



Università degli Studi di Cagliari

## **DOTTORATO DI RICERCA**

**INGEGNERIA BIOMEDICA**

Ciclo XXVIII

### **TITOLO TESI**

## **Reti complesse e analisi del segnale elettroencefalografico**

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza

ING-INF/06, MED/01

Presentata da:

Alessandra Crobe

Coordinatore Dottorato:

Prof. Giacomo Cao

Tutor:

Prof. Gavino Faa

Esame finale anno accademico 2014 – 2015



*La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato in Ingegneria Biomedica dell'Università degli Studi di Cagliari, a.a. 2014/2015 - XXVIII ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2007-2013 - Obiettivo competitività regionale e occupazione, Asse IV Capitale umano, Linea di Attività I.3.1 "Finanziamento di corsi di dottorato finalizzati alla formazione di capitale umano altamente specializzato, in particolare per i settori dell'ICT, delle nanotecnologie e delle biotecnologie, dell'energia e dello sviluppo sostenibile, dell'agroalimentare e dei materiali tradizionali"*



*“Was mich nicht umbringt, macht mich starker.”*

*“What doesn't kill me, makes me stronger.”*

*“Ciò che non mi distrugge, mi fortifica.”*

Friedrich Nietzsche, *Twilight of the Idols*, 1888



# Indice

<b>1. Il cervello.....</b>	<b>1</b>
1.1 L'anatomia del cervello.....	2
1.2 La fisiologia del cervello.....	4
1.2.1 Il neurone.....	6
<b>2. I segnali cerebrali.....</b>	<b>7</b>
2.1 Acquisizione di segnali cerebrali.....	8
2.1.1 Elettroencefalografia.....	8
2.1.2 Magnetoencefalografia.....	9
2.2 Le onde cerebrali.....	11
<b>3. Pre-processing e Ricostruzione della sorgente.....</b>	<b>13</b>
3.1 Pre-processing.....	14
3.1.1 Filtraggio del segnale.....	14
3.1.2 Eliminazione dei bad channel.....	15
3.1.3 Divisione in epoche.....	15
3.1.4 Averaging.....	17
3.2 Ricostruzione della sorgente.....	17
3.2.1 Problema diretto (forward problem).....	18
3.2.2 Problema inverso (inverse problem).....	19
<b>4. Il Cervello come sistema complesso.....</b>	<b>21</b>
4.1 La teoria dei grafi.....	22
4.2 Misure di rete.....	23
4.2.1 Misure di segregazione funzionale.....	24
4.2.2 Misure di integrazione funzionale.....	24
4.2.3 Misure di centralità.....	25
4.2.4 Minimum Spannig Tree.....	25
4.3 Misure di connettività funzionale.....	26

4.3.1	Misure lineari.....	26
4.3.2	Misure non lineari.....	27
<b>5.</b>	<b>Introduzione alla Ricerca.....</b>	<b>28</b>
<b>6.</b>	<b>Minimum Spanning Tree e K-Core Decomposition come Misura di Tratti Specifici del Soggetto.....</b>	<b>31</b>
6.1	Scopo del lavoro.....	32
6.2	Materiali e metodi.....	32
6.2.1	Dataset.....	32
6.2.2	Pre-processing.....	32
6.2.3	Misure di connettività funzionale.....	33
6.2.4	Minimum Spanning Tree.....	33
6.2.5	Caratterizzazione del core funzionale.....	33
6.2.6	Classificazione.....	34
6.3	Risultati.....	34
6.4	Conclusioni.....	36
<b>7.</b>	<b>Effetto della Lunghezza delle Epoche.....</b>	<b>37</b>
7.1	Scopo del lavoro.....	38
7.2	Materiali e metodi.....	38
7.2.1	Dataset.....	38
7.2.2	Pre-processing.....	38
7.2.3	Protocollo.....	38
7.2.4	Ricostruzione della sorgente.....	39
7.2.5	Connettività funzionale.....	39
7.2.6	Misure di rete.....	39
7.2.7	Analisi statistiche.....	40
7.3	Risultati.....	40
7.3.1	Analisi sullo scalpo: effetti sulla connettività funzionale.....	40
7.3.2	Analisi sullo scalpo: effetti sulle misure di rete.....	40

7.3.3 Analisi sulla sorgente: effetti sulla connettività funzionale.....	41
7.3.4 Analisi sulla sorgente: effetti sulle misure di rete.....	41
7.4 Conclusioni.....	43
<b>8 Discussioni.....</b>	<b>44</b>
<b>Lista delle pubblicazioni.....</b>	<b>47</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>48</b>



# **1. Il Cervello**

## 1.1 L'Anatomia del Cervello

Il cervello è un organo presente all'interno della cavità cranica dalla forma ovoidale, con superficie supero-laterale convessa e inferiore incavata in senso trasversale (<http://www.treccani.it/enciclopedia/cervello>) (Fig.1.1).



**Fig1.1** L'anatomia del cervello.

E' avvolto nella sua totalità dalle meningi, che garantiscono la separazione dalla pareti ossee della cavità cranica e dal cervelletto. Gli elementi costituenti principali del cervello sono i due emisferi cerebrali (destro e sinistro) e la regione diencefalica.

I due emisferi cerebrali sono due elementi anatomicamente distinti e trovano unione nella porzione centro-inferiore della faccia mediana tramite il corso calloso. La sostanza grigia e la sostanza bianca sono le due sostanze costituenti i due emisferi. La sostanza grigia costituisce la corteccia cerebrale, che avvolge tramite un neopallio la sostanza bianca. La corteccia ha una morfologia caratterizzata da scissure e solchi; tali solchi e rientranze conferiscono alla corteccia una superficie maggiore del doppio e consentono di identificare in ciascuno dei due emisferi, lobi e circonvoluzioni. I lobi cerebrali, devono il loro nome alle ossa a cui corrispondono (frontale, parietale, temporale e occipitale), al tipo di conformazione (lobo libico) o semplicemente a dei nomi consolidati nel tempo (lobo dell'insula). Le scissure si dividono in interlobari e intralobari: la scissura di Silvio, la scissura di Rolando, quella parieto-occipitale sono interlobari, mentre la scissura calcarina, che decorre nella faccia mediale del lobo occipitale, è l'unica a essere intralobare.

Le circonvoluzioni generalmente, prendono il nome del lobo cui appartengono con l'indicazione posizionale rispetto a un altro elemento descrittivo (es. circonvoluzione frontale ascendente o prerolandica o pre-centrale).

Nell'ambito degli emisferi, il corpo calloso e i ventricoli laterali sono le strutture macroscopicamente più rilevanti.

Il corpo calloso è una formazione laminare, trasversale, ed è formato da fasci di fibre mieliniche che collegano tra loro i due emisferi. I ventricoli laterali sono situati sotto il corpo calloso; questi sono collegati attraverso un forame presente in ognuno di essi noto come “Forame di Monro”.

Nella metà inferiore dell'emisfero, alloggiato i gangli della base, suddivisi in: amigdala, corpo striato, claustrum. L'ippocampo o corno di Ammone è situato in prossimità del pavimento del corno sfenoidale del ventricolo laterale; il fornice o trigono cerebrale trova alloggio nel corpo calloso; il setto pellucido deriva dall'accostamento sul piano sagittale di due lamine di natura prevalentemente fibrosa che, tese tra corpo calloso e fornice, costituiscono la parte mediale del corno frontale del ventricolo laterale; la capsula interna è una lamina di sostanza bianca interposta tra testa del nucleo caudato e talamo da una parte e putamen e globus pallidus dall'altra, costituita da fibre mieliniche congiungenti vari livelli degli emisferi con il tronco encefalico.

La regione diencefalica è situata al contorno della cavità del III ventricolo. Anteriormente confina con le regioni dell'ilo e del setto, sui lati con la capsula interna, in senso caudale continua con il mesencefalo: dorsalmente confina con l'epitalamo, ventralmente con il subtalamo; è formata in massima parte di sostanza grigia. Il III ventricolo è una cavità dalla forma di imbuto, in rapporto, tramite la porzione più declive, con l'ipofisi; è in comunicazione con i ventricoli laterali e con l'acquedotto di Silvio nella parte posteriore.

Le altre due formazioni principali sono il talamo ottico e l'ipotalamo.

Il talamo ottico (con i due corpi genicolati mediale e laterale), è una struttura dalla forma ovoidale di sostanza grigia; la sua estremità posteriore è caratterizzata da un rilievo detto pulvinar. È rivestito da sottili lamine di sostanza bianca che lo suddividono facilitando la partizione topografica dei suoi numerosi nuclei.

L'ipotalamo alloggia sulla porzione centrale della base dell'encefalo. Sulla sua superficie ventrale, che è in rapporto con il chiasma ottico, si trovano i corpi mamillari, il tuber cinereum e l'infundibolo. Nella sostanza grigia si notano numerosi nuclei costituenti il substrato anatomico di due sistemi neurosecretori, il magnocellulare e il parvicellulare, così detti per le dimensioni degli elementi che li formano: il primo è connesso con la neuroipofisi dal fascio ipotalamo-ipofisario, formato dagli assoni dei suoi neuroni; il secondo è collegato con l'adenipofisi da una struttura vascolare, le venule del sistema portale ipotalamo-ipofisario, diretta prosecuzione dei capillari sinusoidali che permeano la regione tuberiana e la base dell'infundibolo.

## 1.2 La Fisiologia del Cervello

Il cervello ricopre il ruolo di primo attore nella ricezione, trasmissione, elaborazione delle differenti informazioni e nell'organizzazione delle attività mentali e comportamentali. Gli ambiti di ricerca che ogni giorno si impegnano per definire le sue funzioni, spaziano dalla neurofisiologia alla neuropsicologia.

Allo stato attuale delle ricerche si ritiene che il cervello agisca sia attraverso strutture e sistemi sufficientemente ben definiti sul piano anatomico e funzionale, sia attraverso una rete interneuronale; un reticolo che coinvolge la maggioranza dei neuroni. Questa rete agisce su diversi livelli di complessità, stabilendo contatti tra i differenti livelli dell'intero asse cerebrospinale, fino ad arrivare ai singoli neuroni.

I due emisferi cerebrali hanno funzioni talvolta equivalenti, talvolta complementari: entrambi presiedono alle attività motorie, sensitive e sensoriali dell'emisoma controlaterale; l'emisfero sinistro ha un ruolo dominante per quanto concerne il linguaggio e la concettualizzazione, così come l'emisfero destro lo ha nelle funzioni visuo-spaziali averbali e nel riconoscimento delle emozioni. A livello corticale sono state individuate zone (aree primarie, secondarie, accessorie) che presiedono alle diverse attività somatiche. L'area motoria primaria è stata la prima ad essere identificata nel tempo; corrisponde alla circonvoluzione frontale ascendente o pre-centrale. In questa si susseguono le localizzazioni della motilità del piede, dell'arto inferiore, del tronco, dell'arto superiore, della mano, degli occhi, della faccia e quelli connessi con la vocalizzazione, la masticazione e la deglutizione: le dimensioni dell'area associata al controllo di ciascun distretto muscolare, sono maggiori quanto più è fine il movimento del medesimo distretto. L'area motoria secondaria e quella accessoria sono ambedue situate nella corteccia pre-motoria adiacente. Tali aree gestiscono i movimenti coordinati, meno elementari di quelli dell'area primaria.

Le proiezioni corticali delle varie forme di sensibilità, olfatto escluso, avvengono a opera di fibre che hanno la loro origine a livello diencefalico o troncoencefalico: nel talamo ottico (fibre per la sensibilità generale, meno quelle dolorifiche, e con la probabile aggiunta di quelle gustative), nel corpo genicolato mediale (fibre acustiche), in quello laterale (fibre visive), nei nuclei vestibolari del midollo allungato (fibre vestibolari). La sensibilità generale, esclusa quella nocicettiva, ha l'area di proiezione primaria nella circonvoluzione parietale ascendente, o post-centrale, quella secondaria sul labbro superiore della scissura di Silvio. L'udito si proietta nella circonvoluzione temporale superiore: sia nell'area primaria, sia in quella secondaria le attività sono topograficamente correlate con quelle delle differenti spire della

coclea (organizzazione tonotopica della corteccia). Nella stessa circonvoluzione si proietta la sensibilità vestibolare, anteriormente alle aree acustiche. La vista si proietta sui labbri della scissura calcarina e su parte della superficie adiacente del polo occipitale. Studi recenti collocano la sede del gusto nelle zone inferiori delle due circonvoluzioni pre- e postcentrale, in sovrapposizione alle attività tattili provenienti dalla lingua. Le sensazioni olfattive, infine, si proiettano nella corteccia della circonvoluzione del trigono olfattivo e in quella prossima all'amigdala tramite i neuriti delle cellule mitrali del bulbo olfattivo. Dall'amigdala si dipartono collegamenti verso la direzione della sostanza reticolare, del talamo, dell'ipotalamo e verso la corteccia fronto-parietale. Il talamo, sfruttando i suoi nuclei, interviene in molteplici funzioni: con i nuclei di raccordo sensitivi fa pervenire alla corteccia la maggior parte delle informazioni provenienti dal corpo e dall'ambiente esterno; interviene nell'elaborazione cosciente degli stimoli dolorosi e, attraverso il sistema limbico, nella dinamica emotiva; in collegamento con il cervelletto, con alcune formazioni della base e con la corteccia cerebrale partecipa al controllo dell'esecuzione dei movimenti si ipotizza che sia responsabile del meccanismo del loro inizio. Il ruolo funzionale dell'ipotalamo è estremamente complesso; esso svolge un ruolo preminente nel controllo delle funzioni vegetative, cui assolve sia con i meccanismi propri degli organi nervosi, sia attraverso meccanismi umorali. Inoltre, una considerevole parte dei neuroni ipotalamici associa alle proprietà morfologiche e funzionali, comuni a tutte le cellule nervose (potenziali d'azione, meccanismi sinaptici), altre caratteristiche funzionali, quali l'attività secretoria e la sensibilità a stimoli ambientali di vario ordine: termici, osmotici, umorali (neuroni termo, glicosio, steroide, osmo sensibili). All'attività endocrina, l'ipotalamo partecipa con il sistema neurosecretorio magnocellulare e con quello parvicellulare. Il primo elabora l'ossitocina e la vasopressina che defluisce nella neuroipofisi con il fascicolo ipotalamo-ipofisario; il secondo elabora particolari sostanze ormonali, i fattori di liberazione e quelli di inibizione, che controllano la secrezione di corrispondenti ormoni da parte dell'ipofisi anteriore, cui pervengono attraverso le venule del sistema portale ipotalamo-ipofisario. Altri interventi dell'ipotalamo concernono il controllo della lattazione, la termoregolazione, l'assunzione degli alimenti attraverso i centri della fame e della sete, le attività sessuali e il controllo dell'emotività.

Il sistema nervoso centrale (SNC) è composto da due classi di cellule: le cellule della glia e le cellule nervose chiamate neuroni.

Le cellule della glia hanno funzioni strutturali, sostengono e separano gruppi di neuroni. Il neurone costituisce l'unità fondamentale del sistema nervoso centrale.

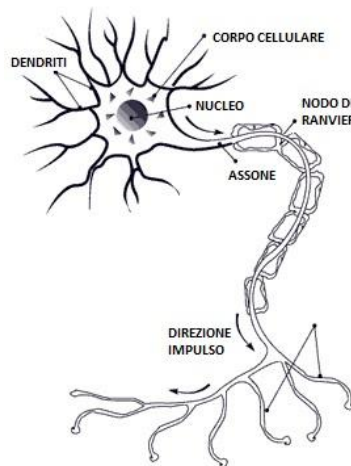
## 1.2.1 Il Neurone

Il neurone è una cellula eccitabile in grado di ricevere, elaborare e trasmettere informazioni alle cellule adiacenti per mezzo di impulsi, noti come potenziale d'azione o spike.

Strutturalmente il neurone presenta un corpo cellulare o soma (Fig 1.2), all'interno del quale è possibile individuare il nucleo della cellula separato dal resto della cellula e altri organelli deputati alle principali funzioni cellulari.

Dal corpo cellulare hanno origine prolungamenti citoplasmatici, detti neuriti, che sono i dendriti e l'assone. I dendriti, che hanno diramazioni simili a un albero, ricevono segnali da neuroni afferenti e lo propagano in direzione centripeta. L'assone conduce invece il segnale ricevuto, in direzione centrifuga verso altre cellule. Ha un diametro uniforme ed è un ottimo conduttore grazie alla membrana da cui è avvolto esternamente (neurolemma o guaina di Schwann) e internamente (guaina mielinica). Queste membrane isolano l'assone impedendo la dispersione dell'impulso. Lungo il neurolemma sono presenti delle strozzature, in corrispondenza delle quali la guaina mielinica si interrompe, dette "nodi di Ranvier".

La parte finale dell'assone è un'espansione detta bottone terminale. Attraverso i bottoni terminali un assone può prendere contatto con i dendriti o il corpo cellulare di altri neuroni affinché l'impulso nervoso si propaghi lungo un circuito neuronale.



**Fig 1.2** Struttura del neurone.

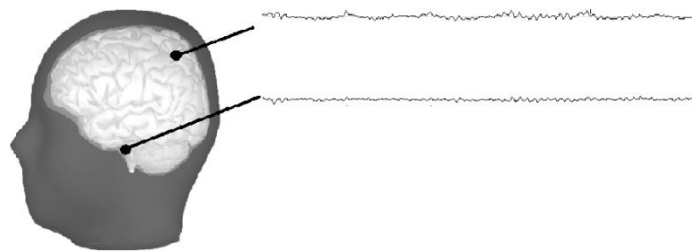
## **2. I segnali cerebrali**

L'attività cerebrale delle cellule neuronali, produce una corrente che si diffonde attraverso la testa. Questa corrente raggiunge la superficie dello scalpo, generando differenze di potenziale tra i differenti punti della superficie; tale differenza di potenziale può essere misurata attraverso la tecnica dell'elettroencefalografia (EEG). La corrente generata dalle cellule nervose produce un campo magnetico che può essere acquisito in prossimità dello scalpo attraverso un'indagine nota come magnetoencefalografia (MEG). EEG e MEG consentono dunque la misurazione dell'attività cerebrale in tempo reale, in maniera non invasiva e con una risoluzione temporale del millisecondo. La risoluzione spaziale di queste metodiche risulta tuttavia limitata. Indipendentemente dal numero di siti di acquisizione nello scalpo, il segnale registrato sarà solo una copia imperfetta di quanto avviene a livello del cervello. Il problema "inverso" consiste nel localizzare, a partire dal segnale acquisito a livello dello scalpo, la zona cerebrale di emissione del segnale. Nella sua complessità potrebbe essere comparato al tentativo di ricostruire un oggetto a partire dalla sua ombra: solo alcune caratteristiche, come ad esempio la forma, potrebbero essere identificate in maniera univoca; le altre informazioni devono necessariamente essere dedotte imponendo dei vincoli basati su modelli matematici.

## 2.1 Acquisizione di segnali cerebrali

### 2.1.1 Elettroencefalografia

L'EEG consiste nella misurazione della differenza di potenziale elettrico tra paia di elettrodi, uno attivo e uno di riferimento insensibile alla misura d'interesse (Fig 2.1).



**Fig 2.1** Acquisizione di attività cerebrale tra due siti.

Idealmente, l'elettrodo di riferimento è sensibile a cambiamenti nel segnale nella stessa maniera degli altri elettrodi; questa caratteristica permette di sottrarre al segnale registrato dagli elettrodi, ciò che non rappresenta propriamente l'attività elettrica cerebrale. L'elettrodo di riferimento non dovrebbe inoltre acquisire l'attività di sorgenti esterne, come ad esempio



l'attività cardiaca; generalmente questi elettrodi vengono posizionati nei lobi delle orecchie, nella punta del naso o nella ossa mastoidee.

Gli elettrodi attivi possono essere posizionati direttamente sulla superficie dello scalpo (nel caso di osservazioni cliniche prolungate), o inclusi in una cuffia elastica che aderisce perfettamente allo scalpo. Il contatto tra elettrodo e scalpo avviene per mezzo di un gel conduttivo che viene introdotto a livello dei sensori dopo avere posizionato la cuffia.

Il numero di elettrodi posizionati nella cuffia è variabile; in commercio sono disponibili cuffie con un massimo di 256 elettrodi.

Allo scopo di garantire la comparazione tra risultati di studi differenti, il posizionamento degli elettrodi deve necessariamente seguire uno standard. Per tale motivo, gli elettrodi di superficie vengono posti sullo scalpo seguendo le indicazioni di posizionamento del Sistema Internazionale 10-20. Tale sistema prevede la disposizione degli elettrodi con numero pari sull'emisfero destro del cranio e degli elettrodi con numero dispari nella parte sinistra. Ogni elettrodo riporta l'indicazione della lettera iniziale dell'osso del cranio sopra il quale è collocato.

Nel caso in cui il numero di elettrodi sia maggiore di 32, è pratica comune utilizzare la referenziazione media (average reference), ad esempio sottraendo il valor medio, stimato tra tutti gli elettrodi, dal segnale registrato da ogni elettrodo in ogni singolo istante temporale. Nel caso in cui sia stato utilizzato l'elettrodo singolo di riferimento durante la registrazione, è possibile ri-referenziare in un secondo momento durante la fase di pre-processing del segnale. Un ulteriore tipo di referenziazione si ottiene utilizzando registrazioni bipolari, ad esempio nel caso in cui coppie di elettrodi vengano referenziate rispetto al resto delle coppie (es. coppie di elettrodi simmetrici tra emisfero destro e sinistro).

L'ampiezza del segnale misurato è dell'ordine di  $50 \mu\text{V}$ ; risulta necessaria un'amplificazione e digitalizzazione del segnale allo scopo di essere pre-processato e utilizzato per successive indagini.

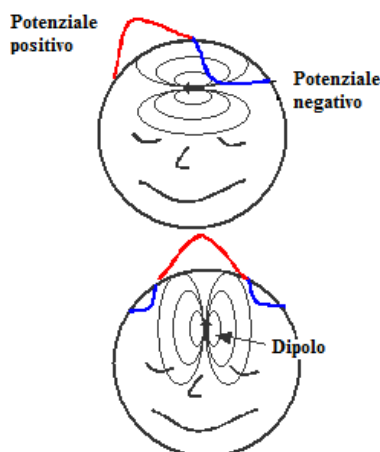
## **2.1.2 Magnetoencefalografia**

L'ampiezza del campo magnetico prodotto dall'attività cerebrale è dell'ordine del pT quando viene acquisito; tale attività viene registrata tramite degli anelli superconduttivi chiamati "SQUIDS" (Superconducting Interface Devices) che vengono attraversati dal flusso magnetico. Il campo magnetico ha una direzione, definita dalle linee di campo. L'anello misura unicamente l'intensità del campo magnetico direzionato perpendicolarmente a se stesso. Al fine della misurazione, vengono utilizzate diverse configurazioni di anelli. Un

singolo anello viene chiamato “magnetometro”. Se viene misurata la differenza di segnale tra due o più anelli vicini, si parla di “gradiometro” di primo ordine, secondo ordine, e via via aumentando in funzione del numero di anelli. La caratteristica dei gradiometri è il loro essere poco sensibili a sorgenti poste a grandi distanze. Ciò comporta il vantaggio diretto che le sorgenti di rumore a grandi distanze, come l’attività cardiaca o l’attività generata da dispositivi nelle vicinanze, vengono soppresse.

Come anticipato in precedenza, una caratteristica della magnetoencefalografia, è la sua insensibilità alle correnti sorgenti di tipo radiale, perpendicolari allo scalpo. Ciò che viene misurato sono le sorgenti tangenziali, parallele allo scalpo.

Per afferrare a pieno questo concetto, occorre immaginare la testa come la rappresentazione di una sfera; l’anello che registra è posto tangenzialmente alla sua superficie. L’attività di una piccola area della corteccia assume il comportamento di un dipolo. Un dipolo “tangenziale” genera un campo magnetico parallelo alla superficie dello scalpo mentre un dipolo “radiale” può puntare verso lo scalpo o fuori da questo (Fig 2.2).



**Fig 2.2** Dipolo tangenziale (in alto) e radiale (in basso).

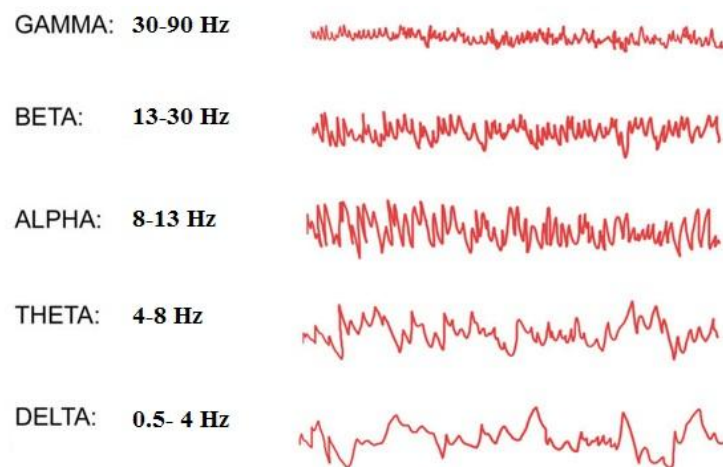
Un dipolo radiale che punta verso lo scalpo, produrrà un campo magnetico parallelo al magnetometro e dunque la sua attività non verrà registrata; le correnti di volume nell’altro lato, sono simmetriche rispetto all’asse che indica la direzione del dipolo. Ciò significa che il campo magnetico che attraversa l’anello da un lato, viene annullato dalla corrente del lato opposto. Ciò avviene in per qualsiasi sito di registrazione nel caso in cui il dipolo sia radiale. Un caso particolare di dipolo radiale, è un dipolo posizionato nel centro della sfera: punta necessariamente esternamente dal centro e risulta invisibile durante la MEG.

## 2.2 Le onde cerebrali

L'attività elettrica neurale varia fra gli individui, a prescindere dal loro stato di salute. Tuttavia si registrano variazioni anche nello stesso individuo in base all'attività svolta; il tracciato ad esempio, appare differente se registrato in condizioni di veglia oppure di sonno.

Le oscillazioni del potenziale elettrico vengono definite onde cerebrali. Ogni frequenza cerebrale è associata con differenti funzioni cognitive [1]

In base alla frequenza del segnale osservata (Fig 2.3), vengono distinte in:



**Fig 2.3** Tipi di onde cerebrali

*Onde Delta:* (0.5 e i 4 Hz) in età adulta si manifestano durante il sonno profondo e in alcune patologie encefaliche; sono le onde dominanti nei neonati.

*Onde Theta:* (4 e gli 8 Hz) rappresentano il ritmo dominante durante il periodo neonatale. Nell'adulto sono presenti nel caso di patologie cerebrali, negli stati di ipnosi e tensione emotiva.

*Onde Alpha:* (fra gli 8 e 13 Hz) sono le onde presenti nell'attività cerebrale di soggetti nello stato di veglia in condizioni di riposo cerebrali ad occhi chiusi.

*Onde Beta:* (13 e i 30 Hz) è il ritmo più veloce e viene suddiviso in beta lento (13 Hz- 20 Hz) e beta rapido (20 Hz- 30 Hz). Sono dominanti durante una qualsiasi attività cerebrale in un soggetto ad occhi aperti.

*Onde Gamma:* (30-90 Hz) diversi studi associato la banda gamma all'attenzione visiva, percezione, memoria [2] e patologie come l'epilessia, l'atismo l'ADHD (Disturbo da deficit di attenzione) e schizofrenia [3].

Studi condotti nell'ultimo decennio, hanno ipotizzato che le oscillazioni registrate tramite elettroencefalografia considerando frequenze  $>20$  Hz, riflettono artefatti di tipo muscolare [4], [5].

### **3. Pre-processing e Ricostruzione della Sorgente**

## 3.1 Pre-processing

### 3.1.1 Filtraggio del segnale

Il segnale cerebrale viene acquisito dai siti di registrazione sullo scalpo; per ogni istante temporale si avrà un segnale acquisito simultaneamente in ogni sito di registrazione. L'intervallo che intercorre tra ogni istante temporale di registrazione è chiamato intervallo di campionamento. La frequenza di campionamento (Hz) fornisce un'informazione del numero di campione acquisiti al secondo. La scelta della frequenza di campionamento è strettamente correlata allo scopo del lavoro.

Il primo step nel pre-processing del segnale riguarda l'eliminazione delle componenti rumorose in frequenza tramite opportuno filtraggio. Per identificare il tipo di filtro da utilizzare è consigliabile valutare il livello di rumore tramite lo spettro di potenza dell'intero segnale acquisito. Lo spettro di potenza consentirà di valutare l'eventuale presenza di picchi in frequenze che non rappresentano propriamente le frequenze di interesse in EEG e che quindi possono essere considerate come pure componenti rumorose. Un caso tipico è la presenza della componente di disturbo a 50Hz, che in Italia rappresenta la frequenza della rete di alimentazione.

Per eliminare le frequenze di disturbo sarà necessario utilizzare un filtro di tipo NOTCH, adatto per la rimozione di contaminazioni da parte di sistemi oscillanti a frequenze stabili.

Qualora il filtro NOTCH non desse risultati soddisfacenti, possono essere utilizzate altre due alternative:

- ✓ Rimozione sinusoidale: identifica le componenti sinusoidali e le sottrae dal segnale nel dominio del tempo.
- ✓ Filtro elimina banda: utile nel caso in cui sia necessario eliminare segmenti larghi dello spettro, i picchi dovuti al rumore della rete di alimentazione siano sparsi su diverse frequenze o per la rimozione di diversi tipi di artefatti.

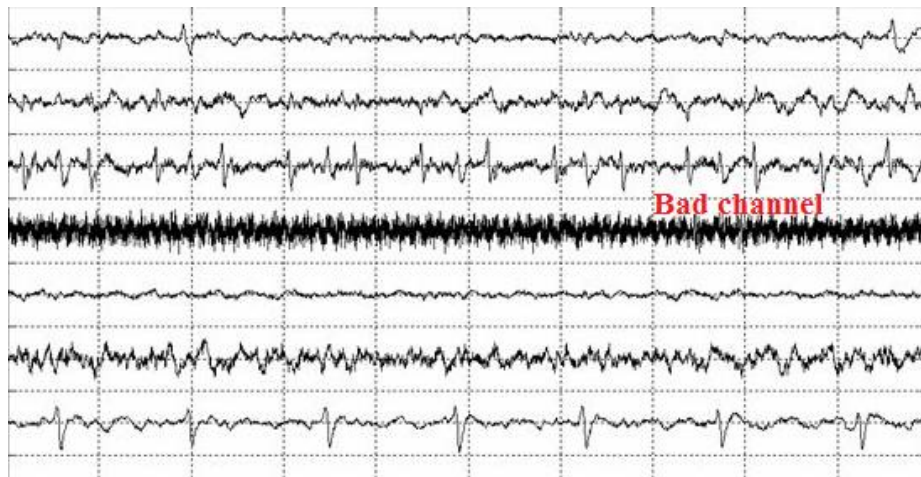
Altri filtri che possono risultare utili nella prima fase del pre-processing del segnale sono i filtri passo alto e passa basso:

- ✓ Filtro passa alto: rimuove le componenti del segnale sotto una determinate frequenza. Può essere utile per la rimozione della componente dovuta alla frequenza respiratoria. In questo caso la soglia di taglio sarà fissata a circa 1Hz.
- ✓ Filtro passa basso: rimuove le frequenze sopra una determinata frequenza di taglio.

### 3.1.2 Eliminazione dei bad channel

Durante la registrazione può capitare che un sensore registri un segnale che si dimostra inutilizzabile nell'analisi EEG. Nella MEG un sensore può ad esempio essere danneggiato o instabile. Nell'EEG, la qualità della connessione tra elettrodo e scapo può non essere soddisfacente e portare alla registrazione di un qualcosa che non rappresenti nessun segnale di interesse (Fig 3.1); una situazione che può dar luogo a dei "cattivi canali", può essere dovuta ad esempio al mal posizionamento della cuffia o ad una scarsa quantità di gel conduttivo tra cuffia e scalpo. Nel caso opposto, un' eccessiva quantità di gel conduttivo può portare in casi estremi ad un ponte tra due elettrodi adiacenti; il risultato di questa fusione di elettrodi sarà un segnale inutilizzabile.

I sensori identificati come *bad channel* non daranno contributo nelle successive fasi di analisi dei dati.



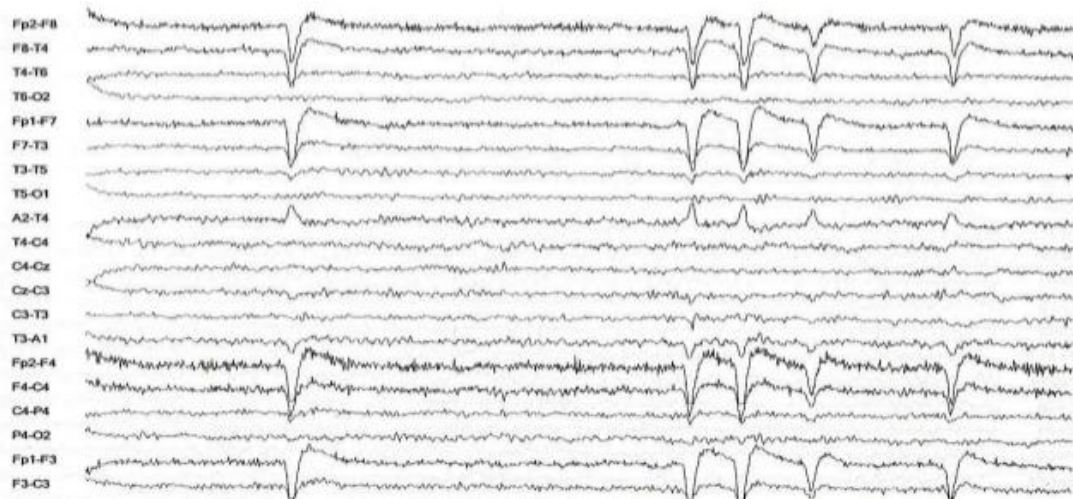
**Fig 3.1** Esempio di bad channel in un tracciato EEG

### 3.1.3 Divisione in epoche

Una pratica comune negli studi delle reti cerebrali consiste nel dividere il tracciato in epoche. La durata delle epoche e il numero di epoche è strettamente correlato allo scopo dello studio e rappresenta un punto critico nell'ambito degli studi neurali. Questo aspetto sarà approfondito nei successivi capitoli.

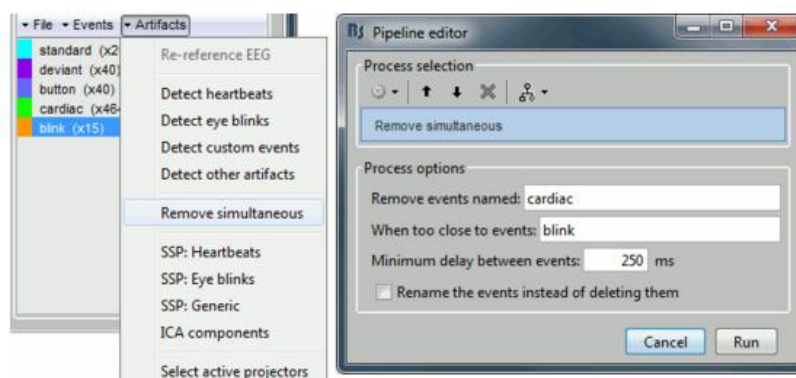
La selezione delle epoche avviene tramite un approccio basato su un'analisi visiva tramite la quale vengono selezionati i tratti del tracciato liberi da artefatti, come ad esempio lo sbattimento degli occhi (Fig 3.2). E' consigliabile selezionare le epoche di interesse tramite

un'analisi visiva incrociata di due tecnici al fine di aumentare l'affidabilità del criterio di selezione e diminuire la componente soggettiva che potrebbe dar luogo ad errori. Nella scelta delle epoche è buona norma selezionare le prime epoche dopo l'inizio della registrazione; questo per evitare di acquisire attività cerebrale legate alla fase di sogno del paziente.



**Fig 3.2** Tracciato EEG di un soggetto con occhi aperti. Il movimento muscolare dovuto allo sbattimento degli occhi, genera dei picchi nel segnale acquisito dai canali frontali.

Nel caso in cui il tracciato risulti particolarmente affetto da artefatti e non sia possibile selezionare epoche pulite, esistono dei metodi per l'eliminazione del singolo artefatto. Il software Brainstorm (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>) ad esempio, consente di localizzare ed eliminare lo sbattimento degli occhi e la componente di battito cardiaco dal segnale EEG (Fig 3.3)



**Fig 3.3** Rimozione di artefatti da un tracciato tramite interfaccia grafica del software Brainstorm.



### 3.1.4 Averaging

Negli studi delle reti cerebrali, si suppone che la risposta cerebrale ad un determinato stimolo in un determinato individuo, rimanga pressochè inalterata da registrazione a registrazione, conservando di conseguenza inalterate le sue caratteristiche temporali e spaziali durante l'acquisizione. Nella fase di divisione in epoche, il tracciato è suddiviso in segmenti temporali, di durata fissa, che generalmente corrispondono ad un determinato evento, come l'inizio e la fine di uno stimolo. Tali segmenti possono essere mediati tra di loro. Questa media tra diversi intervalli temporali consente di eliminare tutte le possibili fluttuazioni random di tipico rumoroso presenti nel tracciato.

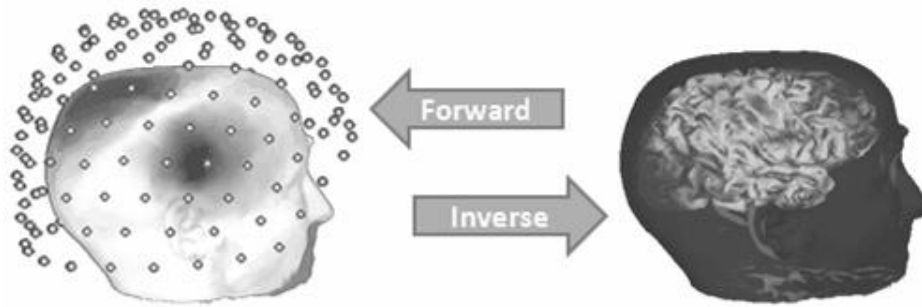
Durante la registrazione, i segnali di tipo EEG e MEG subiscono delle variazioni che comportano uno "zero level", ovvero il segnale registrato dal sensore in assenza di attività cerebrale, diverso tra i vari canali. Questo shift di segnale può essere dovuto a diversi fattori, come la tensione muscolare o fonti di rumore esterne. Idealmente sarebbe ottimale avere in registrazione un determinato intervallo in cui non ci sia attività cerebrale in modo che lo shift rispetto al segnale nullo in uscita dal sensore, sia riconducibile all'intensità del rumore. Questo intervallo temporale, noto come "intervallo di baseline", è in genere della durata di 10-100 millisecondi, in precedenza allo stimolo.

Per ogni canale, viene stimato il valor medio nell'intervallo baseline; tale valor medio sarà sottratto dal segnale utile in ogni istante temporale in una procedura che prende il nome di "correzione baseline".

## 3.2 Ricostruzione della sorgente

Diversi studi EEG e MEG utilizzano per le successive analisi l'attività misurata a livello dei sensori. Queste sono analisi realizzate nello "signal space" o spazio dei segnali. Esistono delle analisi che forniscono informazioni su come le diverse regioni del cervello interagiscono tra di loro dal punto di vista funzionale; queste indagini prendono il nome di misure di connettività funzionale e saranno approfondite nei capitoli successivi. Quando vengono effettuate misure di connettività funzionale nello *spazio dei segnali*, alcuni fattori critici dovrebbero essere tenuti in considerazione [6]. In primo luogo, gli elettrodi tendono a risentire dell'attività cerebrale prodotta da ogni sorgente; ciò è dovuto alle caratteristiche di propagazione del segnale e prende il nome di "*field spread*" [7]. Un secondo problema è noto come "*volume conduction*", riguarda le alterazioni subite dal segnale per via delle proprietà conduttive della testa umana [8].

Questi fattori possono dar luogo ad informazioni errate circa la connettività tra diverse zone cerebrali, generando false connessioni e artefatti. Per tentare di contenere questi problemi e ottenere dunque informazioni più attendibili, diversi studi hanno scelto di proiettare indietro l'attività misurata dagli elettrodi, fino ad arrivare a livello delle sorgenti che l'hanno generata. Questo approccio al problema è noto come "ricostruzione alla sorgente" o problema inverso; [9] le analisi che utilizzano la ricostruzione alla sorgente saranno dunque appartenenti al "source space" o spazio delle sorgenti" (Fig 3.4).



**Fig 3.4** Ricostruzione alla sorgente: Il problema diretto e inverso.

L'attività cerebrale può essere ricondotta alla corrente prodotta da un dipolo [10].

La procedura per la ricostruzione delle sorgenti [11], consiste in primis nella stima del potenziale elettrico sullo scalpo che risulterebbe da ipotetici dipoli o, più in generale, da una distribuzione di corrente dentro la testa; questo è noto come problema diretto.

Successivamente, noti i segnali acquisiti dagli elettrodi in determinate posizioni dello scalpo, si può procedere alla stima delle sorgenti che possano aver generato tali segnali, il problema inverso.

L'accuratezza nella localizzazione delle sorgenti, può essere affetta da diversi fattori, inclusi errori nella stima del modello della testa, errori nella modellizzazione del problema inverso, rumore durante l'acquisizione del segnale di natura strumentale o biologica [12].

### **3.2.1 Problema diretto (forward problem)**

Il primo step per arrivare alla soluzione del problema diretto, consiste nella stima del modello della testa. Il modello della testa si basa su assunzioni di dipolo matematico partendo da un'immagine acquisita tramite tecniche di imaging come la MRI. Utilizzando dunque informazioni morfologiche del paziente stesso, si ottiene un modello matematico che descrive come la corrente generata dai dipoli, si propaghi all'interno di questo. Durante la pratica comune tuttavia, non è sempre possibile acquisire un'immagine morfologica del cranio del

paziente. In queste particolari situazioni ci si avvale di modelli di testa template come ad esempio il modello di Colin [13]. E'opportuno tenere in considerazione tutti i limiti che comporta utilizzare un modello template nella stima di informazioni riguardanti l'organizzazione cerebrale del singolo individuo [14]

La stima del modello della testa avviene attraverso l'utilizzo di tre possibili modelli matematici:

- ✓ A singola sfera: la testa è considerata come una sfera omogenea,
- ✓ A sfere sovrapposte: viene utilizzato un numero variabile di sfere sovrapposte per simulare al meglio la forma della testa
- ✓ BEM (Symmetric Boundary Element Method): un metodo computazionale di risolvere equazioni differenziali lineari parziali; il vantaggio di questo metodo risiede nel fatto che utilizza come incognite i valori all'interfaccia tra regioni con diversa conduttività [15]. Ciò riduce la dimensionalità del problema e il numero di incognite.

Ogni segnale acquisito da qualsiasi tipologia di sensore, sarà una rappresentazione del segnale utile sommato ad una componente di rumore. Nel caso della ricostruzione alla sorgente, risulta essenziale conoscere quale sia la componente di rumore registrata a livello dei sensori. Questa componente è nota come "matrice di covarianza del rumore". Al fine di ottenere informazioni veritiere, sarebbe opportuno stimare la matrice di covarianza del rumore in un'acquisizione della durata di qualche minuto, in assenza di segnale utile.

Nel caso di studi condotti nella condizione di resting state, ovvero in condizione di riposo mentale in assenza di task, sarà sufficiente utilizzare una matrice identità come matrice di covarianza del rumore.

### **3.2.2 Problema inverso (inverse problem)**

La risoluzione del problema inverso, consiste nella stima del segnale sorgente, noto il segnale acquisito dai sensori, il modello della testa e la componente di rumore. Partendo dall'equazione 3.1, il problema inverso consiste nella stima del segnale alla sorgente  $D$ , dove  $M$  è il segnale misurato a livello dei sensori,  $G$  è la matrice ricavata dal problema diretto,  $n$  è la componente di rumore acquisita a livello dei sensori.

$$M = GD + n \quad (3.1)$$

I metodi parametrici e di imaging sono due tipici approcci per la stima delle sorgenti in EEG e MEG. I metodi parametrici assumono che le sorgenti possano essere rappresentate da dipoli con posizione e orientamento non noti che rendono il problema di tipo non lineare. I metodi imaging assumono che le sorgenti primarie siano correnti intracellulari nei tronchi dei dendriti dei neuroni corticali, che risultano normali alla superficie corticale. Di conseguenza, una corrente di dipolo è associata a ognuno dei migliaia elementi della superficie corticale, con l'orientazione del dipolo vincolata ad eguagliare la componente normale alla superficie in quel punto.

Il problema inverso è in questo caso lineare, dal momento che uniche variabili incognite sono l'intensità dei dipoli in ogni punto spaziale di tassellazione. In queste condizioni, partendo da un numero di sensori inferiore a 100, si dovrebbe arrivare alla stima di 10000 incognite. Risulta scontata la necessità di metodi di regolarizzazione che consentano di restringere il range alle possibili soluzioni.

Entrambi i metodi racchiudono diversi approcci; la scelta dell'approccio dipende strettamente dello scopo dello studio. Per una descrizione dettagliata dei diversi approcci si rimanda alla letteratura [11], [16].

## **4. Il Cervello come Sistema Complesso**

## 4.1 La teoria dei grafi

La teoria dei grafi è una branca della matematica che deve le sue origini a Leonhard Euler che nel 1736 trovò la soluzione a un problema noto come “I sette ponti di Königsberg”.

La teoria dei grafi descrive le relazioni che stanno alla base degli elementi di network. I network sono rappresentati come un insieme di nodi interconnessi tra loro tramite connessioni di diversa natura [17] (Fig 4.1).

I grafi possono essere pesati o non pesati. La differenza sostanziale riguarda la presenza di un indice di peso associato ad ogni connessione che caratterizza i grafi pesati; tale peso fornirà un'indicazione dell'importanza della connessione all'interno del network. Nei grafi di tipo non pesato, tutte le connessioni hanno la stessa importanza e si prende in considerazione unicamente la presenza o assenza di connessione tra due nodi. I grafi possono essere inoltre indiretti o diretti; nel primo caso le connessioni indicano relazioni di tipo simmetrico a differenza del caso diretto dove le connessioni descrivono relazioni dirette.

Il numero di connessioni che collegano ogni singolo nodo è chiamato “grado” e viene indicato con la lettera  $k$ . La distribuzione dei gradi  $P(K)$  descrive la probabilità che un generico nodo presente dentro la rete abbia grado  $k$ .

La sfida più grande della scienza moderna negli ultimi decenni, è interpretare attraverso la teoria delle reti il funzionamento del cervello umano.

Watts e Strogatz furono i primi ad estendere la teoria dei grafi per lo studio del sistema nervoso [18] sostenendo che il cervello umano avesse un comportamento di tipo *small-world*.

Una rete di tipo *small-world* combina un alto coefficiente di clustering, una misura della connessione tra gli elementi del network, ad un basso path length, ovvero la distanza tra due nodi del network. Successivamente, il comportamento del cervello umano venne associato ad un modello chiamato *scale-free* [19] nel quale nuovi nodi tendono a connettersi a nodi già esistenti caratterizzati dall'aver molte connessioni. Il grado di distribuzione di un network *scale-free* è descritto dalla legge di potenza; il modello *scale free*, in contrasto col modello *small-world*, è caratterizzato dalla presenza di nodi fortemente interconnessi (chiamati *hub*).

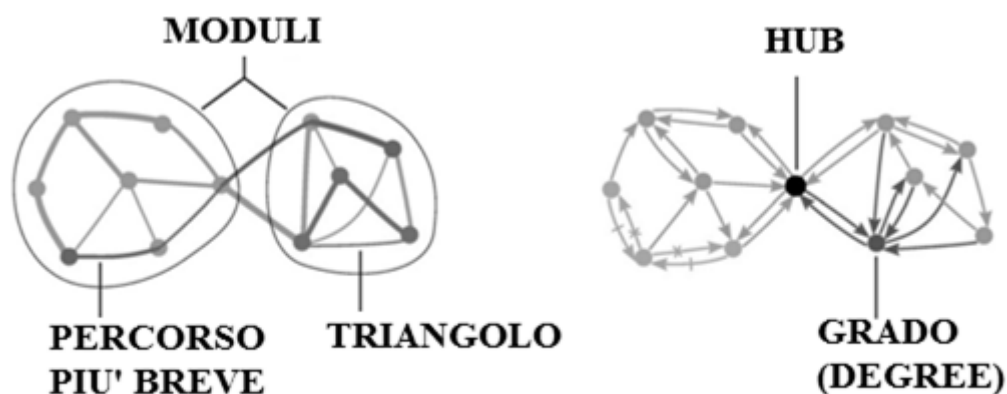
Nel caso dell'EEG e MEG i nodi possono essere rappresentati da un canale di acquisizione o da un sensore. I collegamenti rappresentano le connessioni anatomiche, funzionali o effettive tra due nodi. I link sono definiti a livello anatomico come tratti di sostanza bianca oppure a livello funzionale come misure di sincronizzazione tra due segnali [20].

## 4.2 Misure di rete

Applicando le misure di rete ai segnali acquisiti e pre-processati, si è in grado di avere una caratterizzazione della topologia della rete. Esistono diversi tipi di misure di rete; le misure che prendono in considerazione gli elementi del network (nodi e connessioni) ad esempio, tipicamente quantificano la natura delle connessioni tra i nodi e il loro ruolo all'interno del network [21].

Per descrivere le differenti rappresentazioni e varianti delle misure di rete, è opportuno prendere in considerazione la misura del *grado*. Come detto in precedenza, il grado di ciascun nodo, è uguale al numero di link connessi a quel nodo, e di conseguenza al numero di nodi vicini a quel nodo. I valori di ogni singolo grado riflettono dunque l'importanza del nodo nel network; i gradi di tutti i nodi danno informazioni della distribuzione dei gradi, che riflette informazioni importanti sul grado di sviluppo del network. La media dei gradi del network fornisce informazioni sul "wiring cost" del network (costo di connessione inteso in termini di costo-efficacia). E' essenziale tener presente che diverse misure di rete sono fortemente influenzate dalle caratteristiche di base del network, come il numero di nodi e connessioni, e la distribuzione dei gradi. Conseguentemente, la significatività delle statistiche calcolate sulle misure di rete dovrebbe essere stabilita attraverso comparazione con statistiche calcolate su network con null-hypothesis, ovvero con network con una topologia random ma che preservano caratteristiche del network di origine.

Il più comune "null-hypothesis network" ha una topologia random ma condivide la dimensione, densità e grado di distribuzione del network di origine [22]



**Fig 4.1** Elementi caratteristici di un network cerebrale

### 4.2.1 Misure di segregazione funzionale

La segregazione funzionale è l'abilità del cervello di gestire processi specializzati all'interno di specifici gruppi di nodi altamente interconnessi tra loro all'interno della rete. Questi gruppi di nodi prendono il nome di *moduli* o *cluster*. Le misure di segregazione quantificano e caratterizzano questi gruppi altamente specializzati presenti nel network. Un triangolo è uno dei più semplici tipi di network, costituito da tre nodi interconnessi tra loro a formare una struttura triangolare.

Le misure semplici di segregazione sono basate sul numero di triangoli presenti dentro il network, considerando che un alto numero di triangoli implica segregazione. Localmente, il numero di triangoli intorno ad un nodo è noto come *coefficiente di clustering* [18].

Il coefficiente di clustering medio del network riflette la prevalenza di connettività localizzata intorno ad ogni nodo individuale. Il coefficiente di clustering medio è normalizzato individualmente per ogni nodo e questo può dunque comportare uno sbilanciamento per via dell'influenza con un basso grado. La *transitività* è una variante del coefficiente di clustering normalizzata collettivamente e di conseguenza non soffre non problema dello sbilanciamento [23]. Per definire la struttura dei cluster, detta struttura modulare, si suddivide la rete in gruppi di nodi, con il massimo numero possibile di collegamenti all'interno del gruppo ed il minimo numero possibile di collegamenti tra un gruppo e l'altro [24]. Il numero di gruppi delimitati e non sovrapposti, in cui la rete si può suddividere, prende il nome di modularità.

### 4.2.2 Misure di integrazione funzionale

L'integrazione funzionale rispecchia la capacità del cervello di processare celermente informazioni provenienti da varie zone cerebrali. Le misure di integrazione forniscono informazioni sulla comunicazione tra diverse zone del network e si basano sul concetto di percorso.

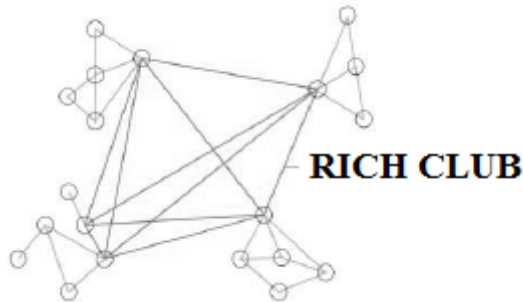
I percorsi sono sequenze di nodi e link; nelle reti anatomiche rappresentano il tragitto compiuto dal flusso di informazioni per arrivare da un nodo ad un altro. La lunghezza del percorso è inversamente proporzionale all'integrazione funzionale.

La misura di integrazione funzionale maggiormente utilizzata, chiamata lunghezza caratteristica del percorso o *path length*, è la lunghezza media del percorso più breve tra tutte le coppie di nodi nella rete neurale. L'inverso della *path length* rappresenta l'efficienza globale o *global efficiency*; quantifica l'integrazione funzionale tra nodi disconnessi.



### 4.2.3 Misure di centralità

I nodi con maggiore centralità prendono il nome di *hub* (Fig4.1). Gli hub sono collegati tra loro attraverso percorsi brevi, rivestendo dunque un ruolo fondamentale nel controllo del flusso delle informazioni e nella comunicazione tra diverse aree del cervello [25]. Un gruppo di hub prende il nome di *rich club* (Fig 4.2) [17].



**Fig 4.2** Un rich club in un network rappresenta un gruppo di hub interconnessi tra loro.

Per valutare la centralità di un nodo, una delle misure più utilizzate è il grado. Nelle reti modulari si può stimare all'interno dei singoli moduli, un grado noto come *grado z-score*, la cui misura complementare è il coefficiente di partecipazione.

Viene definita *closeness centrality*, l'inverso della lunghezza media del percorso più breve tra un nodo e tutti gli altri nella rete neurale. La *betweenness centrality*, rappresenta il numero di tutti i percorsi più brevi nella rete che passano per un dato nodo.

### 4.2.4 Minimum Spanning Tree

La comparazione di topologie associate ai diversi network, non è un'operazione metodologica prima di insidie [26], [27]. Le misure di rete tradizionali forniscono una panoramica di aspetti topologici del network in funzione di caratteristiche proprie al network come il numero di nodi, la densità del network (percentuale di connessioni presenti) o il grado medio. Nonostante vengano applicate procedure di normalizzazione, non è possibile risolvere il problema della dipendenza dalla dimensione del network, dal grado e densità (van Wijk et al. 2010). E' dunque fortemente sentita la mancanza di un metodo che consenta di rappresentare le caratteristiche essenziali delle reti neurali al fine di garantire confronti tra diversi network. Una soluzione promettente a questo problema è l'utilizzo del Minimum Spanning Tree (MST) [28], [29]. Il MST è un unico subnetwork aciclico che contiene le connessioni più forti del network di origine. Durante il processo di costruzione del MST, tutte le connessioni che tendono a ripetersi nel network vengono escluse. Facendo in questo modo, il numero di

connessioni del MST coinciderà con il numero di nodi-1. Di conseguenza, lo stesso numero di nodi porterà ad uno stesso numero di connessioni, facilitando la comparazione tra network. Un possibile svantaggio di questo approccio è la conseguente perdita di informazioni dovute a tutte quelle connessioni meno forti, che dunque verranno eliminate [6]

## 4.3 Misure di connettività funzionale

Le misure di connettività funzionale forniscono informazioni sulla correlazione esistente tra due serie temporali distinte. La connettività funzionale rappresenta una dipendenza statistica tra segnali, di tipo EEG o MEG, acquisiti in regioni cerebrali spazialmente distinte [30].

Le misure statistiche di correlazione vengono differenziate in misure lineari e non lineari.

### 4.3.1 Misure lineari di connettività funzionale

La misura più semplice di dipendenza tra due serie temporali è il *coefficiente di correlazione*; questo tipo di misura determina l'eventuale presenza di una correlazione, positiva o negativa, fra due variabili. L'utilizzo del coefficiente di correlazione come stima della connettività tra due segnali, presenta diversi limiti di seguito discussi [31]:

- ✓ L'ampiezza della correlazione può dipendere da un ritardo temporale tra le due serie. E'consigliabile valutare la correlazione in un range casuale di tempi di latenza per estrarre il valore maggiore.
- ✓ Il coefficiente di correlazione non tiene conto della dipendenza delle serie temporali dalla banda di frequenza analizzata.
- ✓ Entrambe le serie temporali devono essere stazionarie.
- ✓ Il coefficiente di correlazione misura solo le correlazioni lineari tra due serie temporali.

I problemi relativi all'utilizzo del dominio nel tempo legati al coefficiente di correlazione, vengono limitati attraverso l'utilizzo di una misura nota come *coerenza* che fornisce informazioni sulla connettività tra segnali cerebrali nel dominio della frequenza.

L'utilizzo della correlazione lineare per investigare la connettività tra aree cerebrali, è stato il gold standard per diversi decenni [32].

Le misure lineari tuttavia non sono in grado di considerare la non linearità intrinseca dell'attività neurale; per questo motivo negli ultimi decenni sono state introdotte le misure di connettività non lineari [33]–[38].

### **4.3.2 Misure non lineari di connettività funzionale**

Le misure di connettività non lineari sono misure basate sulla sincronizzazione di fase tra due segnali. La sincronizzazione di fase è un'ottima alternativa alla coerenza in quanto consente di operare sia su sistemi lineari che non lineari, non richiede serie temporali stazionarie e non dipende dall'ampiezza e dallo spettro di potenza. Una misura non lineare fortemente utilizzata è il Phase Lag Index (PLI) [38], [39]. Il PLI è un indice dell'asimmetria della distribuzione delle differenze di fase istantanee tra coppie di canali; consente di limitare i problemi comunemente riscontrati in EEG dovuti al field spread e linear mixing tra segnali. Tale indice può assumere valori compresi nel range compreso tra 0 (nessuna interazione) e 1 (massima interazione).

## **5. Introduzione alla Ricerca**

L'identificazione di tratti specifici del singolo soggetto estratti da pattern di attività cerebrale, rappresenta una sfida importante. In contrasto con l'approccio tradizionale che consentiva, a partire dall'attività cerebrale, di identificare se un soggetto appartenesse ad un determinato gruppo (in genere soggetti sani o patologici), l'identificazione di tratti distintivi a partire dal segnale cerebrale potrebbe risultare di forte aiuto in diversi ambiti applicativi. Recentemente, tale necessità è stata enfatizzata negli ambiti clinici e di biometria [40]–[43]. In particolare, la connettività funzionale e gli elementi derivanti dall'analisi di reti complesse, che rappresentano un nuovo paradigma nello studio dell'organizzazione cerebrale [17], hanno evidenziato che lo stato di resting state può riflettere dettagli correlati alle caratteristiche comportamentali e cognitive individuali [44], [45]. Inoltre, è stato dimostrato come la misura della connettività funzionale in condizioni di resting state [46] sia associata con differenze individuali (variabilità fenotipica), in differenti domini come tratti comportamentali, condizioni neurologiche e risposta a trattamenti. Riguardo l'ultimo aspetto, le caratteristiche estratte dall'attività cerebrale, potrebbero dunque essere utilizzate come marker nel monitoraggio degli effetti di un trattamento farmacologico e nella valutazione dello stadio di progressione di patologie degenerative nell'era della medicina personalizzata. Inoltre, diverse applicazioni della biometria richiedono fortemente la chiara definizione di tratti distintivi a partire dai tracciati cerebrali. Nell'ultimo decennio, diversi paper hanno investigato l'utilizzo di caratteristiche estratte da tracciati EEG, con lo scopo di definire i tratti cerebrali specifici del soggetto tramite l'utilizzo di misure basate sullo spettro di potenza del segnale acquisito [41]. Recentemente, le misure di connettività funzionale [42] e le misure di rete [47], sono state applicate con successo in questo ambito; tuttavia questi studi mostrano lo svantaggio di utilizzare misure che dipendono dalle caratteristiche strutturali del network o da soglie definite arbitrariamente.

Diversi studi hanno mostrato come i nodi centrali (hub), tendono a unirsi tra loro in una comunità fortemente interconnessa nota rich club [48]–[50] che giocano un ruolo cruciale nell'identificazione delle caratteristiche dell'intero network. Quanto detto suggerisce che i rich club formino un core funzionale responsabile dell'efficienza di comunicazione. Nel capitolo 6 sarà presentato uno studio che ha avuto come scopo l'identificazione di un core funzionale caratteristico del singolo soggetto, a partire da tracciati di attività cerebrale. A tale scopo sono state utilizzate misure che permettessero di arginare i limiti emersi dagli studi precedenti, come la dipendenza dalle caratteristiche strutturali del network e l'utilizzo di soglie arbitrarie.

Un'altra tematica di cruciale importanza trattata nel seguente reportage di dottorato e precisamente nel capitolo 7, riguarda le possibili implicazioni che una determinata scelta

metologica come la lunghezza delle epoche, possa generare sulla topologia del network ricostruito. Una recente review [6] ha discusso come diverse scelte metodologiche, ad esempio la durata della finestra temporale utilizzata per la stima di misure di connettività funzionale, possano avere ripercussioni nelle analisi in EEG e MEG di tipo resting state. Diversi studi hanno evidenziato che i valori di connettività funzionale vengono alterati dalla lunghezza delle epoche utilizzate, in maniera dipendente dalla metrica utilizzata per la misura di connettività [51]–[54]. Queste problematiche possono avere dunque ripercussioni sulle caratteristiche del network cerebrale ricostruito [27] e causare, nella peggiore delle ipotesi, risultati errati.

A tale scopo, nel capitolo 7 sarà descritto come la scelta delle epoche influenza le misure di topologia del network e saranno definite in questo ambito tutte le raccomandazioni al fine di ottenere dei risultati validi e non affetti da artefatti di alcuna natura.

## **6. Minimum Spanning Tree e K-Core Decomposition come Misura di Tratti Specifici del Soggetto**

## 6.1 Scopo del lavoro

L'identificazione di tratti caratterizzanti il singolo soggetto estratti dall'attività cerebrale, rappresenta un'ardua sfida nell'ambito della biometria e delle brain computer interface. In ambito clinico, il rilevamento di elementi distintivi a partire dal segnale cerebrale, consentirebbe il monitoraggio degli effetti dei trattamenti terapeutici e la valutazione dello stadio di progressione delle patologie mentali degenerative.

In questo studio è stato applicato un approccio innovativo, basato su misure di rete, allo scopo di investigare la presenza di un "core funzionale" distintivo del singolo soggetto, che rappresenti dunque una sua impronta digitale.

## 6.2 Materiali e metodi

### 6.2.1 Dataset

Lo studio è stato condotto utilizzando un dataset contenente segnali EEG ad alta densità (64 canali) acquisito su 109 soggetti sani. Il dataset è accessibile in via gratuita (<http://physionet.org/pn4/eegmdb/>).

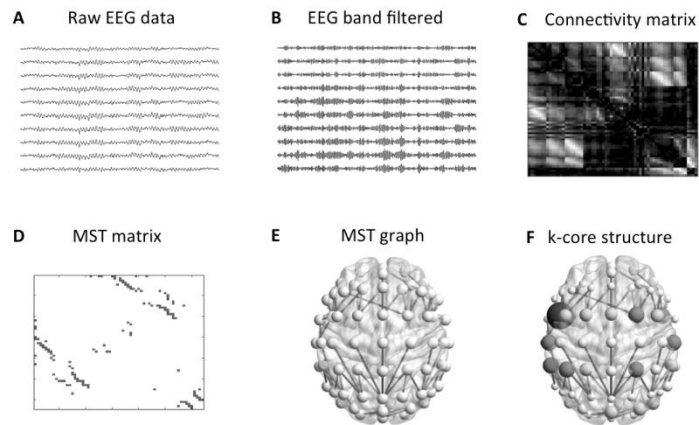
I segnali EEG sono stati acquisiti ad una frequenza di campionamento di 160 Hz e utilizzano come riferimento il segnale medio acquisito dagli elettrodi posti sui lobi delle orecchie. Per ogni soggetto sono accessibili differenti registrazioni secondo diversi task (es movimenti motori e immaginari). Per lo scopo del nostro lavoro, sono stati utilizzati i segnali acquisiti in condizione di riposo mentale del soggetto (resting state); le registrazioni sono due per ogni soggetto (occhi aperti e occhi chiusi) e hanno una durata singola di 2 minuti.

### 6.2.2 Pre-processing

Per ogni registrazione, sono state estratte cinque epoche distinte della durata singola di 12 secondi (1920 campioni). I tracciati EEG sono stati sottoposti ad un filtraggio passa banda privo di distorsione [55], nelle classiche bande di interesse: delta (0.5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta basso (13-20 Hz), beta alto (20-30 Hz) e gamma (30-45 Hz).

I tracciati pre-processati sono stati successivamente sottoposti alle analisi di connettività funzionale, Minimum Spanning Tree e caratterizzazione del core funzionale. La figura 6.1 riporta una rappresentazione schematica dell'intera procedura.





**Fig 6.1** Una rappresentazione schematica dell'intera procedura: (A) selezione del tracciato EEG, (B) tracciato EEG filtrato passa-banda, (C) matrice di connettività contenente i valori del PLI, (D) matrice del MST binarizzata, (E) grafo del MST e (F) struttura del k-core. Lo schema è ottenuto sul tracciato del primo soggetto, prima epoca, banda beta alta, condizione di resting state ad occhi aperti.

### 6.2.3 Misure di connettività funzionale

La connettività funzionale è stata stimata attraverso la misura del PLI, un indice dell'asimmetria nella distribuzione delle differenze di fase istantanee tra paia di segnali (canali). Per validare i risultati, i valori del PLI sono stati comparati con i valori ottenuti attraverso il PLV, un'altra misura di sincronizzazione di fase.

### 6.2.4 Minimum Spanning Tree

Come detto precedentemente, il MST rappresenta un metodo innovativo per il confronto tra reti contenendo le problematiche legate alla dipendenza dalla topologia delle reti.

Nel presente studio, i MST sono stati costruiti sulla base dei network pesati, utilizzando l'algoritmo di Kruskal [56]. I pesi delle connessioni sono ordinati in ordine decrescente a partire dal link con peso maggiore. Ogni link viene così aggiunto e si continua fin quando tutti i nodi sono connessi con N-1 link.

Il nuovo grafo viene infine binarizzato, ovvero si assegna ad ogni peso un valore unitario.

### 6.2.5 Caratterizzazione del core funzionale

Il cervello umano, è caratterizzato dall'esistenza di un core centrale, caratterizzato da un gruppo di nodi più importanti, gli hubs, fortemente interconnessi tra loro e responsabili dall'efficienza globale della comunicazione. Per identificare il core funzionale, è necessario applicare al MST binarizzato, la “*k-core decomposition*” [57], [58]. Il k-core, che è il più grande sub-network comprendente i nodi con un grado con un valore di al minimo  $k$ , è

ottenuto escludendo ricorsivamente tutti quei nodi con un grado inferiore del valore  $k$ . Per una descrizione dettagliata dell'algoritmo si rimanda alla letteratura [57].

La  $k$ -core decomposition è stata eseguita utilizzando il Toolbox Brain Connectivity (disponibile gratuitamente al sito web: <https://sites.google.com/site/bctnet/>) per Matlab (MATLAB R2010a, The MathWorks Inc., Natick, MA).

## 6.2.6 Classificazione

Le proprietà distintive di ogni  $k$ -core (per epoca e soggetto) sono state definite attraverso un vettore di 64 elementi, ognuno dei quali esprime la *coreness* di ogni nodo nel MST. La coreness di un nodo ha valore  $k$  se il nodo appartiene al  $k$ -core. Considerando il numero di soggetti ed epoche (109 soggetti x 5 epoche), per ogni banda e condizione sono stati stimati 545 vettori caratteristici. Per ogni paio di vettori, è stato stimato un punteggio di similarità definito come:

$$score = \frac{1}{1+d} \quad (6.1)$$

dove  $d$  rappresenta la distanza Euclidea

I punteggi di genuini ed impostori sono stati utilizzati per valutare l'equal error rate (EER) e l'area sotto la curva ROC (AUC), due indici che consentono di valutare le performance del metodo. Per valutare la significatività nel tasso di riconoscimento è stato utilizzato un test di permutazione non-parametrico (utilizzando 1000 iterazioni). Durante ogni singola iterazione, il vettore caratteristico di un soggetto, viene associato ad un vettore di un altro soggetto in maniera random, al fine di stimare il punteggio di similarità e il tasso di riconoscimento in termini di EER. Il *p-value* è dato dalla percentuale di iterazioni per cui l'EER ottenuto è minore dell'EER ottenuto nell'analisi.

## 6.3 Risultati

Per entrambi le condizioni di resting state analizzate (occhi aperti e occhi chiusi), il tasso di riconoscimento maggiore in termini di EER e AUC è stato registrato nella banda gamma (EER = 0.131 and AUC = 0.943 nella condizioni di occhi aperti; EER = 0.130 and AUC = 0.933 nella condizione di occhi chiusi) e beta alta (EER = 0.172 and AUC = 0.905 nella condizione di occhi aperti; EER = 0.173 and AUC = 0.906 nella condizione di occhi chiusi). Tutte le analisi condotte nelle bande a frequenza inferiore alla gamma, hanno mostrato un basso tasso di riconoscimento. Il più alto tasso di riconoscimento in termini di EER ottenuto

nei test di permutazione è stato 0.484, suggerendo dunque una significatività statistica dei risultati ( $p=0$ ). I risultati sono riassunti nella Tabella 1.

TABLE I  
RECOGNITION RATES

Frequency Band	Eyes-open		Eyes-closed	
	EER	AUC	EER	AUC
Delta	0.429	0.605	0.480	0.541
Theta	0.445	0.580	0.441	0.585
Alpha	0.354	0.693	0.348	0.711
Low Beta	0.257	0.817	0.240	0.837
High Beta	0.172	0.905	0.173	0.906
Gamma	0.131	0.943	0.130	0.933

Tasso di riconoscimento in termini di EER e AUC per ogni banda di frequenza nella condizione di occhi aperti e occhi chiusi.

La comparazione tra tasso di riconoscimento in termini di EER utilizzando il PLI e il PLV, mostra risultati simili, validando dunque i risultati dell'analisi (Tabella 2).

TABLE II  
RECOGNITION RATES

Frequency Band	PLI -based		PLV -based	
	Eyes-open	Eyes-closed	Eyes-open	Eyes-closed
Delta	0.429	0.480	0.404	0.464
Theta	0.445	0.441	0.403	0.433
Alpha	0.354	0.348	0.348	0.334
Low Beta	0.257	0.240	0.244	0.235
High Beta	0.172	0.173	0.156	0.165
Gamma	0.131	0.130	0.112	0.119

Tasso di riconoscimento in termini di EER per PLI e PLV, per ogni banda di frequenza nella condizione di occhi aperti e occhi chiusi.

## **6.4 Conclusioni**

L'approccio proposto nel seguente lavoro, basato sull'individuazione di un'impronta digitale funzionale tramite core funzionale, potrebbe essere di aiuto nella comprensione dei meccanismi cruciali legati all'attività cerebrale specifica di ogni singolo individuo. I risultati emersi potrebbero avere un forte impatto nella medicina personalizzata e nelle applicazioni che negli ultimi tempi hanno preso piede nel campo della bioingegneria, come la biometria e i sistemi BCI.

## **7. Effetto della Lunghezza delle Epoche**

## 7.1 Scopo del lavoro

La teoria dei grafi e le misure di rete giocano un ruolo fondamentale nella comprensione dei meccanismi funzionali e nell'organizzazione cerebrale negli studi di M/EEG in condizioni di resting state. Tuttavia non è stato ancora compreso con precisione come diversi aspetti metodologici possano influenzare le misure che ne derivano. Riguardo questa problematica, la letteratura mostra una non-compatibilità tra studi riguardo la lunghezza delle epoche, impedendo una comparazione significativa tra risultati provenienti da studi differenti [6]. Lo scopo dello studio di seguito riportato, è stato quello di definire un approccio, nell'analisi di reti cerebrali, che risulti insensibile all'effetto della lunghezza delle epoche.

## 7.2 Materiali e metodi

### 7.2.1 Dataset

Nel seguente studio sono stati utilizzati i tracciati di 18 soggetti sani, 13 maschi e 5 femmine con età media di  $38.6 \pm 14.0$  anni.

### 7.2.2 Pre-processing

I segnali cerebrali sono stati acquisiti utilizzando un elettroencefalografo a 61 canali (Brain QuickSystem, Micromed, Italy) nella condizione di resting-state con occhi chiusi. I segnali sono stati digitalizzati con frequenza di 1024 Hz, con elettrodo di riferimento posto in prossimità dell'elettrodo in posizione POZ. Tutti i segnali sono stati ri-referenziati successivamente utilizzando come riferimento la media comune.

Per ogni soggetto, sono state selezionate 3 epoche prive di artefatti, dalla durata di 32 secondi (32.768 campioni). I segnali sono stati filtrati nelle frequenze tra 1 e 20 Hz per eliminare gli artefatti dovuti all'attività miogenica. Tutte le analisi sono state condotte tramite i software Matlab (MATLAB R2010a, The MathWorks Inc., Natick, MA), EEGLAB (versione 13.1.1b) [55] [21].

### 7.2.3 Protocollo

Per indagare l'effetto che diverse lunghezze delle epoche comportano sulla misura della connettività funzionale e dell'organizzazione cerebrale, ognuna delle tre epoche è stata suddivisa in sotto-epoche distinte, con lunghezza variabile di 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 e 16 secondi; i risultati riportati in seguito sono riferiti a epoche con una lunghezza di 6 secondi.

Inoltre, è stato indagato l'effetto della frequenza di campionamento, sottocampionando lo stesso dataset e 128 e 256 Hz.

## **7.2.4 Ricostruzione della sorgente**

I segnali sono stati ricostruiti alla sorgente per valutare la coerenza tra segnali misurati a livello dei sensori e segnali ricostruiti a livello dell'area cerebrale. Il modello della testa è stato generato utilizzando il modello della testa MNI/Colin27 brain [59], e il software OpenMEEG [15], [60]. Il metodo di ricostruzione delle serie temporali utilizzato per il seguente studio è stato il weighted Minimum Norm Estimates (wMNE) [61]–[63]. Le serie temporali sono state infine proiettate in 64 regioni di interesse, rappresentanti diverse aree cerebrali definite dall'atlas Desikan-Killiany [64]. La procedura di ricostruzione alla sorgente è stata condotta utilizzando il software Brainstorm (version 3.2) [65].

## **7.2.5 Connettività funzionale**

La connettività funzionale per ogni epoca è stata valutata utilizzando due differenti misure, il Phase Lag Index (PLI) [66] e l' Amplitude Envelope Correlation (AEC) [67], [68]. Il PLI quantifica la connettività funzionale sulla base di relazioni tra le fasi dei segnali mentre l'AEC riporta una misura dell'accoppiamento tra segnali basato sull'ampiezza di questi.

## **7.2.6 Misure di rete**

Allo scopo di valutare se la lunghezza delle epoche possa in qualche modo influenzare le misure di rete, sono stati stimati due coefficienti noti come coefficiente di clustering (CC<sub>w</sub>) e path length caratteristico (L<sub>w</sub>) [18], [21].

Inoltre, al fine di avere una misura che garantisca la comparabilità dei risultati, per ogni matrice di connettività è stato stimato il minimum spanning tree (MST) tramite il metodo di Kruskal [56]. La topologia del MST è stata caratterizzata utilizzando diversi parametri: leaf fraction (L<sub>f</sub>, numero di nodi con grado unitario normalizzato al numero di nodi totali), diameter (D, la distanza maggiore tra ogni due nodi), tree hierarchy (Th, riflette il bilancio tra la riduzione del diametro e la prevenzione dell'overload), eccentricity (E, la più lunga distanza tra un nodo e il resto dei nodi) e kappa (K, larghezza della distribuzione del grado delle connessioni). [29], [69]–[71].

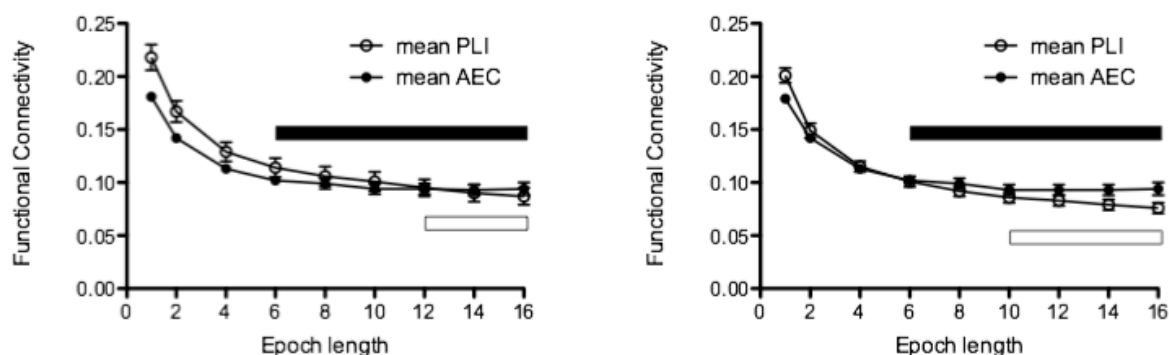
## 7.2.7 Analisi statistiche

Il test statico utilizzato per valutare la significatività dei risultati è di tipo non-parametrico di Friedman. L'epoca più corta che non ha mostrato significatività (e di conseguenza le successive), sono state utilizzate come indicazione dell'inizio della zona di stabilità. Le analisi statistiche sono state condotte attraverso l'utilizzo di Prism (GraphPad, version 5.0f).

## 7.3 Risultati

### 7.3.1 Analisi sullo scalpo: effetti sulla connettività funzionale

Entrambe le misure del PLI e AEC, mostrano una diminuzione dei loro valori medi all'aumentare della lunghezza delle epoche (Fig 7.1). I risultati del test di Friedman sono  $\chi^2(8) = 137.7.0$ ,  $p < .0001$  per il PLI e  $\chi^2(8) = 96.6$ ,  $p < .0001$  per AEC. L'effetto della dipendenza della lunghezza delle epoche è più evidente nel caso delle PLI, dove la stabilità si riscontra per epoche di 12 secondi, comparato ai 6 secondi nel caso di AEC.

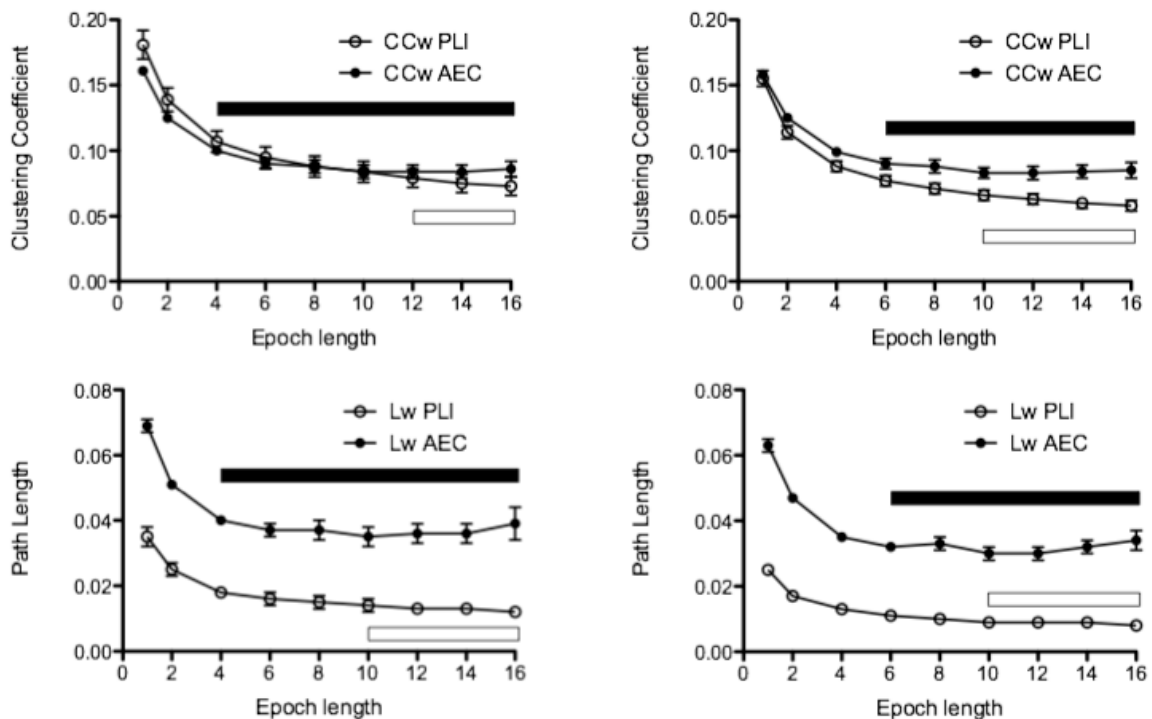


**Fig 7.1** Valori medi del PLI e AEC nel caso di segnali sullo scalpo (sinistra) e ricostruiti alla sorgente (destra). I box bianchi e neri rappresentano l'inizio della zona di stabilità nel caso di PLI e AEC rispettivamente.

### 7.3.2 Analisi sullo scalpo: effetti sulle misure di rete

Quanto detto precedentemente per le misure di connettività funzionale, è ribadibile nel caso delle misure di rete. Le misure di rete infatti, tendono a raggiungere una condizione di stabilità all'aumentare della lunghezza delle epoche. Il CCw e il Lw tendono a stabilizzarsi precedentemente nel caso in cui derivino da misure basate sull'AEC piuttosto che da misure derivanti dal PLI (4 secondi contro 12 secondi). Diversamente, i parametri del MST stabilizzano per epoche decisamente più corte, da 1 a 6 secondi nel caso di misure di MST basate sul PLI, e dai 4 ai 6 secondi nel caso di misure di MST basate sull'AEC (Fig 7.2-3).





**Fig 7.2** Valori medi del CCw e Lw nel caso di segnali sullo scalpo (in alto) e ricostruiti alla sorgente (in basso). I box bianchi e neri rappresentano l'inizio della zona di stabilità nel caso di PLI e AEC rispettivamente.

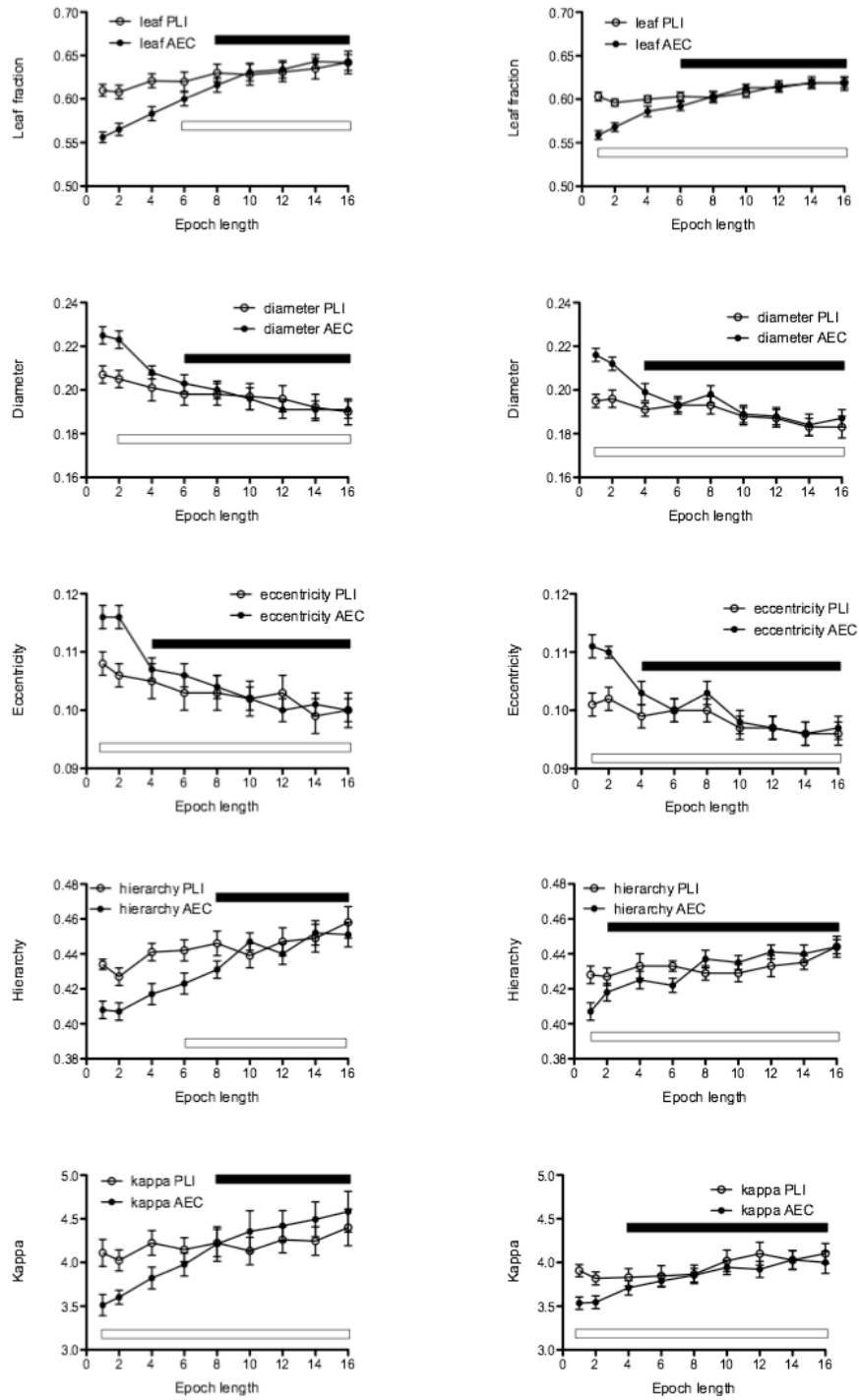
### 7.3.3 Analisi sulla sorgente: effetti sulla connettività funzionale

Come nel caso dell'analisi sullo scalpo, PLI e AEC calcolati su segnali ricostruiti alla sorgente mostrano un decremento del loro valore medio all'aumentare della lunghezza dell'epoca (Fig. 7.1), con valori derivanti dal test di Friedman di  $\chi^2(8) = 141.1$ ,  $p < 0.0001$  per il PLI e  $\chi^2(8) = 99.2$ ,  $p < 0.0001$  nel caso di AEC. L'inizio della zona di stabilità è riconducibile a epoche con lunghezza di 6 secondi nel caso di AEC e di 10 secondi nel caso di PLI.

### 7.3.4 Analisi sulla sorgente: effetti sulle misure di rete

Come nel caso di connettività funzionale, è osservabile un decremento del valor medio delle misure di rete con l'aumentare della lunghezza delle epoche. I valori del CCw e Lw stabilizzano in tempi maggiori nel caso di misure basate sull'AEC rispetto al caso di misure di rete stimate a partire dal PLI (6 e 12 secondi, rispettivamente). In contrasto, i parametri derivati dal MST, mostrano un comportamento stabile per epoche di lunghezza decisamente

inferiore (1 secondo nel caso di misure di MST derivanti dal PLI e valori compresi tra 2 e 6 secondi nel caso di misure di MST derivanti dall'AEC (Fig 7.2-3).



**Fig 7.3** Parametri del MST nel caso di segnali sullo scalpo (in alto) e ricostruiti alla sorgente (in basso). I box bianchi e neri rappresentano l'inizio della zona di stabilità nel caso di PLI e AEC rispettivamente.

## 7.4 Conclusioni

I nostri risultati hanno dimostrato come la scelta di una determinata lunghezza delle epoche possa avere ripercussioni notevoli nei valori di connettività funzionale e della topologia della rete neurale. Importante, la topologia del MST, che è stato dimostrato essere una valida alternativa alle tradizionali misure di rete, sembra non risentire della dimensione delle epoche nello studio.

## **8. Discussioni**

L'approccio riportato nel capitolo 6 introduce alcuni aspetti rilevanti che consentono di aggiungere un tassello ulteriore a quanto già riportato in letteratura. Il primo aspetto riguarda l'identificazione di un caretteristo sotto-network responsabile dell'efficienza globale di comunicazione. A tale fine è stata utilizzata la k-core decomposition che ci ha consentito di passare dalla struttura gerarchica globale del network, al focus della sua "impronta digitale" caratteristica. Il secondo aspetto riguarda l'utilizzo del MST, un tipo di misura che consente di catturare le proprietà essenziali del network senza dipendere dalle carettesistiche strutturale di questo, limite di cui soffrono le misure di rete tradizionali.

L'approccio proposto in questo studio, basato sull'individuazione di un'impronta digitale del network rappresentata dal suo core funzionale, potrebbe rivelarsi di forte aiuto nel definire alcuni meccanismi cruciali relativi ai tratti specifici del singolo individuo. Quanto emerso potrebbe essere di forte impatto in applicazioni bioingegneristiche come la biometria e i sistemi di brain computer interface (BCI) o nell'ambito della medicina personalizzata per valutare gli effetti di un determinato trattamento farmacologico o il decorso di una malattia degenerativa.

Lo studio presentato nel capitolo 7, riguardante l'influenza della lunghezza delle epoche su misure di connettività funzionale e topologia di rete, mette in luce diversi aspetti critici non considerati nell'attuale stato dell'arte.

I risultati riguardanti le misure di connettività funzionale, confermano quanto riportato nei precenti lavori [29], [52]; le misure di connettività tendono a comportarsi in maniera analoga, in questo caso specifico, il comportamento del PLI e dell'AEC risulta simile. Sulla luce dei nostri risultati, è caldamente consigliato l'utilizzo di epoche di almeno 6 secondi nel caso si intenda valutare il valore di connettività funzionale del network.

Anche le misure di rete analizzate,  $L_w$  e  $C_w$ , risultano risentire della lunghezza delle epoche. Nel caso si intenda avere informazioni sulla topologia del network, è sconsigliato l'utilizzo di epoche con lunghezza inferiore ai 4 secondi.

Le misure basate sul MST hanno mostrato risultati stabili per epoche della durata anche di pochi secondi. Questo implica che i risultati provenienti dai divesi studi possano essere comparati ottenendo risultati attendibili. In particolare, la combinazione del PLI come misura di connettività e del MST come misura di caratterizzazione del network, consente di ottenere nello spazio alla sorgente risultati stabili per finestre temporali con durata di un solo secondo. Avere stabilità nelle misure risulta di cruciale importanza negli studi time-varying, argomento caldo degli ultimi anni [72]–[74], che consentono di valutare come la variabile "tempo" influenzi le misure di connettività e topologia. In questo contesto, i parametri estratti dal MST

consentirebbero di valutare variazioni nella topologia della rete, avvalendosi di una scala temporale di 1 secondo.

Un altro aspetto di rilevante importanza riguarda i miglior risultati in termini di stabilità ottenuti con segnali ricostruiti alla sorgente comparati con i segnali misurati sullo scalpo. Questo comportamento può essere derivato dal fatto che le tecniche di ricostruzione tendono a ridurre le componenti rumorose dovute al volume conduction e linear mixing.

Alla luce di questi risultati, è opportuno prestare estrema attenzione nella scelta della lunghezza delle epoche in funzione dello scopo dello studio; altrettanta attenzione sarà necessaria nella comparazione dei risultati provenienti da differenti studi con l'utilizzo di diverse lunghezze delle epoche, soprattutto nel caso di epoche con piccole dimensioni.

# Publicazioni

Questa tesi è comprensiva di una pubblicazione e un manoscritto sotto revisione.

1. Crobe, A., Demuru, M., Didaci, L., Marcialis, G. L., & Fraschini, M. (2016). Minimum spanning tree and k-core decomposition as measure of subject-specific EEG traits. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 2(1), 017001.
2. Fraschini, M., Demuru, M., Crobe, A., Marrosu, F., Stam, C., Hillebrand, A (2016). The effect of epoch length on estimated EEG functional connectivity and brain network organization. <https://mc04.manuscriptcentral.com/jne-iop>. (sotto revisione su *Journal of Neural Engineering*)

# Bibliografia

- [1] E. Başar, C. Başar-Eroglu, S. Karakaş, and M. Schürmann, “Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes,” *Int J Psychophysiol*, vol. 39, no. 2–3, pp. 241–248, Jan. 2001.
- [2] F. Lopes da Silva, “EEG and MEG: relevance to neuroscience.,” *Neuron*, vol. 80, no. 5, pp. 1112–28, Dec. 2013.
- [3] C. HERRMANN and T. DEMIRALP, “Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders,” *Clin Neurophysiol*, vol. 116, no. 12, pp. 2719–2733, Dec. 2005.
- [4] E. M. Whitham, K. J. Pope, S. P. Fitzgibbon, T. Lewis, C. R. Clark, S. Loveless, M. Broberg, A. Wallace, D. DeLosAngeles, P. Lillie, A. Hardy, R. Fronsko, A. Pulbrook, and J. O. Willoughby, “Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG.,” *Clin Neurophysiol*, vol. 118, no. 8, pp. 1877–88, Aug. 2007.
- [5] K. J. Pope, S. P. Fitzgibbon, T. W. Lewis, E. M. Whitham, and J. O. Willoughby, “Relation of gamma oscillations in scalp recordings to muscular activity.,” *Brain Topogr*, vol. 22, no. 1, pp. 13–7, Jun. 2009.
- [6] E. van Diessen, T. Numan, E. van Dellen, a. W. van der Kooi, M. Boersma, D. Hofman, R. van Lutterveld, B. W. van Dijk, E. C. W. van Straaten, a. Hillebrand, and C. J. Stam, “Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research,” *Clin Neurophysiol*, vol. 126, no. 8, pp. 1468–1481, 2015.
- [7] J. Sarvas, “Basic mathematical and electromagnetic concepts of the biomagnetic inverse problem,” *Phys Med Biol*, vol. 32, no. 1, pp. 11–22, Jan. 1987.
- [8] S. P. van den Broek, F. Reinders, M. Donderwinkel, and M. . Peters, “Volume conduction effects in EEG and MEG,” *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 106, no. 6, pp. 522–534, Jun. 1998.
- [9] E. Niedermeyer, “Dipole Theory and Electroencephalography,” *Clin EEG Neurosci*, vol. 27, no. 3, pp. 121–131, Jul. 1996.
- [10] J. C. de Munck, B. W. van Dijk, and H. Spekreijse, “Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity.,” *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 35, no. 11, pp. 960–6, Nov. 1988.
- [11] R. Grech, T. Cassar, J. Muscat, K. P. Camilleri, S. G. Fabri, M. Zervakis, P. Xanthopoulos, V. Sakkalis, and B. Vanrumste, “Review on solving the inverse problem in EEG source analysis,” *J Neuroeng Rehabil*, vol. 5, no. 1, p. 25, 2008.



- [12] K. Whittingstall, G. Stroink, L. Gates, J. F. Connolly, and A. Finley, “Effects of dipole position, orientation and noise on the accuracy of EEG source localization.,” *Biomed Eng Online*, vol. 2, no. 1, p. 14, Jun. 2003.
- [13] D. L. Collins, A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. G. Sled, N. J. Kabani, C. J. Holmes, and A. C. Evans, “Design and construction of a realistic digital brain phantom.,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 17, no. 3, pp. 463–8, Jun. 1998.
- [14] J.-H. Cho, J. Vorwerk, C. H. Wolters, and T. R. Knösche, “Influence of the head model on EEG and MEG source connectivity analyses,” *Neuroimage*, vol. 110, pp. 60–77, 2015.
- [15] J. Kybic, M. Clerc, T. Abboud, O. Faugeras, R. Keriven, and T. Papadopoulos, “A common formalism for the Integral formulations of the forward EEG problem,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 24, no. 1, pp. 12–28, Jan. 2005.
- [16] S. Baillet, J. C. Mosher, and R. M. Leahy, “Electromagnetic brain mapping,” *IEEE Signal Process Mag*, vol. 18, no. 6, pp. 14–30, 2001.
- [17] C. J. Stam, “Modern network science of neurological disorders,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 15, no. 10, pp. 683–695, Sep. 2014.
- [18] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks.,” *Nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440–2, Jun. 1998.
- [19] A.-L. Barabási, R. Albert, and H. Jeong, “Mean-field theory for scale-free random networks,” *Phys A Stat Mech its Appl*, vol. 272, no. 1–2, pp. 173–187, Oct. 1999.
- [20] K. J. Friston, “Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis,” *Hum Brain Mapp*, vol. 2, no. 1–2, pp. 56–78, Oct. 1994.
- [21] M. Rubinov and O. Sporns, “Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations.,” *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–69, Sep. 2010.
- [22] S. Maslov and K. Sneppen, “Specificity and stability in topology of protein networks.,” *Science*, vol. 296, no. 5569, pp. 910–3, May 2002.
- [23] M. Newman, “Properties of highly clustered networks,” *Phys Rev E*, 2003.
- [24] M. Girvan and M. E. J. Newman, “Community structure in social and biological networks.,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 99, no. 12, pp. 7821–6, Jun. 2002.
- [25] L. C. Freeman, D. Roeder, and R. R. Mulholland, “Centrality in social networks: ii. experimental results,” *Soc Networks*, vol. 2, no. 2, pp. 119–141, Jan. 1979.
- [26] A. Fornito, A. Zalesky, and M. Breakspear, “Graph analysis of the human connectome: promise, progress, and pitfalls.,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 426–44, Oct. 2013.
- [27] B. C. M. van Wijk, C. J. Stam, and A. Daffertshofer, “Comparing brain networks of different size and connectivity density using graph theory.,” *PLoS One*, vol. 5, no. 10, p. e13701, Jan. 2010.

- [28] P. Tewarie, E. van Dellen, A. Hillebrand, and C. J. Stam, “The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis.,” *Neuroimage*, vol. 104, pp. 177–88, Jan. 2015.
- [29] C. J. Stam, P. Tewarie, E. Van Dellen, E. C. W. van Straaten, A. Hillebrand, and P. Van Mieghem, “The trees and the forest: Characterization of complex brain networks with minimum spanning trees.,” *Int J Psychophysiol*, vol. 92, no. 3, pp. 129–38, Jun. 2014.
- [30] A. M. Aertsen, G. L. Gerstein, M. K. Habib, and G. Palm, “Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of ‘effective connectivity,’” *J Neurophysiol*, vol. 61, no. 5, pp. 900–917, May 1989.
- [31] C. Stam, “From synchronisation to networks: assessment of functional connectivity in the brain,” *Coord Act Brain*, 2009.
- [32] J. Shaw, “Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review,” *Int J Psychophysiol*, 1984.
- [33] E. Pereda, R. Quiroga, and J. Bhattacharya, “Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals,” *Prog Neurobiol*, 2005.
- [34] F. Wendling and K. Ansari-Asl, “From EEG signals to brain connectivity: a model-based evaluation of interdependence measures,” *J Neurosci*, 2009.
- [35] “Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization,” *Prog*, 2014.
- [36] “Applying EEG phase synchronization measures to non-linearly coupled neural mass models,” *J Neurosci*, 2014.
- [37] J. P. Lachaux, E. Rodriguez, J. Martinerie, and F. J. Varela, “Measuring phase synchrony in brain signals.,” *Hum Brain Mapp*, vol. 8, no. 4, pp. 194–208, Jan. 1999.
- [38] C. Stam, G. Nolte, and A. Daffertshofer, “Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources,” *Hum Brain Mapp*, 2007.
- [39] A. Hillebrand, G. Barnes, and J. Bosboom, “Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution,” *Neuroimage*, 2012.
- [40] O. Miranda-Dominguez and B. Mills, “Connectotyping: model based fingerprinting of the functional connectome,” *PLoS One*, 2014.
- [41] M. Del Pozo-Banos and J. Alonso, “Electroencephalogram subject identification: A review,” *Expert Syst with*, 2014.
- [42] P. Campisi and D. La Rocca, “Brain waves for automatic biometric-based user recognition,” *Inf Forensics Secur*, 2014.

- [43] M. DelPozo-Banos, “EEG biometric identification: a thorough exploration of the time-frequency domain,” *J neural*, 2015.
- [44] O. Sporns, “Structure and function of complex brain networks,” *Dialogues Clin Neurosci*, 2013.
- [45] E. Finn, X. Shen, and D. Scheinost, “Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity,” *Nat*, 2015.
- [46] C. Vaidya and E. Gordon, “Phenotypic variability in resting-state functional connectivity: current status,” *Brain Connect*, 2013.
- [47] M. Fraschini and A. Hillebrand, “An EEG-based biometric system using eigenvector centrality in resting state brain networks,” *Signal Process*, 2015.
- [48] V. Colizza, A. Flammini, M. Serrano, and A. Vespignani, “Detecting rich-club ordering in complex networks,” *Nat Phys*, 2006.
- [49] M. van den Heuvel, “High-cost, high-capacity backbone for global brain communication,” *Proc*, 2012.
- [50] M. van den Heuvel and O. Sporns, “Rich-club organization of the human connectome,” *J Neurosci*, 2011.
- [51] J. D. Bonita, L. C. C. Ambolode, B. M. Rosenberg, C. J. Cellucci, T. A. A. Watanabe, P. E. Rapp, and A. M. Albano, “Time domain measures of inter-channel EEG correlations: a comparison of linear, nonparametric and nonlinear measures.,” *Cogn Neurodyn*, vol. 8, no. 1, pp. 1–15, Feb. 2014.
- [52] C. J. Chu, M. A. Kramer, J. Pathmanathan, M. T. Bianchi, M. B. Westover, L. Wison, and S. S. Cash, “Emergence of stable functional networks in long-term human electroencephalography.,” *J Neurosci*, vol. 32, no. 8, pp. 2703–13, Feb. 2012.
- [53] C. J. Honey, R. Kötter, M. Breakspear, and O. Sporns, “Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales.,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 24, pp. 10240–5, Jun. 2007.
- [54] M. Vinck, R. Oostenveld, M. van Wingerden, F. Battaglia, and C. M. A. Pennartz, “An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias.,” *Neuroimage*, vol. 55, no. 4, pp. 1548–65, Apr. 2011.
- [55] A. Delorme and S. Makeig, “EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis,” *J Neurosci Methods*, vol. 134, no. 1, pp. 9–21, 2004.
- [56] J. Kruskal, “On the shortest spanning subtree of a graph and the traveling salesman problem,” *Proc Am Math Soc*, 1956.
- [57] J. Alvarez-Hamelin, “Large scale networks fingerprinting and visualization using the k-core decomposition,” *Adv*, 2005.

- [58] P. Hagmann, L. Cammoun, and X. Gigandet, “Mapping the structural core of human cerebral cortex,” *PLoS Biol*, 2008.
- [59] D. L. Collins, A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. G. Sled, N. J. Kabani, C. J. Holmes, and A. C. Evans, “Design and construction of a realistic digital brain phantom.,” *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 17, no. 3, pp. 463–8, Jun. 1998.
- [60] A. Gramfort, T. Papadopoulo, E. Olivi, and M. Clerc, “OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics.,” *Biomed Eng Online*, vol. 9, p. 45, 2010.
- [61] M. Eddy, A. Schmid, and P. J. Holcomb, “Masked repetition priming and event-related brain potentials: a new approach for tracking the time-course of object perception.,” *Psychophysiology*, vol. 43, no. 6, pp. 564–8, Nov. 2006.
- [62] M. S. Hämäläinen and R. J. Ilmoniemi, “Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates,” *Med Biol Eng Comput*, vol. 32, no. 1, pp. 35–42, Jan. 1994.
- [63] F.-H. Lin, T. Witzel, M. S. Hämäläinen, A. M. Dale, J. W. Belliveau, and S. M. Stufflebeam, “Spectral spatiotemporal imaging of cortical oscillations and interactions in the human brain.,” *Neuroimage*, vol. 23, no. 2, pp. 582–95, Oct. 2004.
- [64] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany, “An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.
- [65] F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, D. Pantazis, and R. M. Leahy, “Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis.,” *Comput Intell Neurosci*, vol. 2011, p. 879716, Jan. 2011.
- [66] C. J. Stam, G. Nolte, and A. Daffertshofer, “Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources.,” *Hum Brain Mapp*, vol. 28, no. 11, pp. 1178–93, Nov. 2007.
- [67] M. Brookes, J. Hale, and J. Zumer, “Measuring functional connectivity using MEG: methodology and comparison with fMRI,” *Neuroimage*, 2011.
- [68] J. Hipp, D. Hawellek, and M. Corbetta, “Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity,” *Nat*, 2012.
- [69] P. Tewarie, E. van Dellen, A. Hillebrand, and C. J. Stam, “The minimum spanning tree: an unbiased method for brain network analysis.,” *Neuroimage*, vol. 104, pp. 177–88, Jan. 2015.
- [70] M. Boersma and D. Smit, “Growing trees in child brains: graph theoretical analysis of electroencephalography-derived minimum spanning tree in 5- and 7-year-old children reflects brain,” *Brain*, 2013.
- [71] M. Demuru, F. Fara, and M. Fraschini, “Brain network analysis of EEG functional connectivity during imagery hand movements,” *J Integr*, 2013.

- [72] A. Khanna and A. Pascual-Leone, “Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions,” *Biobehav Rev*, 2015.
- [73] R. Betzel, M. Erickson, and M. Abell, “Synchronization dynamics and evidence for a repertoire of network states in resting EEG,” *Front Comput* , 2012.
- [74] R. Hutchison, T. Womelsdorf, and E. Allen, “Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations,” *Neuroimage*, 2013.