_10kOhm	T4 ETL_200kOhm	T6 ETL_50kOhm
Fp1 ETL_50kOhm	F3 ETL_10kOhm	C3 ETL_10kOhm	P3 ETL_20kOhm
O1 ETL_50kOhm	F7 ETL_10kOhm	T3 ETL_20kOhm	T5 ETL_200kOhm
Fz ETL_10kOhm	Cz ETL_10kOhm	Pz ETL_10kOhm	EEGREF ETL_10kOhm
EEGa1 ETL_10kOhm	EEGa2 ETL_10kOhm	EEGa3 ETL_20kOhm	EEGa4 ETL_20kOhm
EEGa5 ETL_20kOhm	EEGa6 ETL_20kOhm	EEGa7 ETL_20kOhm	EEGa8 ETL_20kOhm
EEGa9 ETL_20kOhm	EEGa10 ETL_20kOhm	EEGa11 ETL_20kOhm	EEGa12 ETL_20kOhm
EEGa13 ETL_20kOhm	EEGa14 ETL_20kOhm	EEG1A ETL_20kOhm	EEG1B ETL_20kOhm

Fig.3.17: *Impedenze di elettrodo*

Nella schermata i valori delle impedenze di elettrodo vengono rappresentati con un codice a colori: rosso (impedenza di elettrodo pari o superiore a 200 k $\Omega$ ), arancione (100 k $\Omega$ ), giallo (tra 20-50 k $\Omega$ ) e verde (tra 5-10 k $\Omega$ ). Dopo l'applicazione del gel vorremmo che le impedenze di elettrodo si riducessero, il che si traduce in tutte caselline di colore verde. Prima di iniziare la registrazione, dal sistema Neurowave si clicca su "selezione paziente" e si sceglie il nome del partecipante all'esperimento. Il sistema Neurowave permette inoltre di scegliere il tipo di montaggio da utilizzare e, dalla voce "impostazioni" si setta la frequenza di campionamento (presa a 128 Hz) e il filtro notch hardware per eliminare i disturbi alla frequenza di rete (50 Hz). Si procede impostando la durata della registrazione e si seleziona "registrazione immediata" per la visualizzazione in real-time dei tracciati EEG (Fig.3.18).



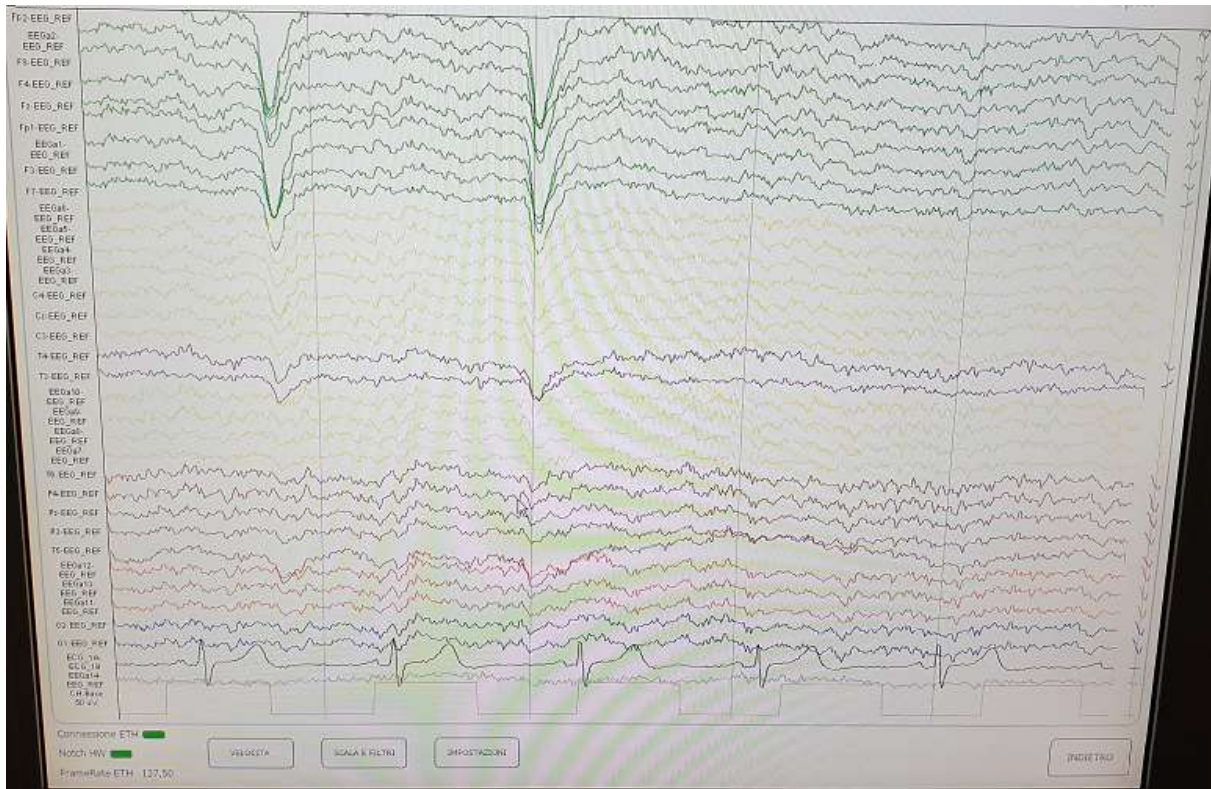


Fig.3.18: Finestra di registrazione

I tracciati EEG sono ordinati dai più frontali ai più occipitali, inoltre, come si osserva dalla precedente figura, l'ultimo tracciato è il segnale elettrocardiografico (ECG) acquisito mediante due elettrodi a coppetta posti in corrispondenza delle clavicole facendo uso di scotch medico. In questo lavoro di tesi il segnale ECG non è stato analizzato; la sua analisi potrebbe essere fatta in futuro per investigare possibili variazioni del periodo cardiaco e del suo spettro armonico durante le varie fasi dell'esperimento. La possibilità di monitorare i segnali in real-time grazie al software Neurowave mentre il soggetto è impegnato nella prova è fondamentale; è essenziale infatti controllare visivamente che non vi siano artefatti che possono compromettere significativamente il segnale, come ad esempio dei bruschi movimenti. Terminata l'acquisizione, la finestra della registrazione viene chiusa e selezionando "neurowave reader" viene aperta un'altra finestra che permette di caricare e visualizzare off-line l'andamento dei segnali appena acquisiti.

### 3.4 Elaborazione dei segnali EEG

Per ogni soggetto sono stati acquisiti due tracciati, uno relativo alla prova senza immagini (rest + math task senza immagini) e uno relativo alla prova con immagini (rest + math task

con immagini). I tracciati comprendevano oltre ai segnali EEG (33 segnali, corrispondenti ai 32 elettrodi sullo scalpo rispetto ad A1 + l'elettrodo A2 rispetto ad A1), anche il segnale ECG. Quindi complessivamente 34 segnali. Questi tracciati sono stati esportati da Neurowave in formato '.mat' per l'elaborazione in Matlab. L'elaborazione dei segnali EEG di ogni soggetto è stata effettuata in due fasi. In una prima fase è stata applicata l'analisi alle componenti indipendenti per rimuovere gli artefatti dai segnali EEG ed è stata calcolata per ogni segnale EEG (ripulito da artefatti) la densità spettrale di potenza e la potenza in specifiche bande (theta e alpha). In una fase successiva, i segnali EEG ripuliti da artefatti sono stati utilizzati per stimare le sorgenti corticali. La successiva spiegazione fa riferimento ad un solo soggetto, ma la stessa procedura è stata ripetuta uguale per tutti i soggetti partecipanti allo studio. Il soggetto preso in esame ha svolto le prove nell'ordine senza e con immagini.

#### **3.4.1 Prima fase di elaborazione: rimozione degli artefatti dai segnali EEG e analisi in frequenza**

Per questa fase di elaborazione si è usato uno script Matlab organizzato in nove sezioni distinte. In ogni sezione vengono implementate specifiche funzioni.

Nella prima sezione vengono caricati i due file .mat contenenti i segnali EEG e ECG del soggetto preso in esame. I segnali EEG vengono referenziati rispetto al valore medio tra i segnali misurati al lobo sinistro e destro dell'orecchio (A1 e A2 rispettivamente), quindi ad esempio per il segnale proveniente dall'elettrodo occipitale sinistro O1 non si considera la differenza rispetto al riferimento A1 ( $O1-A1$ ) ma si prende  $O1 - (A1+A2)/2$ . I segnali EEG relativi alle due prove vengono concatenati nello stesso ordine di acquisizione, cioè nello stesso ordine con cui le prove sono state eseguite (quindi se per esempio il soggetto ha svolto prima la prova senza immagini e poi con immagini, i segnali EEG sono concatenati nell'ordine 'senza' - 'con'). A questo punto i segnali concatenati vengono filtrati con un filtro ellittico passo-alto con frequenza di taglio di 1 Hz (per rimuovere la continua e derive lente nel segnale).

Nella seconda sezione vengono mostrati i 32 tracciati EEG nel tempo, già calcolati rispetto al nuovo riferimento (Fig.3.19), corrispondenti ai 32 elettrodi posti sulla cuffia, e il segnale ECG (3.20).



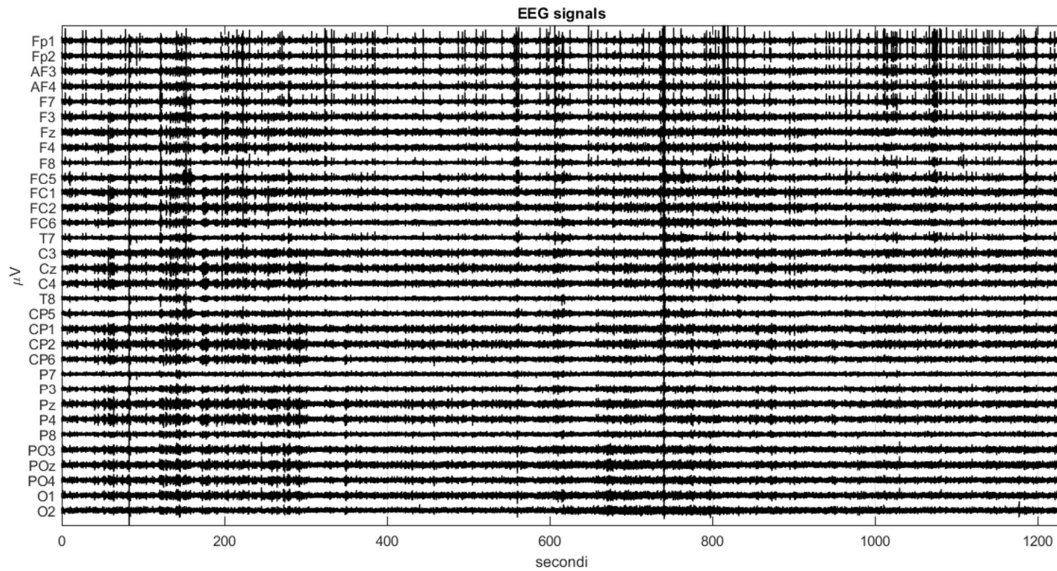


Fig.3.19: Segnali EEG

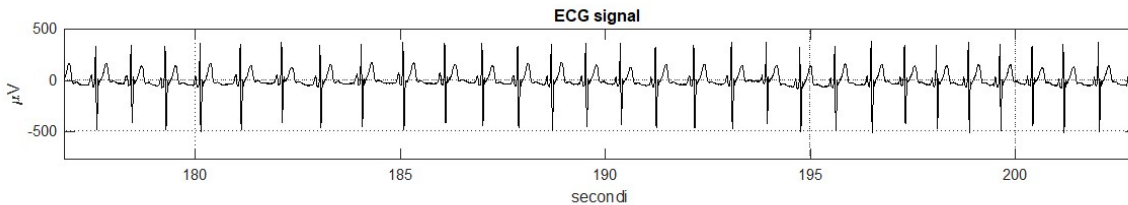


Fig.3.20: Segnale ECG

Nella sezione successiva, si prosegue con l'analisi nel dominio della frequenza calcolando la densità spettrale di potenza su tutto il tracciato EEG e ECG con il metodo di Welch (Fig.3.21). Questo viene fatto per visualizzare la densità spettrale di potenza dei segnali EEG prima della rimozione degli artefatti e confrontarla con quella ottenuta dopo la rimozione degli artefatti. Per applicare tale metodo, già implementato in Matlab nella funzione "pwelch", si sono utilizzate delle finestre temporali di 5 secondi con overlapping dei campioni pari al 50% e il numero di punti su cui calcolare lo spettro è stato preso pari a  $10 \times 128$ , dove 128 è la frequenza di campionamento. In tal modo è possibile ottenere una risoluzione di 0.1 Hz (la risoluzione è pari alla frequenza di campionamento/il numero di campioni:  $128 \text{ Hz}/1280=0.1 \text{ Hz}$ ). E' interessante osservare nella figura 3.21 la presenza di un picco centrato intorno ai 10 Hz (prominente nelle regioni centrali, parietali e occipitali) che è proprio il picco relativo al ritmo alpha (8-12 Hz).

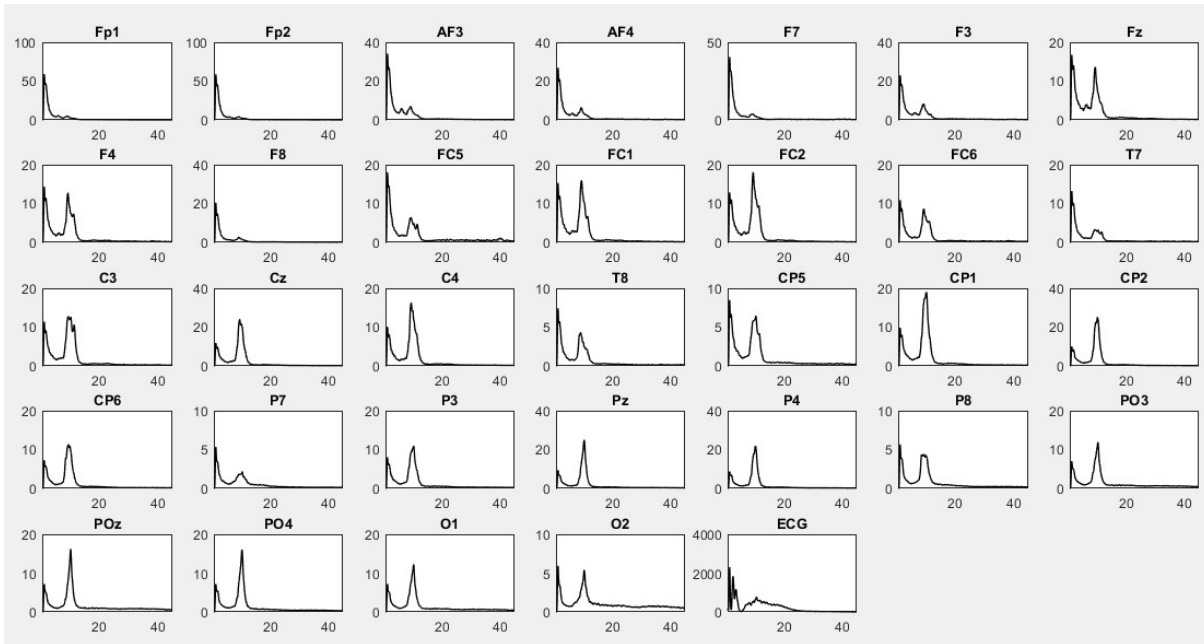


Fig.3.21: Densità spettrale di potenze EEG e ECG

La sezione quattro è dedicata all'analisi alle componenti indipendenti (Independent Component Analysis, ICA). Al fine di chiarire meglio l'obiettivo dell'ICA, viene spesso illustrato il problema del cocktail party. Si pensi ad un ambiente chiuso, come una stanza, in cui ci sono delle persone che dialogano tra loro, c'è un sottofondo musicale e dei rumori provenienti dall'esterno (tipo la sirena di un'auto della polizia). Tutti questi segnali acustici sono indipendenti e vengono chiamati sorgenti. Si supponga che all'interno della stanza siano posizionati dei microfoni che registrano i segnali (Fig.3.22).



Fig.3.22: Illustrazione del Cocktail Party Problem

I segnali registrati dai microfoni sono una combinazione lineare delle sorgenti. Ciò che interessa è, a partire dai soli segnali registrati dai microfoni, separare i singoli contributi indipendenti (le singole sorgenti) che li hanno generati. A titolo di esempio, si considerino due segnali sorgente  $s_1(t)$  e  $s_2(t)$ , e due microfoni posti in posizioni diverse della stanza che registrano i segnali  $x_1(t)$  e  $x_2(t)$ . Ciascun segnale registrato  $x_1(t)$  e  $x_2(t)$  è una combinazione lineare delle due sorgenti  $s_1(t)$ ,  $s_2(t)$  (Fig.3.23):

$$x_1(t) = a_{11}s_1(t) + a_{12}s_2(t)$$

$$x_2(t) = a_{21}s_1(t) + a_{22}s_2(t)$$

Dove i coefficienti della combinazione lineare  $a_{11}$ ,  $a_{12}$ ,  $a_{21}$ ,  $a_{22}$  sono associati alla distanza dei microfoni da ciascuna sorgente.

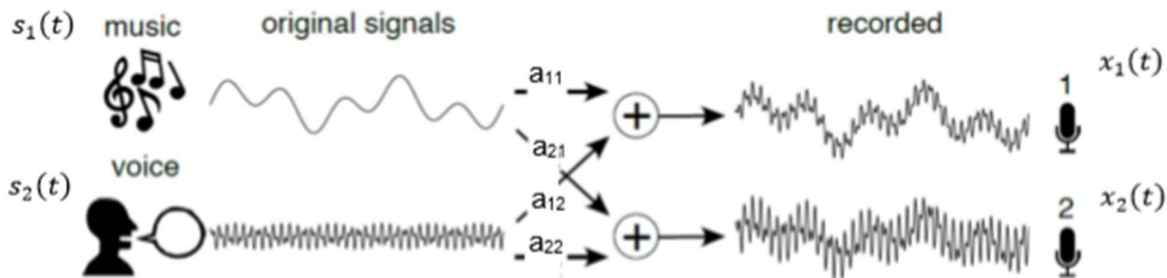


Fig.3.23: *Miscelazione delle sorgenti*

A partire dai soli segnali registrati  $x_1(t)$  e  $x_2(t)$  si vogliono separare le sorgenti  $s_1(t)$  e  $s_2(t)$ . Se i coefficienti  $a_{ij}$  fossero noti, il problema si potrebbe risolvere usando i metodi classici per la risoluzione di sistemi di equazioni lineari. L'aspetto critico è che tali coefficienti non sono noti, cioè non si conosce come queste sorgenti si miscelano, allora è necessario fare alcune ipotesi sulle proprietà statistiche delle sorgenti [42]. Il problema del cocktail-party può essere esteso nell'ambito dei segnali EEG, in quanto tali segnali possono essere considerati come una miscela di più componenti indipendenti, alcune delle quali saranno di origine cerebrale e altre saranno componenti di artefatto. L'idea è quella di separare i contributi di origine cerebrale da quelli di origine extra-cerebrale in modo da individuare gli artefatti e rimuoverli dai segnali EEG. L'analisi alle componenti indipendenti si basa sul modello generativo dei dati, il quale prevede che le variabili osservate siano una combinazione lineare di  $n$  variabili indipendenti (sorgenti o componenti indipendenti). Relativamente alla notazione adottata, la sottolineatura indica le variabili aleatorie, mentre le lettere minuscole indicano degli scalari,

le lettere minuscole con una freccia sopra indicano dei vettori e le lettere maiuscole delle matrici. Utilizzando la notazione matriciale, chiamando con  $\vec{x}$  il vettore delle  $n$  variabili di ingresso (dimensione  $n \times 1$ , che corrisponderanno ai dati osservati),  $\vec{s}$  il vettore delle  $n$  sorgenti (dimensione  $n \times 1$ ) e  $A$  la matrice dei coefficienti  $a_{ij}$  (dimensione  $n \times n$ ) si ha che:

$$\vec{x} = A\vec{s}$$

La matrice  $A$ , detta matrice di mixing, fornisce informazioni su come si miscelano le sorgenti per generare le variabili osservate. Oltre ad  $\vec{s}$ , anche la matrice  $A$  è incognita, tuttavia dalla precedente equazione emerge che è possibile stimare le sorgenti  $\vec{s}$  come combinazione lineare dei dati osservati  $\vec{x}$ :  $\vec{s} = A^{-1} \vec{x}$ . L'ICA applicata a un vettore  $\vec{x}$  con  $n$  componenti consiste nel trovare una trasformazione lineare che trasformi le variabili in  $\vec{x}$  in variabili  $y_1, y_2, \dots, y_n$  che siano il più possibile indipendenti:  $\vec{y} = W\vec{x}$ . Allora  $\vec{y}$  è una stima di  $\vec{s}$  e  $W$ , chiamata matrice di demixing, è una stima della matrice di mixing  $A$ .

Per eseguire l'ICA si è fatto uso di un toolbox di Matlab chiamato EEGLAB. EEGLAB è un toolbox open source (<https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php>) che è dedicato all'elaborazione di segnali EEG ed MEG. In EEGLAB, sono implementati diversi metodi per la stima delle componenti indipendenti. Noi abbiamo utilizzato il metodo che sfrutta il principio dell'information maximization (infomax) [43]. Il principio infomax si basa sulla massimizzazione rispetto alla matrice  $W$  dell'entropia all'uscita di una rete neurale caratterizzata da neuroni di uscita non lineari che ricevono in ingresso una combinazione lineare dei segnali EEG  $\vec{x}$  e i cui coefficienti sono rappresentati dalla matrice  $W$ :  $\vec{y} = W\vec{x}$ . È possibile dimostrare che massimizzare l'entropia in uscita dalla rete equivale a minimizzare la mutua informazione tra le variabili  $\vec{y}$ . La mutua informazione è una misura naturale di dipendenza tra variabili: risulta sempre maggiore o uguale a zero ed è nulla quando le variabili sono statisticamente indipendenti tra loro. Il problema è quindi quello di cercare la matrice  $W$  che rende minima la mutua informazione tra le variabili  $\vec{y}$ , ovvero che rende massima l'indipendenza tra le variabili  $\vec{y}$ .

Per applicare l'ICA con EEGLAB, nella sezione 4 del file Matlab, vengono salvati in un file .mat solo i segnali EEG (non l'ECG) concatenati. La durata complessiva di tali segnali è pari a 1230 secondi (4 fasi ognuna di 5 minuti, ovvero 300 secondi a cui si aggiungono due porzioni ognuna di 15 secondi, corrispondenti alla presentazione sullo schermo delle

istruzioni per lo svolgimento del task). Una volta avviato EEGLAB da Command Window appare una schermata come quella mostrata nella sottostante figura (Fig.3.24).

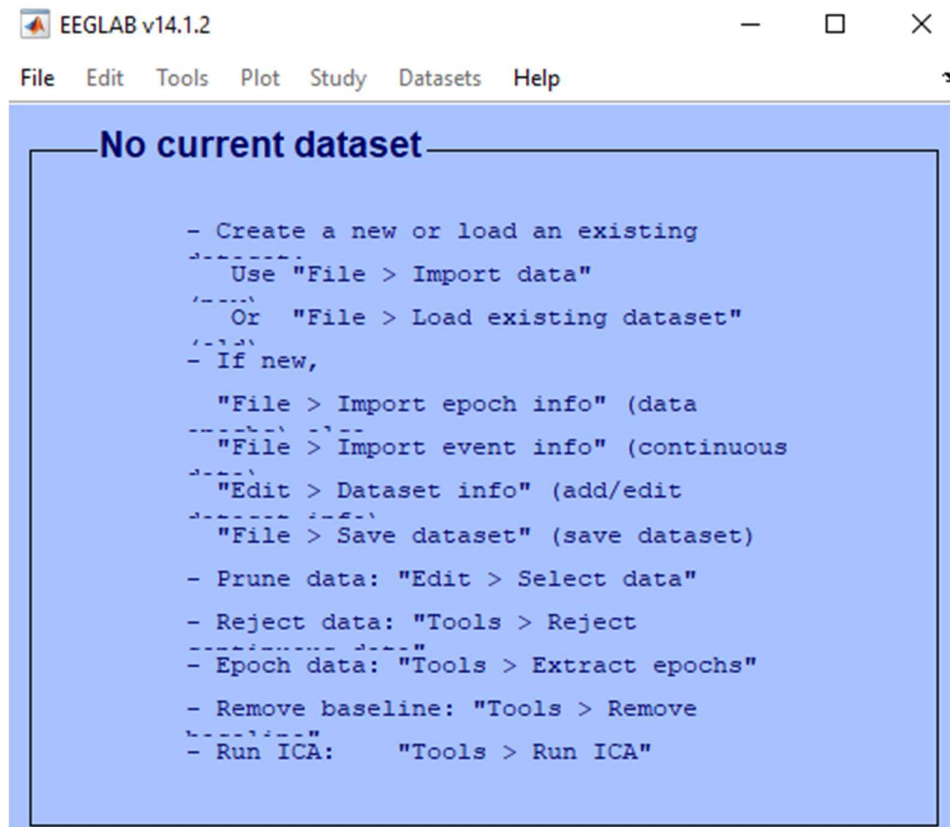


Fig.3.24: Schermata EEGLAB

Da qui seguendo il percorso “File”--> “Using EEGLAB functions and plugins”--> “From ASCII/float file or Matlab array” si apre un’altra finestra da cui è possibile selezionare i dati su cui si vuole applicare l’analisi ICA, la frequenza di campionamento (a 128 Hz) e il file .locs contenente la locazione degli elettrodi sulla cuffia (Fig.3.25).



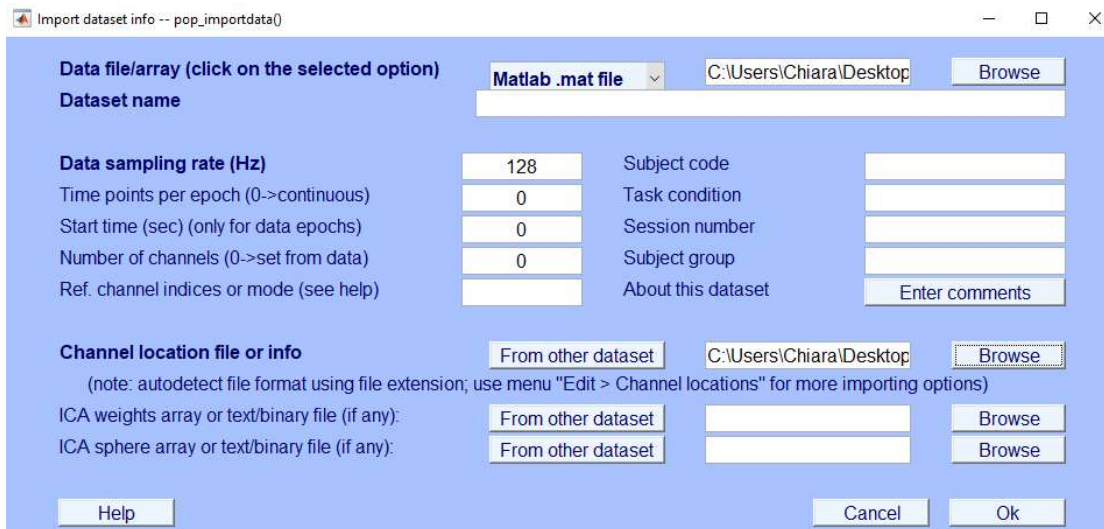


Fig.3.25: Schermata EEGLAB per caricare i dati e selezionare la frequenza di campionamento

Una volta giunti a questo punto, si torna alla finestra mostrata in figura 3.25 e selezionando la voce “Tools” seguita da “RUN ICA” si avvia l’ICA. EEGLAB restituisce inoltre la matrice di demixing  $W$  usata per calcolare le componenti indipendenti, andando a selezionare le voci “File”--> “Export” --> “Weight to text file”. Il file di testo così restituito da EEGLAB, contenente la matrice di demixing, viene caricato nella sezione cinque dello script Matlab da noi sviluppato, ed utilizzato per generare le componenti indipendenti ( $y = Wx$ ), visualizzarne l’andamento nel tempo e calcolarne e visualizzarne la densità spettrale di potenza (Fig.3.26 e Fig.3.27).

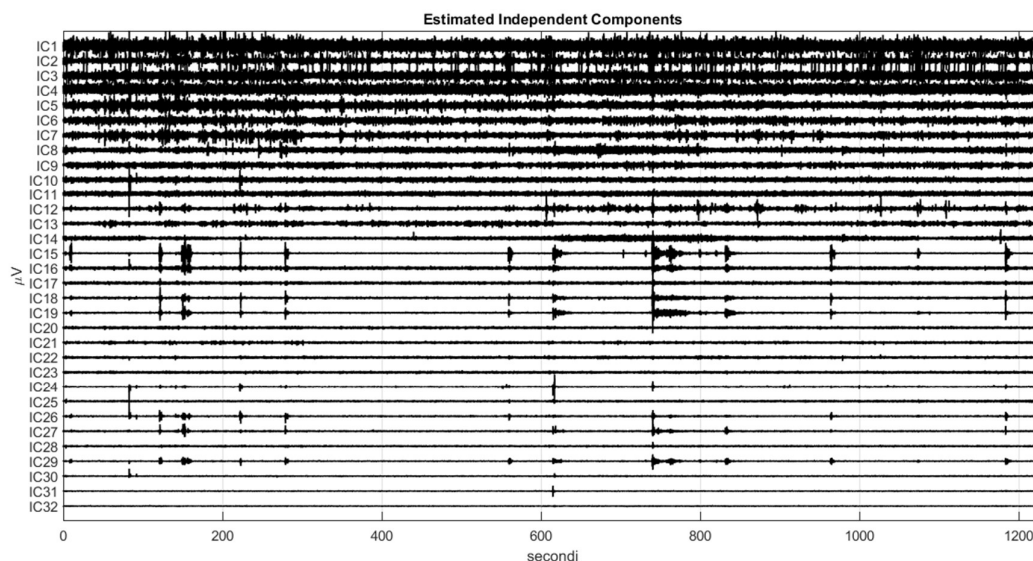


Fig.3.26: Andamento nel tempo delle componenti indipendenti stimate

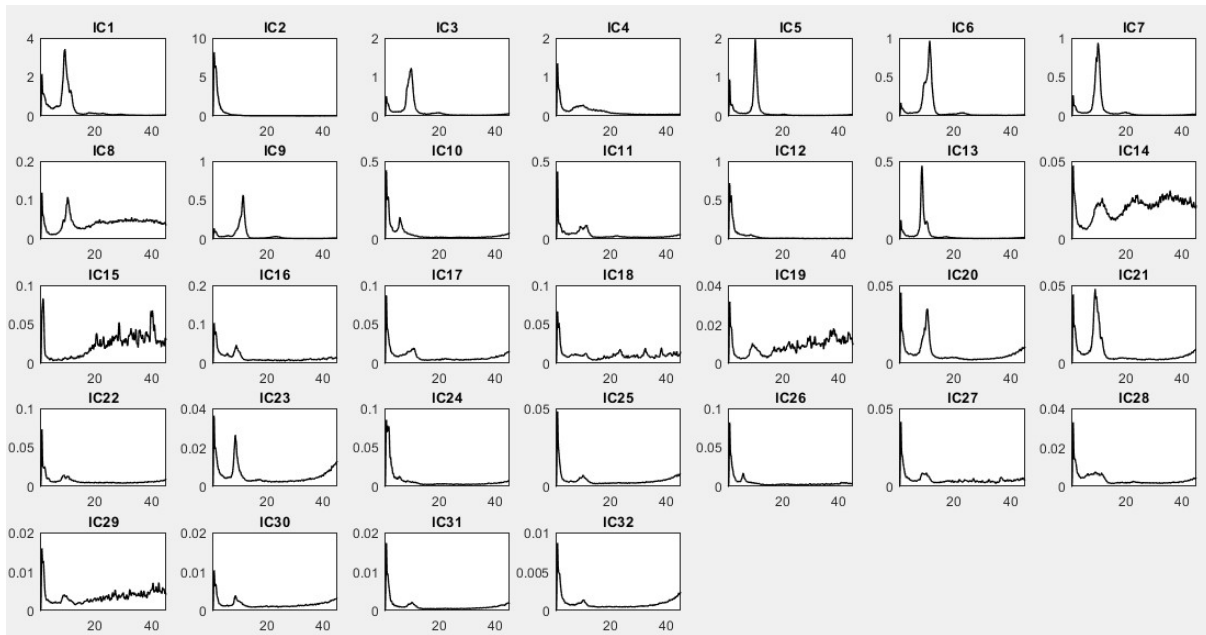
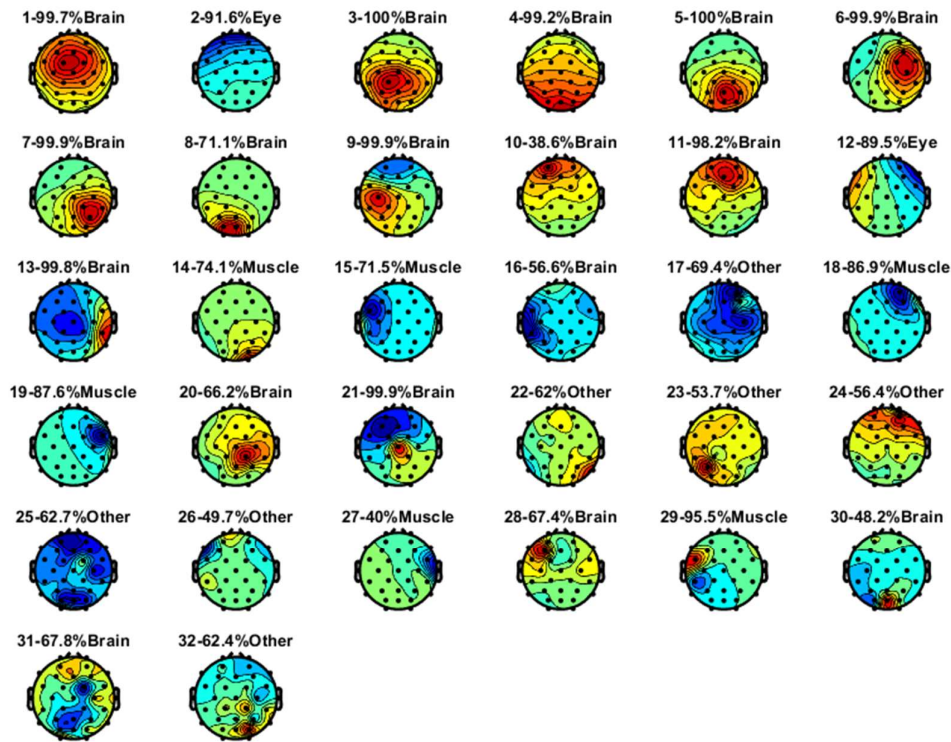


Fig.3.27: *Densità spettrale di potenza delle componenti indipendenti stimate*

Le componenti indipendenti dei segnali EEG stimate sono state studiate per individuare le componenti di artefatto da rimuovere. Come supporto per questa individuazione si è fatto uso di un altro tool di EEGLAB disponibile sotto la voce “Tools”, chiamato ICALabel. Si tratta di un tool messo recentemente (agli inizi del 2019) a disposizione da EEGLAB, ed è un classificatore automatico delle componenti indipendenti basato su una tecnica di machine learning (addestrata su una grande collezione di componenti indipendenti manualmente etichettate). ICALabel restituisce le mappe topologiche, ovvero una rappresentazione grafica che descrive come ciascuna componente influenza le varie locazioni di elettrodo utilizzate (ogni mappa corrisponde alla colonna corrispondente della matrice A), insieme ad una classificazione delle componenti indipendenti. In particolare, ad ogni componente indipendente è assegnata un’etichetta che corrisponde a una delle seguenti classi: Brain (componente di origine cerebrale), Eye (componente di artefatto di origine oculare), Muscle (componente di artefatto di origine muscolare), Heart (componente di artefatto di origine cardiaca), Channel Noise (rumore su uno specifico canale, ad esempio dovuto al distacco di elettrodo), Other (altre componenti artefattuali non appartenenti alle precedenti classi). Insieme all’etichette è indicata la probabilità di appartenenza della componente alla classe corrispondente all’etichetta (Fig.3.28).



Soggetto15

Fig.3.28: *Classificazione delle componenti indipendenti*

Le etichette assegnate a ciascuna componente indipendente insieme alla probabilità di appartenenza alla classe corrispondente ottenute col toolbox EEGLAB sono state salvate in un file .mat e utilizzate nello script di Matlab sviluppato, nella sezione sei che svolge la rimozione degli artefatti. Sicuramente i risultati ottenuti dalla classificazione automatica operata da EEGLAB costituiscono un ottimo punto di partenza. Si è preferito tuttavia, non limitarsi semplicemente a rimuovere tutte quelle componenti con etichetta diversa da Brain, ma operare un ulteriore controllo visivo sulla classificazione automatica ottenuta. Tale controllo visivo consisteva nel verificare se i risultati dell’algoritmo concordavano con quelli ottenuti “manualmente” sulla base delle mappe topologiche, dell’andamento nel tempo e della densità spettrale di potenza delle componenti indipendenti. L’uso delle mappe topologiche è importante perché possono dare notevoli indicazioni sulla natura della componente indipendente. Ad esempio, alcune delle mappe topologiche più comuni sono rappresentate nella sottostante figura (Fig.3.29).



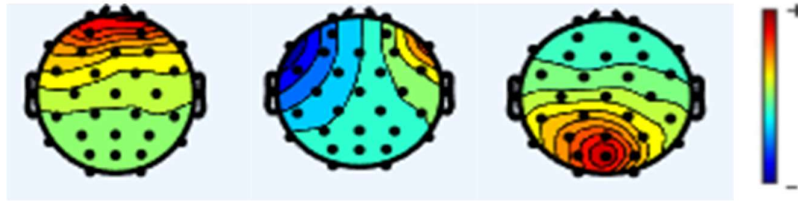


Fig.3.29: Mappe topologiche di tre componenti indipendenti

Si osserva che la componente corrispondente alla prima mappa ha una maggiore influenza nei canali frontali, ed estrae l'artefatto da blinking. Nel secondo caso si nota che la componente presenta un effetto dominante nei canali frontali e di segno opposto tra destra e sinistra; ciò è tipico di un artefatto dovuto a movimenti oculari laterali. La terza mappa caratterizzata da un effetto dominante nei canali posteriori è interpretabile non come una componente di artefatto, bensì come una componente che contiene il ritmo alpha (questo viene accertato anche attraverso l'analisi nel dominio del tempo e in frequenza della componente corrispondente, come indicato in seguito). Oltre all'utilizzo delle mappe topologiche, per l'individuazione degli artefatti, si esamina anche l'andamento nel tempo e lo spettro di potenza delle componenti indipendenti. L'andamento nel tempo di una componente di artefatto riflette i pattern tipici nel caso di componente di artefatto (ad esempio la forma d'onda tipica del blinking o la forma d'onda di movimenti oculari saccadici o una forma d'onda simile all'ECG, o ancora spike ad alta frequenza simili all'EMG). Lo spettro è fondamentale per studiare il contenuto spettrale tipico dell'artefatto, ad esempio i movimenti oculari sono caratterizzati da basse frequenze (da circa 0 a pochi Hz), l'attività elettrica muscolare comprende frequenze da 10 Hz a 500 Hz circa, l'attività elettrica cardiaca presenta uno spettro caratteristico, come quello mostrato nella seguente figura (Fig.3.30).

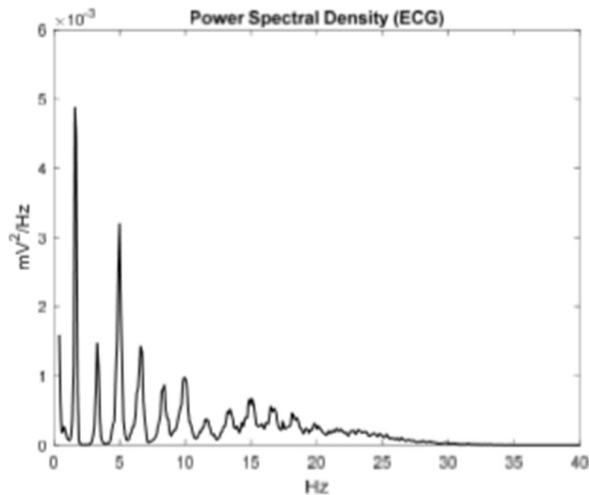


Fig.3.30: *Spettro del segnale ECG*

Questo controllo è stato operato in particolare sulle componenti che risultavano più dubbie (tipicamente per le quali l’algoritmo aveva fornito bassa probabilità di appartenenza alla classe assegnata). Le componenti classificate automaticamente come artefatto e che da un’analisi visiva non venivano ritenute tali, non venivano rimosse; viceversa le componenti classificate come brain e che da un’analisi visiva venivano ritenute di origine artefattuale venivano rimosse insieme a tutte le altre classificate come artefatto. Complessivamente il numero medio di componenti indipendenti rimosse per ciascun soggetto è risultato pari a 19.

A questo punto le componenti di artefatto vengono poste a zero e si costruisce una nuova matrice delle componenti  $S_{new}$  (di dimensione  $n \times m$ , con  $n$  segnali e  $m$  istanti di tempo), privo delle componenti di artefatto riconosciute. A partire da  $S_{new}$ , utilizzando la matrice di mixing  $A$ , si ricostruiscono i segnali EEG ripuliti dagli artefatti:  $X_{new} = A S_{new}$ . Questo procedimento viene illustrato nella sottostante figura (Fig.3.31).

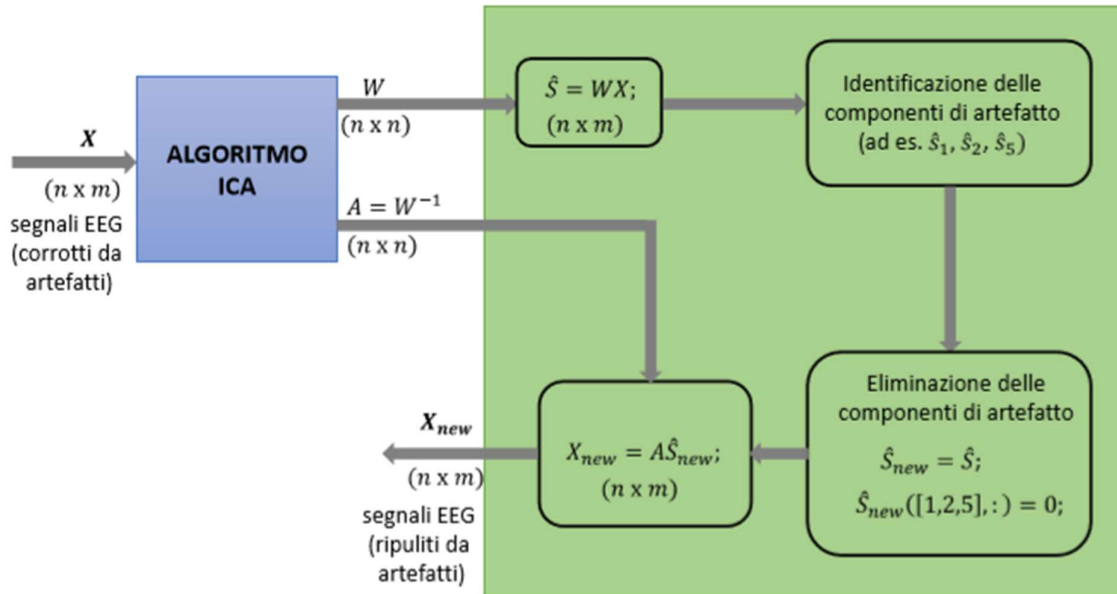


Fig.3.31: Processo per la rimozione degli artefatti basato sull'ICA

Per alcuni soggetti sono state rimosse delle componenti indipendenti in più rispetto a quelle individuate dall'algoritmo automatico, mentre per altri sono state mantenute delle componenti indipendenti che invece dai risultati della classificazione automatica sarebbero state rimosse. Nella medesima sezione, viene fatto il plot dei segnali EEG ripuliti dagli artefatti (Fig.3.32) insieme alle densità spettrali di potenza dopo l'ICA (Fig.3.33). Osservando la Fig. 3.33 e confrontandola con la 3.21 si notano alcune differenze, in particolare una forte riduzione dello spettro alle basse frequenze soprattutto nei canali più frontali. Questo è conseguenza della rimozione di artefatti di origine oculare che hanno in genere componenti spettrali a bassa frequenza.

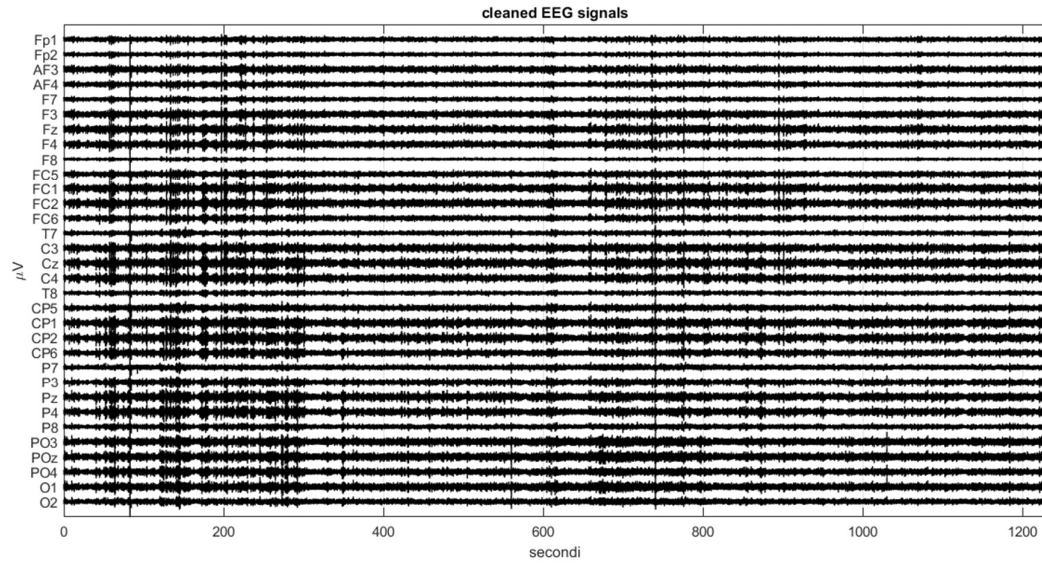


Fig.3.32: Andamento nel tempo dei segnali EEG dopo ICA

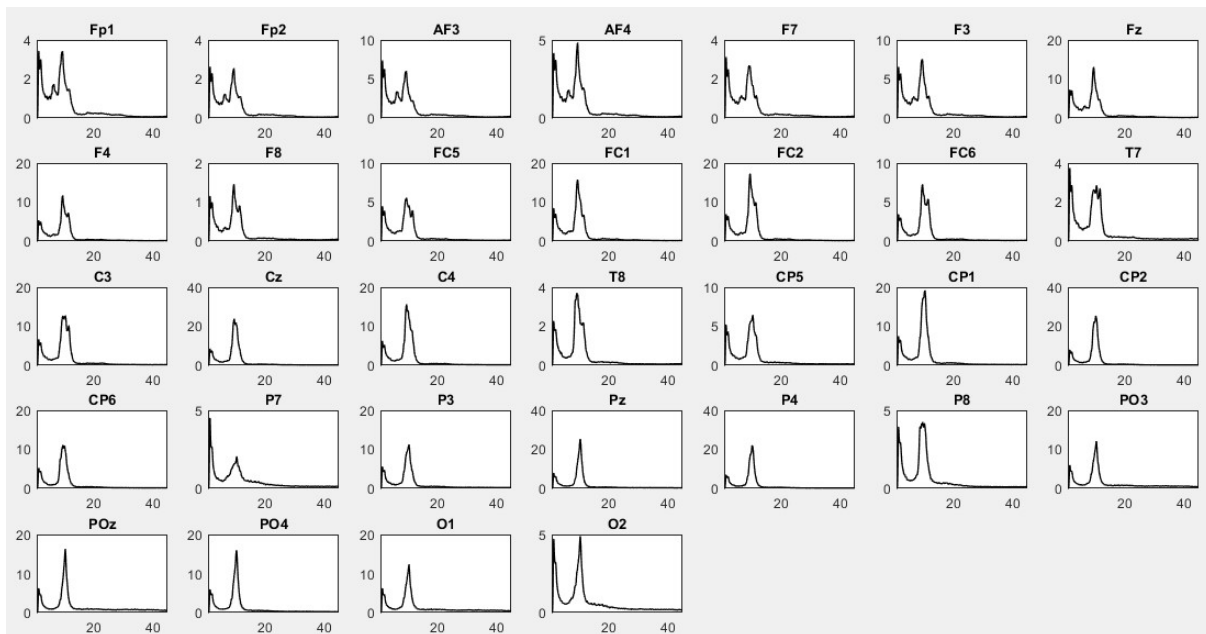


Fig.3.33: Densità spettrale di potenza dei segnali EEG ripuliti

Proseguendo con la sezione sette vengono valutati gli spettri dei segnali EEG ripuliti da artefatti nelle diverse fasi dell'esperimento. Questo serve per avere una prima idea dei risultati ottenuti sul singolo soggetto per quanto riguarda la potenza dei segnali EEG nelle bande alpha e theta nelle varie fasi. A tale scopo, il tracciato EEG privo di artefatti viene suddiviso in quattro segmenti temporali; se l'ordine con cui sono state svolte le prove è senza immagini e

con immagini, si avrà un primo segmento dal tempo  $t=0s$  a  $t=300s$  che rappresenta la fase di rest senza immagini, un secondo segmento dal tempo  $t=315s$  a  $t=615s$  che rappresenta la fase di math task senza immagini, il terzo segmento dal tempo  $t=615s$  a  $t=915s$  per la fase di rest con immagini, infine, il quarto segmento da  $t=930s$  a  $t=1230s$  per la fase di math task con immagini. Per ciascuno di questi segmenti viene calcolata la densità spettrale di potenza. In figura 3.34 viene mostrato in confronto tra la fase di rest (blu) e di task matematico (rosso) senza immagini, mentre in figura 3.35 lo stesso confronto è relativo alla prova con immagini.

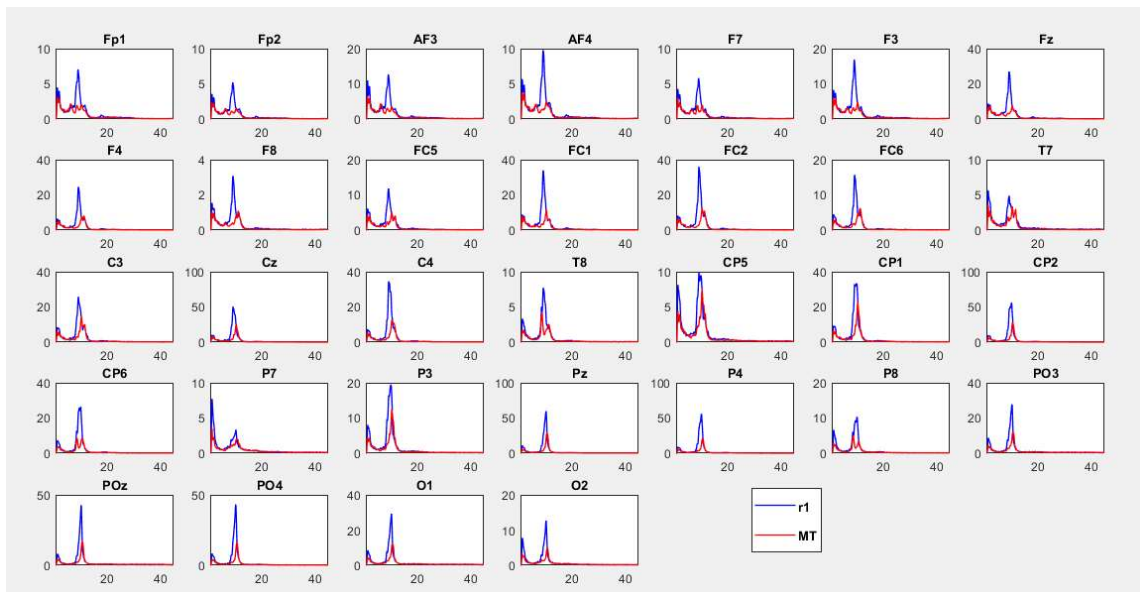


Fig.3.34: Spettri nella fase di rest (blu) e di math task (rosso) senza immagini

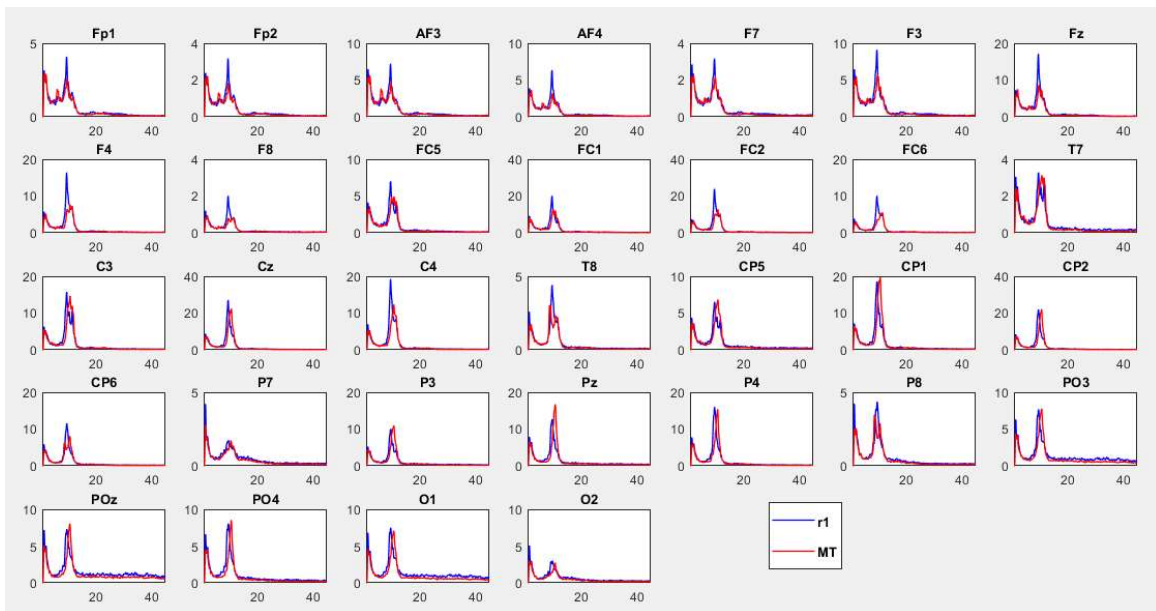


Fig.3.35: Spettri nella fase di rest (blu) e di math task (rosso) con immagini

Dalle figure precedenti si può osservare una riduzione del picco in banda alpha (8-12 Hz) passando dalla fase di rest (r1) alla fase di math task (MT), decremento molto più evidente nella prova senza immagini (Fig.3.34) rispetto alla prova con immagini (Fig.3.35). In particolare, nella prova con immagini in alcuni elettrodi il picco in banda alpha tende ad aumentare leggermente nella fase di task rispetto a quella di rest nella prova con immagini (ad es. C3, CP5, CP1, P3, Pz, etc.). Si osserva anche un piccolo picco in banda theta (4-8 Hz) in particolare nei canali più frontali (Fp1, Fp2, AF3, AF4) che tende ad aumentare nella fase di math task specialmente nella prova con immagini.

Le densità spettrali di potenza così calcolate sui singoli segnali EEG (privi di artefatto) nelle quattro fasi sono state poi mediate (in ogni fase separatamente) sulle seguenti regioni: frontale (F), centrale (C), parietale (P), parieto-occipitale (PO) e parietale + parieto-occipitale (P/PO) (Fig.3.36 per le due fasi senza immagini e Fig.3.37 per le due fasi con immagini). Questo consente di ottenere una rappresentazione più sintetica rispetto alla precedente (Fig.3.34 e 3.35) dei risultati sul singolo soggetto.

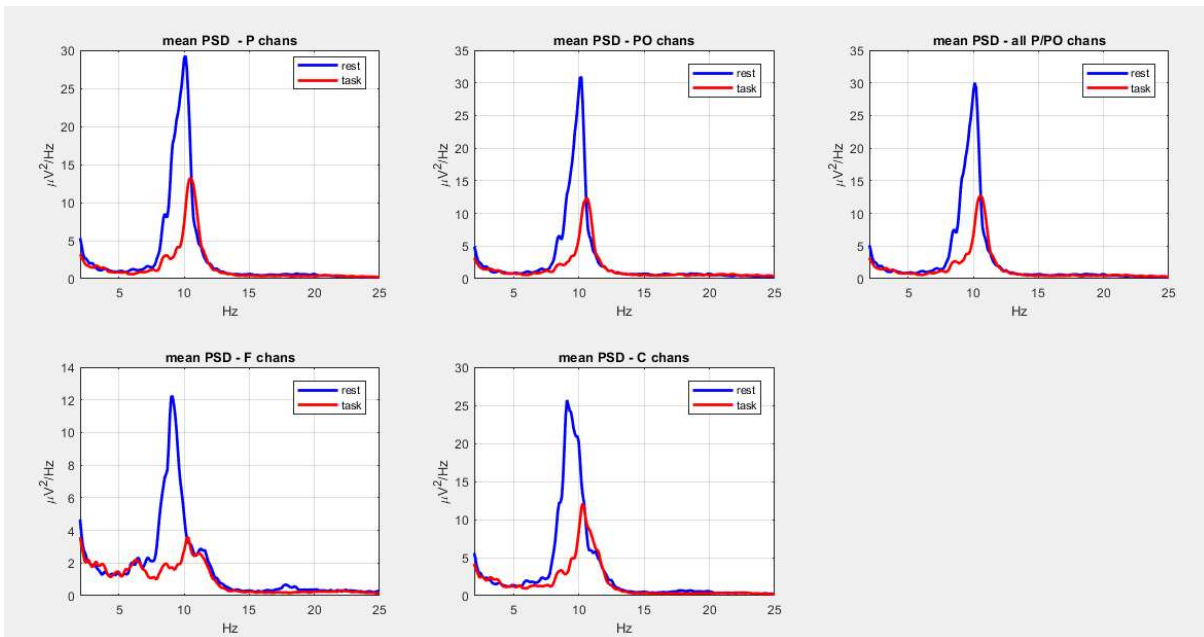


Fig.3.36: Densità spettrale di potenza mediata sulle regioni e per fasi senza immagini

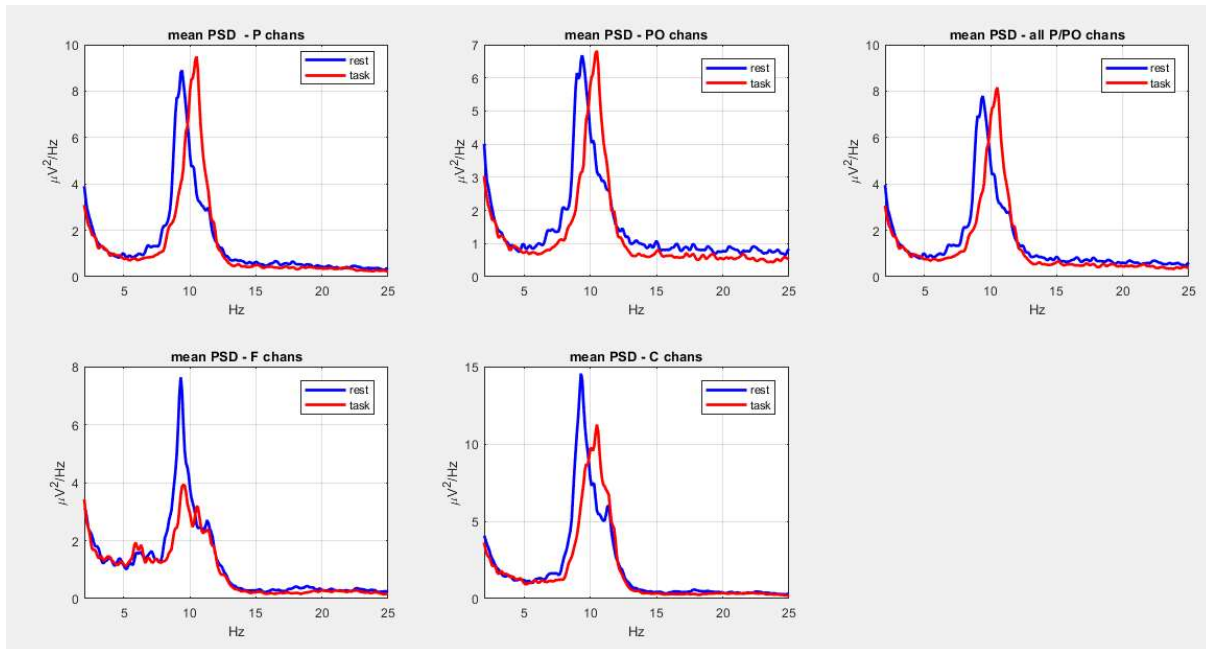


Fig.3.37: *Densità spettrale di potenza mediata sulle regioni e per fasi con immagini*

Come già anticipato per i singoli canali si nota che in tutte le regioni considerate il picco in banda alpha nella fase di riposo risulta essere notevolmente maggiore rispetto al caso di task matematico per la prova senza immagini (Fig.3.36). Al contrario nella prova con immagini, nei canali parietali e parieto-occipitali si osservano dei picchi in banda alpha lievemente superiori nella fase di task, mentre nelle regioni frontali e centrali il picco in banda alpha nella fase di rest è superiore rispetto alla fase di math task. Dal confronto tra le due precedenti figure (considerando i diversi intervalli di valori rappresentati sull'asse y) si osserva inoltre che nella fase di rilassamento il picco in banda alpha assume valori più elevati nella prova senza immagini, mentre differenze non emergono in modo evidente nella fase di calcolo matematico tra la prova senza immagini e con immagini.

L'ultima sezione dello script Matlab è riservata al calcolo delle potenze in banda theta e in banda alpha, per ciascun elettrodo. Le potenze sono definite come l'integrale della densità spettrale di potenza negli intervalli di frequenze corrispondenti, rispettivamente a 4-8 Hz (theta) e 8-12 Hz (alpha). Relativamente all'onda alpha per il calcolo della potenza si sono considerate anche le bande alpha1 (8-10 Hz) e alpha2 (10-12 Hz). Per risolvere gli integrali si è adoperato il metodo dei trapezi, implementato in Matlab con la funzione "trapz".

Questa procedura di elaborazione descritta viene ripetuta per tutti i soggetti. Come output di questa elaborazione, per ogni soggetto vengono salvati: a) i valori di potenza in banda theta e

in banda alpha per ogni elettrodo e per ognuna delle quattro fasi, che serviranno a calcolare la media delle potenze su tutti i partecipanti allo studio con un ulteriore script Matlab (oggetto del capito 4 in cui vengono illustrati i risultati); b) i segnali EEG di ciascun soggetto ripuliti da artefatti e divisi nelle varie fasi. Questi segnali, come si vedrà nella sezione successiva, sono stati utilizzati per la ricostruzione delle sorgenti corticali nelle quattro fasi dell'esperimento.

### **3.4.2 Seconda fase di elaborazione: il software Brainstorm e la ricostruzione delle sorgenti corticali**

Sebbene la strumentazione per l'elettroencefalografia (EEG) stia diventando più comune negli ospedali e nei centri di ricerca di neuroscienze, la disponibilità e la standardizzazione di software per la ricerca rimangono ancora limitate rispetto alle altre modalità di imaging cerebrale funzionale. L'imaging delle sorgenti EEG pone una serie di sfide tecniche che, fino a poco tempo fa, hanno impedito la realizzazione e lo sviluppo di software accademici e la loro accettazione da parte degli utenti. Le principali problematiche sono relative alla natura multidimensionale dei dati, alla moltitudine di approcci usati per la modellazione dei tessuti e la geometria della testa e, alle ambiguità nella modellazione delle sorgenti. Un ulteriore ostacolo tecnico rilevante per gli sviluppatori di software accademici riguarda l'assenza di un formato standard per i dati EEG, questo comporta una limitata distribuzione e condivisione degli stessi. Il progetto Brainstorm è iniziato nel 2000 con la collaborazione dell'Università del Southern California a Los Angeles, dell'ospedale Salpêtrière di Parigi e del Los Alamos National Laboratory in New Mexico. Il progetto è stato inoltre sostenuto dal National Institutes of Health (NIH) negli Stati Uniti e dal Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) in Francia [44]. Lo scopo è quello di rendere disponibile, anche agli utenti non tecnici, una vasta gamma di tecniche di imaging e di visualizzazione di sorgenti EEG, ponendo particolare attenzione al far sì che gli utenti possano interagire con i propri dati in più fasi dall'analisi. Brainstorm è un software gratuito e open source (<https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Introduction>), scritto quasi interamente in codice Matlab e distribuito secondo i termini della General Public License (GPL). La sua interfaccia è scritta in Java e incorporata in scripts Matlab, grazie alla capacità di Matlab di funzionare con console Java. Tutte le numerose funzioni di Brainstorm sono accessibili tramite l'interfaccia GUI (Graphical User Interface) senza la necessità di interagire con l'ambiente Matlab, questo permette di utilizzare in modo efficiente il software anche da parte di utenti



non esperti nella programmazione in Matlab. Per gli utenti più avanzati, è invece possibile eseguire tutti i processi da script Matlab. Brainstorm presenta anche un sistema di aggiornamento automatico che verifica ad ogni avvio se il software deve essere aggiornato e se è necessario il download di una nuova versione. Tutta la documentazione necessaria per guidare gli utenti verso le funzionalità del software è organizzata principalmente in tutorial online; inoltre, gli utenti possono segnalare bug o porre domande mediante un forum VBulletin, accessibile dal sito web principale.

L'interfaccia GUI di Brainstorm si presenta come un'ambiente strutturato intorno ad un'unica interfaccia in cui sono implementate specifiche funzioni (Fig.3.38).

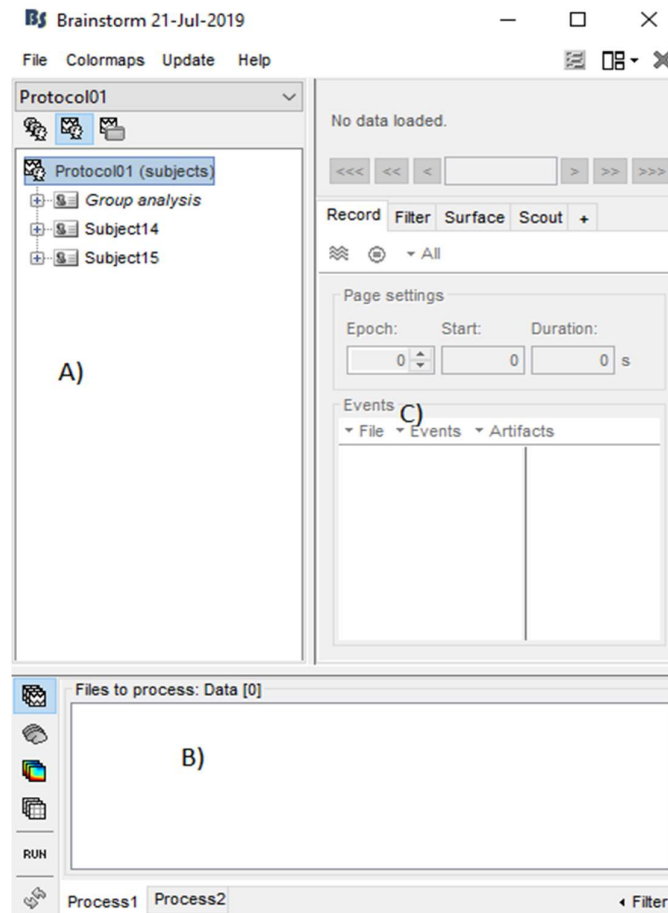


Fig.3.38: *Interfaccia Brainstorm*

Come si nota dalla precedente figura, l'interfaccia Brainstorm comprende: A) un database che fornisce accesso diretto a tutti i dati, B) una sezione che dispone di una serie di strumenti per consentire le operazioni di filtraggio, analisi in frequenza e test statistici su tutti i file presenti nel database e C) una sezione per le proprietà del display. I file dei dati vengono salvati nel

formato Matlab .mat e sono organizzati in database strutturati su tre livelli di classificazione: protocolli, soggetti e condizioni sperimentali. I dati sono direttamente accessibili dal database explore indipendentemente dall'organizzazione dei file sull' hard drive. Ciò garantisce l'accesso immediato a tutte le informazioni del protocollo e consente di mostrare display simultanei, di fare confronti tra registrazioni o sorgenti derivanti da più prove, condizioni o soggetti.

La seconda fase di elaborazione è stata svolta seguendo i seguenti passaggi:

#### 1) Creazione del protocollo in Brainstorm

È stato creato un unico protocollo selezionando “File” --> “New protocol”. Quando si crea un protocollo bisogna definire il nome del protocollo e le proprietà di default per i soggetti partecipanti allo studio: “Default anatomy” e “Default channel file”. In questa sezione, non avendo a disposizione le immagini di risonanza magnetica (MRI) dei vari soggetti, si è scelta l'opzione “Yes, use protocol's default anatomy” (questa anatomia di default già integrata in Brainstorm serve per generare il modello diretto nella soluzione del problema della stima delle sorgenti corticali), mentre per l'impostazione del channel file si seleziona “Yes, use one channel file per subject (one run per subject)” (infatti per ogni soggetto è stata fatta una acquisizione unica con gli elettrodi mantenuti nella stessa posizione)(Fig.3.39).

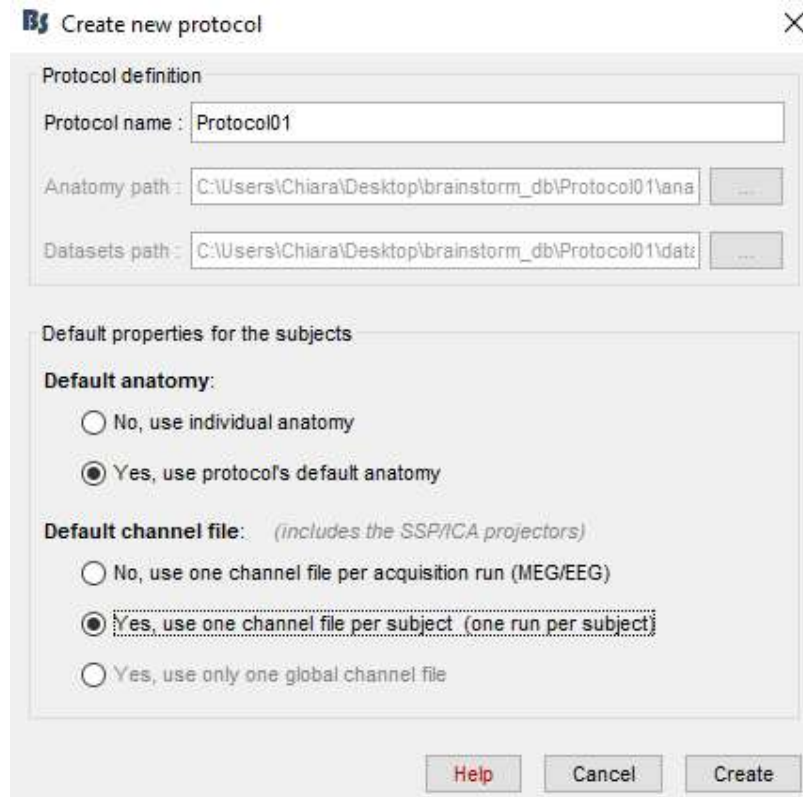


Fig.3.39: Creazione del protocollo

Una volta creato il protocollo, seguendo il percorso “File” --> “New subject” e lasciando le opzioni precedentemente scelte, è possibile aggiungere uno alla volta i 28 soggetti. L’informazione anatomica tipicamente è ottenuta dall’immagine MRI dell’intera testa e da almeno due superfici tassellate che rappresentano la corteccia cerebrale e lo scalpo. Nel caso in cui non siano disponibili le immagini MRI dei soggetti, come in questo lavoro, è possibile procedere sfruttando l’anatomia di default di Brainstorm che è derivata dal modello chiamato ICBM152 (set di immagini di risonanza magnetica mediate su scansioni ottenute su 152 soggetti, rappresenta una sorta di risonanza magnetica di una ‘testa media’). Il modello della testa che Brainstorm associa a questa anatomia di default include: a) lo spazio delle sorgenti, ovvero la corteccia cerebrale tassellata mediante 15002 vertici; b) la superficie del cranio interno (tassellato – di default- mediante 642 vertici); c) la superficie del cranio esterno (tassellato – di default – mediante 642 vertici); d) lo scalpo (tassellato – di default – mediante 1082 vertici). Relativamente al channel file, Brainstorm offre la possibilità di utilizzare degli standard per la posizione degli elettrodi: dal soggetto si clicca con il tasto destro su “Common files” e di seguito “Use default EEG cap” --> “ICBM 152” --> “BioSemi” --> “BioSemi 32

mod” (Fig.3.40). E’ stato scelto “BioSemi 32 mod” perché presenta gli stessi canali usati in fase di acquisizione dell’esperimento (Fig.3.41).

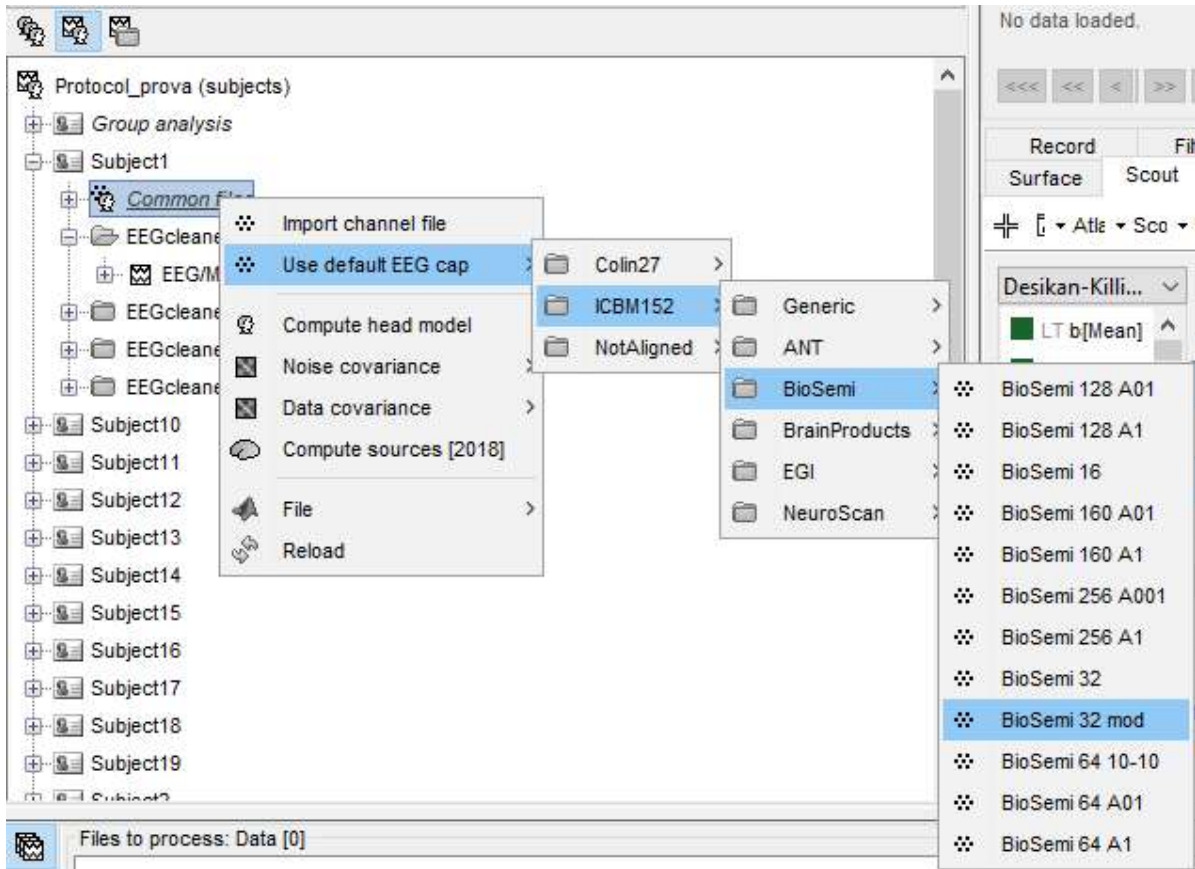


Fig.3.40: Passaggi per scegliere il channel file

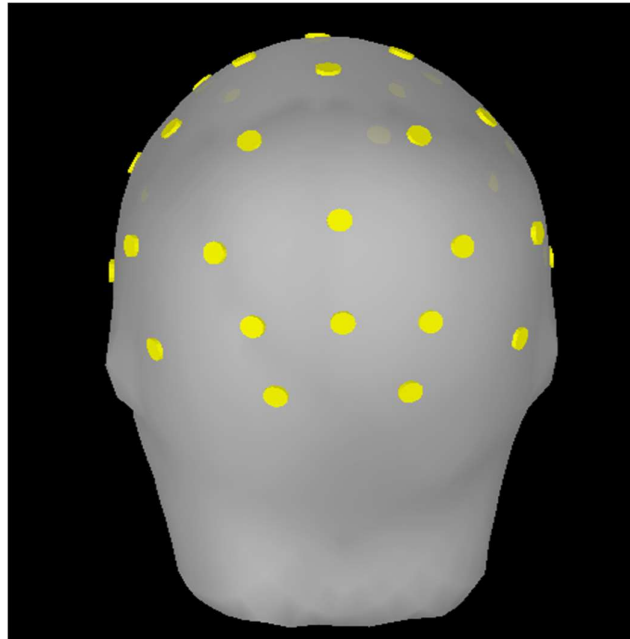


Fig.3.41: *Channel File BioSemi 32 mod*

## 2) Caricamento dei segnali EEG

Per ogni soggetto sono stati importati in Brainstorm, le quattro porzioni separate di tracciato EEG corrispondenti alle condizioni di math task con immagini, math task senza immagini, rest con immagini e rest senza immagini. Prima di importare queste porzioni di tracciato, i segnali EEG in ogni porzione sono stati riordinati in base all'ordine dei canali EEG presente nel file Biosemi 32 utilizzato da Brainstorm. Ad esempio, il file Biosemi 32 di Brainstorm prevede che il segnale in prima posizione corrisponda all'elettrodo Fp1, il segnale in seconda posizione corrisponda all'elettrodo AF3, il terzo all'elettrodo F7 e così via. Questo ordine di elettrodi non corrisponde a quello dei segnali analizzati nella prima fase di elaborazione; pertanto è stato necessario ordinare i segnali EEG in modo che corrispondessero all'ordine dei 32 elettrodi di Brainstorm. Quindi per ogni soggetto sono stati caricati in Brainstorm quattro file in formato .mat, ciascuno dei quali contiene la porzione del segnale EEG in una specifica condizione. Nella sezione "Functional data" si posiziona il cursore nel soggetto di interesse, si clicca con il tasto destro e si seleziona la voce "Import MEG/ EEG" impostando come tipo di file EEG: Matlab matrix (\*.mat). Viene aperta la schermata mostrata nella sottostante figura (Fig.3.42): nel nostro caso le matrici da importare hanno dimensione [Channel X Time], la frequenza di campionamento è di 128 Hz e l'ampiezza del segnale è in  $\mu\text{V}$ .

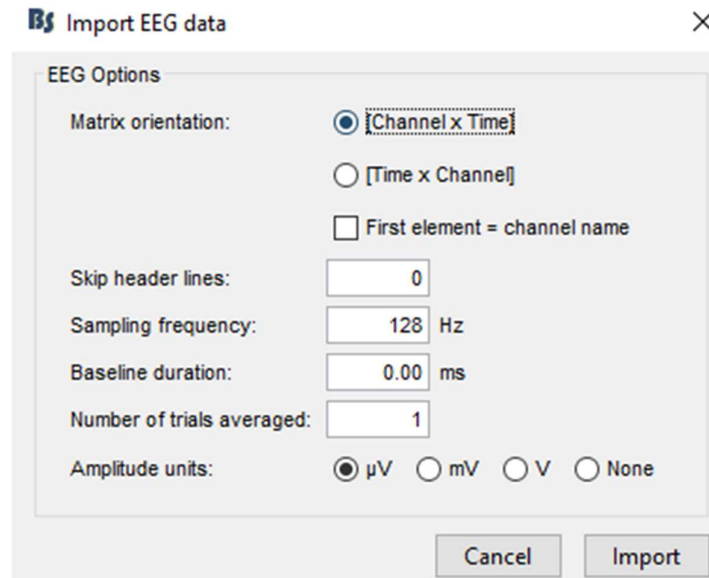


Fig.3.42: Schermata per importare i segnali EEG

### 3) Stima delle sorgenti

L'analisi delle sorgenti EEG in Brainstorm richiede tre categorie di input: l'anatomia del soggetto, le posizioni degli elettrodi e le acquisizioni EEG. Il problema diretto, relativo alla corrispondenza tra le correnti neurali e le misure ai sensori EEG, dipende dalla forma e dalla conduttività della testa e, può essere risolto attraverso diversi approcci (come ad esempio i modelli sferici, BEM o FEM). L'approccio BEM è stato aggiunto grazie al contributo del software OpenMEEG, sviluppato del French National Institute for Research in Computer Science and Control (INRIA) [44]. Per risolvere il problema diretto (cioè per calcolare la matrice  $G$  che compare nell'Eq. 13' del capitolo 2 è sufficiente cliccare con il tasto destro nel soggetto e selezionare "Compute head model" (Fig.3.43). Viene così creata la matrice che associa ad ogni dipolo unitario (diretto lungo ciascuna delle tre direzioni) posizionato in ciascun vertice della corteccia i valori di potenziale elettrico ai sensori (32 nel nostro caso) sullo scalpo. Il problema diretto è stato risolto per un unico soggetto e poi la matrice così ottenuta copiata per tutti gli altri. Si noti che nel nostro caso per risolvere il problema diretto è stata usata l'anatomia MRI di default (con le tre superfici e la corteccia cerebrale associate a tale anatomia). Nel caso si utilizzino immagini di risonanza magnetica ottenute dal singolo soggetto è necessario far precedere allo step 'Compute Head Model' un altro step che consente di avere un modello di testa realistico, associato alle immagini acquisite. Questo step consiste nel selezionare il singolo soggetto, quindi con il tasto destro del mouse selezionare

“Generate BEM surfaces”: in tal caso vengono creati tre files anatomici, che rappresentano la modellazione BEM della superficie della testa, del cranio esterno e del cranio interno, utilizzando 1082 vertici, e la modellazione della corteccia usando 15002 vertici (Fig.3.44). Questo step non è stato comunque eseguito nel protocollo qui utilizzato (sono state usate le superfici e lo spazio delle sorgenti già associate da Brainstorm alla anatomia di default).

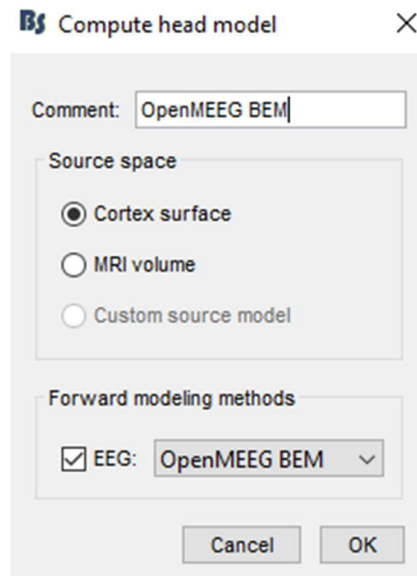


Fig.3.43: Schermata per la selezione del modello di testa

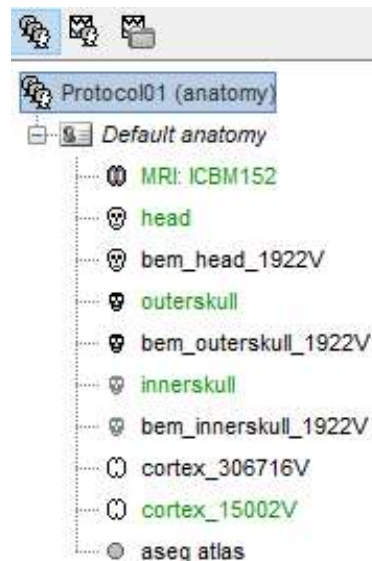


Fig.3.44: Default anatomy

Un ultimo passaggio fondamentale per la stima delle sorgenti consiste nel calcolare la matrice di covarianza del rumore attraverso il seguente percorso: si posiziona il cursore sul segnale in esame, cliccando con il tasto destro si seleziona: “Noise covariance” --> “No noise modeling (Identity matrix)”, quindi si utilizza la matrice identità come matrice di covarianza del rumore.

A questo punto è possibile passare alla stima delle sorgenti; dal segnale EEG con il tasto destro si sceglie l’opzione “Compute sources”, apparirà una schermata come quella illustrata nella seguente figura (Fig.3.45).

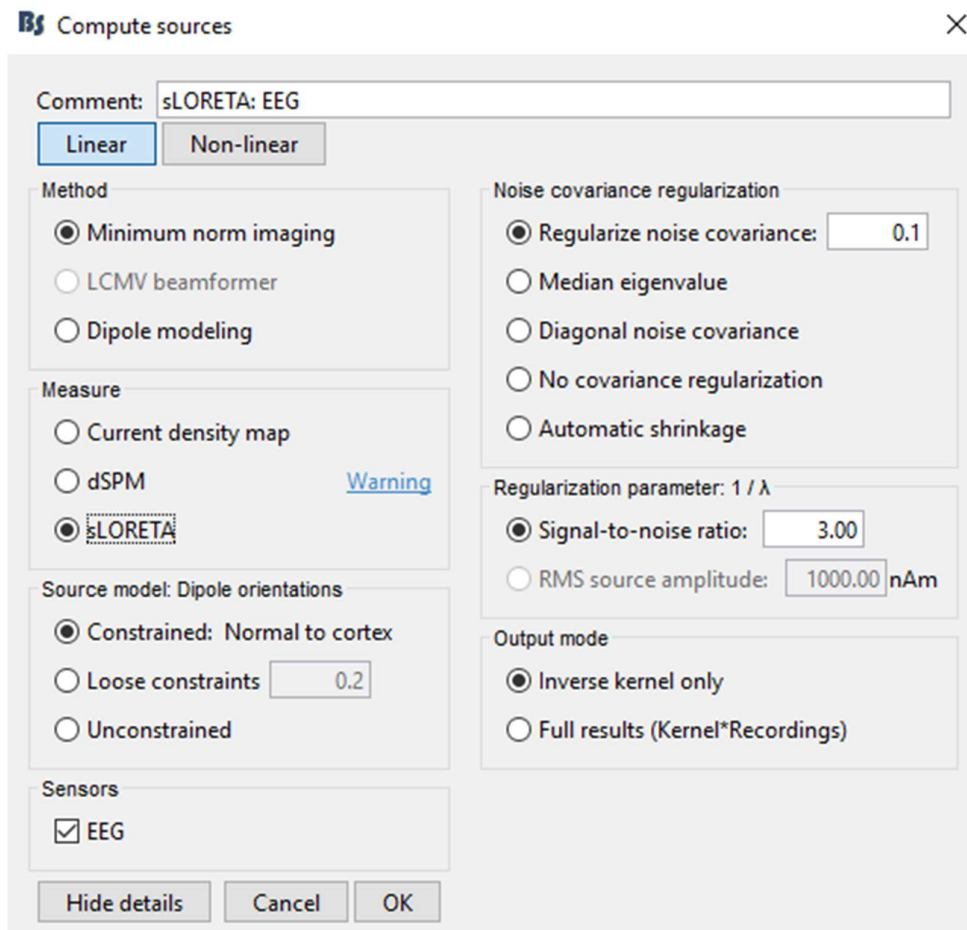


Fig.3.45: Schermata per la stima delle sorgenti

Come metodo è stato scelto Minimum norm imaging, mentre come Measure è stato preso sLORETA, tutte le altre opzioni sono lasciate con i valori di default. In particolare, si noti che viene selezionata l’opzione ‘Constrained: Normal to cortex’. Si sta quindi facendo l’assunzione di assumere che tutti i dipoli siano orientati perpendicolarmente alla superficie corticale. Pertanto verranno stimati, per ogni istante di tempo dei segnali EEG, 15002 valori



che corrispondono all'intensità dei 15002 dipoli posizionati nei 15002 vertici della corteccia, avendo assunto nota la direzione di tali dipoli (ortogonale alla corteccia in ciascun vertice).

Una volta calcolate le sorgenti corticali, esse appaiono nella struttura ad 'albero' di Brainstorm (sotto il soggetto corrispondente). Cliccando con il tasto destro sul file delle sorgenti stimate, è possibile visualizzare l'attivazione corticale selezionando "Cortical activations" --> "Display on cortex" (un esempio è mostrato in Fig.3.46).

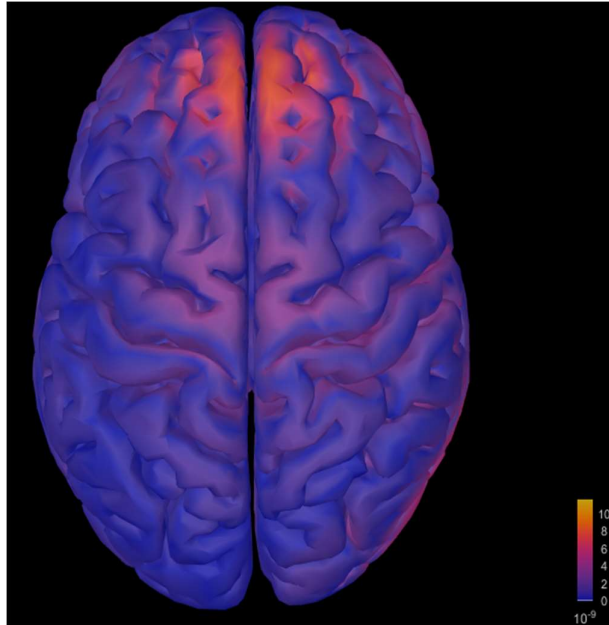


Fig.3.46: Attivazione corticale

#### 4) Calcolo della densità spettrale di potenza delle sorgenti

Per calcolare la densità spettrale di potenza delle sorgenti in Brainstorm è necessario trascinare i file del soggetto (in questo caso i file relative alle sorgenti stimate) nella sezione "Process 1", selezionare nella parte sinistra l'icona "Process sources" e di seguito "RUN" (Fig.3.47).



Fig.3.47: Sezione in cui trascinare i file per le elaborazioni

A questo punto si apre la “Pipeline editor” (Fig.3.48) e si prosegue con “Frequency” --> “Power spectrum density (Welch)”: si sta quindi considerando il metodo di Welch. Comparirà una schermata (Fig.3.49) in cui si seleziona “All file” e si lasciano tutti i valori di default eccetto che per la lunghezza della finestra fissata a 10 secondi.

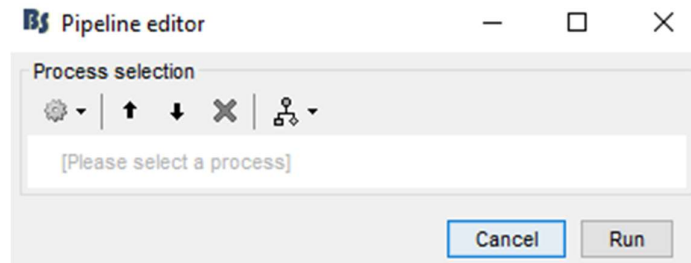


Fig.3.48: Schermata Pipeline editor

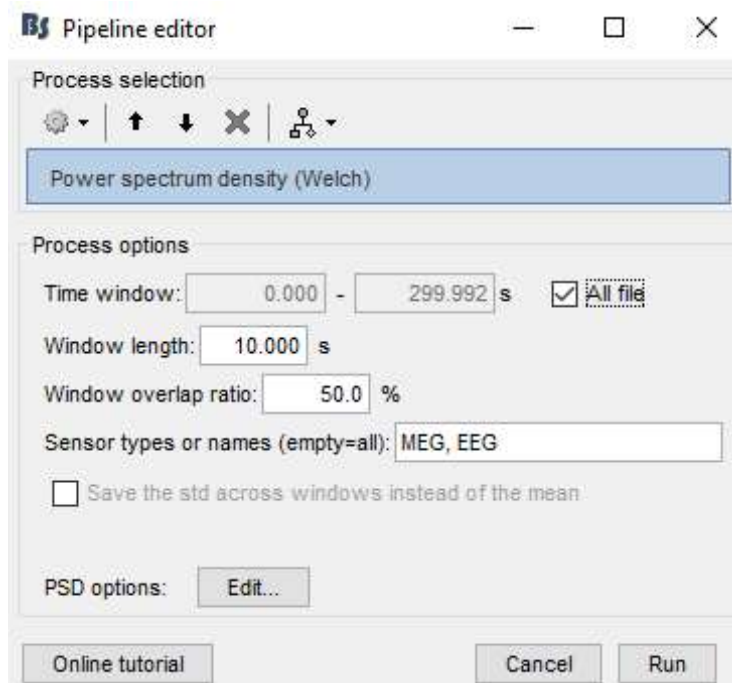


Fig.3.49: Calcolo della densità spettrale di potenza

Dalla precedente finestra selezionando l’opzione “Edit” si aprirà un ulteriore schermata (Fig.3.50) da cui è possibile selezionare le bande frequenziali di interesse, che in questo studio sono 4-8 Hz (theta), 8-10 Hz (alpha1), 10-12 Hz (alpha2) e 8-12 Hz (alpha).

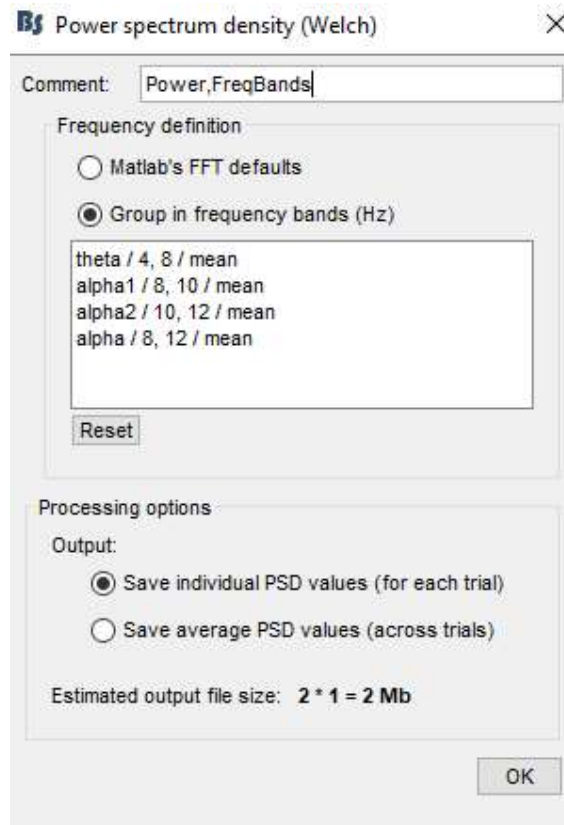


Fig.3.50: Selezione delle bande di frequenza di interesse

È inoltre possibile visualizzare la potenza delle sorgenti corticali cliccando con il tasto destro nel file di interesse e selezionando la voce “Display on cortex” (Fig.3.51).

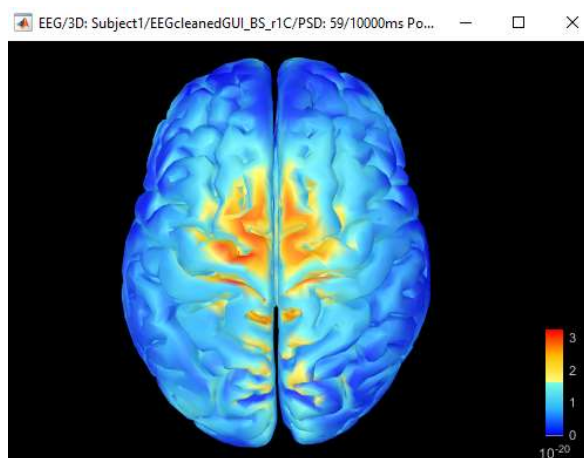


Fig.3.51: Potenza delle sorgenti in banda theta nella condizione di rest con immagini

Cliccando con il tasto destro del mouse nella figura è possibile visualizzare diverse viste della corteccia, come ad esempio la vista frontale selezionando “Views” --> “Front” (Fig.3.52).

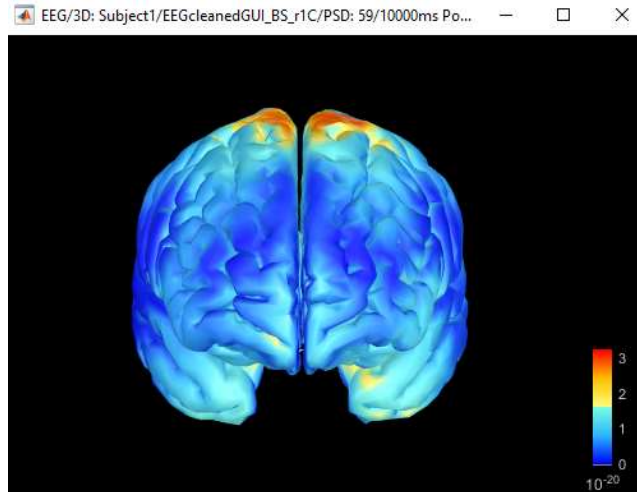


Fig.3.52: *Potenza delle sorgenti in banda theta con vista frontale*

L'utente ha la possibilità di modificare le proprietà di visualizzazione (Fig.3.53):

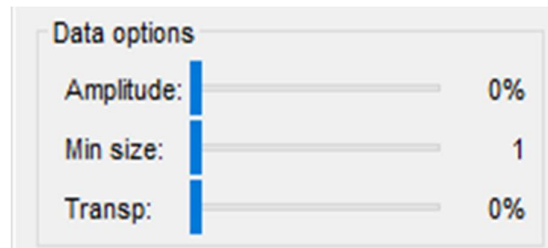


Fig.3.53: *Sezione per scegliere le proprietà di visualizzazione*

- “Amplitude”: la soglia di ampiezza che permette di rappresentare solo i valori superiori ad un certo valore percentuale di soglia.
- “Min size”: permette di regolare la dimensione minima di un set di vertici visualizzati su una determinata superficie.
- “Transp”: consente di cambiare la trasparenza.

Inoltre, cliccando con il tasto destro nella figura è possibile scegliere la colormap che si desidera adottare.

#### 5) Media delle potenze delle sorgenti sui soggetti per condizione

A questo punto per ogni soggetto sono stati svolti i passaggi 2), 3) e 4) e, sono state create quattro cartelle, ciascuna delle quali contiene i segnali EEG, la stima delle sorgenti e le potenze relative a ciascuna delle quattro condizioni (math task con immagini, math task senza immagini, rest con immagini e rest senza immagini). Per fare la media su tutti i soggetti delle potenze delle sorgenti, la procedura da eseguire consiste nel selezionare la cartella relativa ad

una certa condizione per tutti i soggetti, si avranno quindi 28 cartelle (una per ogni soggetto, che ad esempio contengono i file che si riferiscono a math task con immagini), si trascinano le 28 cartelle in “Process 1”, si seleziona sulla sinistra “Process time-freq” e di seguito “RUN”. A seguire: “File” --> “Average” --> “Average files”, si aprirà la schermata sotto illustrata (Fig.3.54) in cui si scelgono le seguenti opzioni: “Group files”: “by folder (grand average)”, “Function”: “Arithmetic average”.

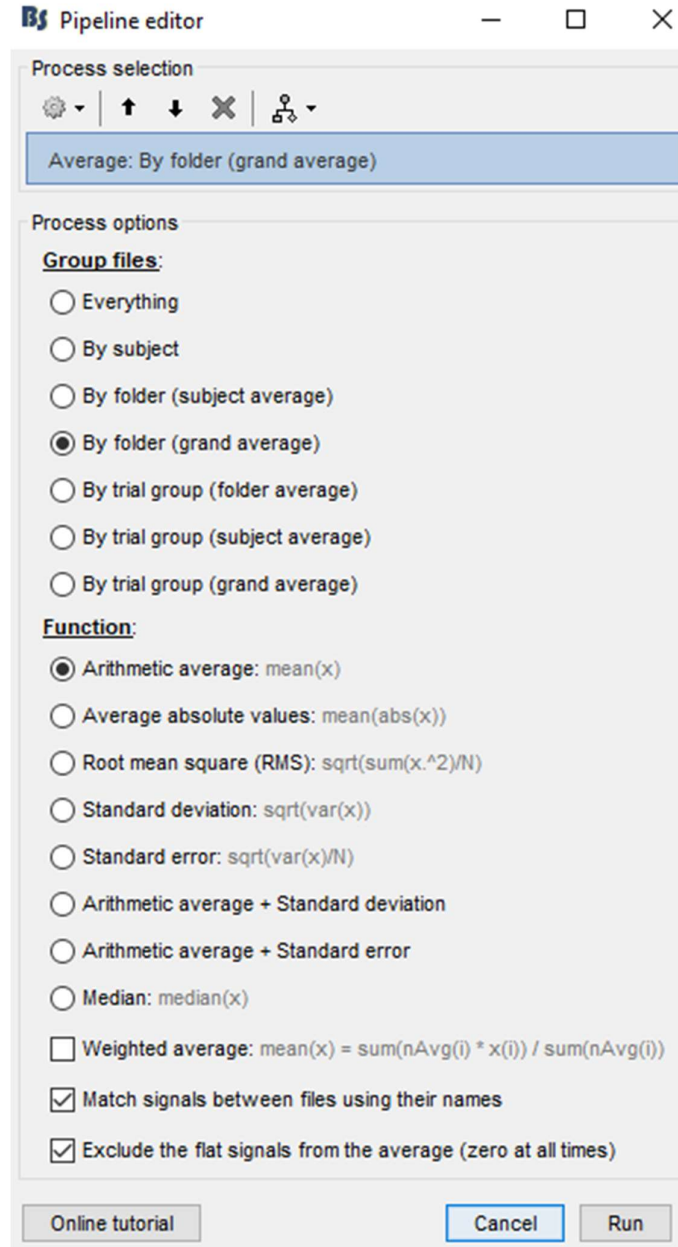
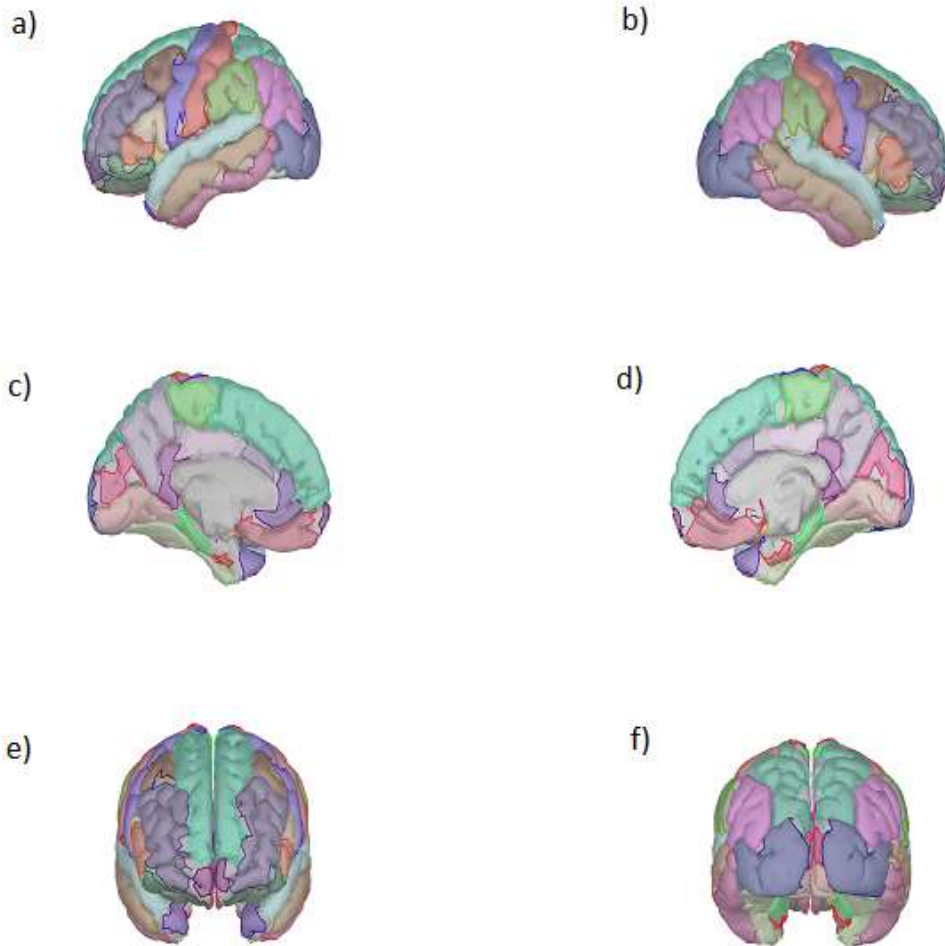


Fig.3.54: Schermata per le opzioni sulle operazioni di media

## 6) Suddivisione della corteccia cerebrale in regioni

Con lo scopo di indagare quali siano le regioni cerebrali maggiormente coinvolte durante l'esperimento, si sono usate gli scouts, ovvero delle regioni della corteccia in cui studiare il comportamento delle sorgenti in termini di potenza nelle varie bande considerate. Nel software Brainstorm sono incluse diverse segmentazioni predefinite dell'anatomia di default in specifiche regioni basate su atlanti anatomici. In questo lavoro si sono considerate le 68 aree della corteccia secondo l'anatomia Desikan-Killiany (Fig.3.55).



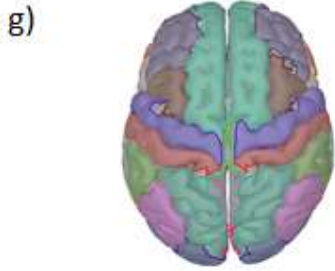


Fig.3.55: Regioni di Desikan-Killiany con sette diverse viste: a) vista esterna sinistra, b) vista esterna destra, c) vista interna sinistra, d) vista interna destra, e) vista frontale, f) vista posteriore e g) vista dall'alto.

Nella seguente tabella si riportano i nomi delle 68 regioni di Desikan-Killiany, la posizione sulla corteccia e il numero di vertici di ciascuna regione.

Regioni	Posizione	Vertici
'bankssts L'	'LT'	76
'bankssts R'	'RT'	70
'caudalanteriorcingulate L'	'LL'	48
'caudalanteriorcingulate R'	'RL'	68
'caudalmiddlefrontal L'	'LF'	224
'caudalmiddlefrontal R'	'RF'	186
'cuneus L'	'LO'	93
'cuneus R'	'RO'	99
'entorhinal L'	'LT'	30
'entorhinal R'	'RT'	32
'frontalpole L'	'LPF'	22
'frontalpole R'	'RPF'	30
'fusiform L'	'LT'	268
'fusiform R'	'RT'	255
'inferiorparietal L'	'LP'	351
'inferiorparietal R'	'RP'	421
'inferiortemporal L'	'LT'	307
'inferiortemporal R'	'RT'	316
'insula L'	'LT'	174
'insula R'	'RT'	196
'isthmuscingulate L'	'LL'	81
'isthmuscingulate R'	'RL'	91
'lateraloccipital L'	'LO'	371
'lateraloccipital R'	'RO'	367
'lateralorbitofrontal L'	'LPF'	221
'lateralorbitofrontal R'	'RPF'	206
'lingual L'	'LO'	246
'lingual R'	'RO'	227
'medialorbitofrontal L'	'LPF'	155
'medialorbitofrontal R'	'RPF'	170

'middletemporal L'	'LT'	277
'middletemporal R'	'RT'	324
'paracentral L'	'LC'	110
'paracentral R'	'RC'	128
'parahippocampal L'	'LT'	68
'parahippocampal R'	'RT'	66
'parsopercularis L'	'LF'	139
'parsopercularis R'	'RF'	118
'parsorbitalis L'	'LPF'	72
'parsorbitalis R'	'RPF'	68
'parstriangularis L'	'LF'	101
'parstriangularis R'	'RF'	148
'pericalcarine L'	'LO'	109
'pericalcarine R'	'RO'	110
'postcentral L'	'LC'	333
'postcentral R'	'RC'	307
'posteriorcingulate L'	'LL'	85
'posteriorcingulate R'	'RL'	93
'precentral L'	'LC'	339
'precentral R'	'RC'	353
'precuneus L'	'LP'	314
'precuneus R'	'RP'	325
'rostralanteriorcingulate L'	'LL'	78
'rostralanteriorcingulate R'	'RL'	56
'rostralmiddlefrontal L'	'LF'	543
'rostralmiddlefrontal R'	'RF'	551
'superiorfrontal L'	'LF'	671
'superiorfrontal R'	'RF'	603
'superiorparietal L'	'LP'	484
'superiorparietal R'	'RP'	464
'superiortemporal L'	'LT'	290
'superiortemporal R'	'RT'	257
'supramarginal L'	'LP'	305
'supramarginal R'	'RP'	302
'temporalpole L'	'LT'	38
'temporalpole R'	'RT'	38
'transversetemporal L'	'LT'	34
'transversetemporal R'	'RT'	23

È interessante notare che il numero totale di vertici delle 68 regioni non è pari a 15002, che sono i vertici con cui viene modellata la corteccia cerebrale ma, sommando tutti i termini della terza colonna della precedente tabella si ottengono 14152 vertici. Quindi 877 vertici non sono inclusi nelle regioni di Desikan-Killiany e vengono mostrati con degli asterischi rossi nella sottostante figura (Fig.3.56).



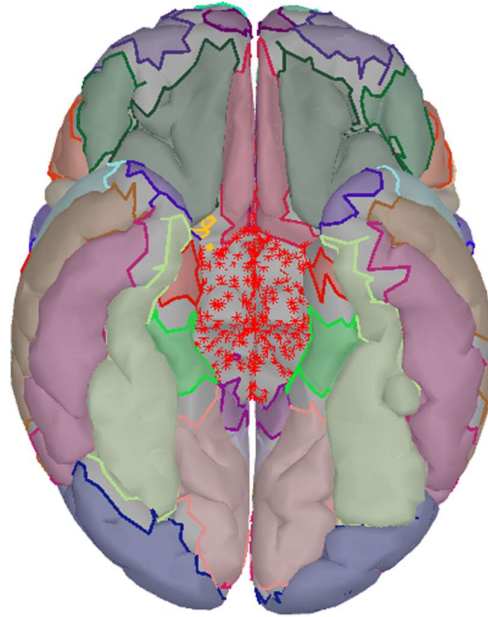


Fig.3.56: Vertici non appartenenti alle 68 regioni di Desikan-Killiany con vista dal basso della corteccia cerebrale

Ponendo l'attenzione nella parte destra della schermata di Brainstorm è possibile estrarre gli scouts (cioè l'associazione tra ogni vertice e la regione a cui il vertice appartiene) in Matlab semplicemente cliccando sull'icona che rappresenta il salvataggio dei dati (Fig.3.57).

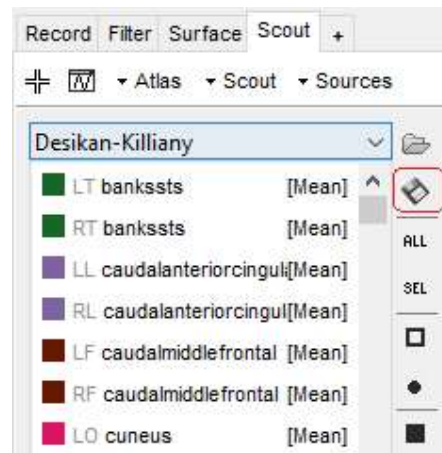


Fig.3.57: Nel riquadro rosso è evidenziata l'icona che consente di estrarre gli scouts.

Questa corrispondenza è stata usata successivamente in Matlab per indagare il comportamento delle varie regioni corticali nelle quattro condizioni attraverso i soggetti acquisiti.

Terminate le elaborazioni in Brainstorm si esportano i file di interesse, quali le potenze delle sorgenti, per effettuare analisi in ambiente Matlab (discusse nel capitolo 4 dei risultati). Per esportare un generico file in Matlab da Brainstorm è sufficiente cliccare con il tasto destro nel file in esame e seguire le voci “File” --> “Export to file”.

### 3.5 Analisi statistiche

L’ultima parte di questo lavoro di tesi riguarda l’analisi statistica dei dati, sia a livello di scalpo che di corteccia cerebrale, utilizzando il metodo del permutation test. Il permutation test è un test di tipo non parametrico. Gli approcci di tipo non parametrico sono stati proposti all’inizio del XX secolo da Holmes et al. [45], ma solo recentemente sono diventati popolari grazie alla disponibilità di computer sufficientemente potenti per eseguire i numerosi calcoli coinvolti. Mentre i test parametrici necessitano di forti assunzioni sulle distribuzioni di probabilità, infatti, partono dal presupposto di lavorare con distribuzioni di probabilità gaussiane, i test non parametrici non richiedono alcuna ipotesi sulla distribuzione dei dati, quindi si basano sulla stima delle distribuzioni di probabilità [45]. L’approccio non parametrico può essere applicato quando le assunzioni degli approcci parametrici non sono verificate. Inoltre, secondo diversi autori, i test non parametrici, in alcune circostanze, hanno delle performance migliori rispetto ai metodi parametrici [45]. Inoltre, i test non-parametrici sono quelli più comunemente usati nei confronti a livello di sorgenti corticali.

Considerando due set di campioni A e B è possibile definire un’ipotesi nulla ( $H_0$ : “A == B”) e un’ipotesi alternativa (es.  $H_1$ : “A < B”). Definiamo la variabile t come:

$$t = \frac{m_d}{s_d/\sqrt{n}}$$

dove  $d = A - B$  (contiene i valori delle differenze tra i due campioni),  $m$  è lo stimatore di media di  $d$ ,  $s$  è la deviazione standard stimata di  $d$  e  $n$  è il numero di campioni. Il permutation test si basa sull’idea che se l’ipotesi nulla è vera, i due set di campioni A e B seguono la stessa distribuzione. Pertanto, i valori sono scambiabili tra i due set, cioè è possibile spostare un valore dall’insieme A all’insieme B e un valore da B ad A [46] (Fig.3.58).



Fig.3.58: Esempio di permutazione [46]

Prendendo tutte le possibili permutazioni tra gli insiemi A e B e calcolando il valore della variabile  $t$  per ciascuna di esse è possibile stimare la funzione densità di probabilità di  $t$  sotto l'assunzione che l'ipotesi nulla sia vera (Fig.3.59).

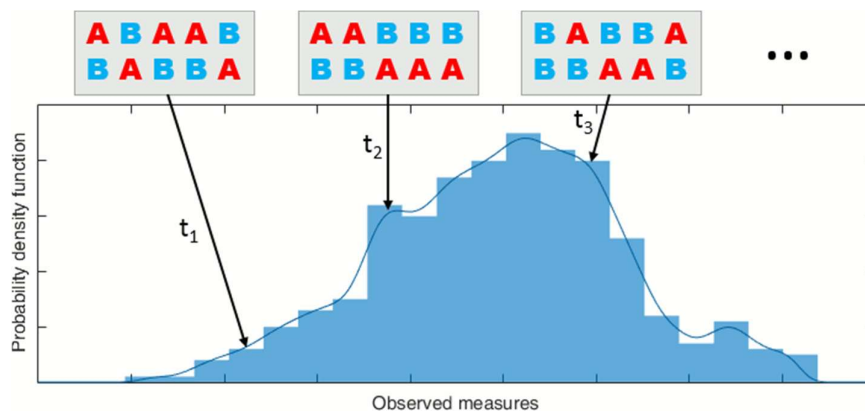


Fig.3.59: Stima della funzione densità di probabilità [46]

A questo punto viene calcolato un valore  $p$  definito come la percentuale di valori di  $t$  ottenuti almeno tanto estremi quanto quello osservato nei due campioni originali (questa percentuale coincide con l'area sottesa dalla coda della distribuzione (Fig3.60).

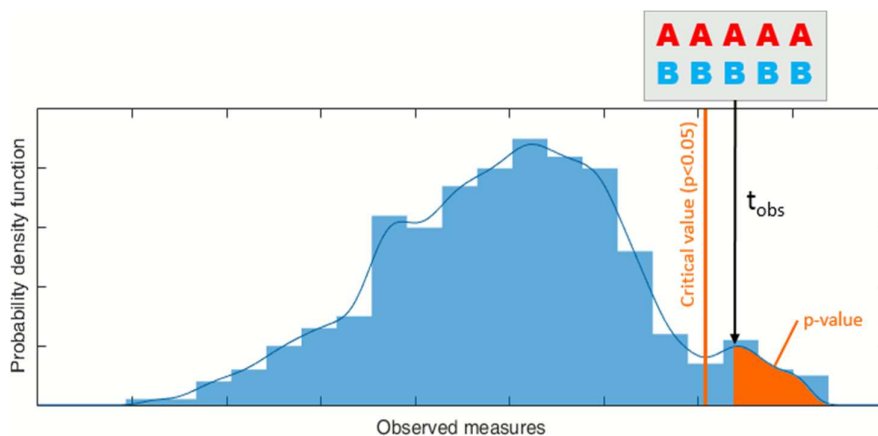


Fig.3.60: Calcolo del valore  $p$  nel caso in cui si consideri un'unica coda della distribuzione [46]

Il valore  $p$  è compreso tra 0 e 1 e rappresenta la probabilità di ottenere un risultato uguale o “più estremo” di quello osservato, supposta vera l’ipotesi nulla. Fissato un valore di soglia, tipicamente pari a 0.05, si ha che se il valore di  $p$  è maggiore a 0.05 (nel caso di test a una coda, o di 0.025 nel caso di test a due code) l’evidenza empirica non è sufficientemente contraria all’ipotesi nulla che quindi non può essere rifiutata. Viceversa, se il valore di  $p$  è minore o uguale a 0.05 (nel test a una coda o di 0.025 nel caso di test a due code) significa che l’evidenza empirica è fortemente contraria all’ipotesi nulla che quindi viene rifiutata e in tal caso si dice che i dati osservati sono statisticamente significativi [47]. Quindi se il valore  $p$  è inferiore o uguale al valore critico (pari a 0.05 o 0.025) si conclude che i dati nelle due condizioni sperimentali sono significativamente diversi [46]. I test di permutazione sono stati svolti mediante Brainstorm sia per confrontare le potenze dei segnali EEG cioè a livello di scalpo, che le potenze delle sorgenti ricostruite cioè a livello di corteccia (ovvero le permutazioni vengono eseguite a livello dei voxel), seguendo pochi semplici passaggi. A titolo di esempio, supponiamo di voler applicare il permutation test per confrontare la condizione di math task e rest senza immagini a livello di corteccia. Innanzitutto, per ogni soggetto si selezionano i file contenenti le potenze delle sorgenti nella condizione di math task senza immagini, quindi si trascinano i 28 file nella sezione “Process 2” e nella parte “Files A”. Lo stesso procedimento si ripete per la condizione di rest senza immagini, ma questa volta i file si portano nella sezione “Process 2” nella parte “Files B” (Fig.3.61).

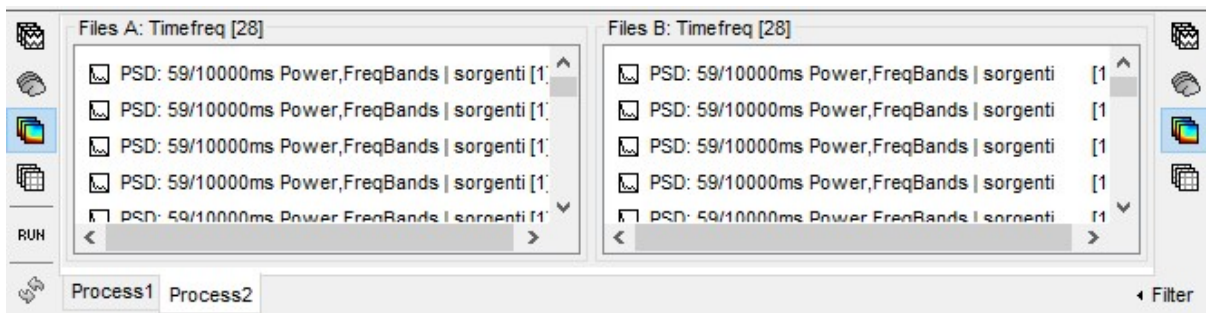


Fig.3.61: *Caricamento dai dati di interesse nella sezione “Process 2” per eseguire l’analisi statistica.*

Cliccando su “RUN” e di seguito “Test” --> “Permutation test: Paired” si aprirà una finestra come quella mostrata nella seguente figura (Fig.3.62) in cui si sono lasciati tutte le opzioni di default, incluso il numero di permutazioni (preso a 1000).

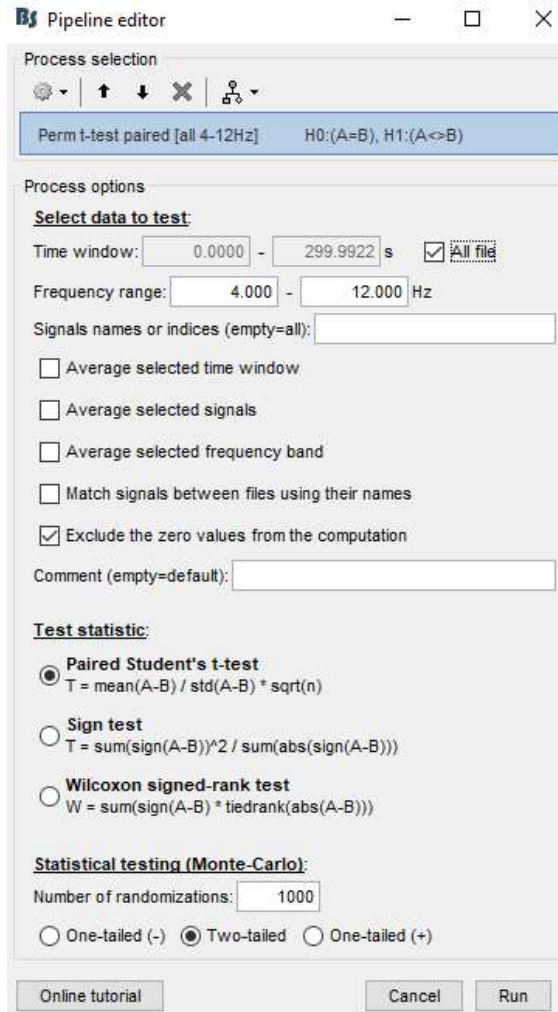


Fig.3.62: Finestra per il permutation test

I risultati dei test di permutazione sono stati esportati in Matlab dove è stato creato un programma per cercare i vertici delle 68 regioni della corteccia di Desikan-Killiany che avessero un valore p inferiore o uguale a 0.05 (nel caso di test a due code i valori di p sono già moltiplicati per 2) e quindi significativi.

È importante sottolineare che il problema nei confronti multipli è che il 5% dei voxel sono falsi positivi, in tale contesto si parla di errori di tipo I [46]. Per questo motivo al permutation test è stata applicata una correzione; in particolare sono state applicate due diverse tipologie di correzione, una correzione secondo la statistica t massima e una correzione basata sui cluster. La correzione basata sulla statistica massima a livello di corteccia cerebrale non ha portato a differenze significative al contrario della statistica basata sui cluster, tale approccio risulta meno restrittivo anche se perde l'informazione relativa alla locazione dei voxel. I test

di permutazione basati sui cluster, discussi da Maris e Oostenveld [48], sono composti da due parti principali. La prima parte riguarda la formazione dei cluster, mentre la seconda è relativa all'inferenza statistica e si chiede se cluster di dimensioni grandi tanto come quelli osservati si verifichino solo per caso. Dopo aver calcolato la statistica  $t$  per ogni voxel, viene definito a priori un valore di soglia "Cluster Alpha" (ad es. il valore di  $t$  corrispondente a  $p < 0.05$ ) e, i voxel adiacenti che presentano un valore  $t$  maggiore della soglia (o minore della soglia per un test a due code) vengono raggruppati insieme. Esistono diversi criteri per definire il concetto di vicinanza tra voxel, nel nostro caso si considera l'adiacenza secondo la connettività 8, ovvero i triangoli con lati e/o spigoli in comune. Infine, ogni cluster formato viene sintetizzato con un singolo numero pari alla somma dei valori di  $t$  appartenenti a quel cluster; tale valore prende il nome di "Cluster Size". Nel secondo step di inferenza statistica ci si chiede appunto se cluster di dimensioni grandi tanto quelli osservati si verifichino solo per caso; quindi si stima quanto sarebbero grandi i cluster ottenuti (quindi la loro size) se non ci fosse differenza tra le due condizioni A e B, ovvero se fosse vera l'ipotesi nulla. L'ipotesi nulla qui diventa che la struttura dei cluster identificati al primo passaggio siano scambiabili tra le due condizioni. Vengono quindi effettuate tutte le possibili permutazioni (a livello dei voxel), per ciascuna delle quali si individuano i cluster, si calcolano i "Cluster Size" e di questi si prende il valore massimo. In questo modo è possibile stimare la funzione densità di probabilità del valore massimo del "Cluster Size". Una volta ottenuta la distribuzione di probabilità del massimo "Cluster Size" sotto l'ipotesi nulla, il valore critico è quello che lascia nella coda il 5% di probabilità. I cluster osservati nei dati la cui 'Size' supera questo valore critico vengono considerati statisticamente significativi (cioè cluster di tali dimensioni sono più grandi del 95% di quelli che ci si saremmo aspettati per puro caso). Un aspetto importante è che la seconda fase di inferenza statistica "non vede" le coordinate dei voxel ma solo il "Cluster Size". Ciò significa che non esiste alcuna garanzia del tasso di falsi positivi su nessuno dei voxel inclusi nel cluster. Affermazioni statistiche relative alle differenze tra due condizioni non sono giustificabili a livello di voxel [48]. La correzione per confronti multipli basata sui Cluster è stata svolta grazie ad alcune funzioni del toolbox "FieldTrip" di Matlab richiamate in ambiente Brainstorm. Una volta caricati i dati in esame in "Process 2" e avere cliccato "RUN", si prosegue con "Test" e si sceglie "FieldTrip: ft\_sourcestatistics" nel caso in cui si considerino i dati sulla corteccia, mentre "FieldTrip: ft\_freqstatistics" per i dati sullo scalpo.

Si aprirà una schermata come quella mostrata nella sottostante figura (Fig.3.63) in cui è stato preso un numero di permutazioni pari a 1000, è stato selezionato “Paired t-test”, “Two-tailed”, “cluster” come tipo di correzione e per il “Cluster Alpha” è stato preso 0.05. Per effettuare la correzione massima, è sufficiente sostituire l’opzione “max” al posto di “cluster” come tipo di correzione.

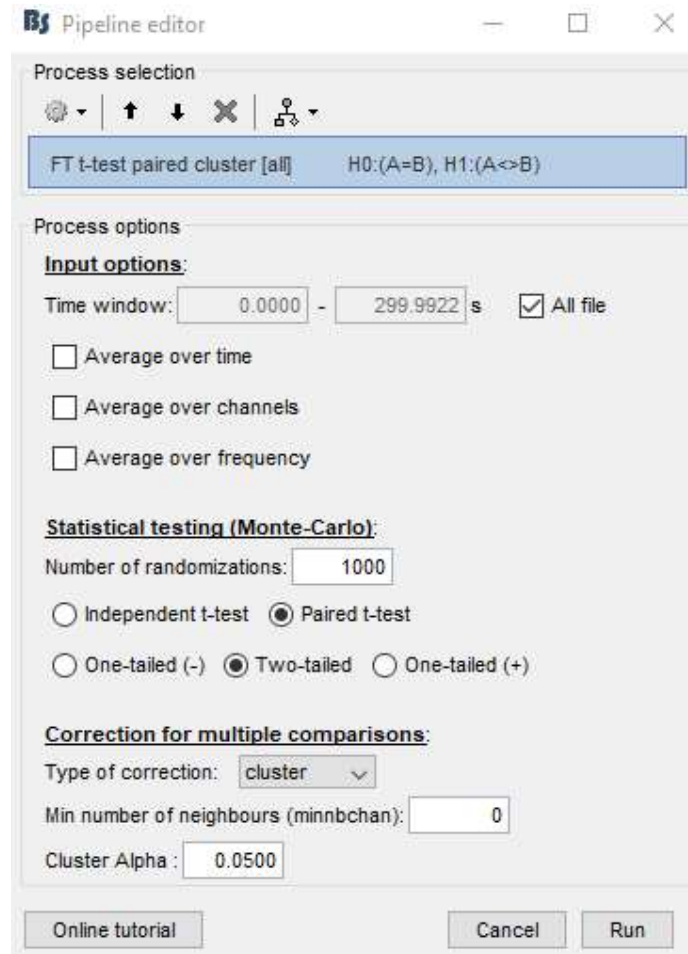


Fig.3.63: Schermata per eseguire il cluster permutation test





## 4 ANALISI DEI RISULTATI PER IL RITMO THETA

In questo capitolo vengono mostrati i risultati relativi al ritmo theta, ottenuti dalle analisi condotte sui segnali EEG dei 28 soggetti partecipanti all'esperimento. Verranno mostrate le potenze in banda theta dei segnali EEG sullo scalpo mediate su tutti i 28 soggetti e per condizione, le potenze in banda theta delle sorgenti corticali ricostruite mediate sui 28 soggetti e per condizione e le analisi statistiche condotte sia a livello di scalpo che di corteccia cerebrale. Dal momento che questo capitolo è dedicato esclusivamente al ritmo theta, d'ora in avanti col termine di potenza si indicherà sempre la potenza in tale banda. Lo scopo è quello di valutare le differenze di potenza tra le diverse condizioni sperimentali, in particolare, vengono valutati i seguenti casi:

- 1) Caso senza immagini: confronto tra la condizione di math task e di rest.
- 2) Caso con immagini: confronto tra la condizione di math task e di rest.
- 3) Caso di rest: confronto tra la condizione con immagini e senza immagini.
- 4) Caso di math task: confronto tra la condizione con immagini e senza immagini.

Per ciascun confronto sopra citato i risultati vengono rappresentati in un'unica figura organizzata come segue. Ogni figura è composta da 5 pannelli indicati con le lettere A, B, C, D e E. Il pannello A è relativo alle potenze dei segnali EEG sullo scalpo mediate sui 28 soggetti e per condizione. Tali potenze vengono rappresentate mediante mappe topografiche bidimensionali. In particolare, nel pannello A ci sono tre mappe: la prime due fanno riferimento alle due condizioni sperimentali considerate nel confronto (ad esempio, con riferimento al Caso 1 sopra citato, tali mappe saranno relative alle condizioni rest senza immagini e math task senza immagini); nella terza mappa viene mostrata la differenza tra le potenze nelle condizioni rappresentate nelle prime due mappe, proprio al fine di enfatizzare le variazioni tra le due condizioni sperimentali sotto esame. Il pannello B riguarda l'analisi statistica a livello di scalpo: viene riportata la mappa statistica relativa al permutation test con correzione basata sulla statistica  $t$  massima. Nel pannello C si mostrano le medie sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali (rappresentate mediante un'immagine della corteccia cerebrale). Vengono mostrate due diverse viste della corteccia cerebrale; la vista dall'alto è sempre presente e viene indicata con "top view", poi a seconda dei casi si ha "front view" per la vista frontale e "back view" per la vista posteriore. Inoltre, vengono indicati gli emisferi cerebrali destri e sinistri con le scritte "dx" e "sx" rispettivamente. I pannelli D e E

sono dedicati alle analisi statistiche a livello di corteccia cerebrale. In particolare, il pannello D è relativo al permutation test senza correzione (si veda paragrafo 3.5), vengono mostrate le regioni di Desikan-Killiany che presentano un numero di vertici statisticamente significativi maggiore o uguale al 50% del numero di vertici di ciascuna regione. La soglia del 50% è stata presa in modo arbitrario. I vertici significativi (ovvero con un valore di  $p \leq 0.05$ , senza correzione) sono rappresentati da degli asterischi rossi e le regioni coinvolte sono elencate nella tabella affianco la figura secondo il seguente ordine: le regioni pre-frontali (PF), frontali (F), centrali (C), temporali (T), parietali (P), occipitali (O) e laterali interne (L). Infine, nel pannello E vengono presentati i risultati del cluster permutation test (quindi che corregge per confronti multipli, si veda paragrafo 3.5); con riferimento a tale confronto, nella legenda di ogni figura vengono riportati per ogni cluster tre valori: il p-value, il cluster size (indicato con la lettera c) e il numero di voxel nel cluster (indicato con la lettera s). Per i pannelli D e E si sono utilizzate le stesse viste della corteccia usate nel pannello C.

In figura 4.1 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest senza immagini. Nel pannello A è possibile osservare un incremento della potenza in banda theta dei segnali EEG durante la fase di math task nella regione frontale. Tale risultato è in accordo con quanto riportano numerosi studi in letteratura [28] che hanno osservato un aumento dell'attività theta frontale durante un compito di calcolo a mente che richiede la cooperazione tra vari processi cognitivi di manipolazione mentale, aggiornamento e archiviazione transitoria delle informazioni. Il permutation test con correzione basata sulla statistica t massima, a livello di elettrodi, non produce differenze significative tra il math task e il rest senza immagini (pannello B). In termini di potenza, le considerazioni a livello di scalpo si riflettono a livello di corteccia cerebrale. Infatti, anche la potenza delle sorgenti risulta maggiore durante il math task frontalmente (pannello C). Relativamente alle analisi statistiche a livello di corteccia cerebrale, il permutation test senza correzione con la soglia del 50% dei vertici significativi per ogni regione di Desikan-Killiany evidenzia principalmente il coinvolgimento delle regioni pre-frontali e frontali (pannello D). Con il cluster permutation test, la significatività interessa solamente la parte frontale e prefrontale sinistra della corteccia cerebrale (pannello E).

## THETA Confronto Math Task vs Rest senza immagini

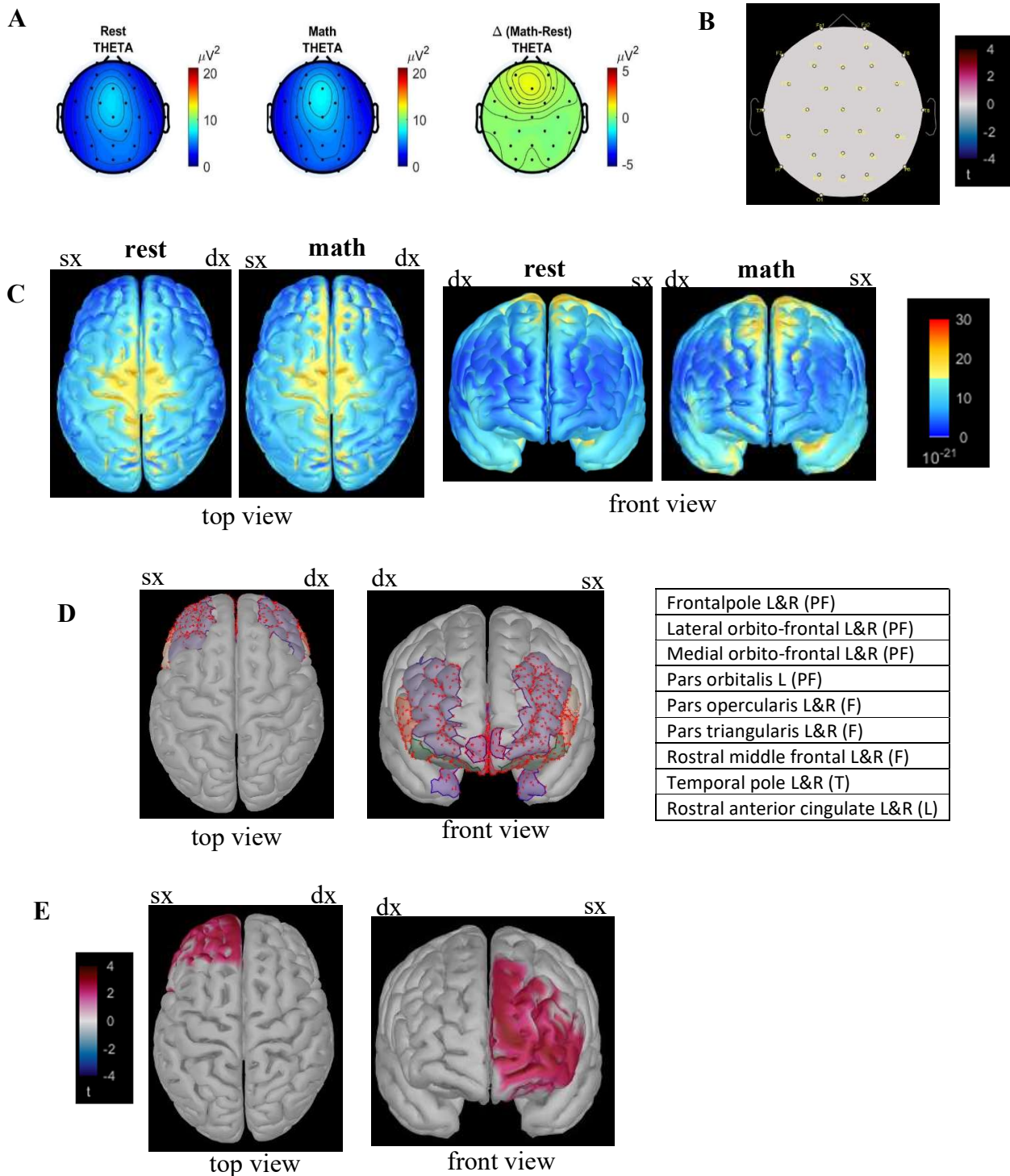


Fig.4.1: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce un unico cluster con  $p=0.02797$ ,  $c=3163$  e  $s=1230$ .

In figura 4.2 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest con immagini. Come in assenza di immagini, nel passaggio tra la fase di rest e math task con immagini si nota che la potenza in banda theta subisce un incremento nelle regioni frontali (pannello A). Tuttavia, con la presenza dei distrattori visivi l'aumento di potenza in banda theta nel math task rispetto al rest sembra essere più marcato rispetto a quando i distrattori visivi non sono presenti. Questo risultato potrebbe essere spiegato con un maggiore coinvolgimento di funzioni cognitive per cercare di eseguire correttamente il calcolo matematico, tra cui anche funzioni associate alla risoluzione del conflitto [28]. In accordo con questi risultati, il permutation test con correzione basata sulla statistica t massima produce tre elettrodi significativi, tutti posizionati nella regione frontale sinistra e mediale: AF3, F3 e Fz. Negli elettrodi precedentemente elencati si ha una maggiore potenza nel math task (pannello B). Anche per questo confronto, ciò che si osserva a livello di scalpo per le potenze mediate sui 28 soggetti si mantiene a livello di corteccia. Infatti, la potenza delle sorgenti subisce un incremento in regione frontale nel passaggio rest-math task (pannello C). Rispetto al confronto senza immagini, in questo caso le regioni di Desikan-Killiany che presentano un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% sono in numero maggiore: infatti, oltre ad includere più regioni pre-frontali e frontali, coinvolgono anche diverse regioni temporali e laterali interne (pannello D). Si noti in particolare il coinvolgimento anche della corteccia cingolata, una delle principali regioni deputate a riconoscimento e alla soluzione di situazioni di conflitto. Il cluster permutation test conferma differenze statisticamente significative principalmente nelle regioni frontali e prefrontali, in questo caso in entrambi gli emisferi (pannello E).

## THETA Confronto Math Task vs Rest con immagini

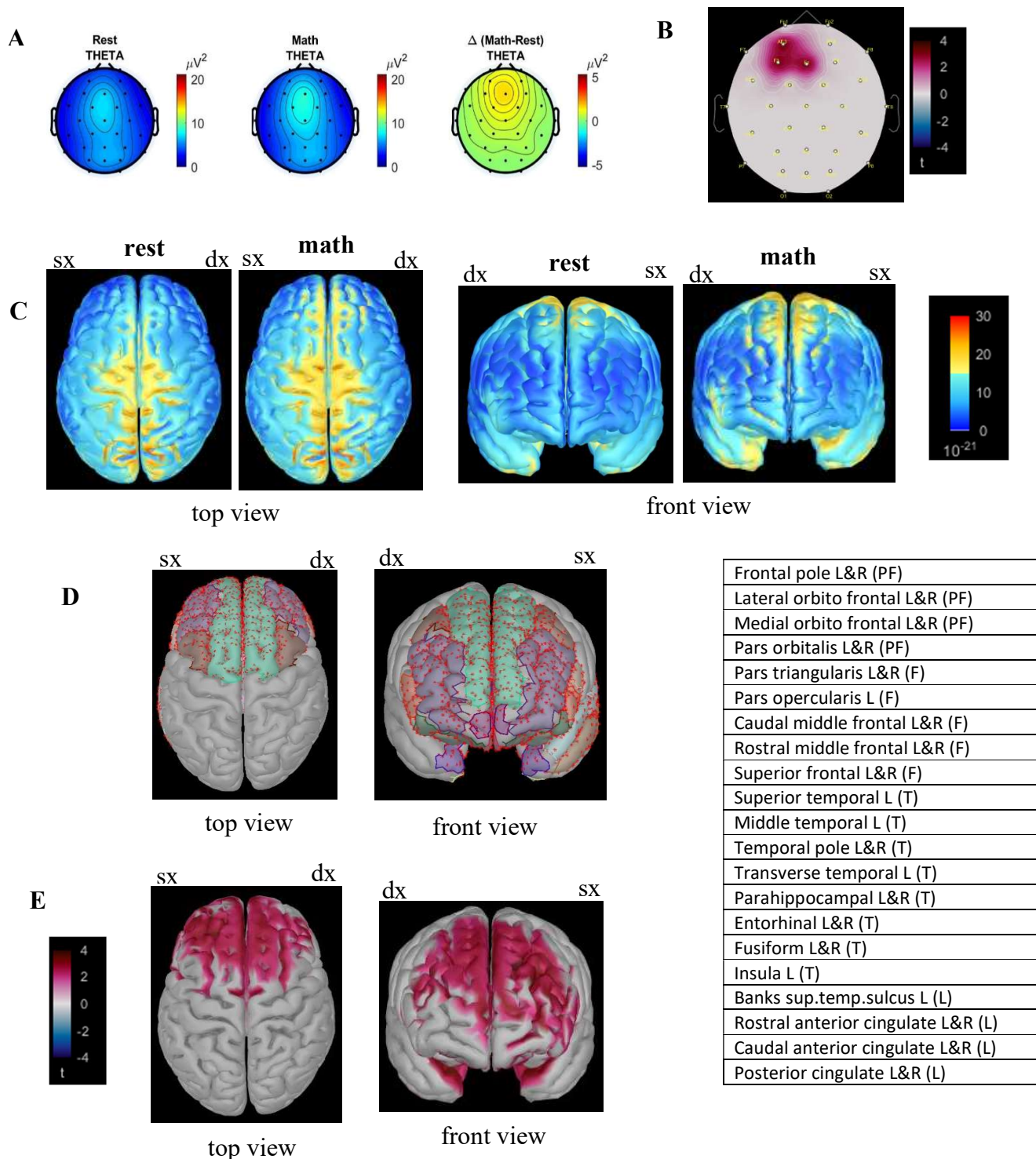


Fig.4.2: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% ; Pannello E: cluster permutation test: produce due cluster con  $p1=0.002$ ,  $c1=5638$ ,  $s1=2095$ ,  $p2=0.002$ ,  $c2=5124$ , e  $s2=191$ .

In figura 4.3 vengono mostrati i risultati per il confronto tra la condizione di rest con e senza immagini. Confrontando le fasi di rest con e senza immagini, dalle mappe topologiche si evidenzia che la potenza in banda theta dei segnali EEG risulta essere maggiore nella condizione di rest con immagini nelle regioni posteriori (pannello A). Dato il coinvolgimento del ritmo theta nel recupero della memoria episodica, questo risultato potrebbe essere spiegato dal fatto che le immagini che scorrono nello schermo del computer rievocano degli episodi o delle esperienze personali. Quindi, tale incremento dell'attività theta potrebbe essere associato ad un processing di informazioni visive; le regioni posteriori infatti sono principalmente dedicate all'elaborazione delle informazioni visive. In accordo con le mappe topologiche, dalle analisi statistiche emerge che gli elettrodi statisticamente significativi sono quelli posti nelle regioni occipitali, parietali e parieto-occipitali: O1, O2, Pz, PO3, PO4 e POz (pannello B). In questi elettrodi la potenza è maggiore nel caso di rest con immagini. La potenza delle sorgenti mostra lo stesso andamento osservato a livello di scalpo: ovvero nelle regioni posteriori si assiste ad un incremento di potenza durante il rest con la presenza di immagini (pannello C). I risultati del permutation test senza correzione con la soglia al 50% dei vertici significativi per ogni regione di Desikan-Killiany e del cluster permutation test risultano molto simili: le regioni coinvolte sono quelle parietali e occipitali (pannello D e E).



## THETA Confronto Rest con immagini vs Rest senza immagini

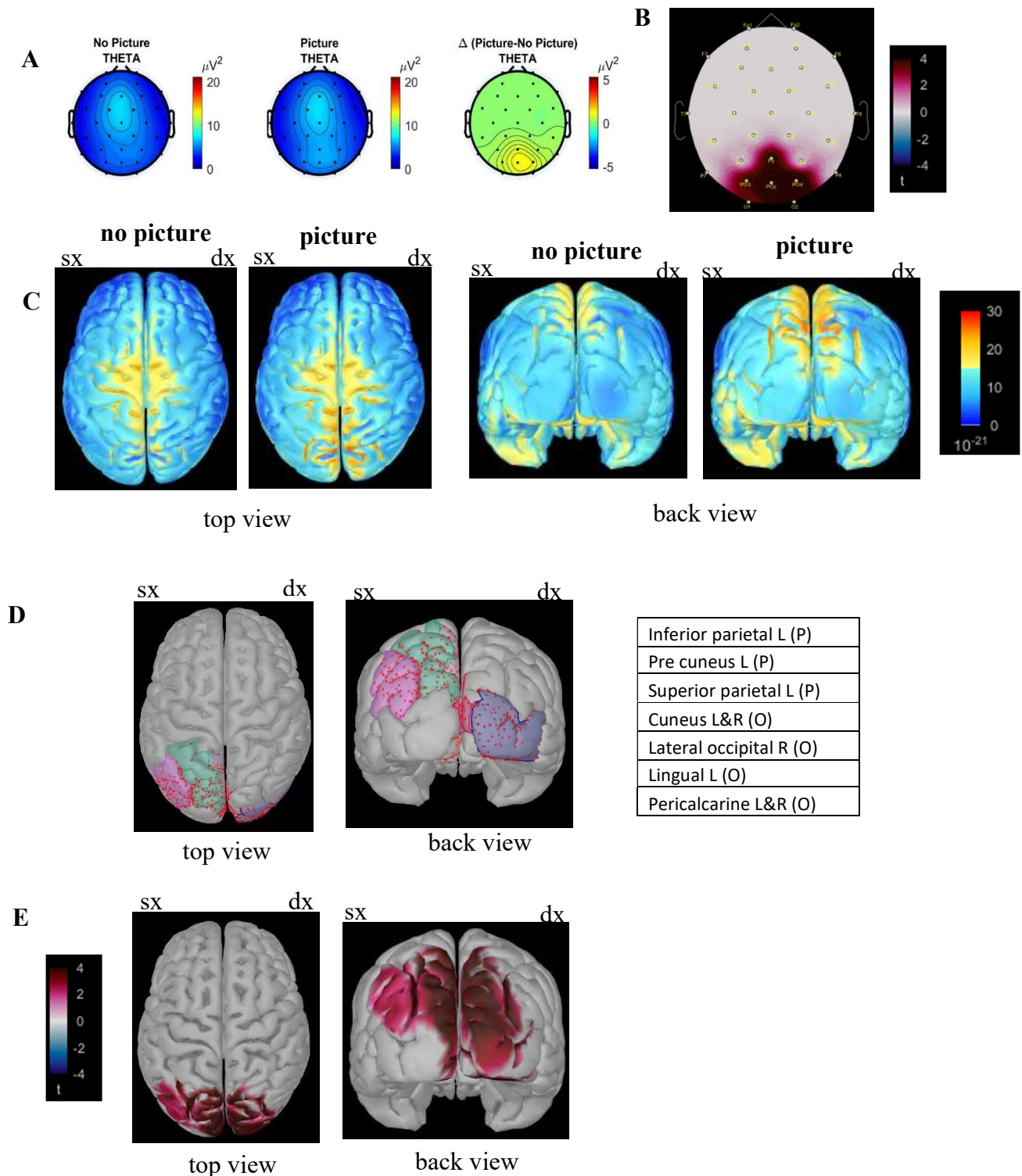


Fig.4.3: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce due cluster con  $p1=0.02597$ ,  $c1=2938$ ,  $s1=804$ ,  $p2=0.02797$ ,  $c2=2768$  e  $s2=712$ .

In figura 4.4 vengono mostrati i risultati per il confronto tra il math task con e senza immagini. Come nel confronto tra le fasi di rest con e senza immagini, anche in questo caso a livello di scalpo si nota un incremento di potenza posteriore nel caso di math task eseguito in presenza delle immagini. L'aumento dell'attività theta durante il compito matematico con immagini si potrebbe giustificare con un maggiore sforzo attentivo legato ad una maggiore difficoltà di eseguire i calcoli a mente a causa della presentazione dei distrattori visivi, oppure comunque a una qualche forma di processing delle informazioni visive. Si nota che rispetto al confronto tra le fasi di rest, nel passaggio math task senza e con immagini la potenza theta sembra crescere anche nelle regioni centrali (pannello A). In questo confronto il permutation con correzione basata sulla statistica t massima a livello di scalpo mostra una significatività piuttosto diffusa, coinvolgendo elettrodi posizionati nella regione fronto-centrale, centrale, centro-parietale, parietale, parieto-occipitale e occipitale. Gli elettrodi con significatività statistica sono: FC6, C4, Cz, CP1, CP2, P3, P4, Pz, POz, O1 e O2. In questi elettrodi la potenza in banda theta è maggiore in presenza delle immagini (pannello B). A livello corticale, in merito alla potenza mediata sui 28 soggetti si nota lo stesso comportamento descritto a livello di scalpo (pannello C). Le analisi statistiche a livello di corteccia suggeriscono che regioni maggiormente implicate in questo confronto sono quelle parietali e occipitali (pannello D e E).



## THETA Confronto Math Task con immagini vs Math Task senza immagini

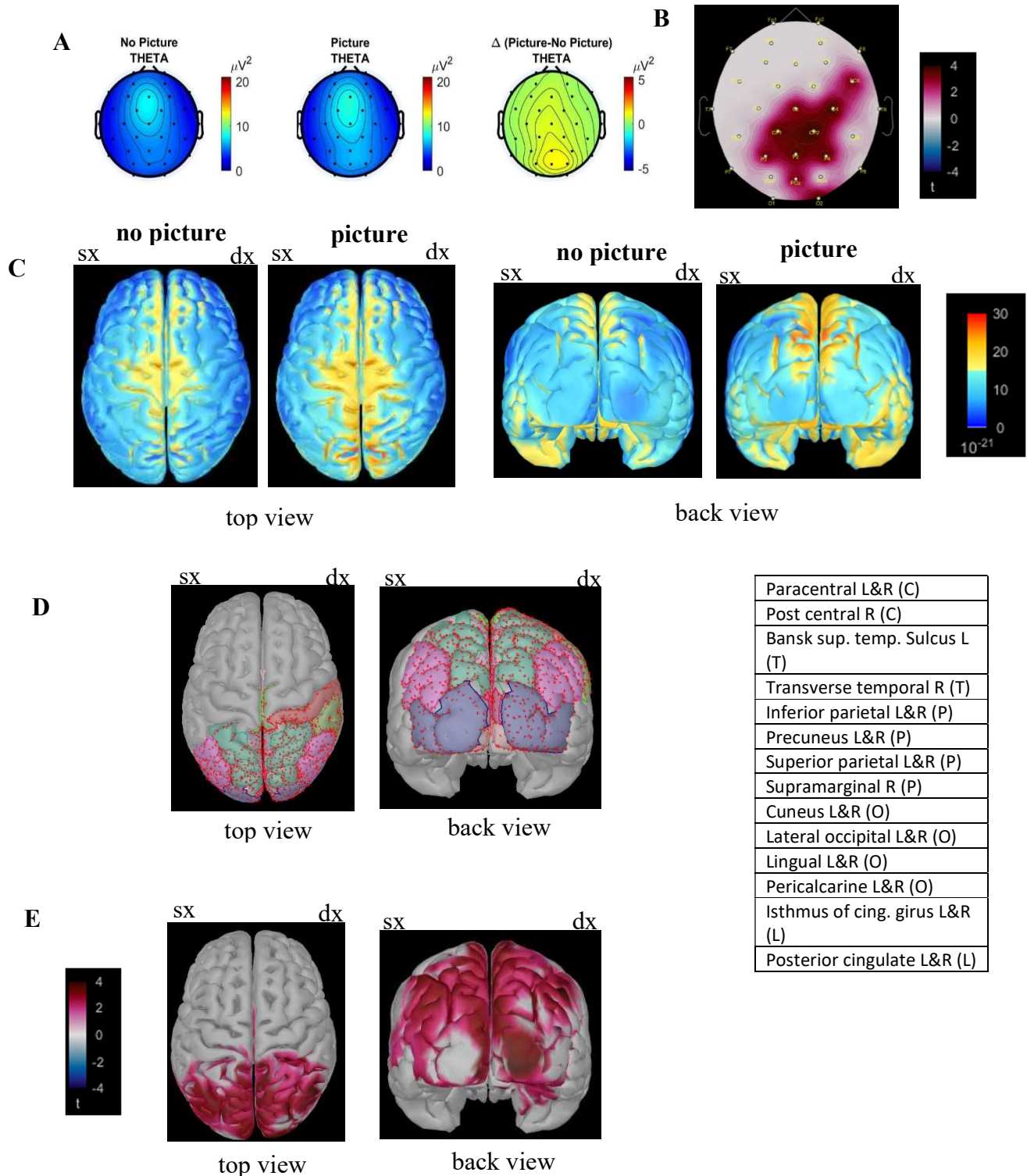


Fig.4.4: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce due cluster con  $p1=0.02398$ ,  $c1=6277$ ,  $s1=2288$ ,  $p2=0.02997$ ,  $c2=5263$  e  $s2=1946$ .

In conclusione, relativamente alla banda theta, i risultati ottenuti a livello corticale possono essere così sintetizzati:

1) Il passaggio da rest a task matematico determina un incremento significativo di potenza nelle regioni frontali e prefrontali sia in assenza che in presenza di immagini. L'incremento è maggiore (cioè più esteso, coinvolgendo più aree frontali e anche regioni temporali) in presenza di immagini. Ciò supporta il coinvolgimento del ritmo theta anteriore nell'esecuzione di task cognitivi complessi, che richiedono la coordinazione e il controllo di attività in diverse regioni cerebrali, come ampiamente riportato in letteratura.

2) Il passaggio da assenza di immagini a presenza di immagini, sia nel rest che nel math task, determina un incremento significativo di potenza in banda theta nelle regioni posteriori, più marcato nel caso di math task. Questi risultati evidenziano un ruolo anche di un ritmo theta posteriore, che sembra associato all'attivazione e al controllo di regioni posteriori coinvolte nel processing visivo.

## 5 ANALISI DEI RISULTATI PER IL RITMO ALPHA

In questo capitolo vengono mostrati i risultati relativi al ritmo alpha, ottenuti dalle analisi condotte sui segnali EEG dei 28 soggetti partecipanti all'esperimento. Verranno mostrate le potenze in banda alpha dei segnali EEG sullo scalpo mediate su tutti i 28 soggetti e per condizione, le potenze in banda alpha delle sorgenti corticali ricostruite mediate sui 28 soggetti e per condizione e le analisi statistiche condotte sia a livello di scalpo che di corteccia cerebrale. Dal momento che questo capitolo è dedicato esclusivamente al ritmo alpha, d'ora in avanti col termine di potenza si indicherà sempre la potenza in tale banda. Lo scopo è quello di valutare le differenze di potenza tra le diverse condizioni sperimentali, in particolare, vengono valutati i seguenti casi:

- 1) Caso senza immagini: confronto tra la condizione di math task e di rest.
- 2) Caso con immagini: confronto tra la condizione di math task e di rest.
- 3) Caso di rest: confronto tra la condizione con immagini e senza immagini.
- 4) Caso di math task: confronto tra la condizione con immagini e senza immagini.

Per ciascun confronto sopra citato i risultati vengono rappresentati in un'unica figura organizzata come segue. Ogni figura è composta da 5 pannelli indicati con le lettere A, B, C, D e E. Il pannello A è relativo alle potenze dei segnali EEG sullo scalpo mediate sui 28 soggetti e per condizione. Tali potenze vengono rappresentate mediante mappe topografiche bidimensionali. In particolare, nel pannello A ci sono tre mappe: le prime due fanno riferimento alle due condizioni sperimentali considerate nel confronto (ad esempio, con riferimento al Caso 1 sopra citato, tali mappe saranno relative alle condizioni rest senza immagini e math task senza immagini.); nella terza mappa viene mostrata la differenza tra le potenze nelle condizioni rappresentate nelle prime due mappe, proprio al fine di enfatizzare le variazioni tra le due condizioni sperimentali sotto esame. Il pannello B riguarda l'analisi statistica a livello di scalpo; viene riportata la mappa statistica relativa al permutation test con correzione basata sulla statistica t massima. Nel pannello C si mostrano le medie sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali (rappresentate mediante un'immagine della corteccia cerebrale). Vengono mostrate due diverse viste della corteccia cerebrale; la vista dall'alto è sempre presente e viene indicata con "top view"; poi a seconda dei casi si ha "front view" per la vista frontale o "back view" per la vista posteriore. Inoltre, vengono indicati gli emisferi cerebrali destri e sinistri con le scritte "dx" e "sx" rispettivamente. I pannelli D e E

sono dedicati alle analisi statistiche a livello di corteccia cerebrale. In particolare, il pannello D è relativo al permutation test senza correzione (si veda paragrafo 3.5): vengono mostrate le regioni di Desikan-Killiany della corteccia che presentano un numero di vertici statisticamente significativi maggiore o uguale al 50% del numero di vertici di ciascuna regione. La soglia del 50% è stata presa in modo arbitrario. I vertici significativi (ovvero con un valore di  $p \leq 0.05$ , senza correzione) sono rappresentati da degli asterischi rossi e le regioni coinvolte sono elencate nella tabella affianco la figura secondo il seguente ordine: le regioni pre-frontali (PF), frontali (F), centrali (C), temporali (T), parietali (P), occipitali (O) e laterali interne (L). Infine, nel pannello E vengono presentati i risultati del cluster permutation test (quindi che corregge per confronti multipli, si veda paragrafo 3.5); con riferimento a tale confronto inoltre, nella legenda di ogni figura vengono riportati per ogni cluster tre valori: il p value, il cluster size (indicato con la lettera c) e il numero di voxel nel cluster (indicato con la lettera s). Per i pannelli D e E si sono utilizzate le stesse viste della corteccia usate nel pannello C.

Per la banda alpha si riportano anche i risultati emersi considerando la suddivisione nelle bande alpha1 e alpha2. L'idea è stata quella di voler indagare se le bande alpha1 (8-10 Hz) e alpha2 (10-12 Hz) contribuiscono in modo diverso alle variazioni osservate nella banda totale alpha (8-12 Hz). I risultati per le bande alpha1 alpha2 vengono illustrati seguendo lo stesso schema sopra descritto.

In figura 5.1 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest senza immagini per la banda alpha. A livello di scalpo si evidenzia un lieve incremento di potenza in banda alpha nelle regioni molto posteriori e un decremento nelle regioni centrali (pannello A). In questo confronto l'analisi statistica non rileva differenze significative tra le due condizioni sperimentali a livello di scalpo (pannello B). Confrontando le potenze delle sorgenti corticali nelle condizioni di math task e rest si nota un incremento posteriore nel math task (pannello C). Tuttavia, anche le analisi statistiche a livello corticale non producono differenze significative: nessuna regione di Desikan-Killiany risulta avere un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% (pannello D) e il metodo del cluster-based permutation test non produce cluster significativi (pannello E).

## ALPHA Confronto Math Task vs Rest senza immagini

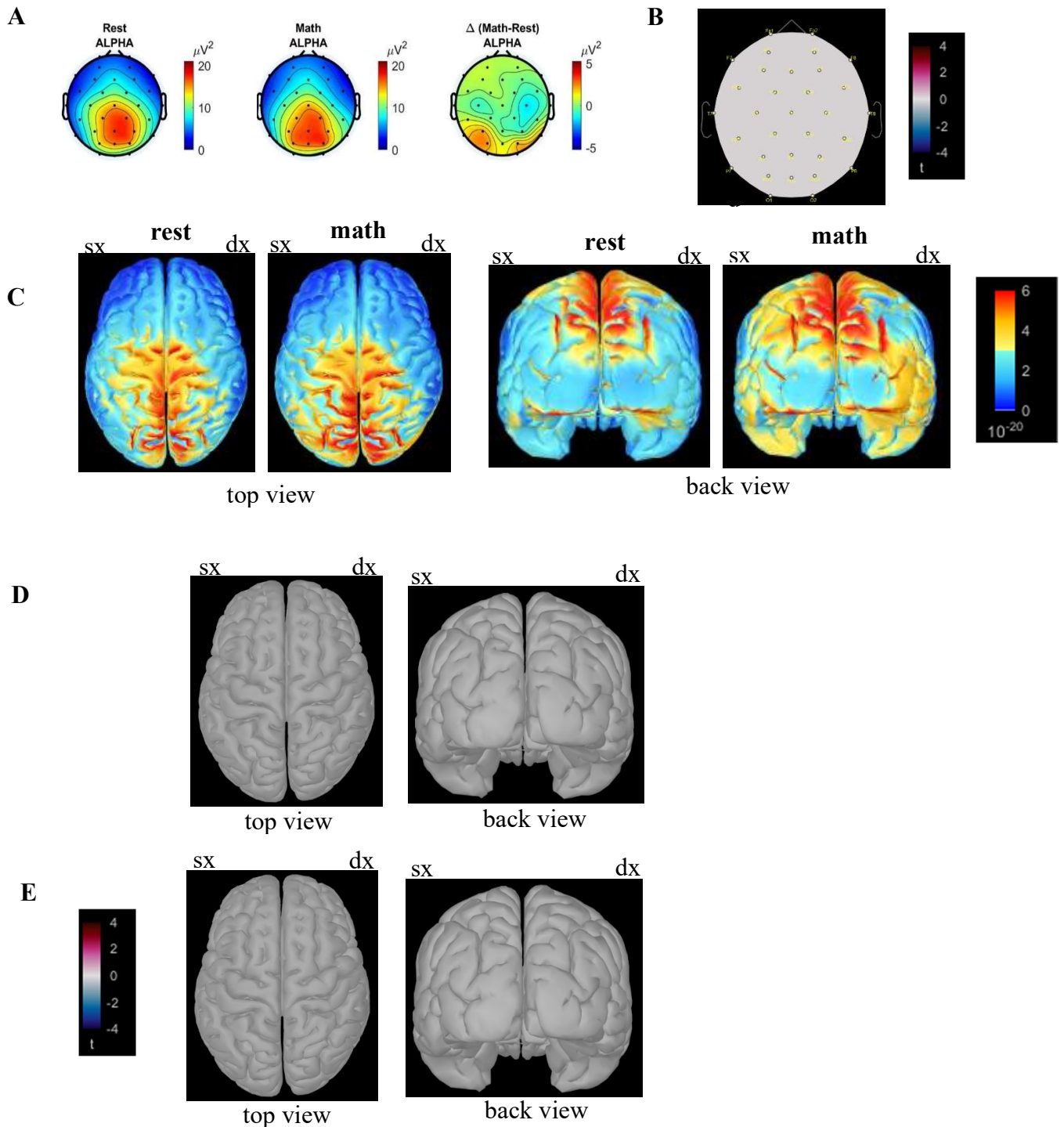


Fig.5.1: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: non ci sono regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: non produce cluster significativi.

In figura 5.2 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest con immagini per la banda alpha. Si assiste ad un notevole aumento di potenza in banda alpha dei segnali EEG sullo scalpo nelle regioni posteriori e centrali nella condizione di math task. Si noti che l'entità dell'incremento posteriore nel math task è di gran lunga maggiore rispetto a ciò che si vede nel confronto senza immagini (pannello A). Questi risultati sono in accordo con la teoria inibitoria del ritmo alpha, infatti, nel caso senza immagini non vi è mai la necessità di inibire degli stimoli visivi, mentre con la presenza dei distrattori durante il compito matematico è richiesto l'isolamento dall'ambiente esterno per cui è necessario inibire le regioni irrilevanti per il compito da svolgere, come la regione posteriore sede del processamento delle informazioni visive. La statistica a livello di scalpo con correzione massima non evidenzia tuttavia alcun elettrodo significativo (pannello B). Per quanto riguarda la ricostruzione delle sorgenti corticali, le potenze delle sorgenti, coerentemente con quanto osservato a livello di scalpo, mostrano un incremento in regione parieto-occipitale nel passaggio rest-math task; inoltre si osserva anche un incremento nelle regioni temporali inferiori (pannello C). Nel permutation test senza correzione imponendo la soglia al 50% dei vertici significativi, si evidenziano le regioni di Desikan-Killiny temporali e occipitali (pannello D). Anche il cluster permutation test mostra una significatività diffusa nelle medesime regioni (pannello E). In particolare, in relazione a quanto detto precedentemente circa il ruolo inibitore del ritmo alpha, si evidenzia che molte tra le regioni significative (pannello E) sono implicate nel processamento visivo. Infatti, per esempio il giro fusiforme risultata implicato nell'elaborazione delle informazioni cromatiche [49], la corteccia temporale inferiore è associata alla rappresentazione di caratteristiche di oggetti complessi [50], il paraippocampo è coinvolto nella codifica e nel riconoscimento di scene ambientali [51], il complesso occipitale laterale ha un ruolo importante nel riconoscimento di oggetti [52] e la struttura cerebrale lingula contribuisce al processamento degli stimoli visivi [53].

## ALPHA Confronto Math Task vs Rest con immagini

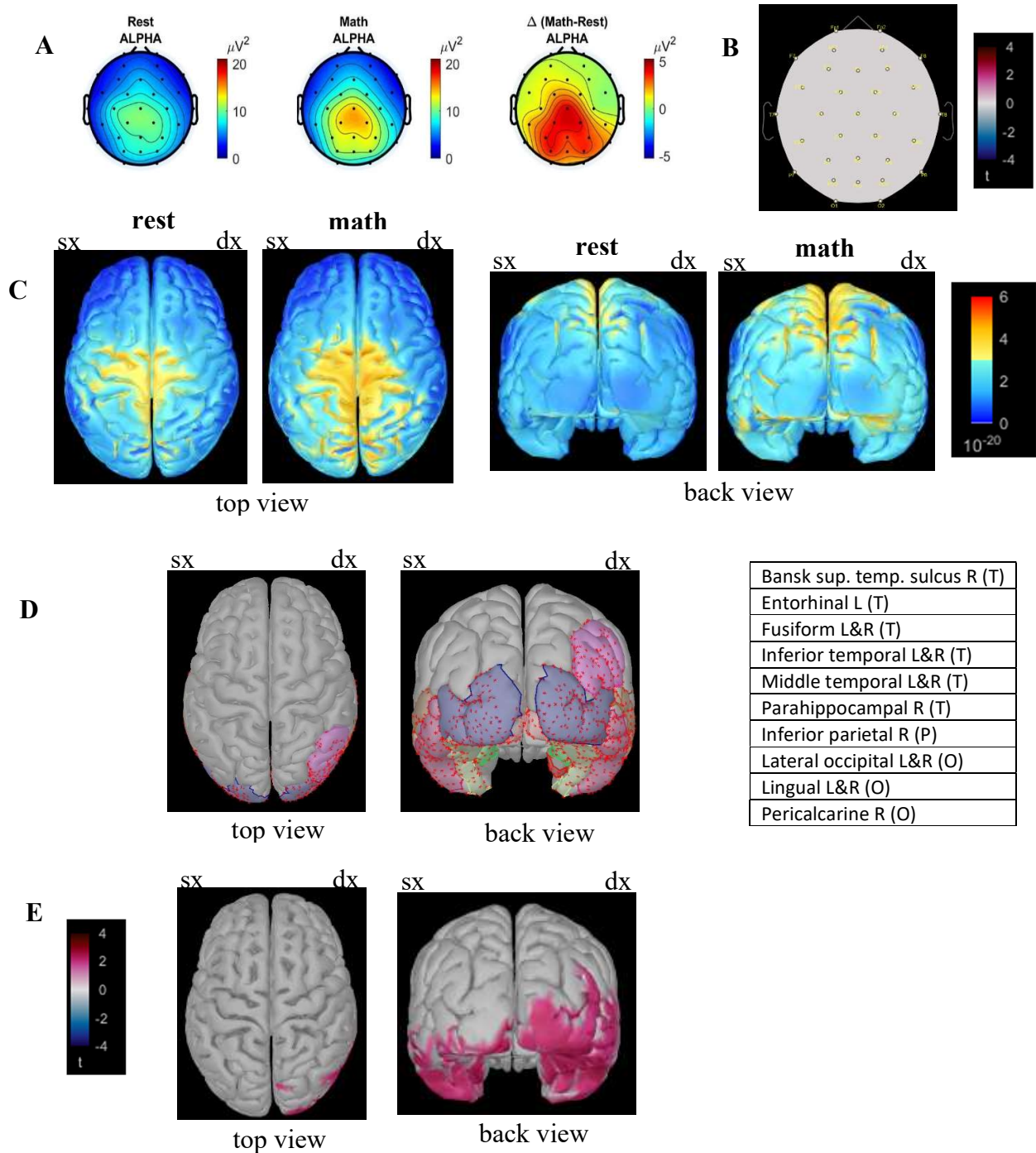


Fig.5.2: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; pannello E: cluster permutation test: produce due cluster con  $p1=0.03397$ ,  $c1=3160$ ,  $s1=1350$ ,  $p2=0.04595$ ,  $c2=1348$  e  $s2=575$ .



In figura 5.3 vengono mostrati i risultati relativi al confronto tra le fasi di rest con e senza immagini per la banda alpha. Durante la fase di rest la presenza delle immagini provoca un sostanziale decremento della potenza in banda alpha dei segnali EEG rispetto al caso in cui le immagini sono assenti. A livello di scalpo tale diminuzione di potenza interessa la regione posteriore ma si estende anche verso la regione centrale (pannello A). Il permutation test con correzione basata sulla statistica  $t$  massima mostra come significativo solo l'elettrodo occipitale O2, in corrispondenza al quale la potenza è minore in presenza di immagini (pannello B). Anche a livello corticale si nota una netta diminuzione di potenza nelle regioni centrali e posteriori durante la fase di rest svolta in presenza di immagini (pannello C). Nel permutation test senza correzione con la soglia al 50% dei vertici significativi si evidenziano principalmente le regioni temporali, parietali e occipitali (pannello D). I risultati sono confermati dal cluster permutation test (pannello E). La diminuzione di potenza in banda alpha osservata in questo confronto (rest con immagini versus rest senza immagini) può essere spiegata come conseguenza dell'attivazione di un'attenzione rivolta verso l'esterno (l'attenzione, in assenza di altri goal-oriented task, viene 'catturata' degli stimoli visivi esterni presentati) e il conseguente processing dell'informazione visiva ricevuta, che coinvolge principalmente le regioni posteriori e temporali. Infatti, altri studi [54] hanno mostrato come in compiti associati a 'intake' sensoriale si verifichi una diminuzione di potenza in banda alpha nelle cortecce sensoriali corrispondenti, attivate dallo specifico compito. È anche interessante osservare che molte delle aree che qui presentano una diminuzione di potenza in banda alpha sono le stesse che presentano un aumento nel passaggio da rest con immagini a math task con immagini (vedi Fig. 5.2, come a dire che nell'eseguire il compito matematico si cercano di inibire proprio le regioni che tenderebbero ad essere coinvolte in processi di attenzione visiva esterna e di elaborazione visiva). Questo è vero in modo particolare per le regioni più occipitali e temporali.



## ALPHA Confronto Rest con immagini vs Rest senza immagini

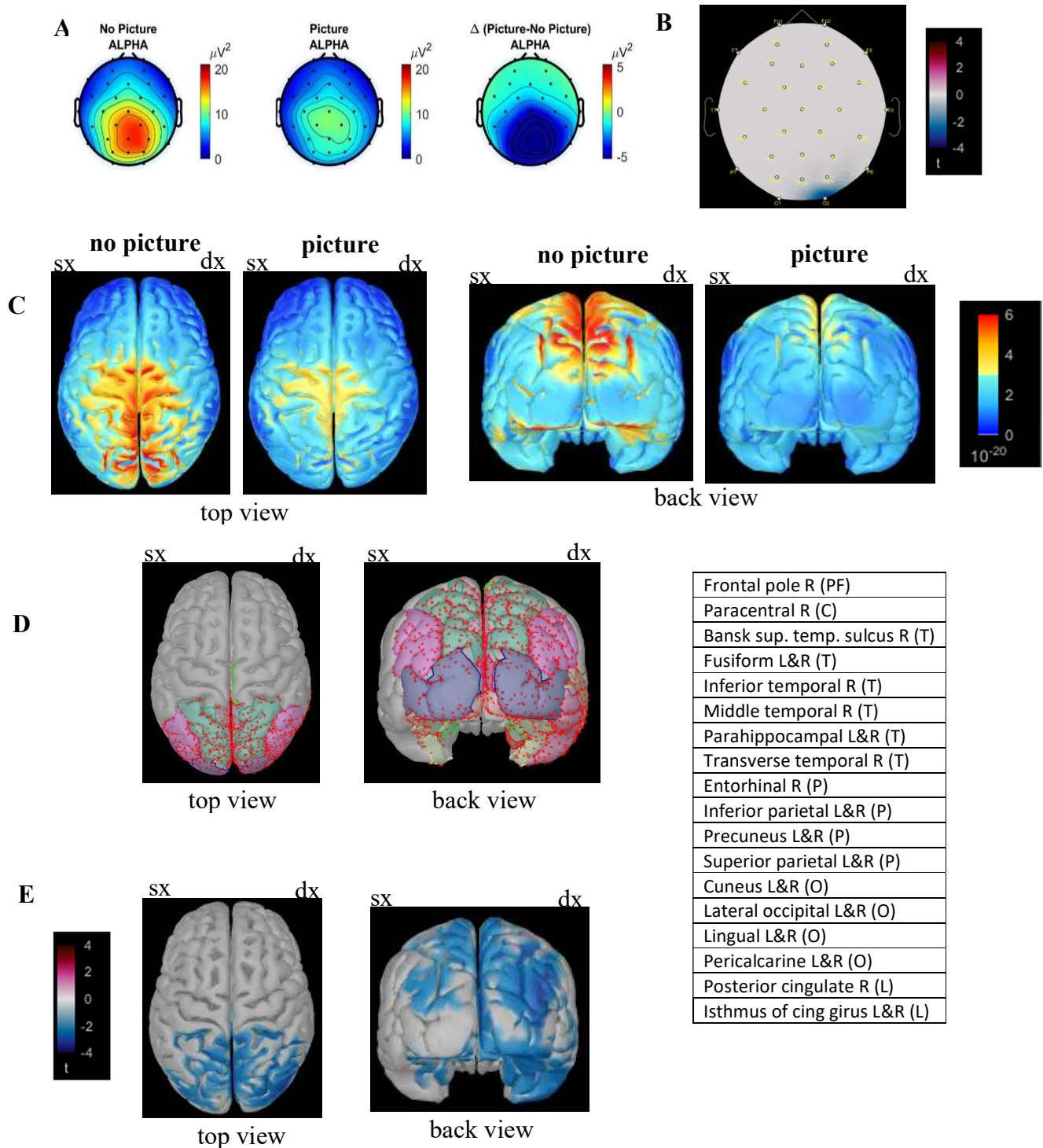


Fig.5.3: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; pannello E: cluster permutation test: produce due cluster con  $p1=0.01199$ ,  $c1=-7380$  e  $s1=2930$ ,  $p2=0.03397$ ,  $c2=-3761$  e  $s2=1573$ .

In figura 5.4 vengono mostrati i risultati relativi al confronto della potenza in banda alpha tra il math task eseguito con e senza immagini. Si assiste ad una diminuzione posteriore della potenza dei segnali EEG durante la fase di math task con immagini (pannello A). Il permutation test con correzione basata sulla statistica t massima produce un solo elettrodo statisticamente significativo P4, in cui la potenza in presenza di immagini è minore rispetto all'assenza di immagini (pannello B). Anche a livello corticale è evidente che la presenza delle immagini comporta una diminuzione di potenza nelle regioni posteriori (pannello C). È interessante osservare che in questo confronto le analisi statistiche a livello di corteccia cerebrale mostrano una lateralizzazione nell'emisfero destro. Infatti, le regioni di Desikan-Killiany che con il permutation test senza correzione risultano avere un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% sono quasi tutte localizzate nella parte destra della corteccia, interessando soprattutto le zone temporali, parietali e occipitali (pannello D). Il cluster permutation test sembra confermare la lateralizzazione verso destra: conduce infatti a un unico cluster nell'emisfero destro (pannello E). I risultati ottenuti in questo confronto (ovvero una diminuzione di potenza alpha nello svolgimento del task con immagini rispetto a senza immagini) sembrano essere in disaccordo con l'ipotesi che associa al ritmo alpha un effetto inibitorio. Infatti, ci si aspetterebbe un aumento posteriore della potenza in banda alpha nella fase di compito matematico con le immagini, in quanto quest'ultime rappresentano dei distrattori che ostacolano la corretta esecuzione dei calcoli a mente, da cui la necessità di inibire le regioni posteriori in cui avviene l'elaborazione delle informazioni visive, non rilevanti per il task. Una possibile interpretazione per il risultato in direzione opposta è che mediamente i soggetti esaminati non siano stati in grado di rivolgere completamente l'attenzione verso l'interno ovvero che non siano stati in grado di inibire completamente l'attenzione esterna e l'elaborazione visiva, ma che tuttavia questi processi 'sensoriali', (durante lo svolgimento del task matematico) siano stati almeno parzialmente inibiti. Infatti, se confrontiamo la figura 5.3 con la figura 5.4, osserviamo che nel caso di condizione rest, l'effetto delle immagini sulla potenza in banda alpha risulta più esteso e più significativo di quanto non si verifichi durante il task matematico. In particolare, nella condizione di task matematico solo alcune regioni posteriori-temporali dell'emisfero destro, ma non del sinistro, sembrano essere significativamente coinvolte nella diminuzione del ritmo alpha durante la presentazione di immagini.

## ALPHA Confronto Math Task con immagini vs Math Task senza immagini

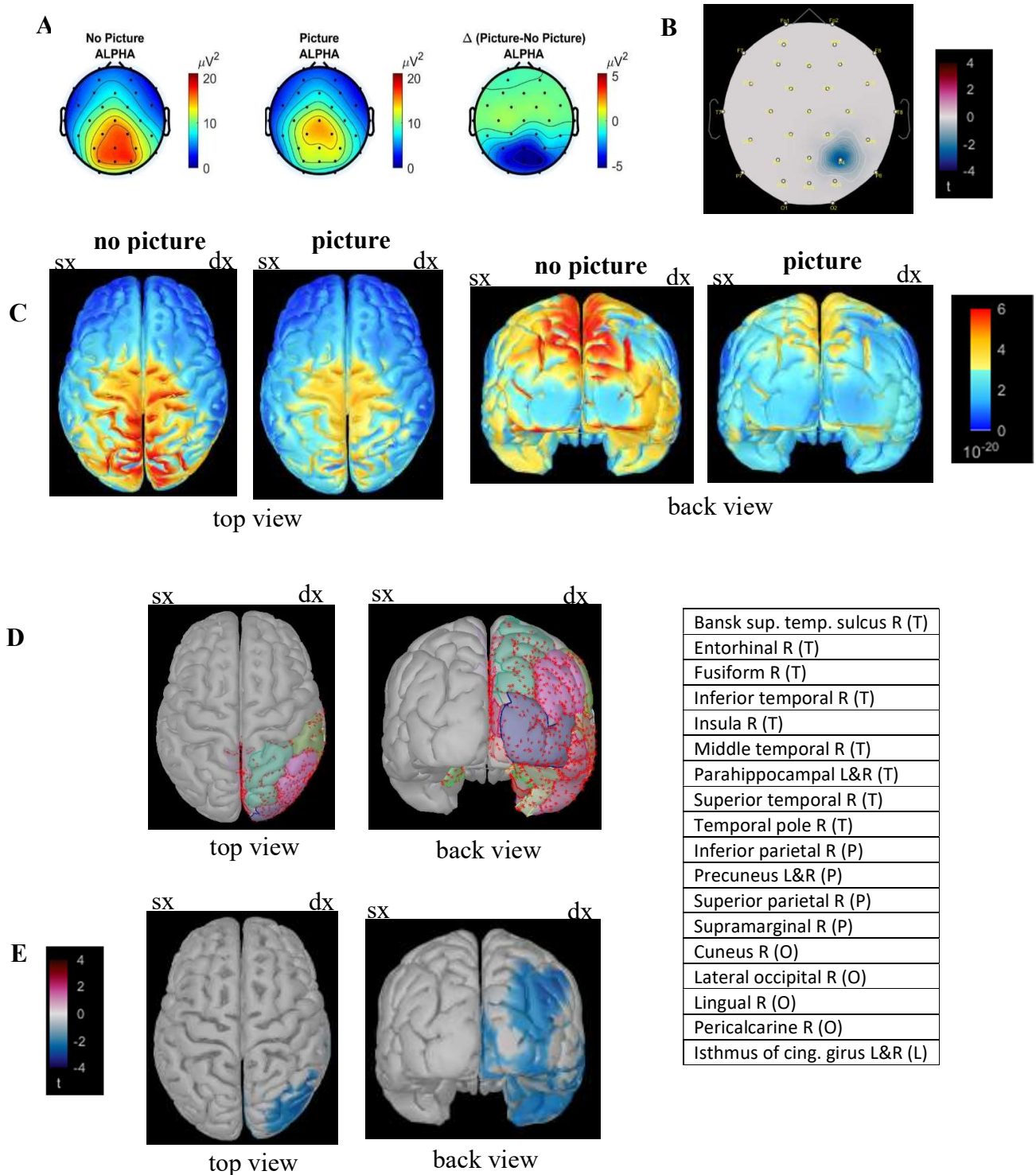


Fig.5.4: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce un cluster con  $p=0.02198$ ,  $c=-4937$  e  $s=2076$ .

In conclusione, relativamente alla banda alpha, i risultati ottenuti a livello corticale possono essere così sintetizzati:

1) Il passaggio da rest a task matematico determina un incremento significativo di potenza in banda alpha solo in presenza di immagini, in particolare in regioni occipitali e temporali (come risulta dal cluster permutation test), regioni coinvolte nel processing visivo. Questo suggerisce un possibile processo di inibizione di queste aree per favorire lo spostamento di attenzione dall'esterno (rest) all'interno (math task).

2) Il passaggio da assenza di immagini a presenza di immagini determina una diminuzione significativa di potenza in banda alpha sia nel rest che nel math task, in regioni parietali, occipitali e temporali (come risulta nel cluster permutation test), regioni coinvolte nel processing visivo. Questa diminuzione è maggiore nel caso di rest che di math task. Ciò indica che la presenza di immagini tende a disinibire aree coinvolte nel processing visivo, maggiormente in caso di rest.

Le successive quattro figure (Fig.5.5, Fig.5.6, Fig.5.7 e Fig.5.8) entrano nel merito dei risultati ottenuti per la banda alpha1 (8-10 Hz).

In figura 5.5 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest senza immagini. A livello di scalpo non si evidenziano sostanziali differenze nel passaggio math task e rest senza immagini (pannello A). Il permutation test con correzione basata sulla statistica t massima non rileva alcun elettrodo significativo (pannello B). Anche a livello corticale non sembrano esserci importanti variazioni tra le due condizioni sperimentali (pannello C). Infatti, relativamente al permutation test senza correzione, nessuna tra le regioni di Desikan-Killiany soddisfa il requisito del 50% dei vertici con significatività statistica (pannello D). Il cluster permutation test non evidenzia cluster significativi (pannello E). Questi risultati sono in accordo con quanto già ottenuto per la potenza in banda alpha (totale) nel medesimo confronto (si veda Figura 5.1).

## ALPHA1 Confronto Math Task vs Rest senza immagini

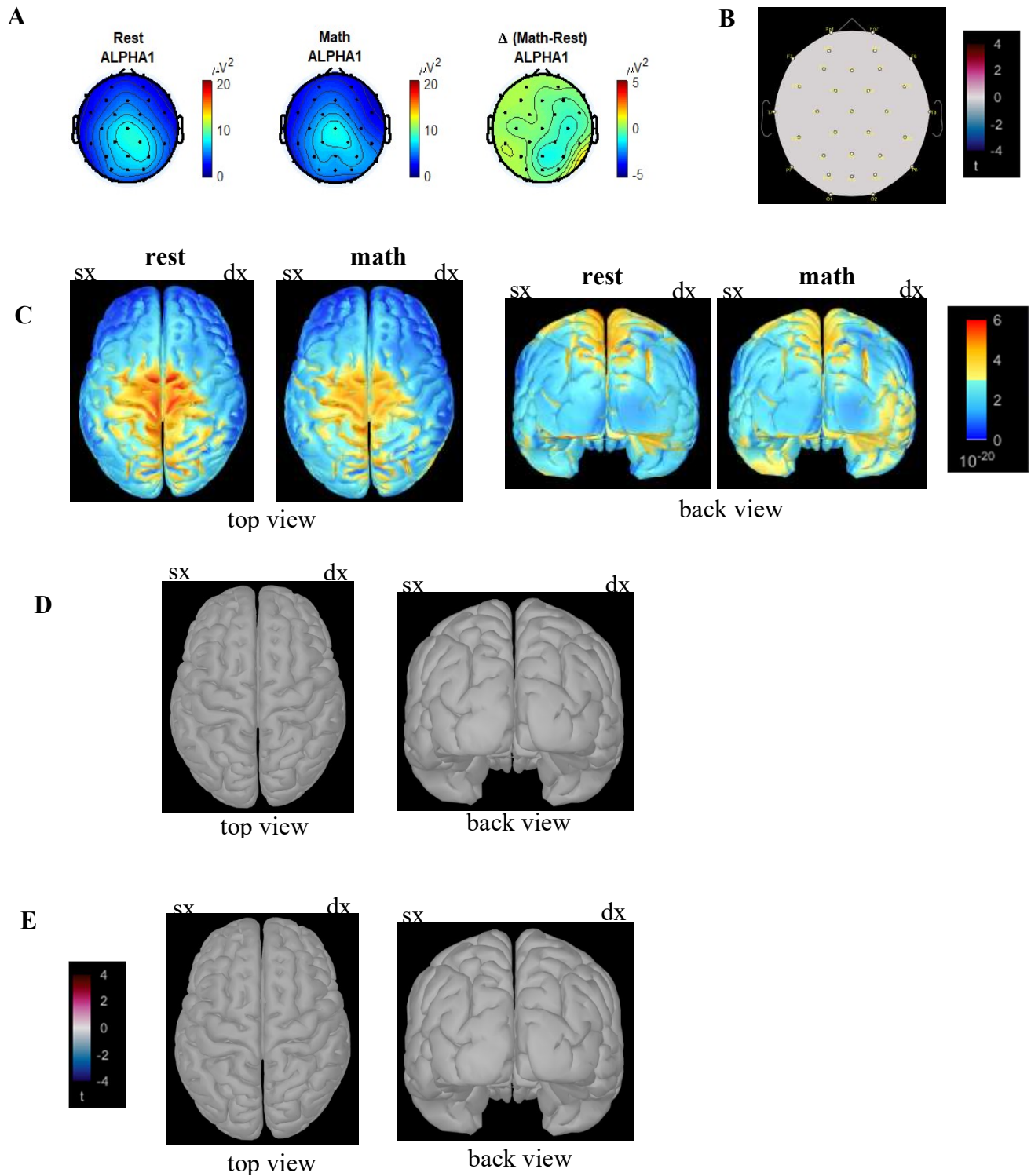


Fig.5.5: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: non ci sono regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: non produce cluster significativi.

In figura 5.6 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest con immagini per la banda alpha1. La potenza dei segnali EEG sullo scalpo in banda alpha1 sembra essere distribuita molto centralmente e, mostra un netto aumento nel passaggio rest-math task (pannello A). Dal punto di vista statistico non è possibile parlare di differenze significative a livello di elettrodi (pannello B). A livello corticale si conferma l'incremento di potenza durante il math task nelle regioni centrali, posteriori e temporali (pannello C). Applicando il permutation test senza correzione, sono molte le regioni di Desikan-Killiany che presentano un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%. Le regioni più coinvolte sono quelle temporali, tuttavia, vi sono anche regioni pre-frontali, parietali, occipitali, laterali interne e una regione frontale (pannello D). Nel cluster permutation test si osserva una significatività statistica diffusa prevalentemente nell'emisfero destro per quanto riguarda le regioni occipitali e in entrambi gli emisferi per quanto riguarda le regioni temporali (pannello E). È interessante osservare che le aree corticali coinvolte da significatività statistica (pannello E in Fig. 5.6) rispecchiano quelle ottenute per la potenza in banda alpha nel medesimo confronto (pannello E in Fig. 5.2).



## ALPHA1 Confronto Math Task vs Rest con immagini

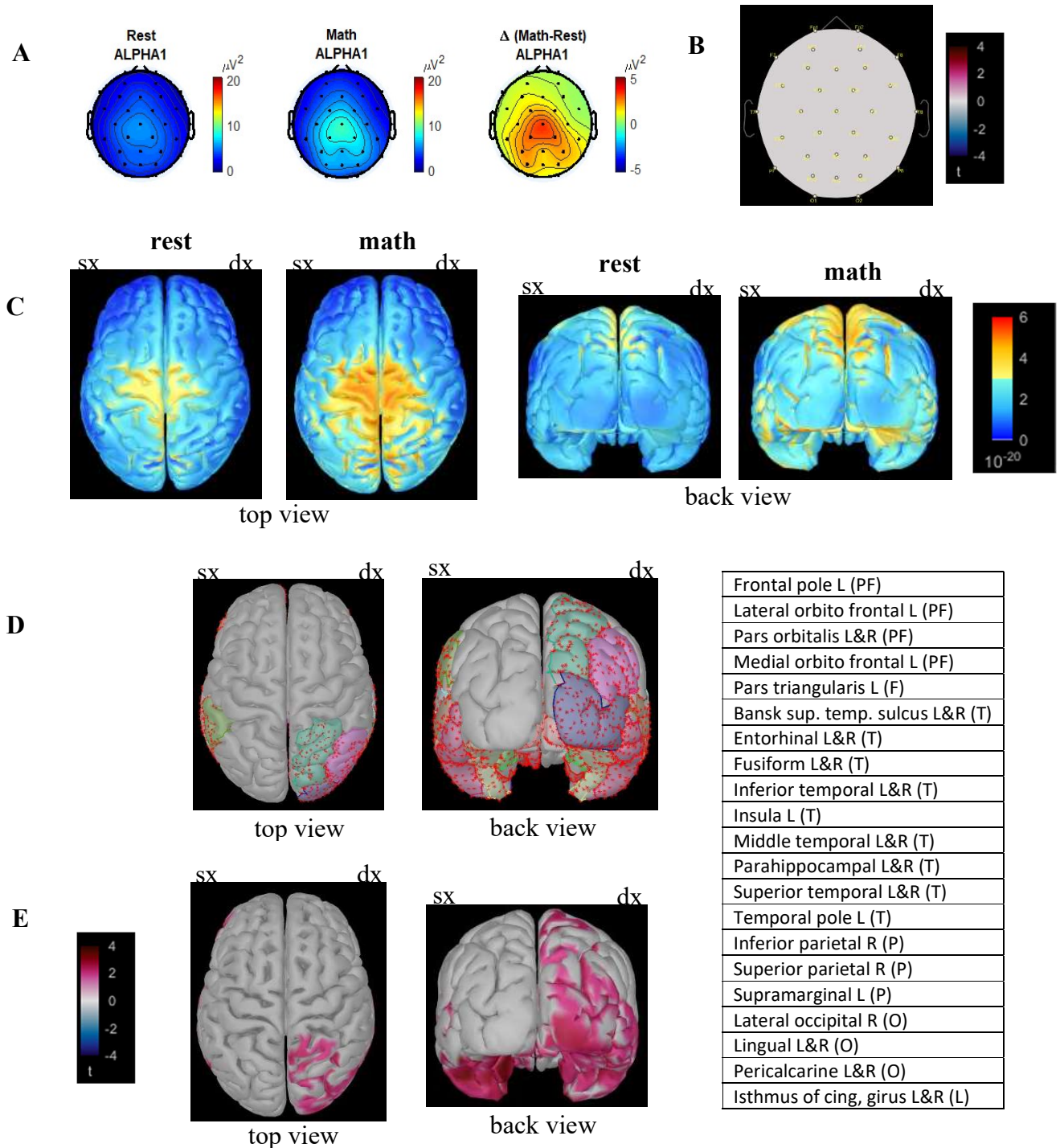


Fig.5.6: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce tre cluster con:  $p1=0.00799$ ,  $c1=4087$ ,  $s1=1743$ ,  $p2=0.01199$ ,  $c2=2668$ ,  $s2=1080$ ,  $p3=0.04595$ ,  $c3=556$ , e  $s3=234$ .



In figura 5.7 vengono mostrati i risultati relativi al confronto tra la condizione di rest con immagini e senza immagini per la banda alpha1. In presenza delle immagini si osserva un decremento di potenza dei segnali EEG a livello di scalpo, leggermente spostata verso destra (pannello A). Tuttavia, il permutation test con correzione massima non evidenzia elettrodi con differenze statisticamente significative (pannello B). Risulta ben visibile la diminuzione di potenza delle sorgenti nel passaggio senza e con immagini (pannello C). Dal permutation test senza correzione si nota che le regioni di Desikan-Killiany che presentano un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% sono principalmente quelle dell'emisfero destro e situate nelle zone temporali, parietali, occipitali e laterali interne (pannello D). Il cluster permutation test evidenzia cluster significativi in posizioni coerenti con quanto ottenuto per la potenza in banda alpha nell'analogo confronto (si veda Fig. 5.3 pannello E); tuttavia in questo caso i cluster appaiono di dimensioni assai inferiori, suggerendo che la banda alpha1 contribuisce poco alla diminuzione osservata nella banda alpha complessiva nel passaggio da rest senza immagini a rest con immagini.

## ALPHA1 Confronto Rest con immagini vs Rest senza immagini

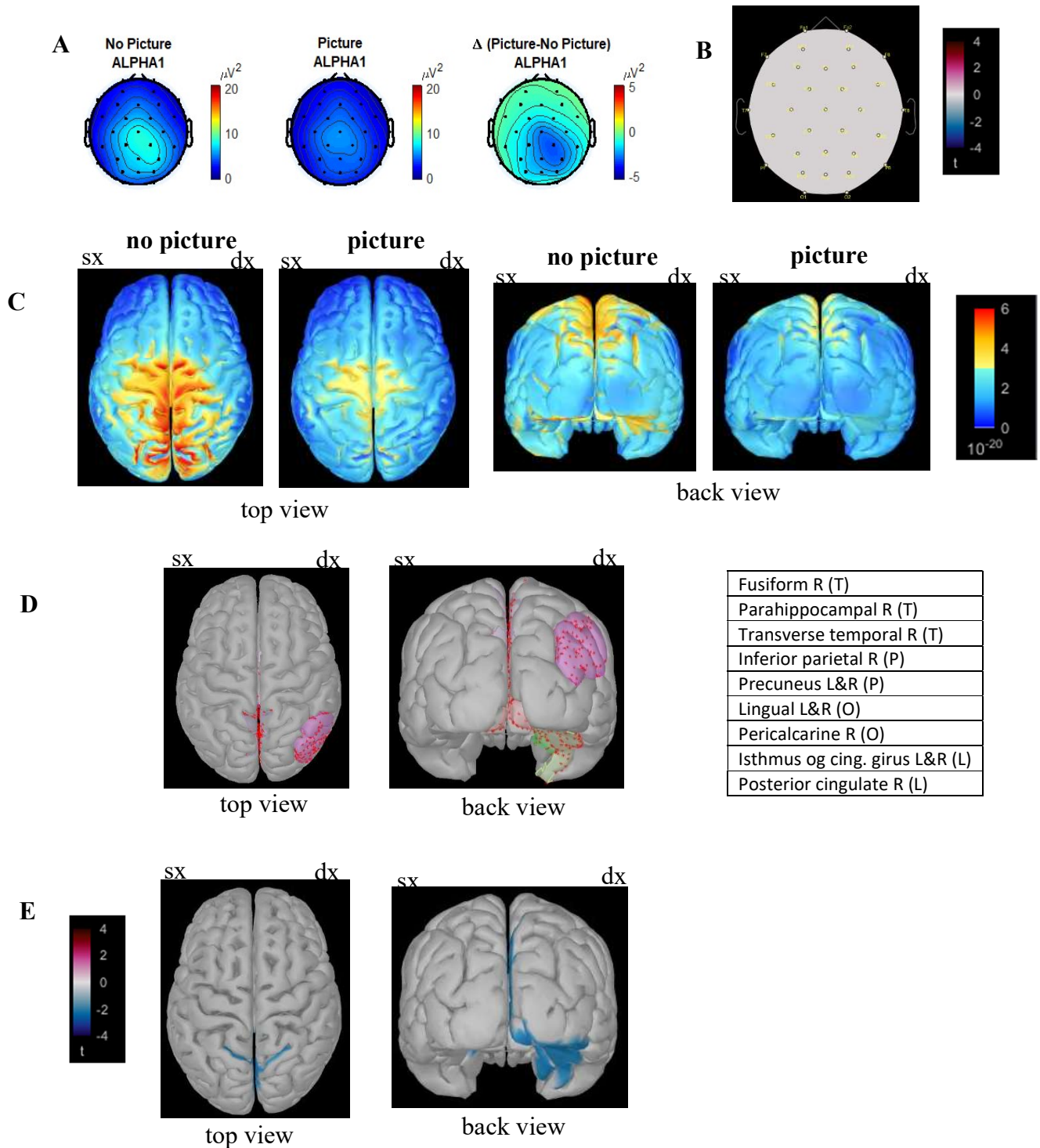


Fig.5.7: Pannello A: Mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce due cluster con:  $p1=0.03397$ ,  $c1=-1370$ ,  $s1=595$ ,  $p2=0.04396$ ,  $c2=-919$ , e  $s2=393$ .

In figura 5.8 vengono mostrati i risultati relativi al confronto tra la condizione di math task con e senza immagini per la banda alpha1. Non si osservano evidenti cambiamenti, in termini di potenza dei segnali EEG a livello di scalpo, tra la presenza e l'assenza delle immagini durante il compito matematico (pannello A). Il permutation test con correzione massima non rileva differenze significative agli elettrodi (pannello B). Anche a livello corticale, non si osservano variazioni evidenti di potenza alpha1 delle sorgenti (pannello C). Per questo confronto il permutation test senza correzione non evidenzia nessuna differenza statisticamente significativa, ovvero nessun voxel presenta un di valore  $p \leq 0.05$  (pannello D). Conseguentemente, il cluster permutation test non produce alcun cluster significativo (pannello E). Questo risultato è in contrasto con quanto ottenuto per la potenza in banda alpha nel medesimo confronto (diminuzione di potenza nelle regioni posteriori/temporali dx nel passaggio da math task senza immagini a math task con immagini, si veda Fig. 5.4 pannello E). È quindi in accordo con quanto trovato nel confronto di Fig. 5.7, suggerendo nel complesso che la potenza in banda alpha1 contribuisce poco alla diminuzione di potenza in banda alpha causata dalla presentazione di immagini (sia nel caso rest che math task).

## ALPHA1 Confronto Math Task con immagini vs Math Task senza immagini

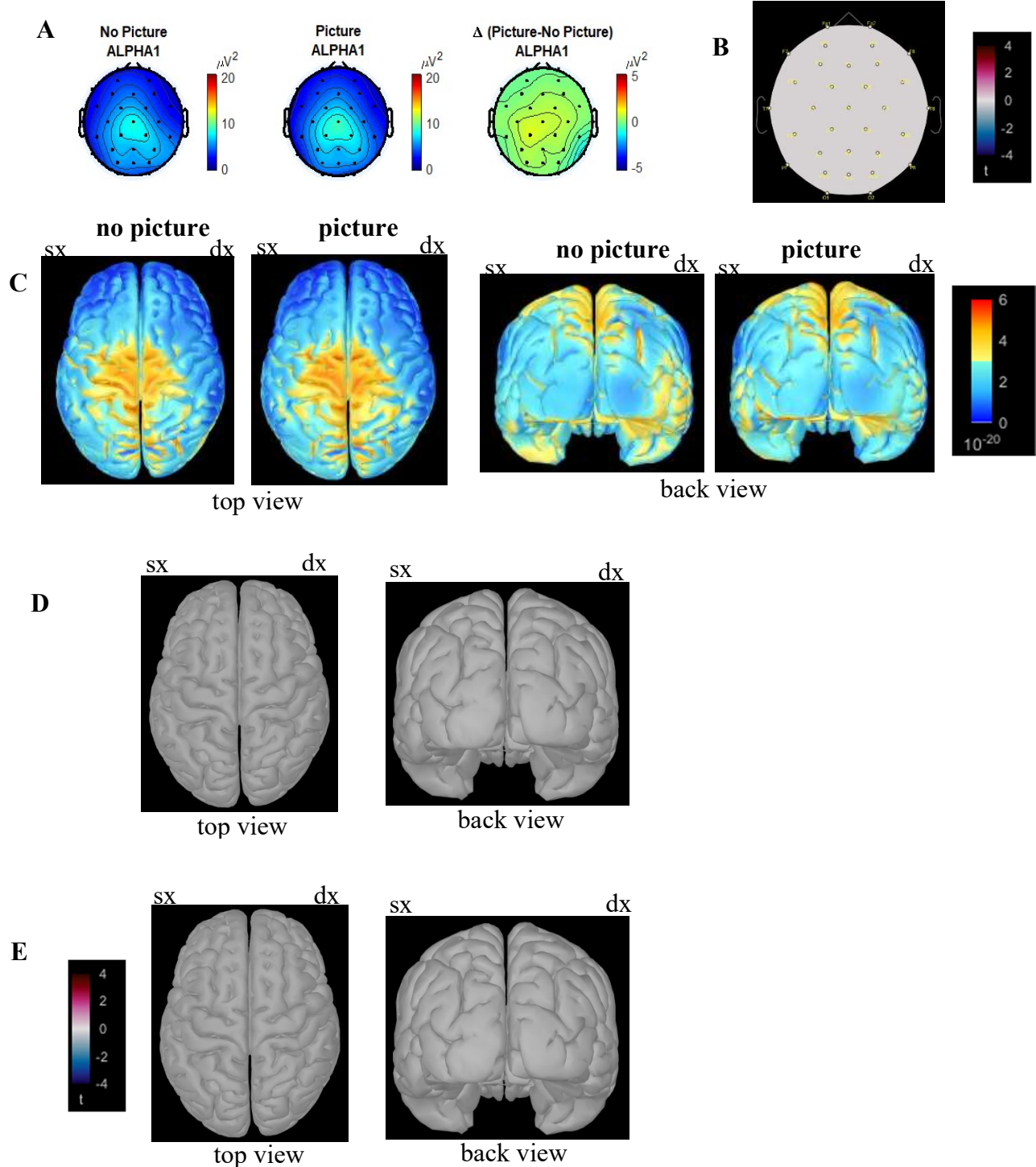


Fig.5.8: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: non si sono regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: non produce cluster significativi.

In figura 5.9 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest senza immagini per la banda alpha2 (10-12 Hz). Osservando la terza mappa topologica sullo scalpo (pannello A) si nota che risulta molto simile a quella ottenuta per la banda alpha (Fig. 5.1 pannello A). A differenza di ciò che è emerso per la banda alpha1, in questo caso si nota che potenza in banda alpha2 dei segnali EEG tende a subire un incremento posteriore durante la fase di math task. Tuttavia, l'analisi statistica a livello di elettrodi non ha portato a valori statisticamente significativi (pannello B). L'andamento delle potenze delle sorgenti mostra una maggiore intensità durante il math task nelle regioni posteriori (pannello C). Tuttavia, per quanto riguarda le analisi statistiche, come per la banda alpha1, non risultano regioni di Desikan-Killiany con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% (pannello D) e non si hanno cluster significativi (pannello E). Questo risultato è in accordo con l'assenza di significatività statistica osservato per l'alpha totale nel medesimo confronto (Fig. 5.1 pannelli D ed E).

## ALPHA2 Confronto Math Task vs Rest senza immagini

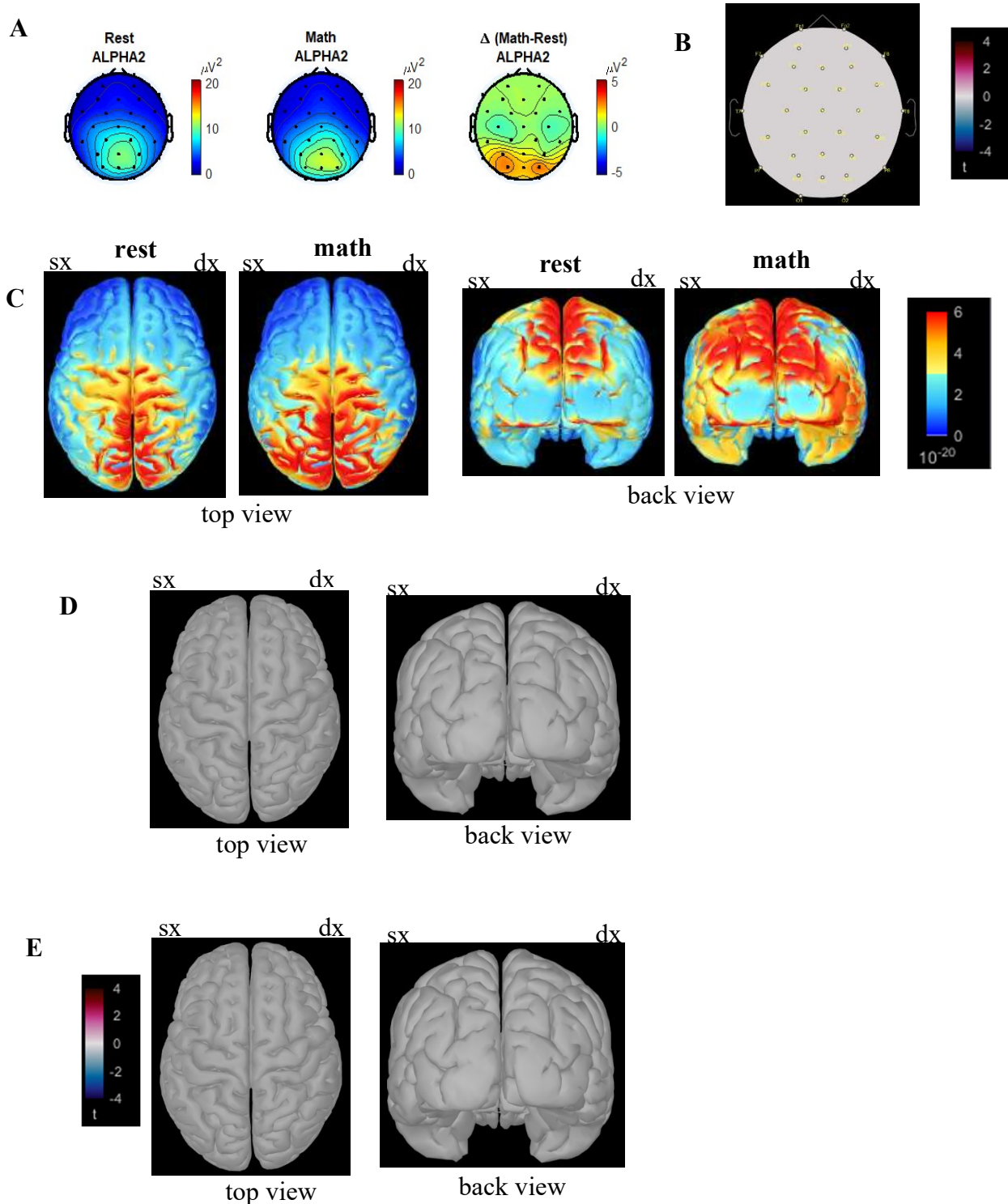


Fig.5.9: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo, Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: non si sono regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: non produce cluster significativi.

In figura 5.10 vengono mostrati i risultati relativi al confronto math task e rest con immagini per la banda alpha2. La potenza dei segnali EEG in banda alpha1 interessava maggiormente le regioni centrali, in banda alpha2 invece sembra essere concentrata nelle regioni occipitali. Nel passaggio tra rest e math task con immagini la banda alpha2 a livello di scalpo, mostra una tendenza a crescere come osservato per alpha1, sebbene rispetto ad alpha1 l'incremento appaia meno marcato e più spostato posteriormente che non centralmente (si veda Fig. 5.10 pannello A in confronto a Fig. 5.6 pannello, in particolare con riferimento alla mappa topologica della differenza) ha un comportamento simile ad alpha1. Statisticamente non vi sono elettrodi con differenze significative (pannello B). Osservando le potenze delle sorgenti a livello corticale si osserva che l'intensità dell'incremento posteriore di potenza nel math task risulta meno evidente di quella emersa per la banda alpha1 (pannello C). Infatti, a differenza di quanto ottenuto per la banda alpha1, in questo caso, come nel caso precedente senza immagini, nessuna tra le regioni di Desikan-Killiany ha un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% con il permutation test senza correzione (pannello D) e nessun cluster significativo emerge dal cluster permutation test (pannello E). Questo risultato sembra suggerire che la banda alpha2 non contribuisca all'incremento di potenza in banda alpha totale osservato nel passaggio da rest a math task con immagini (Fig. 5.2 pannello E), e che quindi tale incremento sia imputabile alla sola banda alpha1.



## ALPHA2 Confronto Math Task vs Rest con immagini

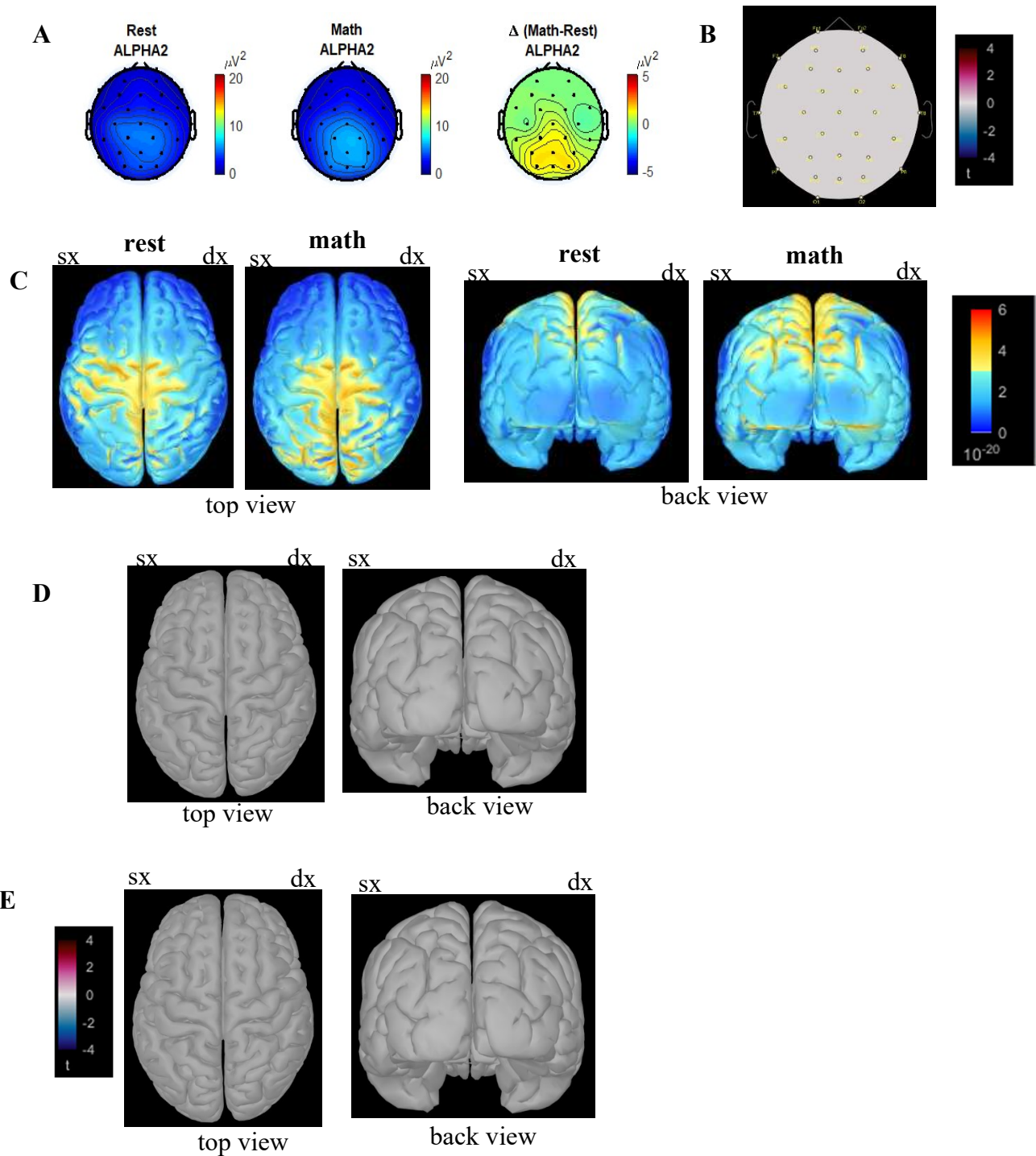


Fig.5.10: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: non si sono regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: non produce cluster significativi.



In figura 5.11 vengono mostrati i risultati relativi al confronto tra la condizione di rest con e senza immagini per la banda alpha2. La potenza in banda alpha2 dei segnali EEG sullo scalpo subisce una diminuzione in presenza di immagini più marcata e più concentrata nelle regioni occipitali rispetto alla banda alpha1 (pannello A). Non risultano elettrodi significativi dal permutation test con correzione basata sulla statistica t massima (pannello B). Anche a livello corticale l'entità della variazione di potenza tra le due condizioni sperimentali appare particolarmente intensa (pannello C). Rispetto alla banda alpha1, considerando il permutation test con correzione basata sulla statistica massima, si hanno diverse regioni di Desikan-Killiany che mostrano più del 50% dei vertici significativi. Queste regioni sono prevalentemente temporali, parietali e occipitali, ma ci sono anche regioni pre-frontali, laterali interne e una regione centrale (pannello D). Dal cluster permutation test si nota una significatività molto più estesa nelle regioni posteriori rispetto a quanto ottenuto per la banda alpha1 (pannello E). In particolare, è interessante notare che i cluster risultati statisticamente significativi praticamente coincidono con quelli ottenuti per la banda alpha nello stesso confronto (si veda Fig. 5.11 pannello E e Fig. 5.3 pannello E). Questo suggerisce che la diminuzione di potenza alpha totale nelle regioni posteriori e temporali conseguente alla presentazione di immagini (nella condizione di rest) sia principalmente attribuibile alla banda alpha2 (e non alla banda alpha1).

## ALPHA2 Confronto Rest con immagini vs Rest senza immagini

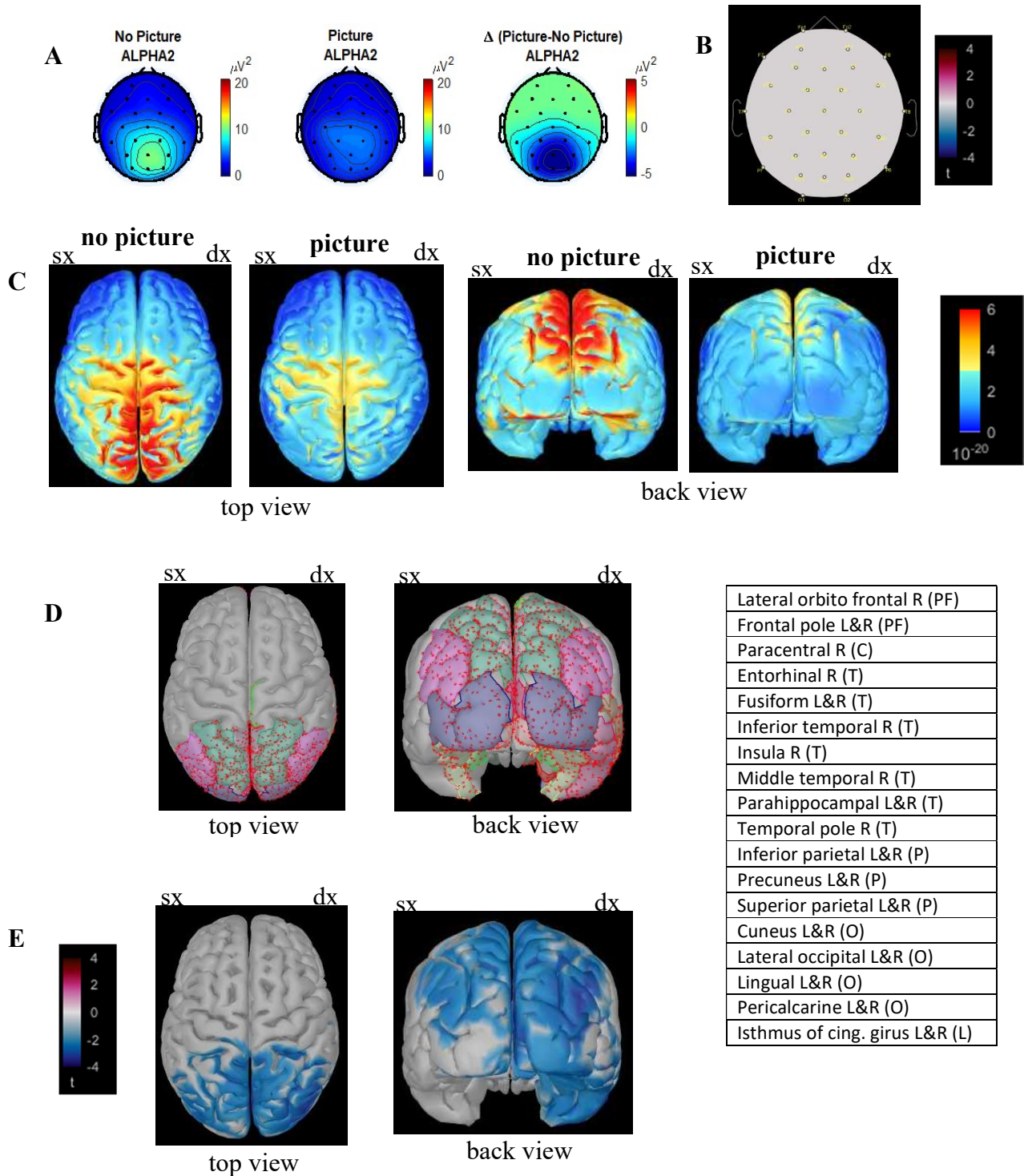


Fig.5.11: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce due cluster  $p1=0.00799$ ,  $c1=-8850$ ,  $s1=3390$ ,  $p2=0.02597$ ,  $c2=-3825$ , e  $s2=1534$ .

In figura 5.12 vengono mostrati i risultati relativi al confronto tra la condizione di math task con immagini e senza immagini per la banda alpha2. In questo confronto la banda alpha2 mostra nel complesso un comportamento estremamente diverso rispetto alla banda alpha1. Innanzitutto, riguardo le mappe topologiche sullo scalpo risulta evidente che il contributo di potenza dei segnali EEG in banda alpha2 è molto superiore rispetto a quello della banda alpha1. Quindi è la banda alpha2 che produce un calo della potenza in banda alpha durante la fase di math task con immagini (pannello A). Come tutti i confronti relativi alle bande alpha1 e alpha2, anche in questo caso a livello di scalpo il permutation test con correzione massima non rileva elettrodi con differenze statistiche significative (pannello B). Marcata e netta è la variazione della potenza delle sorgenti tra l'assenza e la presenza di immagini durante il math task. Infatti, in assenza di immagini la potenza delle sorgenti è notevolmente maggiore rispetto al caso in cui le immagini sono presenti (pannello C). Mentre per la banda alpha1 dalle analisi statistiche non emergevano valori significativi, al contrario per la banda alpha2 si nota che nel permutation test senza correzione, un numero molto elevato di regioni di Desikan-Killiany (ad eccezione di poche regioni frontali e temporali) risultano avere un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50% (pannello D). Anche il cluster permutation test evidenzia cluster estesi di significatività, in particolare nelle regioni posteriori e temporali che nel caso dell'emisfero destro si estendono anche fino alle regioni frontali) (pannello E). In conclusione, pertanto, questo confronto è in accordo con il confronto precedente (Fig. 5.11), indicando nel complesso che è la banda alpha2 (e non la banda alpha1) che principalmente contribuisce alla diminuzione osservata nella banda alpha totale nel passaggio dall'assenza alla presenza di immagini (sia in condizione di rest che in condizione di math task).

## ALPHA2 Confronto Math Task con immagini vs Math Task senza immagini

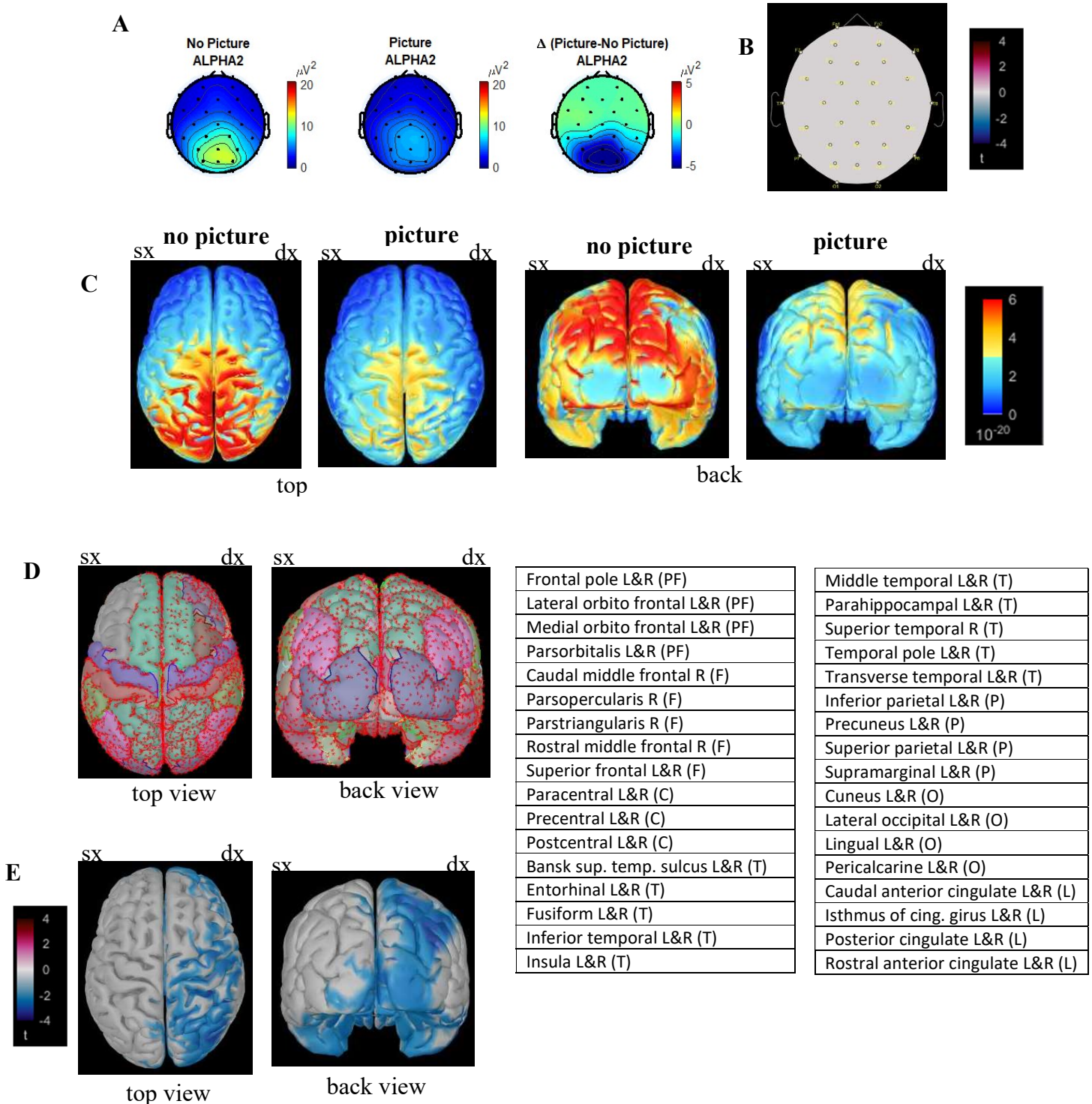


Fig.5.12: Pannello A: mappe topografiche sullo scalpo; Pannello B: permutation test a livello di scalpo con correzione basata sulla statistica massima; Pannello C: media sui 28 soggetti delle potenze delle sorgenti corticali; Pannello D: regioni di Desikan-Killiany della corteccia con un numero di vertici significativi maggiore o uguale al 50%; Pannello E: cluster permutation test: produce due cluster  $p_1=0.002$ ,  $c_1=-11809$ ,  $s_1=4860$ ,  $p_2=0.02198$ ,  $c_2=-4849$  e  $s_2=2037$ .

In conclusione, relativamente alla banda alpha1, alla banda alpha 2 e al loro contributo alle variazioni di potenza alpha totale, i risultati ottenuti a livello corticale possono essere così sintetizzati:

1) Il passaggio da rest a task matematico in presenza di immagini determina un incremento significativo di potenza in particolare in regioni occipitali e temporali (come risulta dal cluster permutation test) solo in banda alpha1 ma non in banda alpha2. Le regioni coinvolte sono largamente corrispondenti a quelle osservate in banda alpha. Ciò suggerisce che la banda alpha1 sia la principale responsabile dell'incremento di potenza in banda alpha totale osservato in tale confronto. Pertanto, alpha1 (e non alpha2) sembrerebbe avere un ruolo primario per favorire l'inibizione di regioni task-irrelevant (in questo caso regioni coinvolte nel processing visivo), e consentire uno shift di attenzione dall'esterno verso l'interno.

2) Il passaggio da assenza di immagini a presenza di immagini, sia nel rest che nel math task, determina una diminuzione significativa di potenza in regioni parietali, occipitali e temporali (come risulta nel cluster permutation test) principalmente in banda alpha2 e solo molto marginalmente in banda alpha1. Questa diminuzione in alpha2 è maggiore nel caso di rest che di math task. Le regioni coinvolte sono largamente corrispondenti (seppure più estese) a quelle osservate in banda alpha nei medesimi confronti. Questo suggerisce che la banda alpha2 sia la principale responsabile della diminuzione di potenza in banda alpha totale osservato in tale confronto. Pertanto, principalmente alpha2 (e non alpha1) sembrerebbe favorire la disinibizione di aree coinvolte nel processing visivo quando vengono somministrate immagini esterne.



## Conclusioni

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di studiare le variazioni di potenza dei segnali EEG a livello di scalpo e a livello delle sorgenti corticali (stimate mediante soluzione del problema inverso a partire dai segnali EEG), in banda theta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), alpha1 (8-10 Hz) e alpha2 (10-12 Hz), in quattro condizioni sperimentali che coinvolgono forme di attenzione diversa (interna ed esterna) ed una competizione tra le due.

Lo studio applicato a questi ritmi è suggerito dalle conoscenze della letteratura scientifica. Infatti, il ritmo theta, osservato principalmente nelle regioni frontali e parietali della corteccia, mostrerebbe un incremento di potenza nelle regioni frontali durante l'esecuzione di compiti che richiedono sforzo mentale, e in particolare compiti che coinvolgono attenzione interna. Inoltre, un aspetto interessante del ritmo theta è che sembra essere implicato nei meccanismi di integrazione, intesi come processi di connessione di diverse regioni cerebrali coinvolte in uno specifico task. Infatti, l'attenzione interna coinvolge un numero elevato di processi cognitivi che hanno sede in regioni diverse della corteccia cerebrale, tali regioni devono essere coordinate tra loro.

Il ritmo alpha, che origina principalmente nelle regioni parieto-occipitali e occipitali della corteccia, è l'unico ritmo che può rispondere a compiti attentivi sia con un aumento che con una riduzione di potenza. Tipicamente durante lo svolgimento di un compito si assiste ad una riduzione della potenza in banda alpha nelle regioni coinvolte nello svolgimento del compito (regioni task-relevant) a causa della maggiore eccitazione corticale, mentre in alcune condizioni è possibile osservare un incremento di potenza in banda alpha in regioni cerebrali non coinvolte nello svolgimento del compito e anzi implicate nell'elaborazione di informazioni che interferiscono con il task assegnato. Infatti, come riportato in numerosi studi, il ritmo alpha sembra avere una funzione inibitoria, inibendo, attraverso un incremento di potenza, quelle regioni cerebrali che non sono rilevanti per il compito da svolgere, in quanto responsabili del processamento di informazioni superflue o distraenti. La funzione inibitoria del ritmo alpha sarebbe finalizzata al miglioramento delle prestazioni e all'ottimizzazione del consumo energetico. In linea con questo, condizioni di attenzione esterna (verso gli input sensoriali) tendono a ridurre la potenza in banda alpha nelle regioni corticali principalmente

parieto-occipitali e temporali, preposte all'elaborazione dell'informazione sensoriale. Al contrario in condizioni di attenzione interna, il processamento degli input sensoriali dovrebbe essere inibito o comunque ridotto con conseguente incremento (o più contenuta diminuzione) di ritmo alpha.

Allo scopo di indagare i ritmi cerebrali theta e alpha, si sono svolte due prove sperimentali su 28 soggetti volontari (10 dei quali erano già stati acquisiti in un precedente lavoro di tesi), presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica del Campus di Cesena. Entrambe le prove sperimentali constano di due fasi: nella fase iniziale (5 minuti) viene chiesto al soggetto di restare rilassato (rest), mentre nella seconda fase (5 minuti) viene richiesto lo svolgimento di sottrazioni ricorsive a mente (math task). In una delle due prove (senza immagini), le due fasi si svolgono di fronte a uno schermo grigio (assenza di input visivi esterni); nell'altra prova (con immagini), entrambe le due fasi si svolgono in presenza di input visivi costituiti da immagini emotivamente neutre che scorrono sullo schermo del computer. In questo modo si sono create 4 condizioni sperimentali, caratterizzate da un diverso coinvolgimento di meccanismi di attenzione interna ed esterna: i) assenza di meccanismi di attenzione esterna ed interna (rest senza immagini); ii) meccanismi di attenzione interna (math task senza immagini); iii) meccanismi di attenzione esterna (rest con immagini); iv) meccanismi di attenzione interna in competizione con meccanismi di attenzione esterna (math task con immagini).

La potenza dei segnali EEG in banda theta ed in banda alpha (e nella suddivisione in alpha1 ed alpha2) è stata calcolata sia a livello di scalpo, sia a livello di corteccia corticale, dopo ricostruzione delle attivazioni corticali mediante risoluzione del problema inverso (software Brainstorm). Per studiare le variazioni di potenza tra le varie condizioni sono state eseguiti per ogni banda, i seguenti quattro confronti: (a) math task senza immagini vs rest senza immagini; (b) math task con immagini vs rest con immagini; (c) rest con immagini vs rest senza immagini; (d) math task con immagini vs math task senza immagini. I primi due confronti ((a) e (b)) permettono di evidenziare le variazioni di potenza conseguenti al coinvolgimento di meccanismi di attenzione interna stimolati dal math task; gli altri due ((c) e (d)) permettono di evidenziare le variazioni di potenza conseguenti a meccanismi di attenzione esterna stimolati dalla presentazione delle immagini. I confronti statistici basati su permutation test sono stati eseguiti in Brainstorm.



Relativamente al ritmo theta, nel confronto tra math task e rest, sia con la presenza che con l'assenza delle immagini (confronti *(a)* e *(b)*), si evidenzia un significativo incremento di potenza nel math task rispetto al rest nelle regioni frontali e pre-frontali, più accentuato e esteso anche alle regioni temporali nel caso di presenza delle immagini. L'aumento di potenza durante il math task conferma i risultati di numerosi studi che osservano un incremento frontale di potenza in banda theta durante lo svolgimento di compiti cognitivi complessi che richiedono la coordinazione e il controllo di attività di diverse regioni cerebrali. Nei confronti tra condizione con immagini e analogo condizione senza immagini (confronti *(c)* e *(d)*), si è osservato che la presenza delle immagini comporta un aumento significativo di potenza in banda theta nelle regioni posteriori. Questo incremento di potenza theta nelle regioni posteriori potrebbe rappresentare un processo separato rispetto all'incremento di potenza theta anteriore associato ad un compito cognitivo (e in generale attribuito a meccanismo di controllo complessivo dell'attività cerebrale), ad es. potrebbe essere legato a meccanismi di controllo più locali. Infatti, il fatto che la corteccia visiva abbia sede nelle regioni posteriori suggerisce che il ritmo theta posteriore possa essere indicativo di un controllo sulle regioni che elaborano le informazioni visive. In particolare, studi precedenti riportano che incrementi in banda theta possono essere accompagnati da decrementi di potenza in banda alpha [55]: questo effetto concomitante e contrapposto tra theta e alpha si verifica proprio posteriormente nei confronti *(c)* e *(d)*, dove la presentazione delle immagini (rispetto ad analogo condizione senza immagini) è accompagnata da incremento di potenza theta e decremento di potenza alpha. Questo risultato può suggerire che le oscillazioni theta agiscano silenziando temporalmente l'attività ritmica alpha nelle regioni posteriori quando queste ultime sono coinvolte da processi (anche involontari) di 'intake' ed elaborazione sensoriale (un'interazione simile a quella qui descritta theta-alpha è stata proposta per alpha-gamma [24], per cui un incremento di oscillazioni in banda alpha tenderebbe ad interrompere l'attività gamma in maniera analoga a come qui un incremento di oscillazioni in banda theta favorirebbe l'interruzione e la diminuzione del ritmo alpha). In questo modo il ritmo theta posteriore agirebbe controllando in modo locale le regioni posteriori coinvolte nel processamento di informazioni visive.

Relativamente ai risultati ottenuti per il ritmo alpha, il passaggio da rest a math task (confronti *(a)* e *(b)*) comporta un incremento significativo di potenza in banda alpha solo in presenza di

immagini (confronto *(b)*), e tale incremento è stato osservato nelle regioni occipitali e temporali implicate nel processamento delle informazioni visive. Si noti che il confronto *(b)* valuta proprio l'effetto del passaggio da una condizione di attenzione esterna (catturata dalla presentazione delle immagini mentre il soggetto è in fase rest, cioè non coinvolto in alcun specifico task) ad una condizione di attenzione interna (math task) in cui le immagini visive sono dei distrattori e l'attenzione esterna da essi stimolata entra in competizione con la richiesta di attenzione interna. Il risultato qui ottenuto nel confronto *(b)* è in accordo con quanto riportato in letteratura in merito alla teoria della funzione inibitoria del ritmo alpha: infatti, allo scopo di favorire lo spostamento di attenzione dall'esterno (rest con immagini) all'interno (math task), cercando di escludere o limitare l'allocatione di risorse verso il processing sensoriale (che interferisce con l'esecuzione del task), si ha la necessità di inibire le regioni che processano le informazioni visive distraenti, o comunque ridurre tale elaborazione. Nei confronti tra condizione con immagini e analoga condizione senza immagini (confronti *(c)* e *(d)*) emerge che la potenza in banda alpha subisce una diminuzione significativa in di presenza di immagini nelle regioni parietali, occipitali e temporali. Tale diminuzione si verifica anche quando il confronto con/senza immagini è relativo al math task; in altre parole passando dal math task senza immagini al math task con immagini, l'alpha posteriore comunque decresce indicando che in ogni caso si sta verificando intake e processing sensoriale (se pur le immagini siano task irrelevant). Tuttavia, è interessante notare che tale diminuzione di alpha è maggiore nel caso di rest (confronto *(c)*) che di math task (confronto *(d)*), suggerendo che la presenza delle immagini tende a disinibire le regioni coinvolte nel processing visivo maggiormente nel caso di rest. La suddivisione e l'analisi separata in bande alpha1 e alpha2 conduce a risultati interessanti. In particolare, la banda alpha1 risulta responsabile dell'incremento di potenza in banda alpha nel confronto math task-rest con immagini (cioè nel confronto *(b)*). Ciò può suggerire che sia la banda alpha1 a giocare un ruolo primario nel favorire lo spostamento di attenzione dall'esterno all'interno favorendo l'inibizione (o un minor coinvolgimento) delle regioni che processano le informazioni distraenti, ovvero le regioni coinvolte nel processing visivo. Nel passaggio da assenza a presenza di immagini sia nel rest che nel math task (confronti *(c)* e *(d)*) è invece la banda alpha2 che contribuisce principalmente a determinare una diminuzione significativa di potenza in banda alpha. Pertanto, la banda alpha2 sembrerebbe maggiormente coinvolta

nell'elaborazione sensoriale, favorendo in presenza di immagini la disinibizione delle regioni che elaborano le informazioni visive. Alcuni precedenti studi infatti suggeriscono che la diminuzione di potenza in  $\alpha_2$  (10-12 Hz) si verifichi principalmente durante processing sensoriale-semantic e sia topograficamente più ristretta alle regioni posteriori (come nei nostri risultati); mentre la banda  $\alpha_1$  (8-10 Hz) è messa maggiormente in relazione a processi attentivi e con una distribuzione topografica più diffusa [55].

In conclusione, il presente lavoro ha fornito risultati interessanti e coerenti con le ipotesi esistenti, e può quindi concorrere a migliorare la nostra conoscenza sul ruolo funzionale dei ritmi cerebrali e di loro sotto-bande. Questo, oltre a contribuire alle nostre conoscenze di base, può avere in prospettiva anche implicazioni pratiche, ad es. nella diagnosi e trattamento di disturbi attentivi, anche attraverso meccanismi di neurofeedback che potenzino selettivamente alcuni ritmi.

Il lavoro presenta tuttavia alcuni limiti. Un limite del presente lavoro riguarda l'analisi statistica a livello di corteccia cerebrale. Infatti, il permutation test con correzione basata sulla statistica massima non evidenzia vertici con significatività statistica; quindi si è usato il cluster-based permutation test, che aumenta la potenza del test ma che tuttavia porta alla perdita di informazione statistica sui singoli vertici (nel senso che la statistica riguarda solo la struttura dei cluster e non viene fatta alcuna inferenza statistica a livello di singolo vertice). In questo contesto, l'assenza di significatività statistica quando viene applicato una correzione che considera l'inferenza a livello di singolo voxel, potrebbe essere dovuta a due cause: variabilità tra soggetti e assenza di informazioni sull'anatomia individuale dei soggetti. Relativamente al primo punto bisognerebbe considerare un campione con più soggetti, in questo modo si potrebbero evidenziare meglio le tendenze dei risultati. Inoltre, il fatto che non ci siano dati relativi all'anatomia individuale dei soggetti (dati che potrebbero essere derivati da immagini di risonanza magnetica) ha reso necessario considerare un'anatomia media (un modello di testa medio), ovvero supporre che tutti i soggetti abbiano la stessa testa. Come conseguenza di ciò si avrà un errore nella ricostruzione delle sorgenti corticali; inoltre, intuitivamente è lecito pensare che tale errore potrebbe essere più enfatizzato se si considera un numero elevato di vertici e quindi una tassellazione molto fitta come quella da noi utilizzata che consta di 15002 vertici corticali (in quanto discrepanze anche piccole in termini di localizzazione delle sorgenti da un soggetto all'altro potrebbero riflettersi nel

coinvolgimento di vertici diversi riducendo la probabilità che uno vertice risulti statisticamente significativo attraverso i soggetti). I possibili sviluppi futuri potrebbero quindi riguardare un aumento del numero di soggetti e la stima delle sorgenti corticali con una tassellazione meno fitta (ad es. il software sLORETA utilizza una tassellazione molto meno fitta di 6239 voxel). Oltre a ciò, , allo scopo di investigare meglio i risultati ottenuti per la potenza in banda alpha nelle condizioni di math task con e senza immagini, potrebbe essere interessante indagare se vi siano soggetti (nell'insieme acquisito) che si comportano in modo molto diverso, ad es. se ci siano dei soggetti in cui la potenza in banda alpha aumenta nella condizione di math task con le immagini rispetto al rest con immagini ed altri in cui diminuisce , in tal caso dividere i soggetti in questi due gruppi. Si potrebbero quindi condurre separatamente le analisi descritte in questo lavoro per i due gruppi di soggetti e valutare se emergono particolari differenze, quali ad esempio attivazioni di diverse regioni cerebrali che potrebbero suggerire diverse strategie adottate per svolgere il compito richiesto nonché diversi effetti della presentazione delle immagini.

## Bibliografia

- [1] [https://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_brain](https://en.wikipedia.org/wiki/Human_brain).
- [2] Paolo Castano, Rosario F. Donato (2010) “Anatomia dell’uomo”, p.348-358.
- [3] [http://www.treccani.it/enciclopedia/lobi-cerebrali\\_%28Dizionario-di-Medicina%29/](http://www.treccani.it/enciclopedia/lobi-cerebrali_%28Dizionario-di-Medicina%29/).
- [4] [https://www.google.com/search?q=neurone&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiCqcrwzLTkAhUJ66QKHdA3APQQ\\_AUIESgB&biw=1242&bih=568#imgrc=BwMAFmE3YHsHWM:](https://www.google.com/search?q=neurone&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiCqcrwzLTkAhUJ66QKHdA3APQQ_AUIESgB&biw=1242&bih=568#imgrc=BwMAFmE3YHsHWM:)
- [5] Rangaraj M. Rangayyan (2002) “Biomedical Signal Analysis: A case-study approach”, p.28-30.
- [6] Kandel E.R., Schwartz J. H., Jessell T.M., Siegelbaum S.A., Hudspeth A.J. (2013) “Principles of Neural Science”, p.338-350.
- [7] Spruston (2008) ” Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration”, *Nature Reviews Neuroscience*, 9:206-221.
- [8] <https://www.google.com/search?biw=1242&bih=568&tbm=isch&sxsrf=ACYBGNQsB21JkLgZjxgOILIKiHwsAWzE9g%3A1568269998524&sa=1&ei=ruZ5XZDMH8nbwAKXxrTg>
- [9] Renato Nobili (2015) “La macchina della mente- il ruolo della sincronizzazione nel funzionamento del cervello”, p.17-18.
- [10] Sylvain Baillet, John C.Mosher, and Richard M. Leahy (2001) “Electromagnetic Brain Mapping”, *IEEE Signal Processing Magazine*, 18: 14-30.
- [11] Gregory L., Khazipov H. e R. (2007) “Basic Neurophysiology and the Cortical Basis of EEG”, *The Clinical Neurophysiology Primer*, 1:19-33.
- [12] [https://www.google.com/search?q=onde+cerebrali&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiQq8Sivq\\_jAhWM\\_qQKHfUWAZwQ\\_AUIECgB&biw=1242&bih=524&dpr=1.1#imgrc=4sY1wJqMCc9FRM:](https://www.google.com/search?q=onde+cerebrali&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiQq8Sivq_jAhWM_qQKHfUWAZwQ_AUIECgB&biw=1242&bih=524&dpr=1.1#imgrc=4sY1wJqMCc9FRM:)
- [13] [https://www.google.com/search?q=ritmi+cerebrali+sonno-veglia&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiFoO\\_L67nkAhXSyaQKHRGVBQ4Q\\_AUIESgB&biw=1242&bih=524#imgrc=P7wIDPbjdQ-1XM:](https://www.google.com/search?q=ritmi+cerebrali+sonno-veglia&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiFoO_L67nkAhXSyaQKHRGVBQ4Q_AUIESgB&biw=1242&bih=524#imgrc=P7wIDPbjdQ-1XM:)
- [14] Ernst Niedermeyer, Fernando Lopes da Silva (2005) “Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields”, p.168-174.
- [15] La Rocca, Daria, et al. (2014) “Human brain distinctiveness based on EEG spectral coherence connectivity”, *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 61.9: 2406-2412.

- [16] Sadaghiani, Sepideh, Kleinschmidt Andreas (2016) “Brain networks and  $\alpha$ -oscillations: structural and functional foundations of cognitive control”, *Trends in cognitive sciences*, 20.11: 805-817.
- [17] Matthias S. Treder, Ali Bahramisharif, Nico M. Schmidt, Marcel AJ van Gerven, Benjamin Blankertz (2011) “Brain-computer interfacing using modulations of alpha activity induced by covert shifts of attention”, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 8:2-9.
- [18] Olga Bazanova (2012) “Comments for Current Interpretation EEG Alpha Activity: A Review and Analysis”, *Journal of Behavioral and Brain Science*, 2: 239-248.
- [19] Olga Bazanova (2011) “Individual alpha peak frequency variability and reproducibility in various experimental conditions”, *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I P pavlova*, 61: 102-111.
- [20] Klimesch, Wolfgang (2014) “EEG alpha and cognitive processes. In: Time and the Brain”, *CRC Press* p.252-277.
- [21] Vijayan, Sujith, Koppel, Nancy J. (2012) “Thalamic model of awake alpha oscillations and implications for stimulus processing”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109: 53-58.
- [22] Jensen, Ole, Bonnefon, Mathilde, Vanrulle, Rufin (2012) “An oscillatory mechanism for prioritizing salient unattended stimuli”, *Trends in cognitive sciences*, 16.4: 200-206.
- [23] Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S (2007) “EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis”, *Brain Res Rev.*, p.63-88.
- [24] Ole Jensen, Ali Mazaheri (2010) “Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition”, *Frontiers in Human Neuroscience*, 4: Article ID 186.
- [25] Alan D. Baddeley, Graham Hitch (2014) “Working Memory”, *Psychology of Learning and Motivation*, 8: 47-89.
- [26] Julia Natascha Frey, Phillip Ruhnau, Nathan Weisz (2015) “Not so different after all: The same oscillatory processes support different types of attention”, *Brain research reviews*, p.185-197.
- [27] James F., Cavanagh and Michael J. Frank (2014) “Frontal theta as a mechanism for cognitive control”, *Trends in Cognitive Sciences*, 18: 414-421.
- [28] Paul Sauseng, Birgit Griesmayr, Roman Freunberger, Wolfgang Klimesch (2010) “Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations”, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34: 1015-1022.
- [29] Lisman, Idiart (1995) “Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles”, *Science*, 267: 1512-1515.

[30] Tudor M., Tudor L., Tudor KI. (2005) “Hans Berger (1873-1941)—the history of electroencephalography”, *Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti*, 59: 307-313.

[31] John G. Webster (2010) “Strumentazione biomedica Progetto ed applicazioni”, p.209-212.

[32]

[https://www.google.com/search?biw=1242&bih=568&tbm=isch&sa=1&ei=wJIsXfK1G8qQkwXJ07TQDQ&q=G.+Avanzolini+and+E.+Magosso%2C+Strumentazione+biomedica%3A+progetto+e+impiego+dei+sistemi+di+misura%2C+P%C3%A0tron+Editore%2C+Bologna%2C+2015%2C+terza+edizione+EEG&oq=G.+Avanzolini+and+E.+Magosso%2C+Strumentazione+biomedica%3A+progetto+e+impiego+dei+sistemi+di+misura%2C+P%C3%A0tron+Editore%2C+Bologna%2C+2015%2C+terza+edizione+EEG&gs\\_l=img.3...10562.11886..12212...0.0..0.0.0.....1....1..gws-wiz-img.5ArEes6dTE4#imgrc=jnTGAzHIPKpEOM:](https://www.google.com/search?biw=1242&bih=568&tbm=isch&sa=1&ei=wJIsXfK1G8qQkwXJ07TQDQ&q=G.+Avanzolini+and+E.+Magosso%2C+Strumentazione+biomedica%3A+progetto+e+impiego+dei+sistemi+di+misura%2C+P%C3%A0tron+Editore%2C+Bologna%2C+2015%2C+terza+edizione+EEG&oq=G.+Avanzolini+and+E.+Magosso%2C+Strumentazione+biomedica%3A+progetto+e+impiego+dei+sistemi+di+misura%2C+P%C3%A0tron+Editore%2C+Bologna%2C+2015%2C+terza+edizione+EEG&gs_l=img.3...10562.11886..12212...0.0..0.0.0.....1....1..gws-wiz-img.5ArEes6dTE4#imgrc=jnTGAzHIPKpEOM:)

[33]

[https://www.google.com/search?biw=1242&bih=568&tbm=isch&sa=1&ei=8v5wXZS8PO3jsAfjuqigCw&q=DIAGRAMMA+a+blocchi+per+una+macchina+EEG&oq=DIAGRAMMA+a+blocchi+per+una+macchina+EEG&gs\\_l=img.3...3975.7502..7992...0.0..0.206.2102.0j13j1.....0....1..gws-wiz-img.gqXs4xSpTQ8&ved=0ahUKEwiU\\_dzx1rnkAhXtMewKHWMDCrQQ4dUDCAY&uact=5#imgrc=P5OIX38leaqdbM:](https://www.google.com/search?biw=1242&bih=568&tbm=isch&sa=1&ei=8v5wXZS8PO3jsAfjuqigCw&q=DIAGRAMMA+a+blocchi+per+una+macchina+EEG&oq=DIAGRAMMA+a+blocchi+per+una+macchina+EEG&gs_l=img.3...3975.7502..7992...0.0..0.206.2102.0j13j1.....0....1..gws-wiz-img.gqXs4xSpTQ8&ved=0ahUKEwiU_dzx1rnkAhXtMewKHWMDCrQQ4dUDCAY&uact=5#imgrc=P5OIX38leaqdbM:)

[34] [https://www.lice.it/LICE\\_ita/gruppi/pdf/EEGinEpil-def.pdf](https://www.lice.it/LICE_ita/gruppi/pdf/EEGinEpil-def.pdf)

[35]

<http://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/11.Potenziali%20evocati%20e%20EEG.pdf>

[36] Darvas F., Pantazis D., Kucukaltun-Yildirim E., Leahy R.M. (2004) “Mapping human barin function with MEG and EEG: methods and validation”, *NeuroImage*, 23 Suppl 1: S289-99.

[37] Hämäläinen, Matti & Hari, Riitta & Ilmoniemi, Risto J. & Knuutila, Jukka & Lounasmaa, Olli V. (1993) “Magnetoencephalography theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain”, *Reviews of Modern Physics*, 65: 413-497.8

[38] Grech R., Cassar T., Muscat J., Camilleri K.P., Fabri S.G., Zervakis M., Xanthopoulos P., Sakkalis V. Vanrumste B. (2008) “Review on solving the inverse problem in EEG source analysis”, *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5: 25.

[39] Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. (1994) “Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain”, *International Journal of Psychophysiology*, 18: 49-56.

- [40] R.D. Pascual-Marqui (2002) "Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details", *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 24:5-12.
- [41] Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N. (2008) "International Affective Picture System (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual", *Technical Report A-8, University of Florida*.
- [42] Aapo Hyvarine, Juha Karhunen, Erkki Oja (2001) "Independent Component Analysis" p.1-7, 125-140, 147-158
- [43] <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php>
- [44] Tadel F., Baillet S., Mosher J. C., Pantazis D., Leahy R. M., (2011) "Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis", *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011: 1–13.
- [45] Thomas E. Nichols, Andrew P. Holmes (2001) "Nonparametric Permutation Test for Functional Neuroimaging: A Primer with Examples", *Human Brain Mapping*, 15: 1-25.
- [46] <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/Statistics>
- [47] <https://en.wikipedia.org/wiki/P-value>
- [48] Jona Sassenhagen, Dejan Draschkow, (2019) "Cluster-based permutation test of MEG/EEG data do not establish significance of effect latency or location", *Psychophysiology*.
- [49] [https://en.wikipedia.org/wiki/Fusiform\\_gyrus](https://en.wikipedia.org/wiki/Fusiform_gyrus)
- [50] [https://en.wikipedia.org/wiki/Inferior\\_temporal\\_gyrus](https://en.wikipedia.org/wiki/Inferior_temporal_gyrus)
- [51] [https://en.wikipedia.org/wiki/Parahippocampal\\_gyrus](https://en.wikipedia.org/wiki/Parahippocampal_gyrus)
- [52] Kalanit Grill-Spector, Zoe Kourtzi, Nancy Kanwisher (2001) "The Lateral occipital complex and its role in object recognition", *Frontiers in Psychology*, 41: 1409-1422.
- [53] [https://en.wikipedia.org/wiki/Lingual\\_gyrus](https://en.wikipedia.org/wiki/Lingual_gyrus)
- [54] N. R. Cooper, R. J. Croft, S.J. Domineya, A. P. Burgess, J. H. Gruzeliere (2003) "Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses", *International Journal of Psychophysiology*, 47:65-74.
- [55] Klimesch W. (1999) "EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis", *Brain Research Review*, 29:169-195.