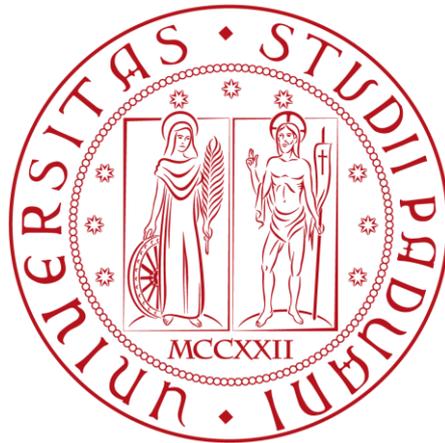


**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**



Facoltà di Ingegneria

*Corso di Laurea in Ingegneria Elettronica*

*Orientamento Biomedica*

**ANALISI PARAMETRICA MULTIVARIATA DEL  
SEGNALE EEG PER LA STIMA DELLA  
CONNETTIVITÀ CORTICALE NELLA CIRROSI  
EPATICA**

*Laureando*  
Luca Bressan

*Relatrice*  
Prof. Gianna Maria Toffolo  
*Correlatrice*  
Dott. Elisa Sartori

ANNO ACCADEMICO 2011/2012



# INDICE

Introduzione.....	4
1 Il Segnale Elettroencefalografico.....	7
1.1 Il Segnale EEG.....	7
1.2 Registrazione Dell'EEG.....	9
2 Il Modello Multivariato, Indici Di Connettività.....	13
2.1 Modelli Autoregressivi Multivariati.....	13
2.1.1 Definizione Del Modello Multivariato A 4 Canali.....	14
2.1.2 MVAR Nel Dominio Della Frequenza.....	15
2.1.3 Identificazione E Validazione Del Modello.....	16
2.1.4 Scelta Dell'ordine Ottimo.....	17
2.2 Causalità Di Granger.....	18
2.2.1 F-Test.....	20
2.2.2 Reti Causali e Loro Visualizzazione (Densità e Flusso Causale).....	21
2.3 Indici Di Connettività In Frequenza (Coerenza, DTF e PDC).....	22
3 Dati E Protocollo Sperimentale.....	25
3.1 Cirrosi Epatica.....	25
3.2 AAC Test.....	27
3.3 Registrazione Tracciati EEG e Creazione Del Dataset.....	28
4 Risultati.....	29
4.1 Pre-Elaborazione Dei Dati.....	29
4.2 Analisi Spettrale Univariata.....	30
4.3 Analisi Multivariata.....	33
4.4 Causalità Di Granger.....	34
4.4.1 Valori Dell'indice e Significatività – Tabelle.....	34
4.4.2 Significatività – Istogrammi.....	39
4.4.3 Valore Dell'indice – Istogrammi.....	41
4.4.4 Densità Causali.....	43
4.4.5 Flussi Causali.....	44
4.5 Analisi Infrequenza.....	45
4.5.1 Cross-Spettri.....	45
4.6 Indici Di Connettività In Frequenza.....	47
4.6.1 Coerenza (COH) – Grafici.....	48
4.6.2 Coerenza In Banda 6-13 Hz – Tabelle.....	51
4.6.3. Coerenza In Banda 6-13 Hz – Istogrammi.....	54
4.6.4 Coerenza In Banda 6-13 Hz - Densità Causali .....	56
4.6.5 DTF – Grafici.....	58
4.6.6 DTF In Banda 6-13 Hz - Tabelle .....	61
4.6.7 DTF In Banda 6-13 Hz – Istogrammi.....	69
4.6.8 DTF In Banda 6-13 Hz - Densità Causali .....	70

4.6.9 DTF In Banda 6-13 Hz - Flussi Causali.....	71
4.6.10 PDC – Grafici.....	72
4.6.11 PDC In Banda 6-13 Hz - Tabelle .....	75
4.6.12 PDC In Banda 6-13 Hz – Istogrammi.....	83
4.6.13 PDC In Banda 6-13 Hz - Densità Causali.....	85
4.6.114 PDC In Banda 6-13 Hz -Flussi Causali.....	86
5 Conclusioni.....	87
5.1 Analisi Indici.....	87
5.2 Confronto Indici.....	88
5.3 Conclusioni Finali.....	93
 Bibliografia.....	 95

## INTRODUZIONE

Allo scopo di chiarire i meccanismi alla base del complesso funzionamento del cervello, negli ultimi 20 anni sono state sviluppate varie tecniche e metodiche per lo studio della connettività corticale facendo emergere come le diverse regioni neuronali del cervello non operino isolatamente ma interagiscono tra loro formando una complessa rete di connessioni.

Nell'elettroencefalografia il segnale EEG registrato dagli elettrodi permette di ottenere informazioni sull'attività elettrica corticale associata ai vari stati di coscienza o a specifici compiti cognitivi. Queste informazioni permettono la descrizione e l'analisi dell'attività corticali in situazioni di normalità e situazioni di anomalie e/o patologie.

Di conseguenza, lo sviluppo di un metodo quantitativo per estrarre informazioni sulla connettività da tale segnale rappresenta un potente strumento di analisi della funzione cerebrale in diverse condizioni fisiopatologiche.

In questa tesi metodi per lo studio sulla connettività corticale, basati su modelli autoregressivi multivariati (MVAR), sono stati applicati su dati EEG reali che provengono dallo studio “**Induced Hyperammonemia May Compromise the Ability to Generate Restful Sleep in Patients with Cirrhosis**” (Alessia Bersagliere, Iolanda D. Raduazzo, Mariateresa Nardi, Sami Schiff, Angelo Gatta, Piero Amodio, Peter Achermzmn, Sara Montagnese) [15]. L'obiettivo è quantificare la connettività corticale e l'effetto indotto su di essa da una assunzione di un farmaco (AAC) in soggetti normali e in pazienti affetti da cirrosi epatica.

Questa Tesi si sviluppa in 5 capitoli di seguito brevemente riassunti:

Nel **Capitolo 1** si riassumono le caratteristiche principali del segnale EEG mettendo in evidenza come i meccanismi alla base dell'attività elettrica corticale si riflettono poi nei tracciati di elettroencefalogramma. Si analizzerà in seguito i metodi di registrazione del EEG.

Nel **Capitolo 2** si forniscono i concetti teorici alla base delle analisi presentate nei capitoli successivi. Si definisce il modello autoregressivo multivariato sia nel dominio del tempo sia in quello della frequenza. Successivamente, si descrivono le principali metodologie presenti in letteratura per la stima della connettività tra più segnali all'interno di una rete. Si definiscono in dettaglio, dunque, gli studi effettuati su tali indici.

Nel **Capitolo 3** si descrive la cirrosi epatica e lo studio **“Induced Hyperammonemia May Compromise the Ability to Generate Restful Sleep in Patients with Cirrhosis”** (Alessia Bersagliere, Iolanda D. Raduazzo, Mariateresa Nardi, Sami Schiff, Angelo Gatta, Piero Amodio, Peter Achermzmn, Sara Montagnese). In seguito verrà descritto come è stato creato il dataset utilizzato nel capitolo successivo per lo studio sulla connettività corticale

Nel **Capitolo 4** si presentano e si discutono i risultati dello studio sulla connettività corticale concentrando l'attenzione sulla capacità di ogni tipologia di grafico nel determinare connettività significativa e differenze tra i gruppi di dati presi in analisi.

Nel **Capitolo 5** si confrontano i vari indici di connettività studiati e si discute su quali possano offrire un metodo migliore per lo studio sulla connettività corticale e quali possano offrire uno strumento affidabile di analisi patologica.

## Capitolo 1

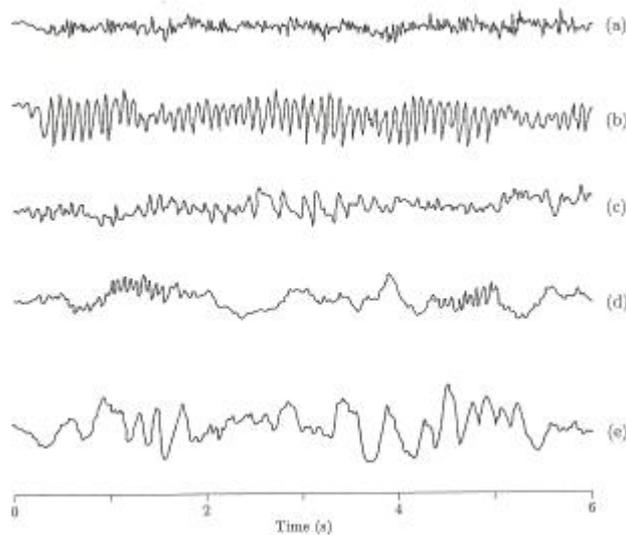
### IL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO

Il cervello umano è un organo estremamente complesso in grado di gestirne le più importanti funzioni vitali del nostro organismo attraverso una complessa attività elettrica. Nel 1924 Hans Berger registrava per la prima volta le forme d'onda del segnale elettrico cerebrale applicando degli elettrodi sullo scalpo umano. Durante i suoi studi, Berger aveva osservato che le varie forme d'onda dei segnali registrati erano differenti sia a seconda della posizione di registrazione sullo scalpo sia tra soggetti sani e patologici; ed inoltre che le varie forme d'onda erano dipendenti dallo stato mentale del soggetto (attenzione, rilassamento, sonno). L'esperimento di Berger gettò le basi dell'attuale elettroencefalografia, una delle tecniche più largamente utilizzate per la misura dell'attività elettrica nel cervello.

In questo capitolo saranno descritte (in § 1.1) le caratteristiche principali del segnale elettrico EEG mettendo in evidenza come i meccanismi alla base dell'attività elettrica corticale, si riflettono poi nei tracciati EEG. Successivamente (in § 1.2) saranno descritti gli aspetti legati all'acquisizione del segnale corticale tramite EEG con particolare attenzione per il montaggio 32 usato per raccogliere i dati analizzati in questa tesi.

#### 1.1 Il segnale EEG

Il segnale elettroencefalografico (EEG) è una misura del flusso di corrente extracellulare che viene generato dalla somma delle attività di un elevato numero di neuroni. Il contributo elettrico del singolo neurone corticale non può essere misurato sullo scalpo a causa dell'attenuazione provocata dai tessuti (fluidi, ossa, pelle) interposti tra la sorgente (la corteccia) e l'area di rilevazione (l'elettrodo). Il segnale EEG, perciò, riflette la somma delle attività elettriche di milioni e milioni di neuroni che hanno una orientazione spaziale simile. Le attività elettriche descritte dai tracciati EEG derivano quasi totalmente da potenziali post sinaptici (eccitatori e inibitori) e non dai potenziali d'azione, sebbene quest'ultimi siano i più ampi potenziali generati dai neuroni. Questo è dovuto alla loro breve durata, dell'ordine di 1 ms, a differenza dei potenziali postsinaptici che nonostante la loro minore ampiezza, sono più lenti e quindi possono sommarsi più efficacemente. L'intera attività elettrica corticale presenta oscillazioni caratterizzate diversamente da ampiezza e frequenza e indicate col termine *ritmi*. L'ampiezza del segnale EEG dipende soprattutto dal grado di sincronia col quale i neuroni corticali interagiscono. L'eccitazione asincrona di un gruppo di neuroni genera un segnale EEG irregolare e con oscillazioni di bassa ampiezza. Un'eccitazione sincrona, invece, produce un segnale di grande ampiezza dovuto alla sommazione temporale dei singoli contributi elettrici. La frequenza delle oscillazioni nell'EEG è correlata alle proprietà dei neuroni del talamo e a meccanismi di feedback che avvengono nel circuito neuronale.



*Figura 1.1 Ritmi EEG osservati durante vari stati di coscienza: (a) eccitazione, (b) relax, (c) sonnolenza, (d) sonno (e) sonno profondo*

Come si vede in Figura 1.1, i tracciati EEG sono caratterizzati da fluttuazioni di voltaggio spontanee associabili a diversi stati mentali, di livelli di coscienza o disturbi patologici [1]. I ritmi con alta frequenza e bassa ampiezza riflettono attività cerebrali associati allo stato di sogno o di allerta, mentre ritmi con bassa frequenza e maggiore ampiezza si registrano durante lo stato di sonno profondo. Infatti, quando la corteccia è attivamente occupata nel processo di informazioni, o nella generazione di input sensoriali come avviene nello stato di allerta, il livello di attività neuronale è relativamente alto ma anche asincrono. Questo perché ogni singolo neurone, o un piccolo gruppo di neuroni, è occupato in uno specifico aspetto del complesso compito cognitivo; si attiva rapidamente ma con poca sincronia rispetto ai neuroni adiacenti. Durante lo stato di sonno profondo, invece, un gran numero di neuroni corticali, non essendo occupati in un'intensa elaborazione di informazioni, viene eccitato in fase da un input comune, generando una risposta altamente sincrona e producendo così un segnale EEG dotato di una maggiore ampiezza [2]. Le oscillazioni hanno caratteristiche bande di frequenza, distribuzioni spaziali e sono associate a differenti stati cerebro-funzionali. I ritmi dell'EEG sono classificati in ritmo  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ . Il ritmo delta ( $\delta$ ) ha oscillazioni a frequenze inferiori di 4Hz; tipicamente non è presente in condizioni fisiologiche ed è pertanto associato a stati patologici. Il ritmo theta ( $\theta$ ) presenta oscillazioni nella banda 4 – 7Hz ed è presente durante stati di sonno profondo. Il ritmo alfa ( $\alpha$ ) è caratterizzato da oscillazioni nella banda 8 – 13Hz, ha un'ampiezza media di  $30\mu\text{V}$  e viene registrato ad occhi chiusi in un soggetto sveglio; viene tipicamente correlato a stati di rilassamento mentale. Il ritmo beta ( $\beta$ ) è un ritmo molto veloce, con oscillazioni tra 14 e 30Hz. Ha una ampiezza piccola ( $1-20\mu\text{V}$ ) ed è associato a aree attive della corteccia e livelli di coscienza come l'attenzione e la concentrazione. Infine, il ritmo gamma ( $\gamma$ ) ha oscillazioni con frequenze superiori a 30Hz e con bassa ampiezza; è legato a stati di elaborazione attiva delle informazioni della corteccia ed è tipicamente osservato durante il movimento delle dita. Nell'uomo, in condizioni di normalità, l'ampiezza dei potenziali registrati sullo scalpo varia da 10 a  $100\mu\text{V}$  e viene distinta in bassa ( $< 30\mu\text{V}$ ), media ( $30-70\mu\text{V}$ ) e alta ( $> 70\mu\text{V}$ ). Le oscillazioni invece hanno frequenze comprese tra 0.5 – 1 e 50 – 60Hz. In generale, il comportamento dinamico dell'attività elettrica cerebrale può essere diviso in due principali

categorie: i potenziali spontanei, come i ritmi alfa e del sonno, e i potenziali evocati o potenziali evento-correlati. I potenziali evocati (EP) sono la risposta diretta ad alcuni stimoli esterni come un segnale luminoso o uditivo; mentre i potenziali evento-correlati (ERP), dipendono anche dallo stato di elaborazione cerebrale dello stimolo e rappresentano l'attività media EEG che si registra in concomitanza alla stimolazione e al compito motorio o cognitivo somministrato al soggetto [3].

## 1.2 Registrazione dell'EEG

L'EEG misura la differenza di potenziale presente tra un elettrodo attivo, posto al di sopra della sede dove si svolge l'attività neuronale, ed un elettrodo di riferimento, collocato ad una certa distanza dal primo. La registrazione dell'attività elettrica corticale tramite elettroencefalogramma garantisce numerosi vantaggi e offre possibilità di analizzare aspetti unici rispetto alle tecniche utilizzate in neuroimaging (fMRI, PET, SPECT):

- tecnica non invasiva,
- costi hardware significativamente bassi,
- la registrazione è effettuata tramite sensori e non con ingombranti strumentazioni immobili. Questo permette un maggiore range di applicabilità dell'EEG,
- alta risoluzione temporale, nell'ordine dei millisecondi,
- la misura può essere effettuata anche su soggetti in movimento,
- la strumentazione impiegata è silenziosa, questo permette un migliore studio della risposta a stimoli uditivi,
- non provoca o aggrava sensazioni di claustrofobia nei soggetti durante l'acquisizione del segnale,
- non espone il soggetto a campi magnetici ad alta intensità, come avviene nell'MRI o a radioligandi come nella PET [4].

I tracciati EEG descrivono in modo dettagliato e preciso l'attività elettrica temporale, permettendo di individuare variazioni di potenziale con risoluzione temporale nell'ordine dei ms. A fronte dell'ottima risoluzione temporale, l'EEG non ha una buona risoluzione spaziale che consenta una corretta localizzazione delle sorgenti elettriche corticali. Essa, infatti, è nell'ordine circa del centimetro quadro e corrisponde all'attività media di circa 10 milioni di neuroni corticali. Gli artefatti riscontrabili in un tracciato EEG possono essere classificati in base alla sorgente principale che li causa: il soggetto o la tecnologia. Gli artefatti soggetto-dipendenti derivano da qualsiasi piccolo movimento del corpo, movimento degli occhi, dalla sudorazione; gli artefatti tecnologia-dipendenti riguardano le componenti a 50 - 60 Hz, le fluttuazioni di impedenza, il movimento dei cavi e il materiale usato come gel conduttore tra gli elettrodi e lo scalpo [3].

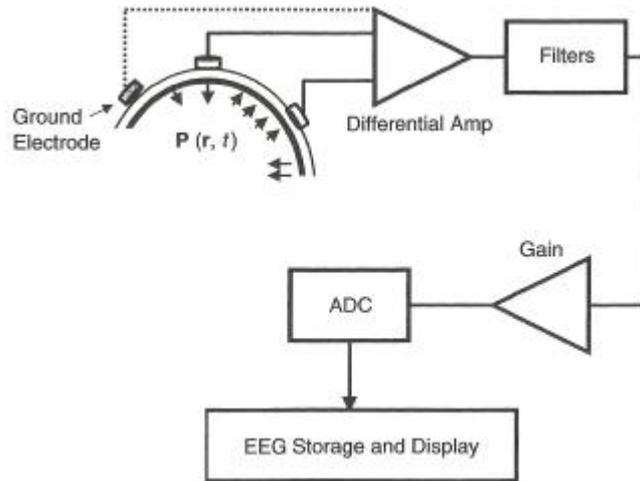


Figura 1.2 Schema generale di acquisizione di un elettroencefalogramma

In Figura 1.2 sono rappresentate le componenti principali di un sistema di registrazione EEG. La scelta degli elettrodi impiegati nell'acquisizione rappresenta una caratteristica fondamentale per la qualità dei dati ottenuti. Spesso gli elettrodi sono in oro o argento e possono essere di diverse forme: a disco, placchette fissate mediante una cuffia ad aghi ipodermici inseriti sottocute o elettrodi a base di soluzione salina. Gli elettrodi sono collegati a un amplificatore differenziale con alta impedenza di ingresso e con rapporto di reiezione di modo comune. Lo scopo di questi amplificatori è quello di amplificare il voltaggio rilevato dalla differenza di potenziale tra l'elettrodo attivo e quello di riferimento (dell'ordine dei  $\mu\text{V}$ ) di circa 1000 volte per poter visualizzare il segnale. Per ridurre gli artefatti, il segnale viene filtrato successivamente con un filtro analogico passa alto e uno passa basso con frequenze di taglio a 0.5 - 1 Hz e 35 - 70 Hz rispettivamente. Per filtrare le componenti spettrali dovute dalla rete a 50 Hz viene utilizzato un filtro notch. Il segnale viene ulteriormente amplificato attraverso un amplificatore a guadagno prima di essere digitalizzato per mezzo di un convertitore ADC, memorizzato e visualizzato [5]. Le differenti modalità di disposizione delle derivazioni (registrazione da ciascuna coppia di elettrodi) costituiscono i cosiddetti *montaggi* e conferiscono una diversa chiave di lettura al segnale EEG visualizzato. Nel *montaggio bipolare*, ciascun elettrodo rappresenta la differenza tra due elettrodi adiacenti; nel *montaggio referenziale* ciascun elettrodo rappresenta invece la differenza tra un certo elettrodo e uno di riferimento che può essere in linea mediana o sull'orecchio. Il *montaggio a riferimento medio* prevede che tutti gli output degli amplificatori siano sommati e mediati e che tale segnale medio venga poi usato come canale di riferimento per le misurazioni. Infine, nel *montaggio laplaciano* il segnale proveniente da ciascun elettrodo rappresenta la differenza tra quell'elettrodo e la media ponderata degli elettrodi circostanti [4].

## EEG Standard

Nell'EEG standard la registrazione è ottenuta applicando elettrodi sullo scalpo usando un gel conduttore, di solito dopo aver adeguatamente preparato la superficie dello scalpo con una leggera abrasione per ridurre l'impedenza elettrodo-scalpo. Ciascun elettrodo è collegato a un singolo filo. Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo segue le direttive specifiche dal sistema internazionale 10-20 che assicura una denominazione coerente degli elettrodi tra i vari studi. 10 e 20 indicano il valore percentuale della distanza dai quattro siti di repere anatomici: inion, nasion e i

meati acustici esterni. Nella maggior parte delle applicazioni sono usati 19 elettrodi più uno di riferimento a massa con configurazione tipicamente bipolare. (Figura 1.3).

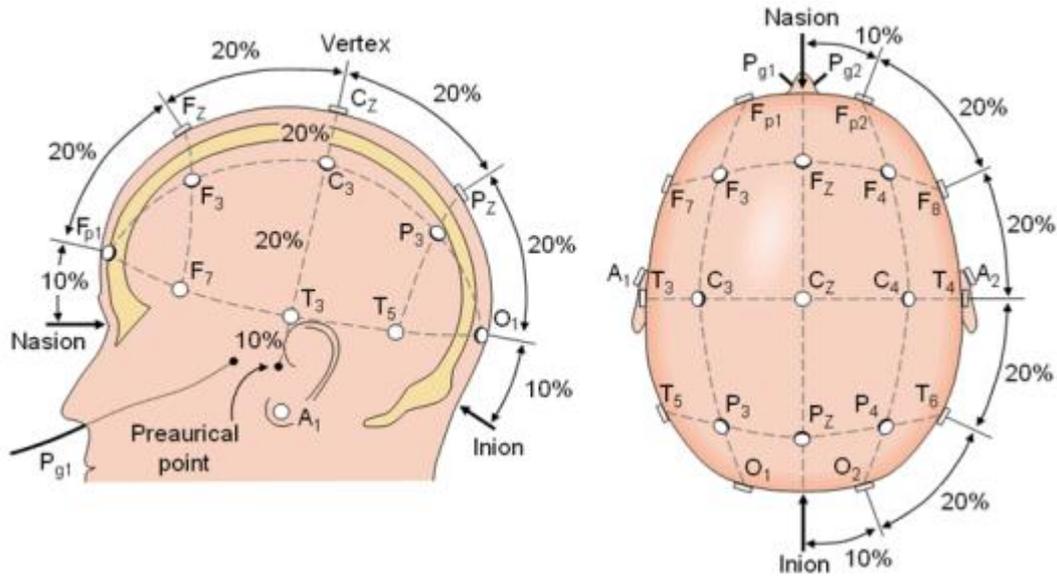


Figura 1.3: Schema del sistema internazionale 10/20. La testa è divisa in distanze proporzionali dai punti di repere anatomici del cranio (nasion, meati acustici esterni, inion) per fornire una copertura adeguata di tutte le regioni del cervello. La marcatura 10-20 indica la distanza proporzionale in percentuale tra orecchie e naso, dove vengono scelti i punti per gli elettrodi. A ciascun elettrodo è assegnata una nomenclatura che prevede una lettera e un numero. Le lettere indicano le aree dello scalpo: F (frontale), C (centrale), T (temporale), P (posteriore) e O (occipitale). I numeri sono dispari: per il lato sinistro della testa e pari per il lato destro.

L'EEG di superficie registrato con montaggio standard a 19 elettrodi possiede però una risoluzione spaziale limitata: i tessuti interposti tra gli elettrodi e la corteccia cerebrale agiscono da filtro, modificando il segnale corticale e diffondendolo ad elettrodi distanti dalla reale sorgente (Babiloni F., Cincotti F., Carducci F., Rossini P.M., Babiloni C., 2001). È possibile aumentare le informazioni spaziali fornite dall'EEG utilizzando un numero maggiore di elettrodi:

### Montaggio 32

Il montaggio 32 viene effettuato con 32 elettrodi registranti più referenza e terra. Ai 19 elettrodi standard sono stati aggiunti 13 elettrodi sovrannumerari in posizioni intermedie, secondo l'estensione del Sistema Internazionale 10-20 rappresentata dallo schema (fig. 1.4) (Ebersole J. S., 1997).

In questo schema, la posizione dei 19 elettrodi standard è evidenziata in rosso, la posizione degli elettrodi supplementari in verde. Per individuare la posizione degli elettrodi è necessario innanzitutto localizzare con precisione i punti di repere: nasion, inion, punti preauricolari (operazione che non si compie quasi mai con rigore nell'esecuzione di esami "di routine"); i suddetti punti vengono segnati sulla cute con una matita dermatografica. Si procede poi a posizionare Cz nel punto intermedio delle linee tra nasion e inion e tra i punti preauricolari destro e sinistro; successivamente si posizionano gli altri elettrodi che fanno parte del sistema 10-20, misurando le distanze con un metro flessibile e segnando la posizione di ciascuno con la matita dermatografica, prima di applicarli. Infine si posizionano i 13 elettrodi aggiuntivi: AFz, che si trova sulla linea mediana, tra Fpz e Fz, poi AF7, AF8, PO7 e PO8, che giacciono sulla linea della circonferenza, a distanze intermedie fra frontopolari

e fronto-temporali e tra temporali posteriori ed occipitali. Gli ultimi 8 elettrodi supplementari vengono posti ciascuno nel punto d'incontro delle diagonali comprese tra quattro elettrodi standard. L'elettrodo di riferimento è solitamente posto in Fpz o in CPz, secondo la presunta localizzazione delle anomalie intercritiche [6].

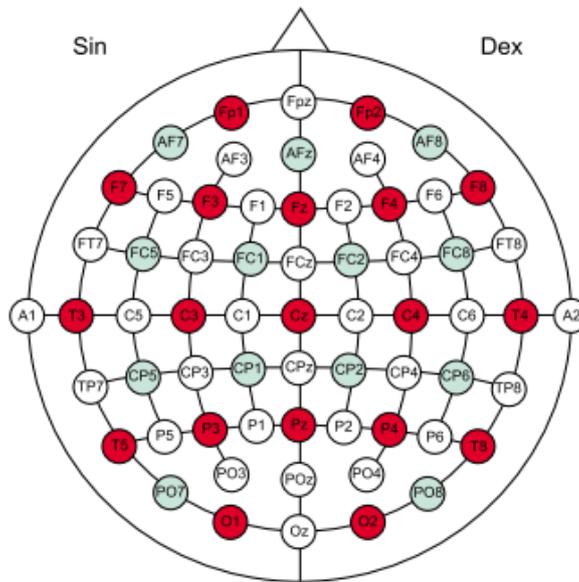


Figura 1.4: Posizione dei 32 elettrodi secondo il sistema 10-20 esteso.

## Capitolo 2

### IL MODELLO MULTIVARIATO, INDICI DI CONNETTIVITA'

L'analisi multivariata di serie temporali è un approccio largamente usato per caratterizzare il grado di interdipendenza tra più segnali correlati a sistemi fisiologici dinamici, quali ad esempio l'EEG. L'applicazione di modelli multivariati oltre a fornire informazioni sulla presenza o meno di interazioni tra le serie temporali considerate, permette anche di identificare la relazione causa effetto che sussiste tra loro.

Questo capitolo si sviluppa in quattro sezioni principali:

In § 2.1 verrà definito il modello autoregressivo multivariato a quattro canali utilizzato (nel dominio del tempo e in quello della frequenza)

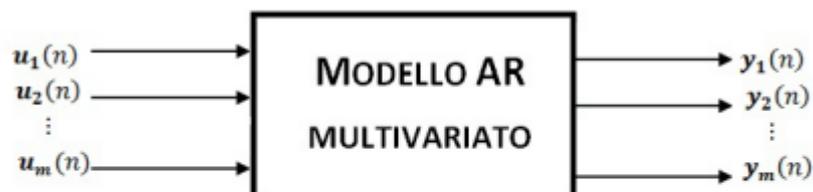
in § 2.2 verranno descritti tutti gli indici di connettività utilizzati che si basano sulla causalità di Granger

in § 2.3 verranno descritti tutti gli indici di connettività utilizzati che operano nel dominio della frequenza

in § 2.4 verranno descritti tutti i test statistici applicati agli indici di connettività utilizzati

#### 2.1 Modelli autoregressivi multivariati

Un modello autoregressivo multivariato è un modello a tempo discreto, lineare e tempo invariante, descritto da equazioni alle differenze. L'etimologia del nome di questi modelli matematici deriva dalla capacità di predire l'istante futuro di più ingressi (da cui multivariato) attraverso una regressione lineare (da cui autoregressivo). Quindi, i modelli MVAR riescono a ricostruire l'evoluzione discreta dei segnali di ingresso tenendo conto delle loro reciproche connessioni, descritte dai parametri del modello stesso. L'utilizzo dei modelli MVAR per la stima della connettività corticale del segnale EEG multicanale permette di ottenere informazioni sulle interconnessioni tra le varie sorgenti (o canali nel caso di EEG superficiale).



*Figura 2.1: Rappresentazione ingresso-uscita del modello MVAR.*

### 2.1.1 Definizione del modello Multivariato a 4 canali

Sia  $y_n$ , vettore di processi stocastici stazionari in senso lato ed ergodici di dimensione  $m \times N$ , con  $N$  numero di campioni di ciascun processo e  $m=4$  numero di processi stocastici. Un modello autoregressivo multivariato di ordine  $p$ ,  $MVAR(p)$  è definito come:

$$y(n) = - \sum_{k=1}^p A(k)y(n-k) + u(n) \quad (2.1)$$

dove,  $y(n) = [y_1(n), y_2(n), y_3(n), y_4(n)]^T$  è il vettore contenente l' $n$ -esimo campione delle 4 serie temporali;  $p$  è l'ordine del modello e rappresenta il numero di istanti precedenti, di ciascun processo, coinvolti nella descrizione temporale dell'istante attuale del processo stesso. Il termine  $A(k)$  è una matrice ( $4 \times 4$ ) che contiene i coefficienti del modello, relativi al ritardo  $k$ -esimo. Dunque, per un modello di ordine  $p$  la matrice  $A$  è una matrice tridimensionale di dimensione  $4 \times 4 \times p$ .

Infine,  $u(n) = [u_1(n), u_2(n), u_3(n), u_4(n)]^T$  rappresenta l' $n$ -esimo campione degli  $m$  ingressi di rumore bianco gaussiano, con media nulla e matrice di covarianza  $\Sigma$ .

$$A(1) = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{bmatrix} \dots\dots\dots A(p) = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{11}^2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_{22}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_{33}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \sigma_{44}^2 \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

l'equazione (2.1) può essere riscritta nella seguente forma matriciale utilizzando l' espressioni (2.2) e (2.3):

$$Y = A \cdot X + U \quad (2.4)$$

dove, la matrice degli ingressi  $U$  sono matrici  $4 \times N$ ; mentre la matrice dei coefficienti del modello è di dimensione  $4 \times 4 \times p$ . I parametri totali del modello da stimare sono quindi: gli  $4 \cdot 4 \cdot p$  coefficienti della matrice  $A$  più le 4 varianze della matrice  $\Sigma$ .

Il modello  $MVAR$  descrive il valore di ciascuna serie temporale all'istante  $n$  come somma lineare pesata degli  $n-1, \dots, n-p$  valori precedenti di tutti gli ingressi al modello, con pesi dati dai coefficienti  $a_{ij}$  (2.2). I coefficienti sulla diagonale riflettono il peso che ciascun segnale ha nella descrizione futura di se stesso ("autoinfluenza"), mentre gli elementi fuori dalla diagonale invece descrivono le "cross-influenze". In altre parole, il coefficiente  $a_{ij}$  rappresenta il peso che ciascun processo  $j$  ha sull'evoluzione temporale del processo  $i$ , di conseguenza  $a_{ji} \neq a_{ij}$ . Queste proprietà intrinseche dei modelli autoregressivi multivariati rappresentano l'elemento chiave per lo studio della connettività corticale.

Supposto noto l'ordine  $p$ , identificare il modello significa associare, attraverso metodi opportuni, dei valori numerici ai coefficienti della matrice  $A$  e alle varianze della matrice  $\Sigma$ . Dall'equazione

(2.1) si può facilmente definire l'errore di predizione del modello come differenza tra il valore vero  $y(n)$  e il valore predetto  $\tilde{y}(n)$ :

$$e(n) = y(n) - \tilde{y}(n) = y(n) + \sum_{k=1}^p A(k)y(n-k) \quad (2.5)$$

I parametri ottimali di un modello MVAR sono quelli per cui la varianza dell'errore di predizione è minima. Usando il metodo dei minimi quadrati, questo si traduce in un problema di minimo della funzione costo:

$$J(n, \Theta) = E[e^2(n)] \quad \text{con } \Theta = \text{vettore dei parametri} \quad (2.6)$$

Essendo una funzione quadratica, trovare il minimo di  $J$  equivale a cercare il punto in cui si annullano le derivate parziali rispetto ai parametri incogniti.

$$\frac{\partial J(\theta)}{\partial A(k)} = 0 \quad \text{con } k = 1, \dots, p \quad (2.7)$$

Inoltre, poiché il vettore degli errori di predizione  $e(n)$  può essere interpretato come una stima dei rumori di ingresso  $u(n)$ , la matrice di covarianza  $\Sigma$  può essere stimata calcolando la matrice di covarianza dell'errore di predizione (che coincide con il minimo della funzione costo definita dalla (2.6)). Si ottiene così il sistema in  $p + 1$  equazioni matriciali di Yule-Walker estese al caso multivariato, in  $p + 1$  matrici incognite:  $p$  matrici per i coefficienti  $a_{ij}$  e una matrice per la matrice di covarianza di  $u(n)$ .

$$\begin{bmatrix} R(0) & R(1) & R(2) & \cdots & R(p) \\ R(1) & R(0) & R(1) & \vdots & R(p-1) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ R(p) & R(p-1) & R(p-2) & \cdots & R(0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} A(0) \\ \vdots \\ \vdots \\ A(p) \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} \Sigma \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.8)$$

dove  $A(0) = I$  è la matrice identità di dimensione  $4 \times 4$  e  $A(k) = -A(k)$ . Le matrici  $R(k) = E[y(n)y(n-k)]$  rappresentano le matrici di autocorrelazione  $p \times p$  dei processi  $y(n)$  e hanno sulla diagonale principale le correlazioni degli  $m$  processi e fuori dalla diagonale le cross-correlazioni. Per determinare le stime dei parametri del sistema (2.8), considerate note le  $p + 1$  matrici di autocorrelazione  $2$ , si usano metodi come l'algoritmo ricorsivo Levinson-Durbin per risolvere il sistema.

### 2.1.2 MVAR nel dominio della frequenza

L'impiego di modelli MVAR oltre a fornire un importante strumento per l'analisi temporale dei processi stocastici, permette anche di ricavare informazioni riguardanti il loro comportamento in frequenza. Considerando la definizione del un modello MVAR (2.1) e portando la parte autoregressiva dal secondo al primo membro, si ha:

$$y(n) + \sum_{k=1}^p A(k)y(n-k) = u(n) \quad (2.9)$$

che passando alle trasformate  $z$  diventa:

$$Y(z) + \sum_{k=1}^p A(k)Y(z)z^{-k} = U(z) \quad \text{da cui} \quad Y(z)(I + A(z)) = U(z) \quad (2.10)$$

È possibile così ottenere la funzione di trasferimento del modello in  $z$ :

$$H(z) = \frac{Y(z)}{U(z)} = \frac{1}{I + A(z)} = \frac{1}{\bar{A}(z)} \quad (2.11)$$

e nel dominio delle frequenze:

$$H(f) = \frac{Y(f)}{U(f)} = \frac{1}{\bar{A}(f)} \quad (\text{con } z = e^{j2\pi f T k}) \quad (2.12)$$

Dove  $\bar{A} = I + A$  con  $\bar{A}(0) = I$  e  $\bar{A}(k) = -A(k)$  per  $k=1, \dots, p$

Dunque,  $A(f)$  rappresenta la trasformata di Fourier dei coefficienti del modello definiti in (2.11)

$$A_{ij}(f) = -\sum_{k=0}^p \bar{a}_{ij}(k) e^{j2\pi f T k} \quad (2.13)$$

$H(f)$  e  $\bar{A}(f)$  sono matrici  $4 \times 4$ . L'elemento  $H_{ij}(f)$  rappresenta la funzione di trasferimento tra l' $i$ -esimo ingresso e la  $j$ -esima uscita del filtro generatore MVAR alla frequenza  $f$  con  $H_{ij}(f) \neq H_{ji}(f)$ . Invece, l'elemento  $A_{ij}(f)$  è la funzione di trasferimento tra l' $i$ -esimo ingresso e la  $j$ -esima uscita del predittore lineare MVAR alla frequenza  $f$ , con  $A_{ij}(f) \neq A_{ji}(f)$ .

Lo spettro delle serie temporali descritte col modello MVAR è dato dal prodotto del modulo al quadrato della funzione di trasferimento multivariata  $H$  con la matrice di covarianza dell'errore di predizione  $\Sigma$

$$S(f) = |H(f)|^2 \Sigma \quad (2.14)$$

$S(f)$  è una matrice  $4 \times 4$  che contiene la descrizione spettrale delle serie temporali di  $y$ . La matrice spettrale è hermitiana, ovvero ha componenti reali sulla diagonale principale e complessi coniugati fuori dalla diagonale, ed è simmetrica, quindi  $S_{ij}(f) = S_{ji}(f)$ .

$$S(f) = \begin{bmatrix} S_{11}(f) & S_{12}(f) & S_{13}(f) & S_{14}(f) \\ S_{21}(f) & S_{22}(f) & S_{23}(f) & S_{24}(f) \\ S_{31}(f) & S_{32}(f) & S_{33}(f) & S_{34}(f) \\ S_{41}(f) & S_{42}(f) & S_{43}(f) & S_{44}(f) \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

Gli elementi sulla diagonale principale rappresentano gli autospettri dei processi  $y_1, \dots, y_4$ , mentre fuori dalla diagonale sono presenti i cross-spettri.

### 2.1.3 Identificazione e Validazione del modello

L'identificazione di un modello autoregressivo multivariato, supposto noto l'ordine del modello, consiste nella stima dei coefficienti e della matrice di covarianza dei residui. In questa tesi l'identificazione del modello MVAR, implementato per l'analisi della connettività, è stata effettuata con Matlab utilizzando i tool GCCA (Granger Causal Connectivity Analysis) di Anil K. Seth e ARfit di Schneider e Neumaier [7]. Esso consiste in una serie di moduli che, dati in ingresso i processi e l'ordine ottimo del modello, forniscono i valori dei parametri del modello basandosi su un algoritmo di stima ai minimi quadrati. Uno degli aspetti più critici nell'identificazione dei modelli MVAR è la scelta dell'ordine del modello. Esso rappresenta il numero di istanti di ciascun processo coinvolto nel modello, precedenti all'istante attuale che si sta descrivendo. Ricordando che il numero di coefficienti a  $ij$  di un modello MVAR da stimare è  $4 \cdot 4 \cdot p$ , dove 4 è il numero di processi

coinvolti, si ha che il numero di parametri da stimare incrementa linearmente con l'aumentare dell'ordine del modello. Un ordine  $p$  basso corrisponde a un minor numero di parametri e quindi a una minore complessità del modello, tuttavia, le stime ottenute peggiorano. Viceversa, ordini troppo elevati seguono tanto bene i dati al punto da sovrastimarli, descrivendo così anche il rumore eventualmente presente su di essi, pertanto è indispensabile trovare il giusto compromesso tra complessità e bontà del modello.

#### 2.1.4 Scelta dell'ordine ottimo

In letteratura, la scelta dell'ordine ottimo del modello è fatta utilizzando i criteri di parsimonia e successivamente svolgendo un'analisi di bianchezza dell'errore di predizione per la sua validazione. In questa tesi sono stati presi in considerazione due criteri di parsimonia: l'AIC (Akaike Information Criterion) e il BIC (Schwarz Bayes Criterion) in quanto i più ampiamente utilizzati.

$$AIC(p) = \ln(\det(\Sigma)) + \frac{2}{N} pm^2$$

$$BIC(p) = \ln(\det(\Sigma)) + \frac{\ln(N)}{N} pm^2$$

dove  $N$  è il numero di campioni e  $m$  il numero di processi coinvolti.

La differenza sostanziale tra i diversi criteri è rappresentata dal modo con cui ognuno penalizza un incremento nell'ordine del modello, facendone così variare le prestazioni a seconda del dataset considerato. Il criterio di Schwarz Bayes è spesso il più usato nei sistemi neurali perché fornisce i risultati migliori con dataset di molti campioni:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} Prob\{\hat{p} = p_{true}\} = 1$$

dove  $\hat{p}$  e  $p_{true}$  indicano rispettivamente, l'ordine selezionato e l'ordine vero. Per questo motivo è stato scelto in questa tesi come criterio di parsimonia per la determinazione dell'ordine ottimo. Il range di valori in cui l'ordine ottimo è stato calcolato è tra 1 e 15.

## 2.2 Causalità di Granger

L'analisi della connettività tra sorgenti all'interno di uno stesso sistema (o rete) riguarda la misura del loro grado di relazione in termini di legame, influenza o causalità. La causalità tra diverse serie temporali interconnesse tra loro, può essere classificata in causalità diretta o causalità indiretta, considerando la direzionalità e la tipologia della interdipendenza. La causalità diretta quando l'interdipendenza tra i due segnali non coinvolge altri segnali, è indiretta quando l'interdipendenza tra i due segnali è dovuta a percorsi secondari, cioè coinvolgendo altri segnali [3].

Nel 1969, Granger formalizzò il concetto di "causalità" introdotto da Wiener (1956), dandone una formulazione matematica e fornendo un potente strumento di analisi delle relazioni tra serie temporali stazionarie [8]. Wiener aveva così definito la causalità in senso statistico per due segnali misurati simultaneamente:

*Se la predizione del primo segnale è migliorata incorporando anche le informazioni relative al passato del secondo segnale, piuttosto che usando solo le informazioni relative al passato del primo segnale, allora si può dire che il secondo segnale è causa del primo.*

Partendo da questa idea di causalità e dal fatto che le cause precedono sempre gli effetti, Granger formulò il concetto di causalità in termini matematici per un modello autoregressivo di serie temporali. Il concetto di causalità formalizzato da Granger considera il caso di un modello autoregressivo bivariato. Date due serie temporali stazionarie  $x$  e  $y$  se includendo i valori passati di  $x$  e di  $y$  in un modello autoregressivo bivariato, la predizione di  $x$  migliora rispetto alla predizione ottenuta con un modello autoregressivo univariato di  $x$  solamente, allora  $y$  causa  $x$ . Pertanto significa che, la varianza dell'errore di predizione è minore rispetto alla varianza dell'errore di predizione ottenuto stimando  $x$  utilizzando solo i suoi valori precedenti. Nell'analisi della connettività, il cui scopo è individuare le relazioni tra i vari segnali registrati, si tratta in genere un numero di segnali superiore a due. Diversi studi hanno provato ad applicare la causalità di Granger bivariata a un modello multivariato, considerando due serie temporali per volta. I risultati hanno dimostrato che questo metodo produce molti falsi positivi dovuti all'incapacità di considerare l'effetto causale condizionato dalla presenza di altri segnali contemporaneamente [9].

Il concetto di causalità formalizzato da Granger nel caso di solo due serie temporali, è stato successivamente esteso da Geweke [10,11] al caso multivariato introducendo, il concetto di causalità condizionata:

Date  $m$  serie temporali stazionarie  $y_k$ , con  $k = [1, \dots, m]$ , si può affermare che  $y_j$  causa  $y_i$  (con  $i \neq j$ ) se l'errore di predizione di  $y_i$  stimato con un modello autoregressivo multivariato includendo tutti gli ingressi  $y_k$ , risulta ridotto rispetto all'errore di predizione di  $y_i$  stimato con un modello autoregressivo multivariato includendo tutti gli ingressi  $y_k$  tranne  $y_i$ .

$$GC_{y_j \rightarrow y_i | y} = \ln \frac{\text{var}(y | \hat{y})}{\text{var}(y_i | y)} \quad (2.16)$$

La (2.16) fornisce una misura dell'influenza che il segnale  $y_j$  ha su  $y_i$  dando informazioni sulla presenza di connettività. L'indice di Granger è sempre definito non negativo ed è pari a zero quando nessun legame causale esiste tra i segnali sotto analisi. Viceversa, un valore significativamente diverso da zero indica la presenza di una connessione, influenza, causalità tra  $y$  e  $x$ . L'importanza e la robustezza di questa misura è legata anche alla capacità di distinguere la direzione della causalità: quindi se  $y \rightarrow x$  o  $x \rightarrow y$ .

Ora si considerino quattro serie temporali  $y_1, y_2, y_3$  e  $y_4$ ; Il modello MVAR che descrive i segnali è dato da:

$$\begin{aligned}
y_1(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{11}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{12}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{13}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{14}(k)y_4(n-k) + c_1(n) \\
y_2(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{21}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{22}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{23}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{24}(k)y_4(n-k) + c_2(n) \\
y_3(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{31}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{32}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{33}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{34}(k)y_4(n-k) + c_3(n) \\
y_4(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{41}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{42}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{43}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{44}(k)y_4(n-k) + c_4(n)
\end{aligned} \tag{2.17}$$

Con matrice di covarianza dell'errore di predizione:

$$\hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} \text{var}(y_1) & \text{cov}(y_1, y_2) & \text{cov}(y_1, y_3) & \text{cov}(y_1, y_4) \\ \text{cov}(y_2, y_1) & \text{var}(y_2) & \text{cov}(y_2, y_3) & \text{cov}(y_2, y_4) \\ \text{cov}(y_3, y_1) & \text{cov}(y_3, y_2) & \text{var}(y_3) & \text{cov}(y_3, y_4) \\ \text{cov}(y_4, y_1) & \text{cov}(y_4, y_2) & \text{cov}(y_4, y_3) & \text{var}(y_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{11}^2 & \sigma_{12}^2 & \sigma_{13}^2 & \sigma_{14}^2 \\ \sigma_{21}^2 & \sigma_{22}^2 & \sigma_{23}^2 & \sigma_{24}^2 \\ \sigma_{31}^2 & \sigma_{32}^2 & \sigma_{33}^2 & \sigma_{34}^2 \\ \sigma_{41}^2 & \sigma_{42}^2 & \sigma_{43}^2 & \sigma_{44}^2 \end{bmatrix} \tag{2.18}$$

Si supponga di voler studiare l'influenza che il segnale  $y_2$  ha sul segnale  $y_1$ ; allora si consideri, il modello autoregressivo multivariato per i segnali  $y_1, y_3$  e  $y_4$ .

$$\begin{aligned}
y_3(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{31}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{33}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{34}(k)y_4(n-k) + c_3(n) \\
y_4(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{41}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{43}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{44}(k)y_4(n-k) + c_4(n) \\
y_1(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{11}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{13}(k)y_3(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{14}(k)y_4(n-k) + c_1(n)
\end{aligned} \tag{2.19}$$

Con matrice di covarianza dell'errore di predizione del modello ristretto ai segnali  $y_1, y_3$  e  $y_4$ :

$$\hat{\Sigma} = \begin{bmatrix} \text{var}(y_1) & \text{cov}(y_1, y_3) & \text{cov}(y_1, y_4) \\ \text{cov}(y_3, y_1) & \text{var}(y_3) & \text{cov}(y_3, y_4) \\ \text{cov}(y_4, y_1) & \text{cov}(y_4, y_3) & \text{var}(y_4) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \rho_{11}^2 & \rho_{13}^2 & \rho_{14}^2 \\ \rho_{31}^2 & \rho_{33}^2 & \rho_{34}^2 \\ \rho_{41}^2 & \rho_{43}^2 & \rho_{44}^2 \end{bmatrix} \tag{2.20}$$

la causalità di Granger  $y_2 \rightarrow y_1$  definita nella (2.16) è calcolata, considerando la (2.18) e la (2.19) come:

$$GC_{2 \rightarrow 1} = \ln \frac{\text{var}(y_1 | y_1, y_3, y_4)}{\text{var}(y_1 | y_1, y_2, y_3, y_4)} = \ln \frac{\rho_{11}^2}{\sigma_{11}^2} \tag{2.21}$$

Come si può osservare se il segnale  $y_2$  causa significativamente  $y_1$  si deve verificare che l'errore di predizione di  $y_1$  calcolato tenendo conto dell'informazione passata di tutti i segnali del sistema, compreso  $y_2$ , risulta ridotto (quindi la stima risulta migliore) rispetto all'errore di predizione di  $y_1$  ottenuto eliminando dal modello il segnale  $y_2$ . In altre parole, se  $\rho_{11}^2 \ll \sigma_{11}^2$  allora  $GC_{2 \rightarrow 1} \neq 0$  e si può affermare quindi, che la presenza di  $y_2$  permette di ottenere una stima migliore del segnale  $y_1$  e che  $y_2$  causa  $y_1$ .

### 2.2.1 F-TEST

Lo stimatore GC della causalità di Granger, definito nella (2.16), misura la causalità che un segnale  $j$  ha su un segnale  $i$  analizzando le varianze degli errori di predizione relative a due modelli MVAR: il modello MVAR completo che descrive tutti i segnali della rete e, il modello MVAR ristretto, che non tiene conto del segnale  $j$ .

Il modello MVAR completo ha un numero di parametri superiore al modello MVAR ristretto, di conseguenza il modello completo fornisce delle stime migliori e quindi un errore di predizione minore rispetto al modello non ristretto. Tuttavia, è necessario capire quanto significativamente migliori siano le stime fornite dal modello completo. Per valutare la significatività dei valori dello stimatore GC è stato applicato l'F-test [3], test statistico che permette di confrontare le varianze di due popolazioni o, come in questo caso, di due modelli.

Dato un modello MVAR con  $m$  segnali, per valutare la causalità di  $j$  su  $i$  ( $GC_{j \rightarrow i|m}$ ) è necessario considerare  $\sigma_r^2$  e  $\sigma_c^2$ , varianze degli errori di predizione rispettivamente del modello ristretto (restricted) e del modello completo (unrestricted).

F-Test

Ipotesi:

- $H_0 : \sigma_r^2 = \sigma_c^2 \implies j$  non causa  $i$
- $H_0 : \sigma_r^2 < \sigma_c^2 \implies j$  causa  $i$

Statistica F del test (o coefficiente di determinazione) :

$$F = \frac{\frac{Rr - Ru}{v_1}}{\frac{Ru}{v_2}} \quad (2.22)$$

dove  $Rr$  e  $Ru$  sono le somme dei residui quadrati relative al modello ristretto e al modello completo, rispettivamente. Fissata l'ipotesi nulla  $H_0$ , la statistica  $F$  appartiene a una distribuzione  $F$  (distribuzione di Fisher-Snedecor) con gradi di libertà  $v_1 = p$  e  $v_2 = N - 2p - 1$ , dove  $N$  è il numero dei campioni di ciascun segnale e  $p$  l'ordine del modello.

Trattando con  $m$  segnali e dovendo effettuare test multipli, il livello di significatività  $\alpha$  imposto al 5% è stato corretto applicando la correzione di Bonferroni allo scopo di ottenere il reale livello di significatività per ciascuna ipotesi nulla:  $\tilde{\alpha} = \alpha / (m \cdot (m - 1))$ .

L'ipotesi nulla è rigettata solo se:

$$p_{\text{value}} = 1 - \text{Prob}(F_{v_1 v_2} \leq F) < \tilde{\alpha}$$

## 2.2.2 Reti Causali e loro visualizzazione

Vi è un'ampia gamma di concetti di teoria dei grafi che possono trovare utile applicazione nelle reti causali, essi rappresentano uno strumento molto potente per caratterizzare al meglio il livello di significatività delle connessioni.

Qui vengono descritti quelli implementati nello studio della causalità di Granger.

### Densità Causale

La densità causale della dinamica di un sistema  $Y$  è una misura globale di interattività causale [7], essa è definita come la media di tutte le coppie  $GC_{y_j \rightarrow y_i | y}$  possibili (definite in (2.16)) tra gli elementi del sistema; il contributo delle coppie  $GC_{y_j \rightarrow y_i | y}$  che non raggiungono la significatività statistica vengono azzerate.

$$cd(Y) = \frac{1}{m(m-1)} \sum_{i \neq j} GC_{y_j \rightarrow y_i | y} \quad (2.23)$$

dove  $m$  rappresenta il numero di processi (o nodi della rete) e  $Y_{ij}$  indica il sottosistema di variabili di  $Y$  dove  $Y_i$  e  $Y_j$  sono state omesse. È anche possibile calcolare una versione limitata di  $cd$  in cui tutte le interazioni statisticamente significative sono poste uguali a 1 e tutte quelle non significative a 0. La densità causale fornisce una misura utile della dinamica complessiva del sistema: Valori elevati di  $cd$  indicano che gli elementi del sistema sono globalmente coordinati nella loro attività e che quindi l'attività dei singoli elementi causa l'attività degli altri. Al contrario valori bassi di  $cd$  indicano che le attività degli elementi del sistema sono tra loro separate.

Una quantità correlata alla densità causale è la Densità Causale Unitaria,  $cd_u(i)$ , che somma le causalità che coinvolgono il nodo  $i$ , normalizzate al numero di nodi.

$$cd_u(i) = \frac{1}{m} \sum_{j | i \neq j} (GC_{ij} + GC_{ji}) \quad (2.24)$$

Anche in questo caso può essere calcolata una versione non pesata dell'indice impostando tutte le interazioni significative a 1 e le rimanenti a 0. Nodi con Valori elevati di  $cd_u$  possono essere considerati come fulcri causali del sistema attorno ai quali si concentra l'attività connettiva.

### Flusso Causale

Il flusso causale di un nodo  $i$ , in una rete causale, è definito come la differenza tra l'attività "entrante" e l'attività "uscente" al nodo stesso [7]:

$$cf_u(i) = \sum_{j | i \neq j} (GC_{ij} - GC_{ji}) \quad (2.25)$$

Un nodo con un flusso causale molto positivo esercita una forte influenza sul sistema e può essere considerato come un *nodo sorgente*, al contrario un nodo con un flusso causale molto negativo può essere considerato come un *nodo ricevente*.

## 2.3 Indici di connettività in frequenza

Attraverso la densità spettrale dei segnali si possono ottenere informazioni importanti sull'interdipendenza dei segnali stessi.

Qui verranno descritti gli indici di connettività in frequenza utilizzati in questa tesi.

### Coerenza (COH)

La coerenza tra i processi  $i$  e  $j$  è definita come:

$$|COH_{ij}(f)|^2 = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)} \quad (2.26)$$

dove  $S_{ij}(f)$  è l'elemento  $i, j$  della matrice spettrale  $S(f)$  alla frequenza  $f$  (2.15).  $|COH_{ij}(f)|^2$  rappresenta la coerenza dal segnale  $j$  a  $i$  alla frequenza  $f$  e descrive il contributo spettrale in comune tra i segnali  $i$  e  $j$  alla frequenza  $f$ . È una misura della correlazione lineare tra  $y_i$  e  $y_j$  in funzione della frequenza e assume valori nel range  $[0, 1]$ . Valori di coerenza pari a 0 indicano che i segnali  $i$  e  $j$  sono indipendenti, quindi non hanno componenti spettrali in comune e non sono presenti, dunque, relazioni casuali tra loro. Valori di coerenza pari a 1 invece, indicano massima correlazione tra i due segnali alla frequenza  $f$ . Tuttavia, valori elevati di coerenza non sono indice di una causalità diretta tra  $y_i$  e  $y_j$  poiché la coerenza può essere affetta dalla presenza di sorgenti comuni o connessioni indirette. Il maggiore limite di questa misura nello studio della connettività, deriva dalle proprietà di simmetria della matrice  $S(f)$ . Essendo  $|COH_{ij}(f)|^2 = |COH_{ji}(f)|^2$ , non è possibile avere informazioni sulla direzione della connessione e quindi riuscire a definire la relazione causa-effetto [12,13,14].

### Directed Transfer Function (DTF)

La DTF tra i processi  $i$  e  $j$  è definita come:

$$|DTF_{ij}(f)|^2 = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |H_{ik}(f)|^2} \quad (2.28)$$

Dove  $H_{ij}(f)$  è l'elemento  $i, j$  della matrice della funzione di trasferimento alla frequenza  $f$ .

La  $DTF_{ij}(f)$  è una misura della influenza causale del segnale  $j$  sul segnale  $i$  calcolata come rapporto tra il flusso da  $y_j$  a  $y_i$ , normalizzato rispetto a tutti i flussi che entrano in  $y_i$ . In altre parole, l'influenza di  $y_j$  su  $y_i$  viene normalizzata rispetto all'influenza che tutti gli altri segnali hanno sul segnale  $i$ . A differenza della coerenza, poiché la causalità tra una coppia di segnali nella (2.28) è descritta in termini di funzione di trasferimento ed essendo  $H_{ij}(f) \neq H_{ji}(f)$ , la  $DTF_{ij}(f)$  fornisce informazioni sulla direzionalità della relazione con  $DTF_{ij}(f) \neq DTF_{ji}(f)$ . Questo stimatore derivando direttamente dalla matrice spettrale, può essere interpretato in termini di densità spettrale:

la  $DTF_{ij}(f)$  descrive la frazione di potenza nello spettro totale del segnale  $j$  originata dal segnale  $i$  alla frequenza  $f$ .

Il termine al denominatore nella (2.28) ha la proprietà di rendere la somma di tutti i valori di DTF diretti verso uno stesso segnale, pari a 1:

$$\sum_{k=1}^m |DTF_{kj}(f)|^2 = 1 \quad (2.29)$$

Essendo una misura normalizzata la  $DTF_{ij}(f)$  assume valori nel tra 0 e 1. Valori pari a 0 indicano l'assenza di una influenza causale di  $y_j$  e  $y_i$  alla frequenza  $f$ , mentre valori positivi descrivono la presenza di una causalità del segnale  $j$  su  $i$ , senza però distinguere le influenze dirette da quelle indirette che avvengono attraverso tutti i possibili percorsi presenti nella rete tra i segnali  $i$  e  $j$ . Quindi, la  $DTF_{ij}(f)$  rappresenta un metodo di stima robusto e affidabile per distinguere la direzionalità della causalità tra due segnali, ma è incapace di evidenziare la presenza di influenze dirette [3].

### Partial Directed Coherence (PDC)

La PDC tra i processi  $i$  e  $j$  è definita come:

$$|PDC_{ij}(f)|^2 = \frac{|\bar{A}_{ij}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |\bar{A}_{kj}(f)|^2} \quad (2.30)$$

Dove  $\bar{A}_{ij}(f)$  è l'elemento  $i, j$  della matrice definita in (2.13) alla frequenza  $f$ .

La  $|PDC_{ij}(f)|^2$  misura il grado di relazione tra due segnali  $i$  e  $j$  fornendo informazioni sull'influenza che il segnale  $j$  ha sul segnale  $i$  alla frequenza  $f$ . La stima viene espressa come rapporto tra il flusso da  $y_j$  e  $y_i$  e  $y_i$ , normalizzato rispetto a tutti i flussi che escono da  $y_j$  e  $y_i$ .

Una prima differenza tra  $PDC_{ij}(f)$  e  $DTF_{ij}(f)$  consiste nel fattore di normalizzazione al denominatore. Nella  $PDC_{ij}(f)$  l'influenza di  $j$  su  $i$  viene normalizzata rispetto all'influenza che il segnale  $y_j$  ha su tutti gli altri segnali. Questa normalizzazione rende la somma di tutti i valori di PDC uscenti da uno stesso segnale (cioè l'influenza che un segnale ha su tutti gli altri segnali) pari a 1:

$$\sum_{k=1}^m |PDC_{kj}(f)|^2 = 1 \quad (2.31)$$

Essendo una misura normalizzata la  $PDC_{ij}(f)$  assume valori nel tra 0 e 1.

Come per la DTF, poiché i termini che compongono la stima della  $|PDC_{ij}(f)|^2$  sono gli elementi della matrice  $A(f)$ , anche la matrice  $PDC(f)$  risulta essere non simmetrica,

$|PDC_{ij}(f)|^2 \neq |PDC_{ji}(f)|^2$ , fornendo così informazioni sulla direzione della relazione tra due segnali.

Il vantaggio principale della PDC rispetto a tutti gli stimatori descritti finora sta nella sua capacità di rilevare solo le influenze dirette. La  $|PDC_{ij}(f)|^2$  è diversa da zero solo quando  $y_j$  influenza in modo diretto  $y_i$ . Questa importante caratteristica è dovuta alla relazione  $H(f) = 1/\bar{A}(f)$  (2.12), a

causa dell'inversione della matrice  $A(f)$ , lo stimatore DTF rappresenta una combinazione lineare sia delle influenze dirette sia indirette, mentre la PDC, utilizzando direttamente la matrice  $A(f)$ , elimina il contributo delle influenze indirette sul segnale  $i$  e riflette solo quelle dirette da  $y_j$  e  $y_i$  [3].

## Capitolo 3

### DATI E PROTOCOLLO SPERIMENTALE

I dati analizzati in questa tesi provengono dallo studio “Induced Hyperammonemia May Compromise the Ability to Generate Restful Sleep in Patients with Cirrhosis” (\*) (Alessia Bersagliere, Iolanda D. Raduazzo, Mariateresa Nardi, Sami Schiff, Angelo Gatta, Piero Amodio, Peter Achermzmn, Sara Montagnese)(\*\*)[15], per comprenderne meglio le caratteristiche questo capitolo verrà così strutturato:

in § 3.1 verrà descritta la cirrosi epatica

in § 3.2 verrà descritto lo studio (\*)

in § 3.3 verranno descritti i dati su cui svolgeranno le analisi di connettività

#### 3.1 Cirrosi epatica

La cirrosi epatica è una malattia cronica e degenerativa del fegato descritta per la prima volta da Giovanni Battista Morgagni nel suo trattato del 1761 *De sedibus, et causis morborum per anatomen indagatis* (Libro III, Delle malattie del ventre, Lettera XXXVIII, Dell’Idropisia ascite, della Timpanite, dell’Idropisia del peritoneo e di altre idropisie dette saccate)[18].

Si manifesta quando tale organo risponde ad una lesione o ad un processo morboso distruggendo le proprie cellule e sostituendole con interconnessioni cicatriziali, tra le quali si sviluppano noduli di cellule in rigenerazione.

Il tessuto cicatriziale sostituisce il tessuto epatico sano, bloccando parzialmente il flusso del sangue diretto verso il fegato. Le cicatrici pregiudicano anche la capacità del fegato di:

- controllare le infezioni
- eliminare i batteri e le tossine dal sangue
- controllare il processo di elaborazione di nutrienti, di ormoni e dei farmaci
- produrre le proteine che regolano la coagulazione del sangue
- produrre la bile per aiutare ad assorbire i grassi, tra cui il colesterolo, e le vitamine liposolubili

Un fegato sano è in grado di rigenerare la maggior parte delle proprie cellule nel momento in cui esse vengono danneggiate; nel caso di cirrosi il fegato non può più efficacemente sostituire le cellule danneggiate. Un fegato sano è necessario per la sopravvivenza [16,17].

Stando alle attuali conoscenze, la cirrosi non può essere curata. Per questo motivo la terapia medica si limita a rallentarne l'evoluzione, individuando la causa che l'ha provocata e tentando poi di eliminarla o controllarla tramite farmaci specifici, interventi chirurgici e misure comportamentali. La malattia colpisce più frequentemente gli uomini rispetto alle donne.

Tutto ciò che determina un danno epatico cronico può provocare cirrosi; tra le principali cause di questa malattia troviamo le epatiti virali



(B, C e D) e quelle autoimmuni, l'abuso di alcol (che nei paesi industrializzati rappresenta la causa più comune di cirrosi) o di certi farmaci, alcune malattie dismetaboliche (steatosi epatica non alcolica, glicogenosi, emocromatosi, morbo di Wilson), l'occlusione dei dotti biliari (per calcoli, processi infiammatori o tumori) e la stasi circolatoria a livello epatico (che caratterizza l'insufficienza cardiaca cronica). Si parla invece di cirrosi criptogenica quando la causa di origine non è determinabile.

A causa delle suddette situazioni patologiche, il fegato si viene a trovare in uno stato infiammatorio cronico, che porta alla liberazione di determinate sostanze (chiamate citochine), che a loro volta favoriscono la proliferazione di noduli e tessuto fibroso.

Per il ruolo centrale che il fegato ricopre nel regolare il metabolismo corporeo, e per le alterazioni anatomo-patologiche associate alla malattia, la cirrosi determina conseguenze drammatiche per il paziente (encefalopatia epatica, iperammoniemia, ipertensione portale, ittero, ingrossamento della milza, varici, edemi, ascite, ritenzione idrica, atrofia muscolare e testicolare, ginecomastia, perdita di peli e comparsa di lividi ed emorragie, ecc.)

Fortunatamente, in linea di massima il danno epatico si instaura con una lenta progressione, attraverso stadi che possono comunque susseguirsi con maggiore rapidità in determinate situazioni (ad esempio per l'eventuale sovrapposizione di più fattori aggravanti).

Nonostante l'impossibilità di curarla, la malattia è suscettibile di un'efficace prevenzione; molti casi di cirrosi sono infatti legati all'abuso di alcol (specie nelle nazioni industrializzate) e alle epatiti virali (più diffuse nei Paesi sottosviluppati) [16,17].

### 3.2 AAC Test

In pazienti con cirrosi, come accennato sopra, l'iperammoniemia e l'encefalopatia epatica sono conseguenze comuni.

L'encefalopatia epatica (HE) è il termine usato per descrivere le anomalie neuropsichiatriche [15] che compromettono le funzionalità del cervello. Essa si verifica quando delle sostanze neurotossiche di origine intestinale sfuggono alla disintossicazione epatica e raggiungono la circolazione sistemica e il cervello, influenzando sulla neurotrasmissione [15,19]. L'iperammoniemia è aumento patologico del contenuto di ammoniaca nel sangue, l'ammoniaca è una molecola tossica, soprattutto per il cervello. Di conseguenza l'iperammoniemia è associata spesso, nella cirrosi, all'encefalopatia epatica.

Il sanguinamento gastrointestinale è in genere la causa dell'iperammoniemia, esso può essere simulato attraverso la somministrazione di una miscela di aminoacidi (AAC) [15] che mima la composizione dell'emoglobina [20].

L'ammoniaca è un prodotto della digestione delle proteine e un suo aumento è comune, negli epatopatici e non, in caso di gravi emorragie gastrointestinali, in cui si ha riassorbimento delle sostanze proteiche del sangue, soprattutto dell'emoglobina dei globuli rossi presenti nel tubo digerente dopo l'emorragia.

Nello studio (\*) condotto dal team (\*\*) si è voluto indagare su la clinica, la psicometria e il ciclo veglia-sonno correlate all'iperammoniemia indotta (tramite AAC).

A tale scopo 10 pazienti con cirrosi e 10 volontari sani sono stati sottoposti a:

- (1) 8 giorni di monitoraggio della durata e della qualità sonno
- (2) valutazione neuropsichiatrica allo stato basale e a carico (cioè prima e dopo la somministrazione del AAC)
- (3) valutazione soggettiva della sonnolenza e ammoniemia oraria per 8 ore dopo AAC
- (4) registrazioni del tracciato EEG durante il sonno e la veglia al basale e a carico

Le fasi del sonno, per una durata minima comune tra i soggetti e su intervalli di 20 sec, sono state valutate visivamente; sono state calcolate le densità spettrali di potenza e gli spettri medi determinati durante le fasi non-rem del sonno (dove non c'è movimento oculare)[15].

L'AAC ha comportato:

- (i) un aumento di sonnolenza soggettiva e delle concentrazioni di ammoniaca sia nei pazienti sia nei volontari sani
- (ii) un peggioramento delle prestazioni neuropsichiatriche, in due pazienti e in nessuno dei volontari sani
- (iii) un aumento della lunghezza del sonno non-rem nei volontari sani
- (iv) una diminuzione della potenza in banda beta (attività veloce) [15] nei volontari sani durante il sonno
- (v) una diminuzione della potenza in banda delta sonno nei pazienti durante il sonno

In conclusione, l' AAC test ha comportato un significativo aumento della sonnolenza diurna soggettiva e cambiamenti nell'architettura del tracciato EEG nei pazienti con cirrosi, che comporta una ridotta capacità di produrre sonno ristoratore [15].

### 3.3 Registrazione tracciati EEG e creazione del DATASET

I tracciati EEG nello stato di veglia sono stati registrati per 10 minuti, i soggetti avevano gli occhi chiusi ed erano in una condizione di veglia rilassata.

Gli elettrodi sono stati disposti secondo il montaggio 32 (descritto nel capitolo 1). Ogni canale è stato filtrato, tramite filtro analogico-digitale, nella banda 0,33-120 Hz, aveva una risoluzione di 0.19  $\mu\text{V}/\text{bit}$  e una frequenza campionamento di 256 Hz (Brainquick 3200, Micromed, Italia) [15]. L'EEG è stato ispezionato visivamente per selezionare un intervallo continuo di 80 sec privo di artefatti.

Successivamente sono stati selezionati 40 sec dei tracciati EEG dei canali frontali (P), centrali (C), parietali (P) e occipitali (O), e precisamente i 4 canali sinistri [cap.1]:

**F3 , C3 , P3 , O1**

e i 4 canali destri :

**F4 , C4 , P4 , O2**

Queste operazioni sono state effettuate nei 10 volontari (HV: human voluntary) e nei 10 pazienti (P: patient )nella condizione basale e di carico portando alla creazione del dataset su cui questa tesi è basata le proprie analisi per la stima della connettività corticale.

In questa tesi si è voluto approfondire lo studio (\*) effettuando un'analisi della connettività corticale, tramite i modelli e gl'indici esposti nel capitolo 2, concentrata allo stato di veglia dei soggetti.

In particolare, si è analizzato nel dettaglio e in modo separato le connessioni che avvengono nell'emisfero sinistro e nell'emisfero destro del cervello per poi andarle a confrontare.

## Capitolo 4

### RISULTATI

In questo capitolo verranno descritti e illustrati tutti i risultati sugli studi di connettività corticale sui dati. Gli obiettivi principali nell'analizzare ogni indice saranno tre:

- La capacità di individuare attività connettiva tra i canali
  - La capacità di individuare differenze significative tra volontari e pazienti
  - La capacità di individuare differenze significative in merito agli effetti del AAC
- si considereranno quindi, per ogni indice, le medie dei:
- 10 volontari (HV) nello stato basale (B) : Gruppo HV B
  - 10 volontari a carico (C) : Gruppo HV C
  - 10 pazienti (P) in basale: Gruppo P B
  - 10 pazienti a carico: Gruppo P C

Va fatta una premessa: gruppi di soggetti composti da dieci persone non sono sufficientemente numerosi per garantire delle stime statisticamente rilevanti, quindi nell'ottica che piccole differenze di connettività tra i gruppi possano, se ripetute i gruppi più numerosi, accentuarsi, verranno affrontati gli obiettivi di questo capitolo.

Verranno espone, per ogni indici, varie tipologie di grafici e varie tabelle.

Le tabelle non verranno analizzate, ma conterranno i risultati visualizzati nei grafici permettendone volendo un'analisi più dettagliata.

- In §4.1 si parlerà di come i dati siano stati preparati per lo studio con gl'indici di connettività
- In §4.2 verrà descritta l'analisi univariata eseguita sui vari canali
- In §4.3 verranno descritti il modelli MVAR sviluppati
- In§4.4 si riporteranno i risultati ottenuti con lo causalità di Granger
- In §4.5 verrà trattata l'analisi multivariata in frequenza: analisi dei cross-spettri, della coerenza, DTF e PDC.

#### 4.1 Pre-elaborazione dei dati

Innanzitutto i dati sono stati filtrati nella banda 6 - 13 Hz [15,21,22] per concentrare le analisi principalmente sul ritmi  $\theta$  e  $\alpha$  descritti in (1.1) .Il filtro usato è di tipo ellittico (IIR) con le seguenti specifiche:

banda passante: 6 - 13 Hz

bande di transizione: 5 - 6 Hz e 13 - 15 Hz

ripple in banda passante: 99%

ripple in banda oscura: 3%

Ogni segnale EEG (di durata 40s) è stato poi suddiviso in 20 intervalli di 2s in quanto dalla letteratura sappiamo che in tale intervallo l'EEG può essere considerato stazionario. Tutte le analisi successive riguardano la media ottenuta in tali intervalli.

## 4.2 Analisi Spettrale Univariata

La prima analisi effettuata sui dati è stata l'analisi spettrale dei singoli canali allo scopo di avere una prima idea generale sulle caratteristiche dei segnali.

Le stime delle densità spettrali sono state effettuate tramite FFT calcolata, come detto in precedenza, su ogni intervallo di 2s del EEG e poi mediata.

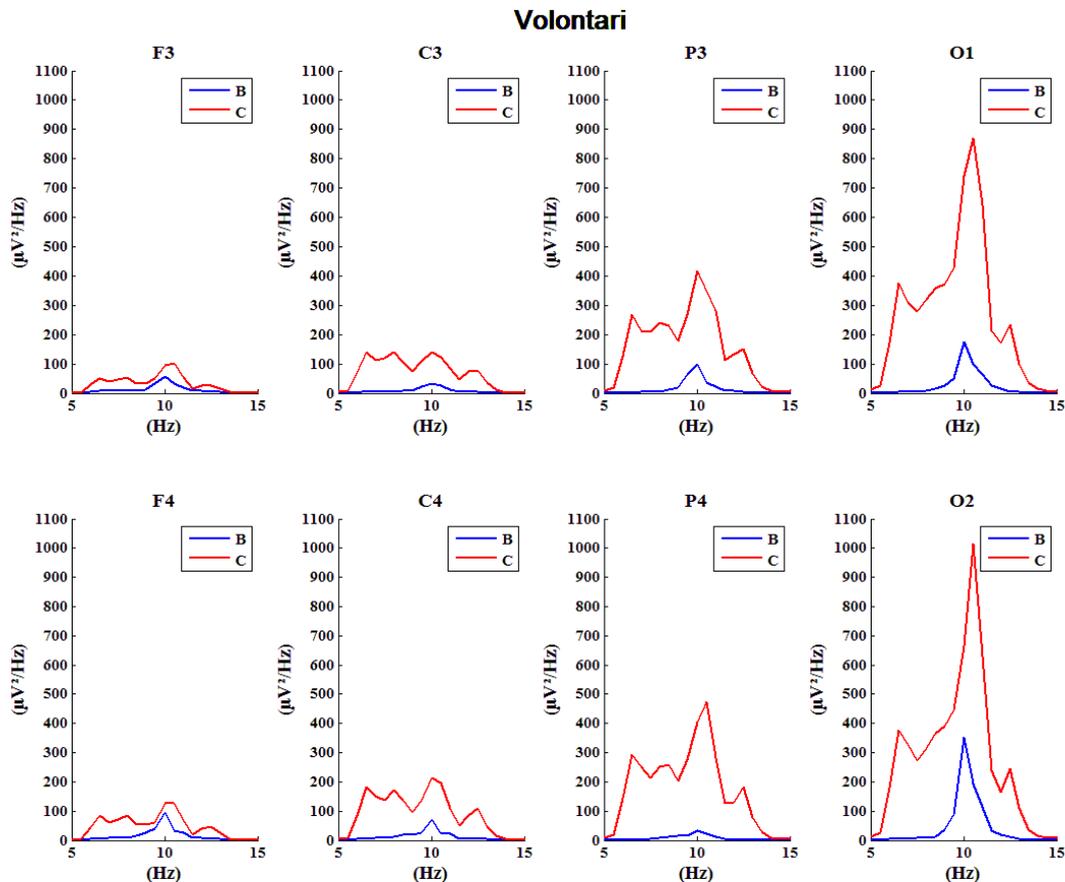


Figura 2 Stime spettrali FFT dei Gruppi HV B (blu) e HV C (rosso) per i vari canali, (B=Basale, C=Carico)

In figura 1 sono state riportate le stime spettrali ottenute nei volontari, nella parte superiore quelle per i canali di sinistra e in quella inferiore quelle per i canali di destra: come si nota, l'effetto del AAC (linea rossa) comporta un grande aumento della densità spettrale. Tale aumento risulta anomalo [15] ed ha portato quindi ad un'ispezione delle densità spettrali di ogni singolo volontario. Ciò ha evidenziato una forte componente rumorosa nel HV10 che condizionava notevolmente lo spettro delle medie dei soggetti. Si è quindi deciso di togliere l'HV10 dalle stime.

In figura 2 è riportato lo spettro così ottenuto. Essa evidenzia come il carico (AAC) comporti un aumento delle densità spettrali soprattutto in O1. Nello stesso canale anche in basale si notano valori più alti rispetto agli altri canali.

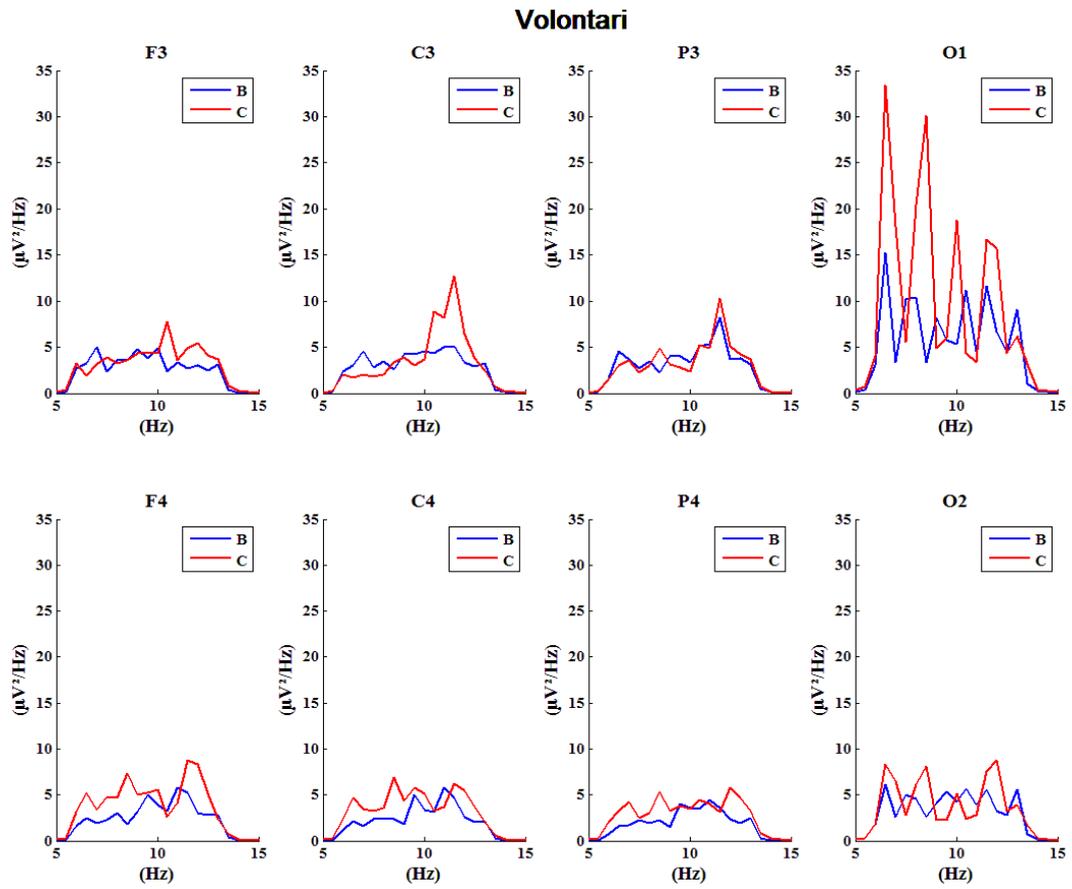


Figura 3 Stime spettrali FFT dei Gruppi HV B (blu) e HV C (rosso) per i vari canali senza HV10, (B=Basale, C=Carico)

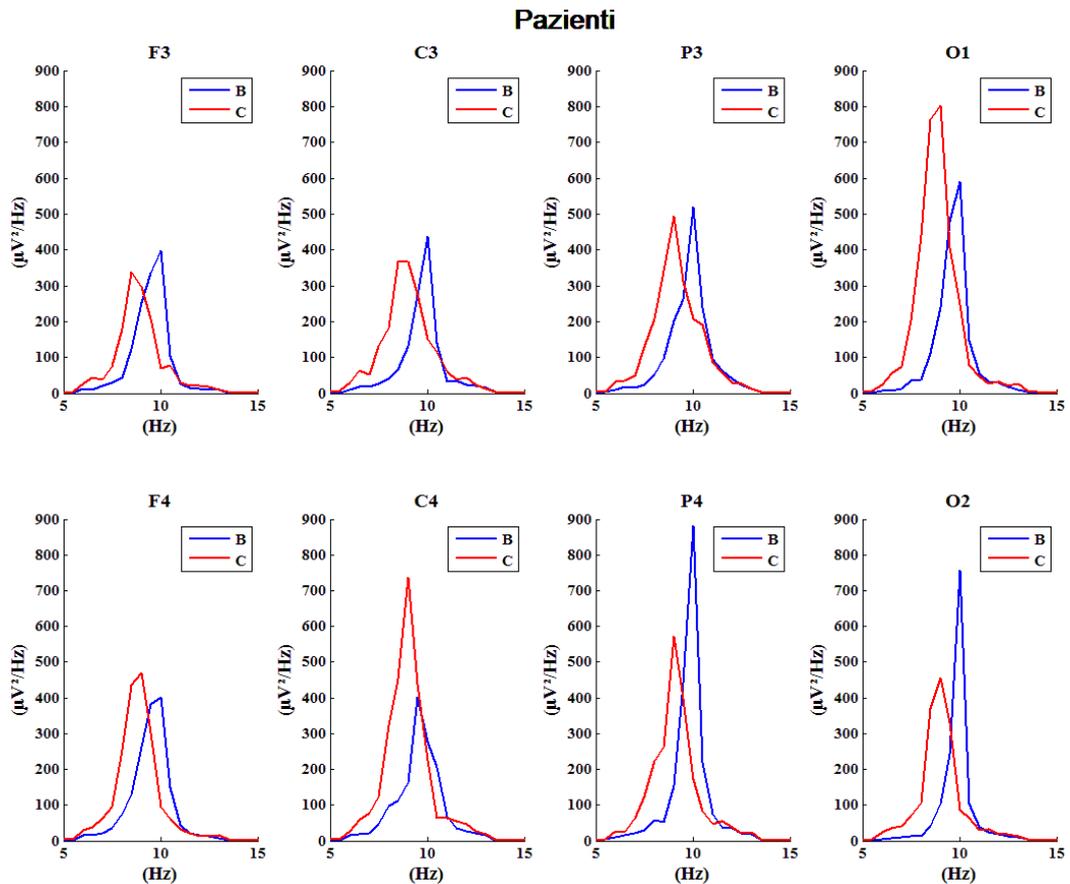


Figura 4 Stime spettrali FFT dei Gruppi P B (blu) e P C (rosso) per i vari canali senza HV10, (B=Basale, C=Carico)

La figura 3 evidenzia come il comportamento dei pazienti sia notevolmente diverso da quello dei volontari. Gli spettri sono molto più ampi e presentano un picco in corrispondenza del ritmo  $\alpha$  che a carico subisce un rallentamento in frequenza. In O1 e in C4 l'AAC comporta un aumento dello spettro mentre in P4 e O2 una diminuzione. Si nota anche come i dati dei pazienti siano meno rumorosi rispetto a quelli dei volontari portando a delle stime più pulite. I risultati ottenuti sono in accordo con quanto ottenuto dal [15].

### 4.3 Analisi Multivariata

L'analisi multivariata è stata eseguita identificando due modelli MVAR a 4 canali (descritti in 2.1), un modello per i 4 canali sinistra (**SX**):

**F3 , C3 , P3 , O1**

e uno per i 4 canali destri (**DX**):

**F4 , C4 , P4 , O2**

Di conseguenza per ogni modello sono possibili 12 diverse interconnessioni come si deduce dalla figura 3

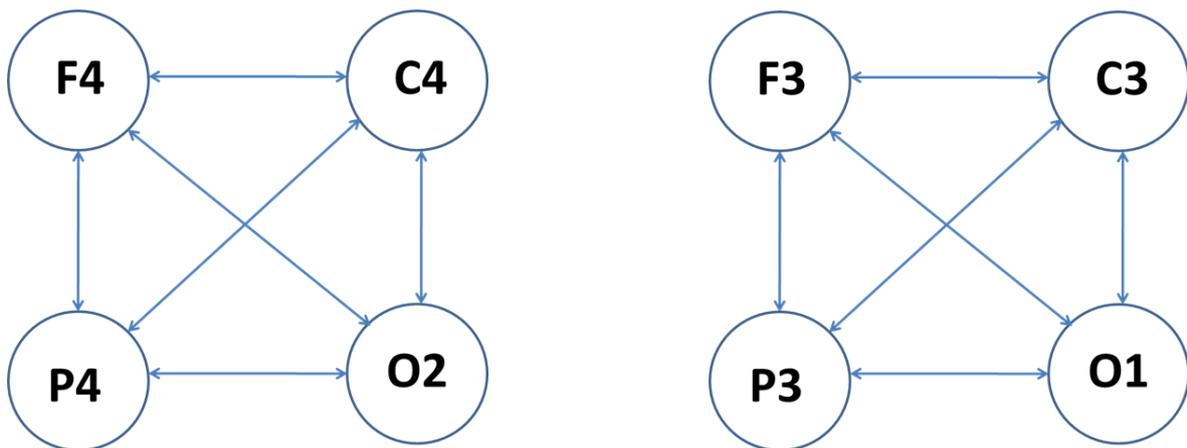


Figura 3 reti di interconnessioni dei canali per i modelli MVAR (DX e SX)

Per l'ordine ottimo dei modelli è stato usato il criterio Schwarz-Bayes (BIC) descritto in (2.1.4) che ha portato, come si deduce dalla tabella 2, valori medi nei 20 intervalli compresi tra 11 e 12.

Volontari	BIC Sinistra		BIC Destra		Pazienti	BIC Sinistra		BIC Destra	
	Basale	Carico	Basale	Carico		Basale	Carico	Basale	Carico
HV1	10,4	11,75	10,65	11,45	P1	10,55	11,6	11,45	10,65
HV2	10,85	13,3	11,65	12,65	P2	10,6	11,1	10,8	10,65
HV3	11,05	11,7	11,05	13,5	P3	12,8	14	12,65	13,25
HV4	11,15	11,85	11,4	12,85	P4	11,1	11,7	11,55	11,2
HV5	12,15	11,35	12,45	11	P5	12,7	11,95	12,15	12,4
HV6	10,25	12	10,5	12,5	P6	12,4	11	12,45	11,05
HV7	10,4	10,05	10,05	10,25	P7	12,45	11,9	12,4	12,25
HV8	11,3	10,3	12,35	11,3	P8	12,05	12,3	11,9	12,35
HV9	12	11,15	11,7	10,95	P9	14,7	12	14,65	12,05
HV10	10,85	11,05	11,8	11,35	P10	12,9	13,1	12,5	11,75
<b>media</b>	11,04	11,45	11,36	11,78	<b>media</b>	12,23	12,07	12,25	11,76
<b>SD</b>	0,65	0,92	0,79	1,03	<b>SD</b>	1,25	0,9	1,02	0,86

Tabella 1 ordini ottimi BIC medi (nei 20 intervalli di 2s)

## **4.4 Causalità di Granger**

### **4.4.1 Valori dell'indice e significatività - Tabelle**

I primi risultati dello studio delle causalità di Granger sono riportati nelle tabelle 2,3,4,5. Esse descrivono, per ogni interconnessione, il numero di connessioni significative (#) (determinate tramite F-Test (2.2.1)) tra i 20 intervalli di 2s di ogni EEG e il valore medio della causalità (G) calcolato negli'intervalli risultati significativi. Il soggetto HV10 è stato riportato, ma escluso dalle medie.

GRANGER – HV SX														
	link	F3 → C3		F3 → P3		F3 → O1		C3 → F3		C3 → P3		C3 → O1		
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	
Volontari	HV1	Basale	0,58	13	0,78	17	0,49	14	0,29	10	0,26	9	0,53	14
	Sinistra	Carico	0,74	13	0,56	12	0,11	4	0,65	13	0,78	16	0,78	14
	HV2	Basale	0,94	16	0,83	16	0,39	12	0,55	14	0,64	13	0,39	12
	Sinistra	Carico	0,77	14	0,93	16	0,96	17	0,38	9	0,47	10	0,61	13
	HV3	Basale	0,49	13	0,56	13	0,52	12	0,27	9	0,31	8	0,59	13
	Sinistra	Carico	0,84	16	0,42	11	0,15	6	0,33	9	0,2	6	0,48	12
	HV4	Basale	0,28	8	0,46	12	0,8	17	0,21	7	0,32	10	0,27	9
	Sinistra	Carico	0,53	13	0,48	11	0,41	11	0,51	12	0,47	12	0,22	7
	HV5	Basale	2,15	20	2,23	20	0,99	17	0,84	16	1,25	18	0,72	15
	Sinistra	Carico	1,24	17	1,1	16	0,37	10	0,41	11	0,88	16	0,51	13
	HV6	Basale	0,44	12	0,6	14	0,36	11	0,23	8	0,41	12	0,27	9
	Sinistra	Carico	1,16	17	1,83	20	1,53	20	0,51	12	0,5	11	0,5	12
	HV7	Basale	0,63	15	0,8	16	0,48	12	0,21	7	0,35	10	0,57	14
	Sinistra	Carico	0,86	15	0,94	17	0,48	10	0,14	5	0,4	11	0,46	12
	HV8	Basale	0,42	11	0,27	8	0,22	7	0,21	7	0,48	12	0,65	14
	Sinistra	Carico	0,7	15	0,96	19	0,26	8	0,29	10	0,09	5	0,52	13
	HV9	Basale	0,34	9	0,61	14	0,44	11	0,3	9	0,77	16	0,36	9
	Sinistra	Carico	0,31	8	0,38	9	0,33	9	0,37	10	0,52	12	0,41	12
	HV10	Basale	0,63	14	0,73	15	0,53	12	0,55	13	0,7	16	0,57	14
	Sinistra	Carico	0,07	4	0,07	4	0,08	4	0,08	4	0,21	6	0,21	6
medie volontari	Basale	media	0,69	13,1	0,79	14,5	0,52	12,5	0,37	10	0,55	12,4	0,49	12,3
		SD	0,55	3,48	0,54	3,21	0,22	2,95	0,21	3,23	0,3	3,34	0,16	2,41
	Carico	media	0,72	13,2	0,77	13,5	0,47	9,9	0,37	9,5	0,45	10,5	0,47	11,4
		SD	0,35	4,16	0,5	4,97	0,45	5,2	0,17	2,95	0,25	3,89	0,17	2,67
Volontari	link	P3 → F3		P3 → C3		P3 → O1		O1 → F3		O1 → C3		O1 → P3		
	HV1	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	
	Sinistra	Basale	0,25	8	0,23	8	0,73	16	0,33	10	0,34	11	0,34	10
		Carico	1,1	18	0,69	15	1,18	18	0,32	10	0,6	12	1,58	18
	HV2	Basale	0,49	12	0,68	15	0,55	13	0,95	19	0,67	16	0,83	16
	Sinistra	Carico	0,3	8	0,43	11	0,58	13	0,69	13	0,7	13	0,56	11
	HV3	Basale	0,32	9	0,28	8	0,36	8	0,98	19	0,57	13	0,36	10
	Sinistra	Carico	0,29	7	0,26	7	0,68	14	1,29	20	1,22	20	0,98	19
	HV4	Basale	0,28	9	0,4	9	0,32	11	0,65	15	0,63	13	0,65	14
	Sinistra	Carico	0,66	14	0,76	14	0,78	17	0,68	14	0,72	15	0,58	13
	HV5	Basale	1,48	19	1,6	18	0,63	13	1,11	19	0,9	16	1,21	19
	Sinistra	Carico	0,34	9	0,46	12	0,67	14	0,37	11	0,7	15	1,06	18
	HV6	Basale	0,41	11	0,38	11	0,34	9	0,3	11	0,37	11	0,6	14
	Sinistra	Carico	0,78	16	0,63	14	1,1	19	0,57	14	0,59	13	0,91	16
	HV7	Basale	0,26	8	0,32	10	0,69	16	0,13	5	0,33	10	0,41	11
	Sinistra	Carico	0,1	4	0,2	7	0,37	11	0,13	5	0,49	11	0,65	14
	HV8	Basale	0,31	9	0,13	4	0,64	14	0,28	10	0,32	9	0,31	9
	Sinistra	Carico	0,54	13	0,46	13	0,58	14	0,12	7	0,08	5	0,11	4
	HV9	Basale	0,63	14	0,6	14	0,54	13	0,82	16	0,64	13	0,9	17
	Sinistra	Carico	0,36	11	0,34	11	0,6	15	0,45	13	0,36	10	0,6	15
HV10	Basale	0,42	12	0,62	14	0,86	17	0,62	13	0,96	18	0,73	16	
Sinistra	Carico	0,14	5	0,23	8	0,18	7	0,18	6	0,17	6	0,27	8	
medie volontari	Basale	media	0,49	11,1	0,52	11,1	0,57	13	0,62	13,7	0,57	13	0,63	13,6
		SD	0,37	3,41	0,42	4,15	0,18	2,98	0,34	4,74	0,23	2,91	0,29	3,44
	Carico	media	0,46	10,5	0,45	11,2	0,67	14,2	0,48	11,3	0,56	12	0,73	13,6
		SD	0,31	4,7	0,2	2,97	0,3	3,49	0,35	4,52	0,32	4,4	0,42	4,79

Tabella 2 analisi causalità granger gruppo HV SX

GRANGER – HV DX															
	link	F → C		F → P		F → O		C → F		C → P		C → O			
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#		
Volontari	HV1	Basale	0,16	7	0,32	10	0,17	6	0,38	10	0,24	7	0,59	15	
	Destra	Carico	0,58	13	0,46	11	0,44	10	0,84	15	0,69	14	0,76	16	
	HV2	Basale	0,29	8	0,75	14	0,38	11	0,36	10	0,28	9	0,41	10	
	Destra	Carico	0,73	15	0,88	17	0,82	16	0,38	9	0,49	11	0,46	10	
	HV3	Basale	0,4	11	0,71	16	0,36	9	0,29	9	0,3	8	0,23	7	
	Destra	Carico	0,96	16	0,69	14	0,56	12	0,43	11	1,28	20	0,48	11	
	HV4	Basale	0,22	7	0,44	12	0,27	8	0,37	10	0,35	10	0,31	9	
	Destra	Carico	0,25	9	0,68	15	0,52	13	0,75	16	0,95	17	0,77	16	
	HV5	Basale	1,13	17	1,41	18	0,57	14	0,62	12	0,81	14	0,62	12	
	Destra	Carico	0,6	13	0,82	16	0,57	14	0,31	9	0,41	12	0,6	14	
	HV6	Basale	0,46	11	0,69	15	0,19	7	0,49	10	0,44	10	0,38	11	
	Destra	Carico	1,45	19	2,15	20	1,61	20	0,41	10	0,63	14	0,55	13	
	HV7	Basale	0,37	11	0,41	12	0,4	11	0,1	5	0,28	10	0,51	12	
	Destra	Carico	0,35	10	0,94	17	0,5	13	0,27	8	0,45	13	0,51	14	
	HV8	Basale	0,8	15	0,31	8	0,24	7	0,47	12	0,1	4	0,28	6	
	Destra	Carico	1,13	18	0,68	13	0,23	6	0,5	13	0,23	7	0,2	6	
	HV9	Basale	0,3	8	0,29	8	0,29	9	0,2	6	0,37	11	0,4	10	
	Destra	Carico	0,23	8	0,34	10	0,11	5	0,34	11	0,24	8	0,16	6	
	HV10	Sinistra	Basale	1,78	20	0,61	13	0,97	18	0,36	11	0,51	13	0,32	8
			Carico	0,15	6	0,21	8	0,24	8	0,34	10	0,26	8	0,28	9
medie volontari	Basale	media	0,59	11,5	0,59	12,6	0,38	10	0,36	9,5	0,37	9,6	0,41	10	
		SD	0,51	4,48	0,34	3,31	0,24	3,68	0,15	2,32	0,19	2,88	0,13	2,67	
	Carico	media	0,64	12,7	0,78	14,1	0,56	11,7	0,46	11,2	0,56	12,4	0,48	11,5	
		SD	0,43	4,37	0,53	3,67	0,42	4,6	0,19	2,66	0,34	4,14	0,21	3,72	
Volontari	link	P → F		P → C		P → O		O → F		O → C		O → P			
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#		
	Destra	Basale	0,45	11	0,31	9	0,71	16	0,68	16	0,64	14	0,36	11	
		Carico	1,2	20	0,69	14	0,94	16	0,81	16	0,65	13	0,86	14	
	Destra	Basale	0,6	15	0,62	12	0,82	15	0,69	15	0,75	16	0,74	16	
		Carico	0,53	13	0,51	12	0,64	13	0,64	14	0,61	13	0,67	14	
	Destra	Basale	0,57	14	0,58	14	0,26	8	0,59	15	0,41	11	0,64	15	
		Carico	1,08	18	1,01	17	0,59	13	3,39	20	3,07	20	2,35	20	
	Destra	Basale	0,45	13	0,54	13	0,37	11	0,8	17	0,91	18	0,71	15	
		Carico	1,51	20	1,65	20	1,19	19	0,61	13	0,79	14	0,63	13	
	Destra	Basale	1,01	16	1,19	17	0,92	16	1	18	0,84	16	1,11	16	
		Carico	0,4	10	0,42	11	0,5	12	0,58	14	0,64	15	0,43	12	
	Destra	Basale	0,49	12	0,49	13	0,55	13	0,33	9	0,48	12	0,29	9	
		Carico	0,83	16	0,71	16	1,04	17	0,99	17	1,3	19	1,43	19	
	Destra	Basale	0,22	7	0,26	10	0,26	8	0,15	6	0,46	12	0,23	8	
		Carico	0,45	12	0,3	10	0,48	11	0,42	12	0,74	15	0,65	14	
	Destra	Basale	0,68	16	0,16	7	0,25	7	0,47	12	0,29	8	0,24	7	
		Carico	0,71	14	0,2	8	0,42	11	0,45	12	0,15	5	0,2	7	
	Destra	Basale	0,24	6	0,37	10	0,37	9	0,95	17	0,85	17	0,81	17	
		Carico	0,63	15	0,57	15	0,51	14	0,37	11	0,43	12	0,47	12	
Sinistra	Basale	0,4	11	0,36	10	0,47	11	0,57	12	0,58	15	0,56	14		
	Carico	0,36	9	0,38	10	0,37	9	0,44	11	0,46	11	0,48	12		
medie volontari	Basale	media	0,51	12,1	0,49	11,5	0,5	11,4	0,62	13,7	0,62	13,9	0,57	12,8	
		SD	0,23	3,48	0,29	2,88	0,24	3,44	0,26	3,89	0,21	3,11	0,29	3,71	
	Carico	media	0,77	14,7	0,64	13,3	0,67	13,5	0,87	14	0,88	13,7	0,82	13,7	
		SD	0,38	3,86	0,42	3,74	0,28	3,06	0,91	2,91	0,82	4,19	0,63	3,68	

Tabella 3 analisi causalità granger gruppo HV DX

GRANGER – P SX														
	link	F → C		F → P		F → O		C → F		C → P		C → O		
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	
Pazienti	P1	Basale	0,36	12	0,66	15	0,28	9	0,41	11	0,3	8	0,29	9
	Sinistra	Carico	1,69	20	0,99	17	0,91	16	0,61	13	0,75	14	0,55	13
	P2	Basale	1,32	18	1,53	19	0,17	6	0,74	15	0,31	9	0,09	4
	Sinistra	Carico	1,61	19	1,57	19	0,36	10	1	19	0,63	14	0,68	15
	P3	Basale	1,97	20	2,19	20	1,51	20	0,4	11	0,59	12	0,61	14
	Sinistra	Carico	1,77	20	2,11	20	2,26	20	0,67	15	0,26	8	0,36	8
	P4	Basale	1,14	19	1,14	18	0,96	18	0,35	11	0,62	16	0,42	11
	Sinistra	Carico	0,71	14	0,62	14	1,64	20	0,52	11	0,93	17	1	17
	P5	Basale	0,69	14	0,59	13	0,24	6	0,49	12	0,69	11	0,19	4
	Sinistra	Carico	0,77	13	0,68	14	0,19	7	0,47	12	0,57	13	0,14	5
	P6	Basale	0,44	11	0,49	12	0,4	11	0,59	13	0,83	15	0,99	17
	Sinistra	Carico	0,66	12	0,76	14	0,49	11	0,56	12	0,57	13	0,77	16
	P7	Basale	0,54	12	0,6	13	0,69	16	0,42	10	0,52	12	0,6	14
	Sinistra	Carico	0,65	13	0,62	13	0,33	10	0,59	14	0,6	12	0,63	15
	P8	Basale	0,5	12	0,69	15	0,31	9	0,46	11	0,54	12	0,26	8
	Sinistra	Carico	0,95	18	0,65	14	0,29	10	1,14	19	0,4	11	0,36	11
	P9	Basale	2,45	20	2,39	20	0,63	13	0,6	13	0,64	13	0,43	10
	Sinistra	Carico	1,24	18	0,79	14	0,32	9	1,29	17	1,01	18	0,89	17
	P10	Basale	0,12	4	0,3	9	0,44	11	0,1	4	0,73	14	0,41	10
	Sinistra	Carico	0,11	5	0,23	6	0,36	10	0,23	7	0,58	12	0,43	9
medie pazienti	Basale	media	0,95	14,2	1,06	15,4	0,56	11,9	0,46	11,1	0,58	12,2	0,43	10,1
		SD	0,76	5,09	0,74	3,75	0,41	4,82	0,17	2,88	0,17	2,49	0,26	4,2
	Carico	media	1,02	15,2	0,9	14,5	0,72	12,3	0,71	13,9	0,63	13,2	0,58	12,6
		SD	0,54	4,73	0,54	3,84	0,69	4,64	0,33	3,75	0,22	2,86	0,27	4,17
Pazienti	link	P → F		P → C		P → O		O → F		O → C		O → P		
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	
	P1	Basale	0,42	12	0,38	11	0,46	13	0,32	9	0,23	8	0,28	10
	Sinistra	Carico	0,44	11	1,61	19	0,71	13	0,82	15	1,38	18	0,98	16
	P2	Basale	0,56	13	0,74	15	0,16	6	0,36	11	0,35	12	0,39	11
	Sinistra	Carico	1,05	20	0,67	15	0,57	13	0,6	14	0,57	14	0,69	15
	P3	Basale	0,69	16	0,58	14	0,79	14	0,57	12	0,55	11	0,87	15
	Sinistra	Carico	0,45	11	0,38	10	0,37	9	0,49	11	0,29	7	0,58	12
	P4	Basale	0,16	8	0,28	11	0,35	9	0,48	13	0,36	10	0,54	13
	Sinistra	Carico	0,2	6	0,71	16	1,14	18	0,74	14	0,35	10	0,69	16
	P5	Basale	0,46	10	0,96	17	0,17	6	1,76	19	2,3	20	1,13	18
	Sinistra	Carico	0,6	13	1,04	18	0,11	5	1,4	19	2,07	20	0,98	17
	P6	Basale	0,96	16	0,55	12	0,76	12	0,66	15	1,79	20	1,86	20
	Sinistra	Carico	0,6	14	0,55	14	0,54	14	0,37	10	0,76	15	0,76	14
	P7	Basale	0,61	13	0,64	13	0,76	14	0,59	12	0,55	12	0,65	15
	Sinistra	Carico	0,89	17	0,91	16	0,81	17	2,08	20	2,01	20	1,86	20
	P8	Basale	0,54	12	0,4	10	0,34	11	0,49	11	0,5	12	0,99	17
	Sinistra	Carico	1,53	20	0,86	15	0,24	8	0,42	11	0,44	11	0,58	14
	P9	Basale	1,98	20	1,95	20	0,46	10	0,64	13	0,62	12	0,73	15
	Sinistra	Carico	1,44	19	1,62	20	1,28	19	0,31	9	0,49	11	0,75	14
P10	Basale	0,1	3	0,52	11	0,34	8	0,25	8	0,58	13	0,68	15	
Sinistra	Carico	0,18	5	0,94	17	0,74	14	0,45	11	0,57	13	0,95	16	
medie pazienti	Basale	media	0,65	12,3	0,7	13,4	0,46	10,3	0,61	12,3	0,78	13	0,81	14,9
		SD	0,53	4,69	0,48	3,17	0,24	3,02	0,43	3,09	0,69	3,94	0,45	3,03
	Carico	media	0,74	13,6	0,93	16	0,65	13	0,77	13,4	0,89	13,9	0,88	15,4
		SD	0,48	5,46	0,41	2,83	0,37	4,52	0,56	3,75	0,68	4,38	0,38	2,17

Tabella 4 analisi causalità granger gruppo P SX

GRANGER – P D														
Pazienti	link	F → C		F → P		F → O		C → F		C → P		C → O		
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	
P1	Basale	1,04	15	1,18	17	0,23	7	0,45	12	0,64	13	0,3	9	
	Carico	0,54	14	0,77	16	0,73	15	0,38	11	0,26	9	0,52	12	
P2	Basale	0,74	15	0,57	12	0,18	6	0,76	15	0,68	14	0,28	8	
	Carico	1,09	19	1,05	16	0,76	15	0,49	13	1,25	20	0,49	12	
P3	Basale	2,27	20	2,43	20	0,46	11	1,02	18	0,9	15	0,53	13	
	Carico	1,53	20	1,66	20	1,55	20	0,44	12	0,33	8	0,33	8	
P4	Basale	1,44	20	1,42	20	1,16	19	0,95	19	0,84	16	0,67	14	
	Carico	1,27	20	1,55	20	1,35	19	0,45	13	0,41	10	0,58	14	
P5	Basale	0,99	16	0,96	16	0,11	5	0,41	10	0,71	14	0,25	9	
	Carico	0,89	15	0,53	12	0,16	5	0,88	16	0,67	14	0,56	13	
P6	Basale	1,22	19	1,15	18	0,39	9	0,8	14	0,65	14	0,82	15	
	Carico	0,95	18	1,14	18	0,24	8	0,21	7	0,44	11	0,79	14	
P7	Basale	0,75	16	0,74	15	0,68	14	0,37	10	0,46	12	0,53	12	
	Carico	0,47	12	0,85	17	0,38	11	1,32	20	1,35	20	0,97	17	
P8	Basale	0,95	15	0,57	11	0,2	7	0,62	12	0,47	11	0,2	6	
	Carico	0,88	16	0,49	11	0,36	9	0,8	16	0,36	10	0,44	9	
P9	Basale	2,84	20	2,61	20	1,51	19	0,65	12	0,42	10	0,67	14	
	Carico	1,49	20	1,21	17	1,07	18	0,93	16	0,84	17	0,94	16	
P10	Basale	0,1	3	0,49	11	0,37	9	0,06	3	0,53	12	0,34	8	
	Carico	0,4	11	0,44	11	0,15	5	0,23	7	0,35	9	0,29	9	
medie pazienti	Basale	media	1,23	15,9	1,21	16	0,53	10,6	0,61	12,5	0,63	13,1	0,46	10,8
		SD	0,79	5,04	0,75	3,65	0,46	5,13	0,29	4,53	0,16	1,85	0,21	3,16
	Carico	media	0,95	16,5	0,97	15,8	0,68	12,5	0,61	13,1	0,63	12,8	0,59	12,4
		SD	0,4	3,41	0,43	3,39	0,51	5,66	0,36	4,12	0,4	4,64	0,24	3,03
Pazienti	link	P → F		P → C		P → O		O → F		O → C		O → P		
		G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	G	#	
P1	Basale	0,49	11	0,71	16	0,46	11	0,67	15	0,71	14	0,86	16	
	Carico	0,33	9	0,45	11	0,76	16	0,46	11	0,85	16	0,73	14	
P2	Basale	0,68	14	0,72	16	0,49	11	0,26	8	0,27	8	0,34	8	
	Carico	0,41	10	0,46	11	0,62	15	0,85	17	0,64	15	1,11	18	
P3	Basale	0,78	14	0,7	13	0,43	10	1,39	20	1,02	18	0,61	13	
	Carico	0,44	11	0,37	8	0,27	8	0,21	6	0,34	9	0,55	12	
P4	Basale	0,58	13	0,57	13	0,64	14	0,47	11	0,57	11	0,71	15	
	Carico	0,48	14	0,44	13	0,75	15	0,69	14	1,29	19	0,99	16	
P5	Basale	1,61	20	1,42	19	0,27	8	1,3	17	1,48	19	0,62	13	
	Carico	0,87	15	0,87	15	0,41	9	0,71	15	0,93	17	0,5	12	
P6	Basale	1,44	18	1,38	19	0,99	17	1,64	20	1,59	19	0,6	12	
	Carico	0,39	12	0,59	14	0,8	16	0,41	10	0,7	16	0,53	14	
P7	Basale	0,65	15	0,48	12	0,57	12	0,61	14	0,52	13	0,54	12	
	Carico	0,61	13	0,55	11	0,73	15	1,78	20	1,56	20	1,35	20	
P8	Basale	0,51	11	0,43	10	0,28	9	0,91	16	0,76	15	0,79	15	
	Carico	1,36	19	1,18	18	0,56	12	1,04	17	1,14	17	1,02	18	
P9	Basale	1,21	18	0,98	16	0,39	9	0,89	17	1,05	17	1,37	20	
	Carico	1,19	19	1,11	18	1,39	19	0,95	16	1,74	20	2,65	20	
P10	Basale	0,14	6	0,53	13	0,35	10	0,82	17	0,61	14	0,27	8	
	Carico	0,83	16	0,76	16	0,3	8	1,16	18	1,21	18	0,82	16	
medie pazienti	Basale	media	0,81	14	0,79	14,7	0,49	11,1	0,9	15,5	0,86	14,8	0,67	13,2
		SD	0,46	4,11	0,36	2,98	0,21	2,69	0,43	3,75	0,42	3,58	0,31	3,61
	Carico	media	0,69	13,8	0,68	13,5	0,66	13,3	0,83	14,4	1,04	16,7	1,02	16
		SD	0,36	3,49	0,29	3,31	0,32	3,83	0,45	4,25	0,43	3,2	0,64	2,98

Tabella 5 analisi causalità granger gruppo P DX

#### 4.4.2 Significatività - Istogrammi

Negl'istogrammi che seguono sono visualizzate le connessioni significative medie con le relative deviazioni standard (SD) per ogni interconnessione nei volontari e nei pazienti prima e dopo il carico (AAC) riportate nelle tabelle precedenti. Si osserva in tutte le figure che il numero di connessioni medie riscontrate in ogni interconnessione è superiore a 10 cioè l'indice individua attività connettiva in più del 50% degli intervalli. Gli alti valori delle deviazioni standard rendono difficili i confronti tra il modello MVAR di sinistra (SX) e il modello MVAR di destra (DX) e tra volontari (HV) e pazienti (P).

Nei volontari, sia in basale che a carico, non si notano differenze significative tra la connettività di destra e di sinistra; nel confronto tra prima e dopo il carico si nota che a destra le medie si alzano sensibilmente, ma l'alta variabilità dei valori non rende questo aumento significativo.

Nei pazienti non si notano differenze significative né tra destra e sinistra né tra prima o dopo l'AAC.

Questo tipo di grafico si è quindi dimostrato capace di determinare la presenza o meno di attività connettiva, ma non di far emergere differenze significative tra i gruppi di dati analizzati.

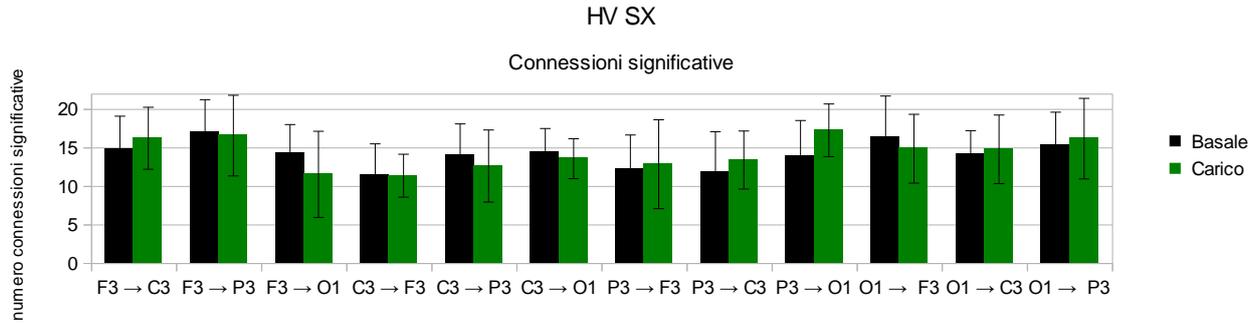


Figura 5 Connessioni significative e relative deviazioni standard per MVAR SX nei volontari

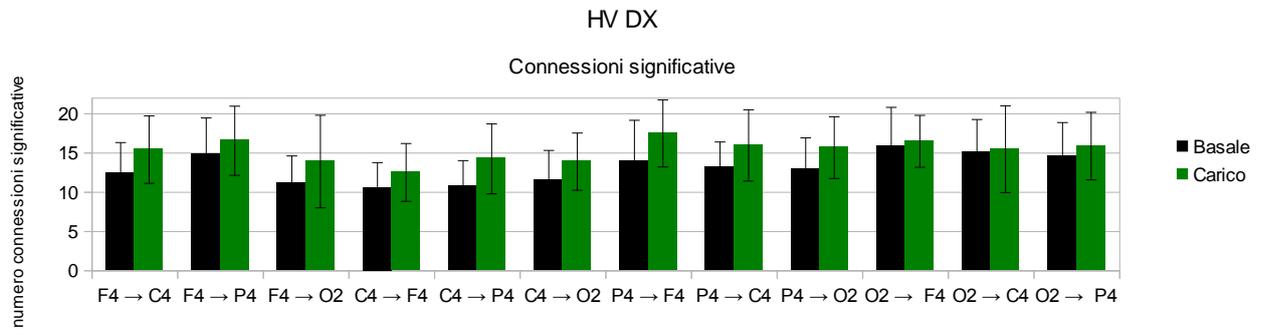


Figura 6 Connessioni significative e relative deviazioni standard per MVAR DX nei volontari

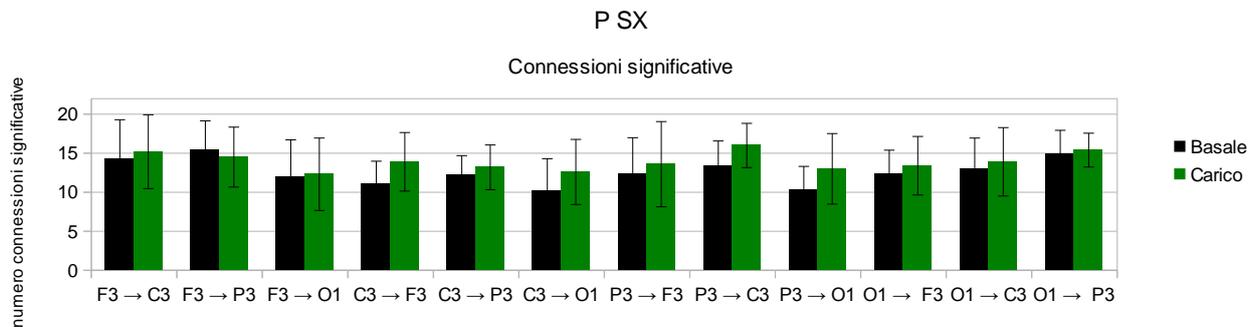


Figura 7 Connessioni significative e relative deviazioni standard per MVAR DX nei pazienti

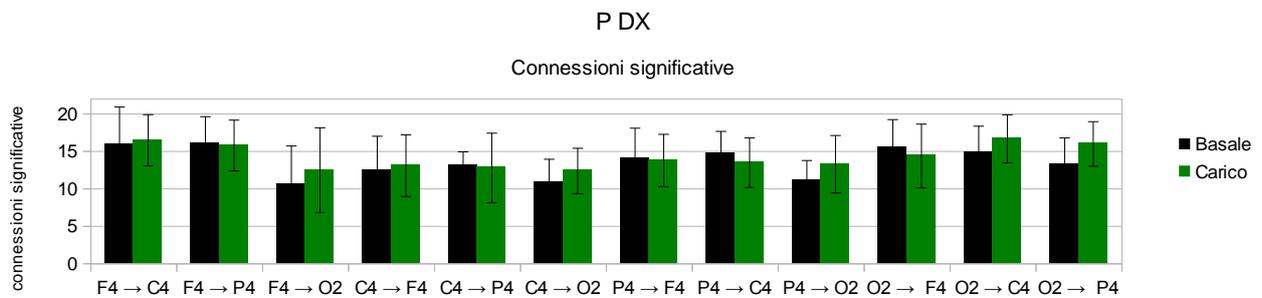


Figura 8 Connessioni significative e relative deviazioni standard per MVAR DX nei pazienti

### **4.4.3 Valore dell'indice - Istogrammi**

Negli istogrammi che seguono sono visualizzate le causalità di Granger medie negli intervalli dove l'F-Test ha riscontrato una connessione significativa. Anche qui gli alti valori delle deviazioni standard rendono difficili i confronti tra i gruppi di dati.

Nei volontari non si notano particolari differenze tra sinistra e destra nello stato basale; nel confronto prima e dopo il carico si nota che a destra le medie si alzano sensibilmente, anche le deviazioni standard aumentano soprattutto nelle interconnessioni uscenti al nodo occipitale, difficile dire però se questo possa essere considerato come un effetto del AAC.

Nei pazienti si nota subito come nello stato basale le medie e le deviazioni standard siano più alte che nei volontari nello stesso stato. Molto difficile fare altre considerazioni nei confronti tra destra e sinistra e tra prima e dopo il carico.

Questo tipo di grafico risulta capace di determinare attività connettiva significativa e di far emergere differenze tra volontari e pazienti, meno chiara la sua capacità di determinare effetti del carico.

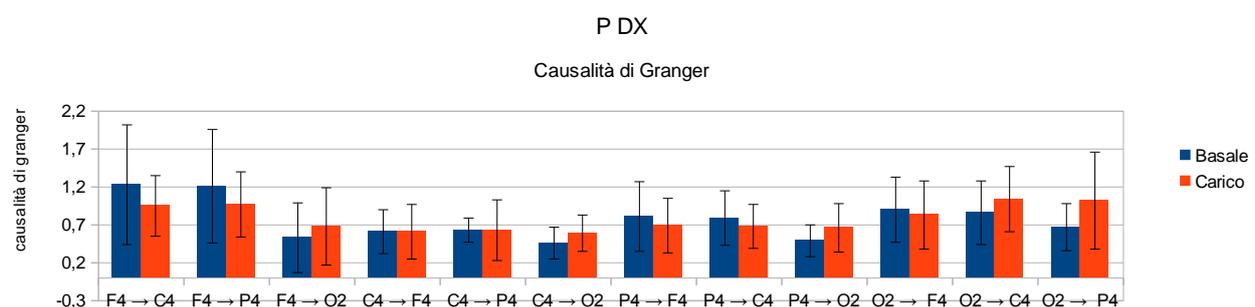
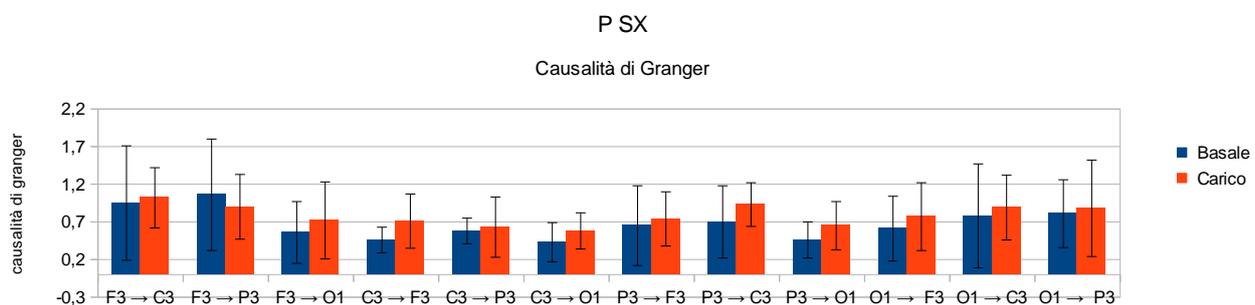
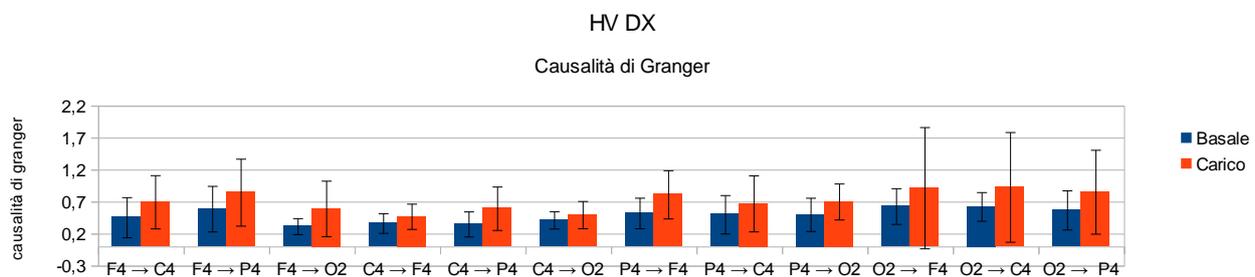
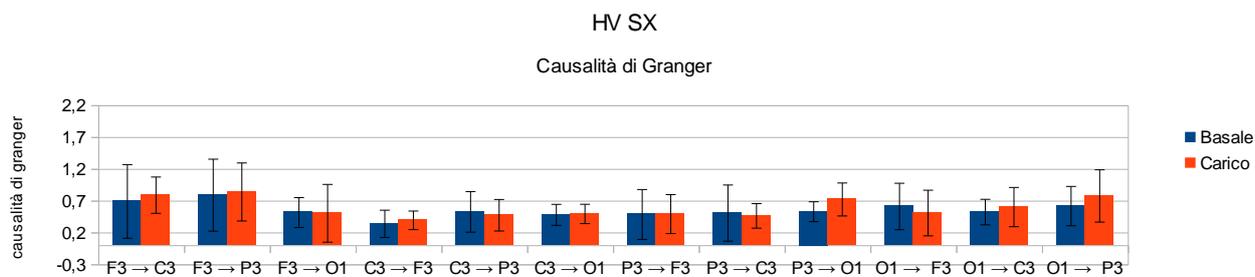


Figura 8,9,10,9 Valori indice di Granger e relative deviazioni standard per i gruppi HV SX,HV DX,P SX,P DX

#### 4.4.4 Densità Causali

Le figure che seguono descrivono le densità causali per i vari gruppi di dati. Questo indice si propone principalmente di determinare quanto un nodo è attivo allo scopo di determinare eventuali fulcri causali del sistema attorno ai quali si concentra l'attività connettiva (2.2.2).

Come in precedenza le deviazioni standard sono elevate, ma permetteranno di fare alcune considerazioni.

Nei volontari e nei pazienti le attività dei nodi sono simili cioè nessun nodo risulta particolarmente più attivo degli altri (nel proprio gruppo). In Basale c'è più variabilità a sinistra che a destra mentre le medie sono simili, a carico questo fenomeno si inverte: l'AAC sembra causare una diminuzione della SD a sinistra e un aumento delle medie e della SD a destra (l'effetto che si notava nei grafici precedenti qui viene accentuato).

Nei pazienti si nota che l'attività in basale è mediamente più alta a destra, ma i valori elevati delle SD non permettono di dire se è significativa. Il carico sembra alzare la connettività a sinistra, ma anche in questo caso, è difficile dire se lo fa in maniera significativa.

La densità causale sembra offrire un metodo semplice e efficace per analizzare la connettività e per confrontare gruppi di dati anche se, in questo caso, è difficile dire se le differenze che sembra far emergere siano significative.

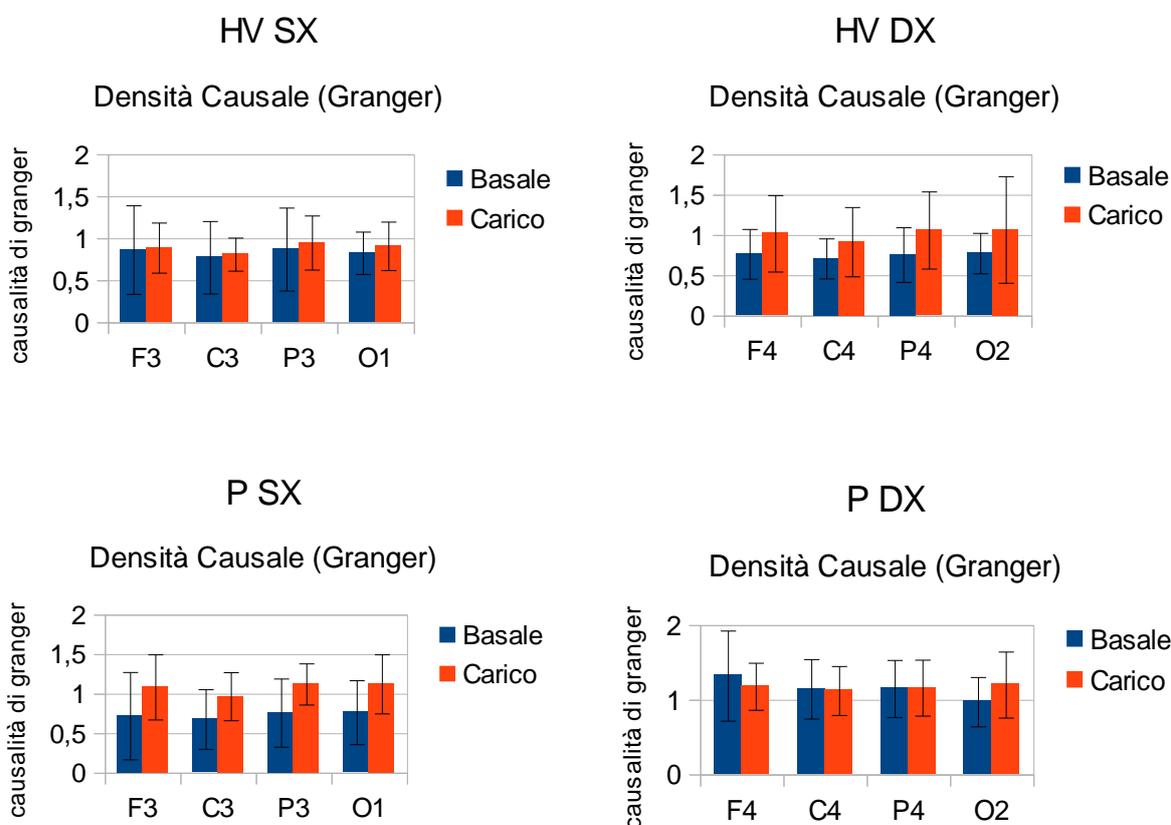


Figure 10,13,14,15 Densità causali per i gruppi HV SX,HV DX,P SX,P DX

#### 4.4.5 Flussi Causali

Qui di seguito vengono riportati gli andamenti dei flussi causali (2.2.2) per i vari gruppi di dati. Questo indice ha lo scopo principale di determinare se un nodo è prevalentemente “sorgente” (le connessioni sono uscenti al nodo e considerate positive) o “ricevente” (le connessioni sono entranti al nodo e considerate negative).

Nei volontari c'è molta più variabilità che nei pazienti.

Nei volontari i nodi frontali e quelli occipitali risultano mediamente sorgenti mentre quelli centrali e parietali risultano mediamente riceventi

Nei pazienti la situazione è più chiara: i nodi frontali e quelli occipitali risultano sorgenti mentre quelli centrali e parietali risultano riceventi.

Non è possibile fare confronti tra i gruppi di dati.

Il flusso causale riesce a svolgere il compito principale che si prefiggeva e a determinare differenze significative tra volontari e pazienti, ma non fa emergere effetti del AAC sui soggetti.

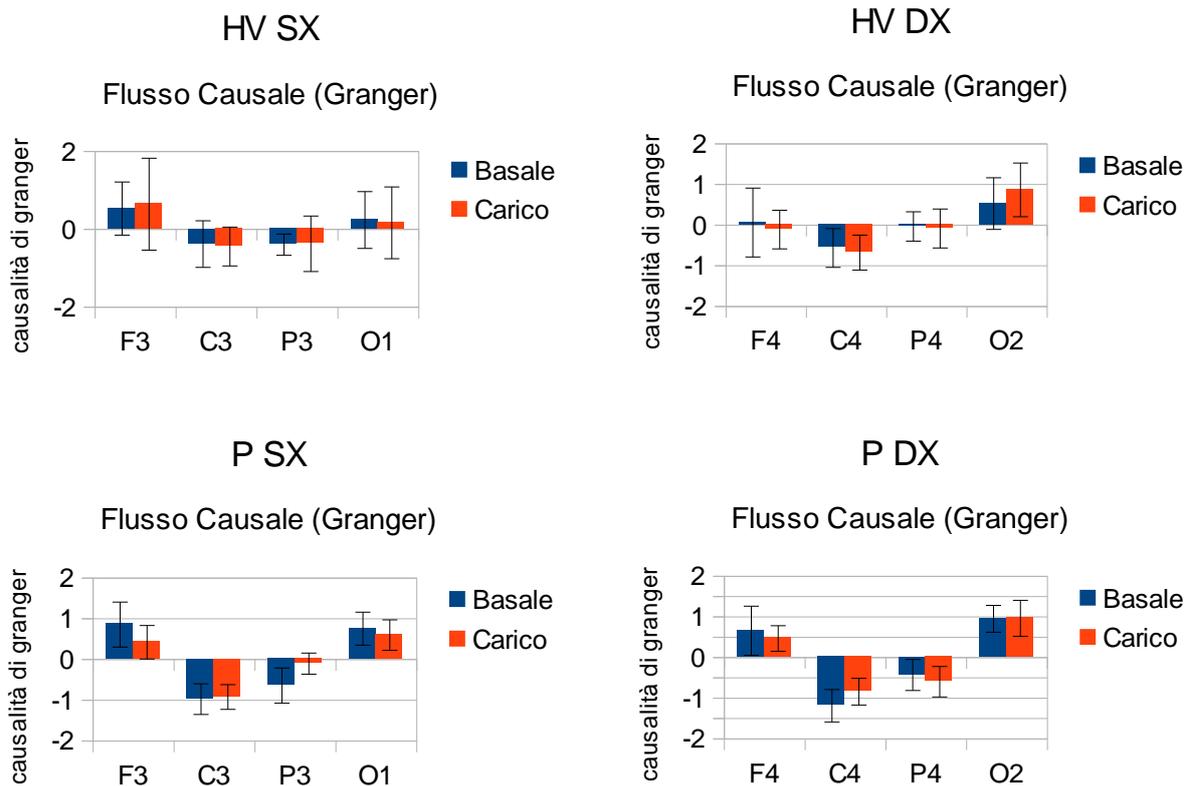


Figura 16,17,18,19 Flussi causali per i gruppi HV SX,HV DX,P SX,P DX

## 4.5 Analisi infrequenza

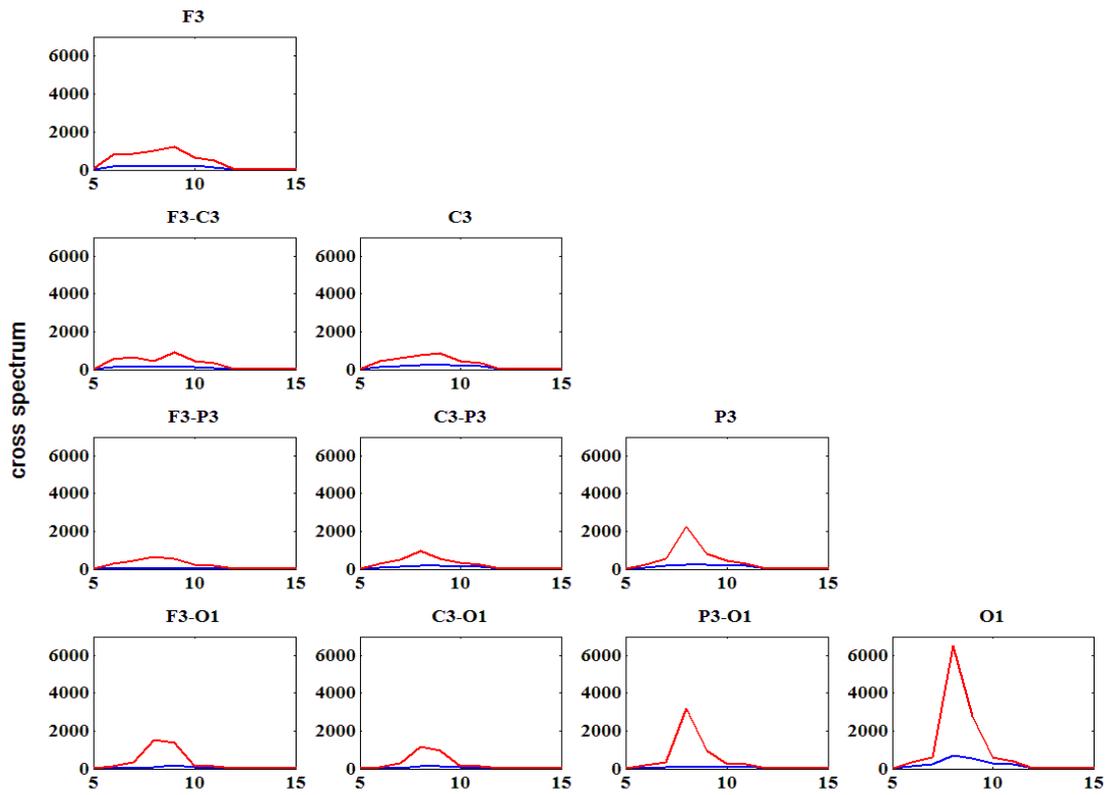
### 4.5.1 Cross-Spettri

Nell'analisi multivariata in frequenza si sono per prima cosa analizzati i cross-spettri dei modelli SX e DX per i vari gruppi di dati (HV B, HV C, P B, P C). Le figure che seguono ne mostrano i risultati.

Nei volontari a sinistra l'effetto del carico è evidente e comporta un aumento delle densità soprattutto negli auto-spettri O1 e P3 e nel cross-spettro tra questi due nodi. A destra l'attività è concentrata principalmente intorno ai 10 Hz in basale e intorno agli 8 Hz a carico: l'AAC sembra causare un rallentamento nel ritmo  $\alpha$ .

Nei Pazienti c'è molta più attività in basale rispetto ai volontari. A sinistra già in basale il ritmo  $\alpha$  sembra rallentato e il carico causa un forte aumento delle densità spettrali. A destra il comportamento è simile ai volontari (DX) anche se i valori degli spettri sono molto più alti.

### HV - SX



### HV - DX

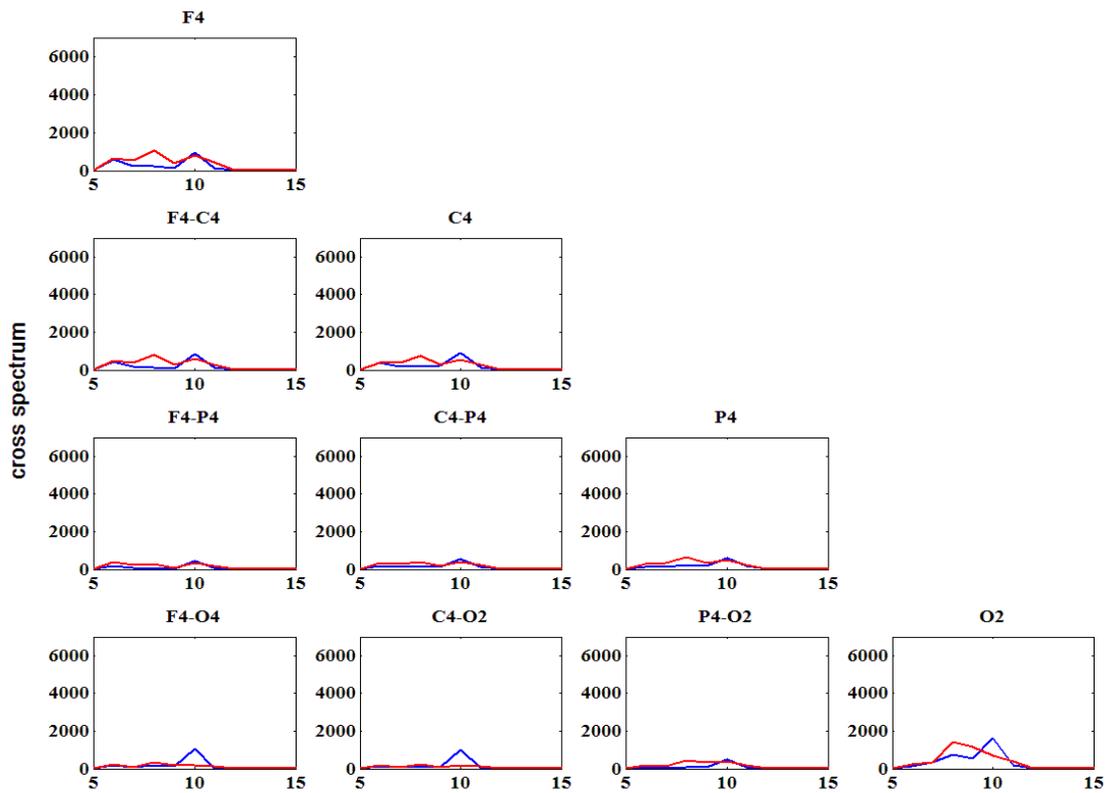
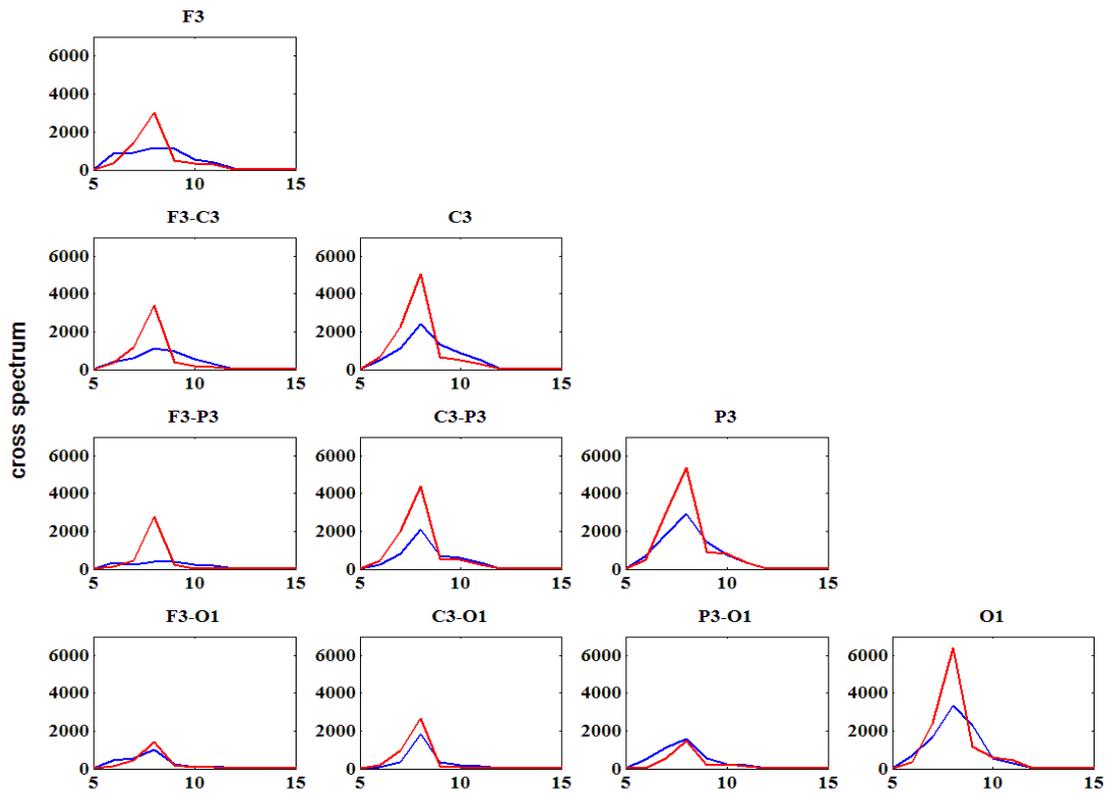


Figura 21,22 Cross-Spettri nei volontari (SX e DX)

P - SX



P - DX

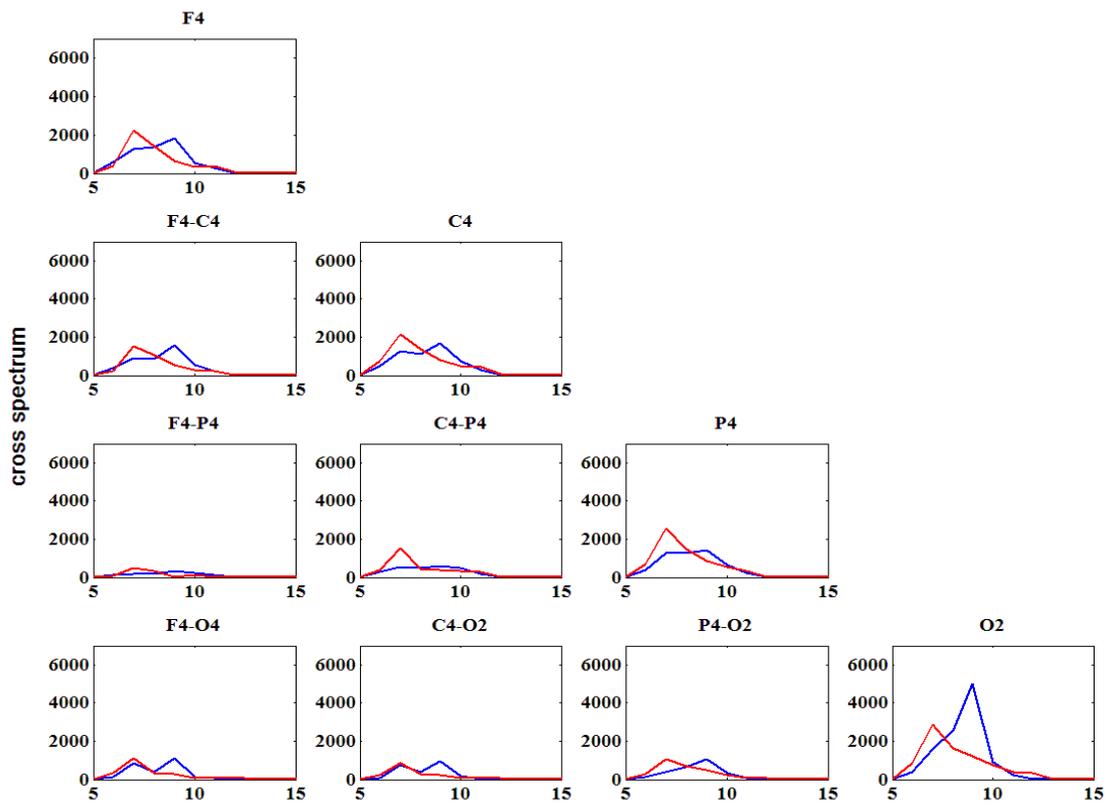


Figura 22,23 Cross-Spettri nei Pazienti (SX e DX)

## **4.6 Indici di connettività in frequenza**

Per gli indici di connettività in frequenza (COH,DTF e PDC) presentati in (2.3) non si hanno informazioni a priori sulla loro distribuzione statistica. Solo per la coerenza esistono diversi studi ormai consolidati che indicano come valore di soglia significativo 0.5, per tutti gli altri indici non esiste un metodo standard per la scelta della soglia. Con riferimento alla tesi di F. Piccolo [3] si sono testati vari metodi per l'identificazione della soglia di significatività degli indici che purtroppo non hanno portato a risultati soddisfacenti (per lo più dovuti a valori di soglia molto alti tra 0,7 e 0,9). Si è quindi deciso di tenere per tutti gli indici come valore di soglia 0,5.

### **4.6.1 Coerenza (COH) - Grafici**

I primi risultati sullo studio della coerenza sono proposti nelle figure che seguono, esse descrivono l'andamento dell'indice in frequenza per ogni interconnessione (stato basale in blu, stato di carico in rosso). In ogni colonna si possono osservare le connessioni uscenti un nodo mentre nelle righe le connessioni entranti un nodo.

Considerando l'attendibilità del valore di soglia 0,5 per questo indice, la coerenza risulta capace di determinare connettività significativa nei gruppi di dati analizzati.

Nei volontari sia a sinistra che a destra l'attività risulta concentrata principalmente tra il nodo frontale e centrale e tra quello centrale e parietale, per le altre interconnessioni il valore di coerenza è in prossimità della soglia. Il carico sembra provocare un leggero aumento della connettività soprattutto nella regione occipitale, ma è difficile attribuirne la significatività.

La distribuzione dell'attività connettiva nei pazienti è del tutto simile a quella dei volontari con l'unica differenza che qui il carico sembra abbassare leggermente l'indice.

In conclusione la coerenza riesce a individuare attività connettiva significativa nei soggetti, ma è difficile attribuirne l'efficacia nel distinguere differenze tra i gruppi di dati.

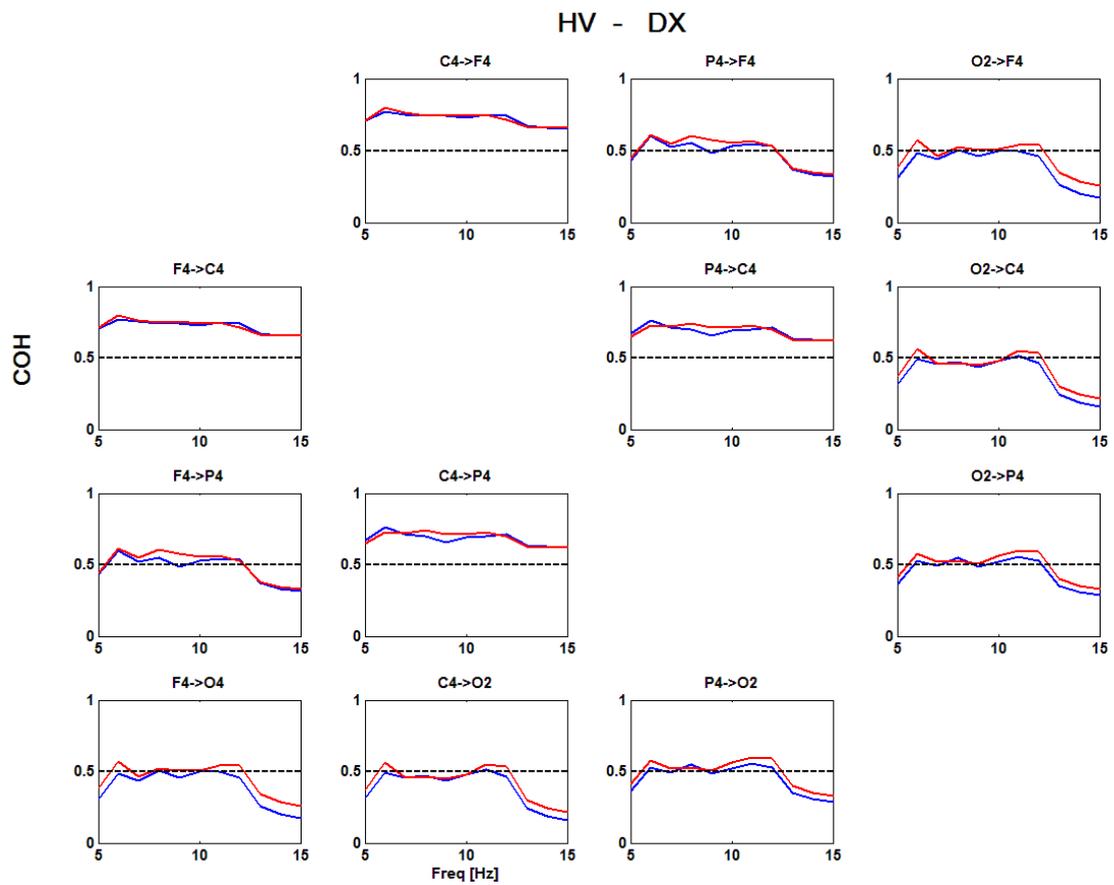
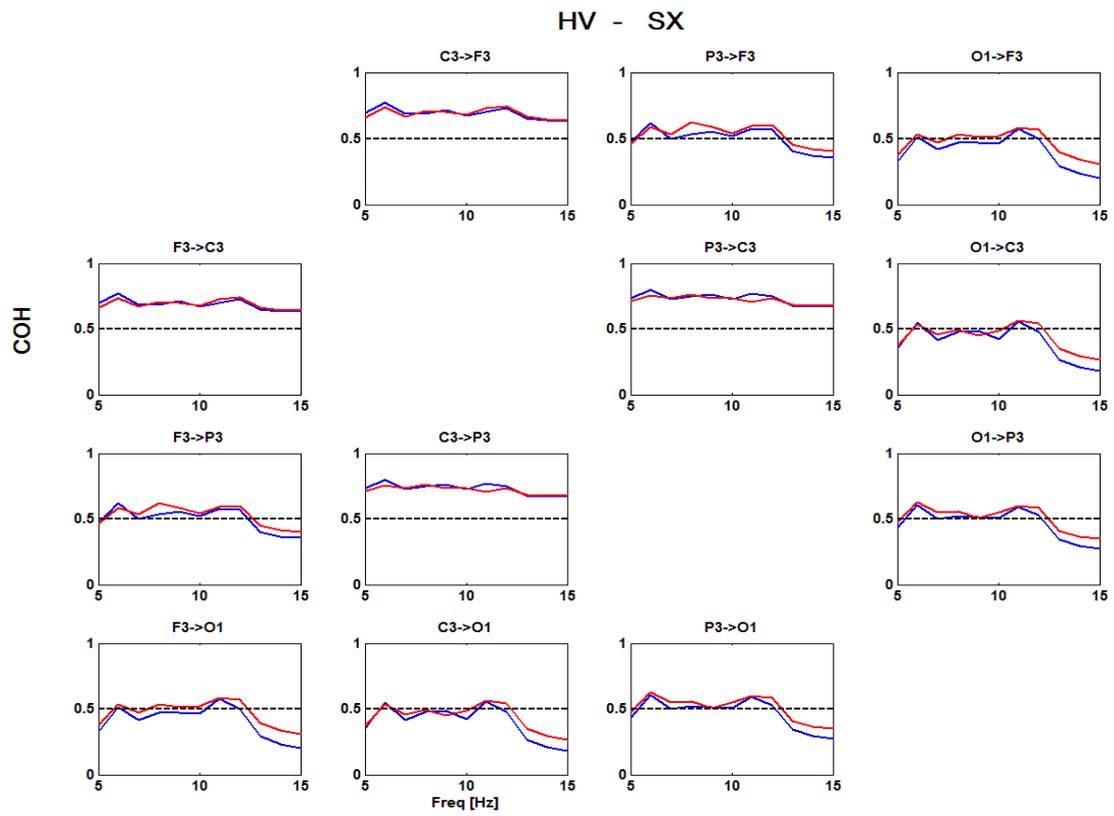


Figura 24,25 Coerenza nei Volontari (SX e DX)

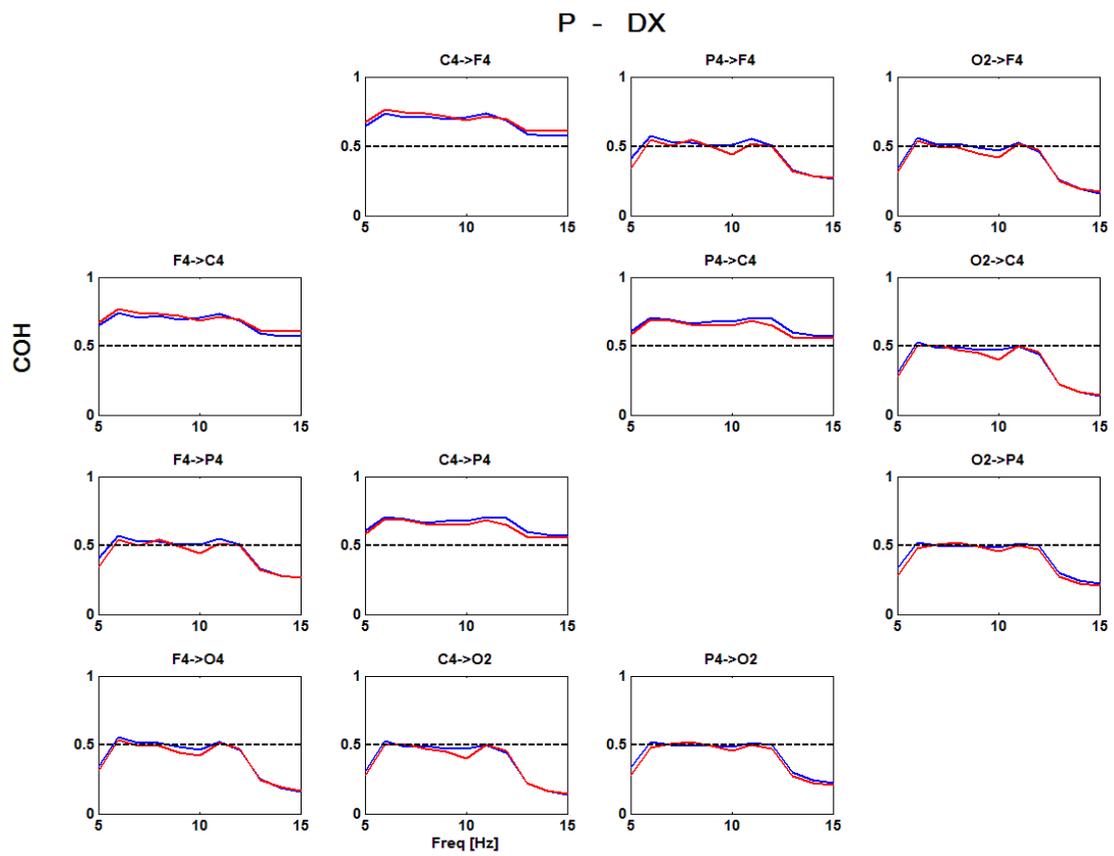
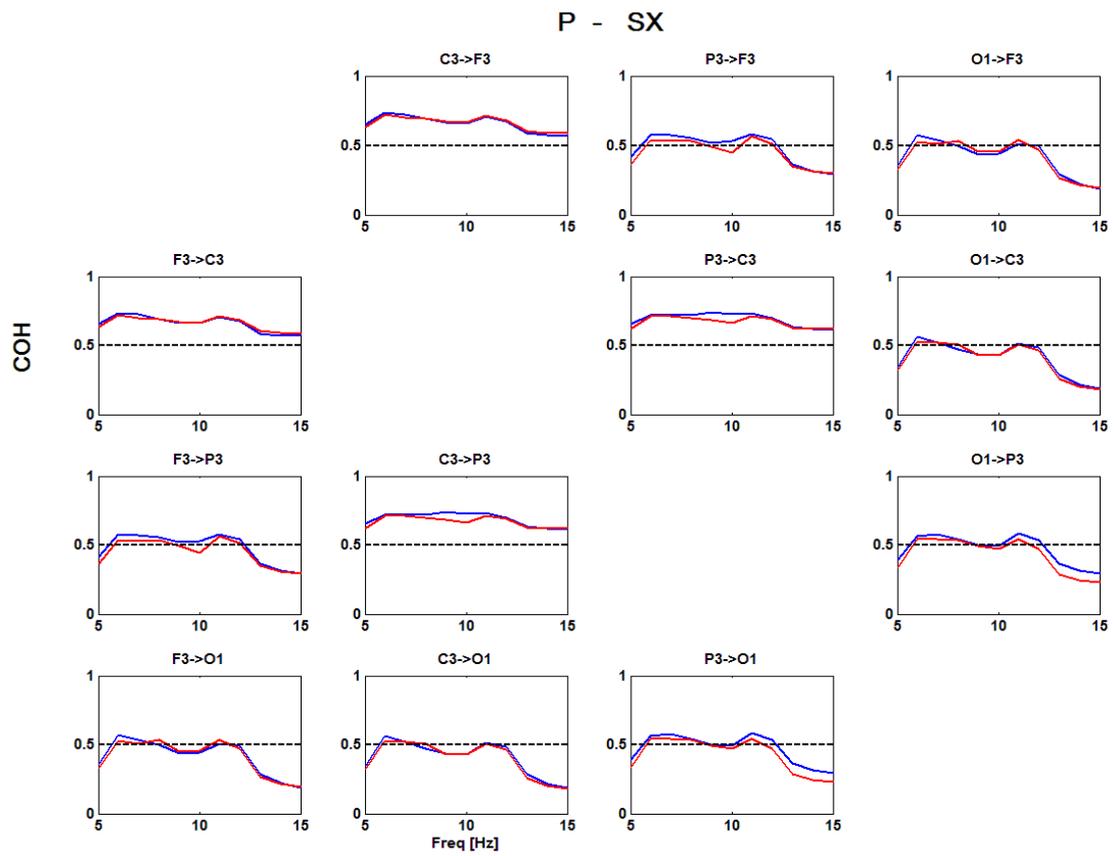


Figura 26,27 Coerenza nei Pazienti (SX e DX)

#### 4.6.2 Coerenza in banda 6-13 Hz - Tabelle

Per ricavare dagli andamenti della coerenza un valore si è calcolato (dai grafici precedenti) l'area sotto la curva (AUC: *area under the curve*) in banda 6-13 Hz dell'andamento dell'indice per ogni interconnessione e per ogni gruppo di dati. Le tabelle e i grafici che seguono riportano tali valori. Nelle tabelle sono stati riportati anche i risultati per l'HV 10, ma nelle medie sono stati esclusi.

Sono stati effettuati inoltre dei test di Wilcoxon (2.4) :

- tra i valori delle potenze nei 20 intervalli in basale e nei 20 intervalli a carico per ogni soggetto (colonne P-test)
- tra i 9 valori di potenza medi dei volontari in basale tra i 9 valori di potenza medi dei volontari a carico; tra i 10 valori di potenza medi dei pazienti in basale tra i 10 valori di potenza medi dei pazienti a carico (righe paired test)

Di questi test si è scelto di non parlare in questa tesi in quanto i risultati sono altamente contraddittori e di conseguenza non avrebbero aggiunto informazioni significative. Come già detto però, gruppi di dati composti da 10 soggetti non sono sufficientemente numerosi per poter effettuare delle analisi statistiche affidabili.

Per dare una più facile lettura dei risultati esposti nelle tabelle verranno presentati successivamente una serie di grafici del tutto simili a quelli esposti nello studio della causalità di granger.

Considerando che la banda di analisi è 6-13 Hz, il valore di soglia di significatività 0,5 corrisponde a una AUC di 3,5.

## COH – SX

	F3 ↔ C3						F3 ↔ P3						F3 ↔ O1					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
<b>Volontari</b>																		
1	5,64	0,43	4,24	0,86	0	1	4	0,86	3,71	0,91	0,31	0	3,02	0,77	4,32	0,95	0	1
2	4,58	0,74	6,7	0,22	0	1	3,69	0,76	6,05	0,48	0	1	3,54	0,78	5,24	0,73	0	1
3	5,06	0,84	5,27	0,61	0,37	0	4,16	0,94	4,95	0,68	0	1	4,14	0,86	4,51	0,77	0,16	0
4	5,87	0,45	6,04	0,51	0,35	0	4,57	0,71	4,79	0,73	0,6	0	3,74	0,73	2,96	0,6	0	1
5	4,09	1,06	3,84	0,91	0,55	0	3,28	0,89	3,08	0,67	0,3	0	3,42	0,69	2,71	0,88	0,01	1
6	5,11	0,54	4,83	0,9	0,48	0	3,99	0,79	3,58	0,93	0,58	0	3	0,93	3,58	0,97	0,11	0
7	4,64	0,85	4,44	0,88	0,46	0	3,61	0,73	3,48	0,63	0,58	0	2,84	0,79	3,22	1,07	0,15	0
8	4,2	0,73	4,48	0,78	0,43	0	2,91	0,74	3,04	0,7	0,74	0	3,21	1	3,48	0,83	0,39	0
9	5,21	0,7	4,37	0,74	0	1	4,19	0,93	3,26	0,9	0	1	3,01	0,74	2,64	0,7	0,18	0
10	5,18	0,56	5,67	0,56	0,02	1	3,39	0,84	4,79	0,83	0	1	3,52	0,93	4,58	0,89	0	1
<b>media</b>	4,96	0,69	4,99	0,7	0,27	0,4	3,78	0,82	4,07	0,75	0,31	0,4	3,34	0,82	3,72	0,84	0,1	0,5
<b>SD</b>	0,58	0,2	0,91	0,22	0,23	0,52	0,5	0,08	1,01	0,14	0,3	0,52	0,4	0,1	0,89	0,14	0,13	0,53
<b>paired test</b>					0,94	0					0,71	0					0,24	0
<b>Pazienti</b>																		
1	4,23	1,04	5,42	0,81	0	1	3,2	0,85	4,02	0,87	0,01	1	2,71	0,76	3,46	0,93	0,01	1
2	4,74	0,61	4,71	0,68	0,5	0	3,82	0,58	3,58	0,97	0,46	0	3,25	0,66	3,81	0,69	0,01	1
3	4,49	0,43	5,58	0,68	0	1	3,67	0,62	3,54	0,83	0,6	0	3,61	0,62	3,3	0,74	0,48	0
4	6,45	0,36	4,22	0,83	0	1	5,74	0,66	3,11	0,91	0	1	4,23	0,82	3,28	0,93	0	1
5	4,12	0,83	4,14	0,66	0,85	0	3,11	0,51	3,18	0,78	0,91	0	3,03	0,86	3,12	0,75	0,65	0
6	4,12	0,75	4,15	0,84	0,94	0	3,73	0,62	3,1	0,68	0,01	1	4,16	0,7	3,12	0,65	0	1
7	6,04	0,38	5,77	0,48	0,16	0	4,8	0,82	4,91	0,58	0,88	0	3,77	0,63	4,3	0,68	0,01	1
8	4,66	1,06	4,88	0,74	0,58	0	3,35	1,11	3,07	0,81	0,35	0	3,01	0,88	3,45	0,84	0,16	0
9	4,48	0,75	4,41	0,83	0,91	0	3,04	0,72	3,42	0,65	0,2	0	3,37	0,9	3,35	0,88	0,94	0
10	5,11	0,73	4,89	0,75	0,26	0	3,68	0,67	3,5	0,99	0,53	0	3,01	0,85	2,92	0,57	0,71	0
<b>media</b>	4,84	0,69	4,82	0,73	0,42	0,3	3,81	0,72	3,54	0,81	0,39	0,3	3,42	0,77	3,41	0,77	0,3	0,5
<b>SD</b>	0,8	0,25	0,61	0,11	0,39	0,48	0,84	0,17	0,56	0,14	0,34	0,48	0,51	0,11	0,39	0,12	0,36	0,53
<b>paired test</b>					0,87	0					0,43	0					0,92	0
	C3 ↔ P3						C3 ↔ O1						P3 ↔ O1					
Volontari	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	5,53	0,59	4,41	0,71	0	1	3,06	0,87	3,28	0,76	0,53	0	3,03	0,91	4,26	0,82	0	1
2	5,18	0,62	6,48	0,3	0	1	3,35	0,64	5,1	0,75	0	1	3,71	0,6	5,37	0,65	0	1
3	5,73	0,55	6,17	0,51	0,02	1	4,16	0,91	4,39	0,81	0,39	0	4,55	0,75	5,1	0,77	0,02	1
4	5,6	0,53	5,77	0,45	0,33	0	3,72	0,8	2,95	0,66	0	1	4,35	0,77	3,24	0,77	0	1
5	5,25	0,5	5,21	0,67	0,88	0	3,35	0,7	2,73	0,71	0,01	1	3,37	0,65	3,22	0,87	0,58	0
6	5,47	0,69	4,79	0,89	0,04	1	3,11	0,89	3,43	0,5	0,23	0	3,61	0,81	3,55	1	0,91	0
7	5,03	0,65	4,63	0,74	0,12	0	2,84	0,55	3,25	0,93	0,09	0	3,29	0,59	3,54	0,86	0,71	0
8	4	0,61	3,88	0,73	0,65	0	2,98	0,87	2,96	0,71	0,85	0	3,38	0,65	3,42	0,6	0,85	0
9	5,62	0,52	5,07	0,67	0	1	3,28	0,77	2,87	0,74	0,05	1	4,2	0,64	3,62	0,6	0,01	1
10	4,72	0,78	6,25	0,42	0	1	3,16	0,78	5,64	0,63	0	1	3,56	0,89	6,66	0,18	0	1
<b>media</b>	5,21	0,6	5,27	0,61	0,2	0,6	3,3	0,78	3,66	0,72	0,22	0,5	3,71	0,73	4,2	0,71	0,31	0,6
<b>SD</b>	0,53	0,09	0,87	0,18	0,32	0,52	0,39	0,12	1,02	0,11	0,29	0,53	0,5	0,12	1,15	0,23	0,4	0,52
<b>paired test</b>					1	0					0,57	0					0,38	0
<b>Pazienti</b>																		
1	4,5	0,58	5,06	0,71	0	1	2,75	0,5	3,25	0,95	0,02	1	3,29	0,87	3,4	0,95	0,77	0
2	5,57	0,5	5,23	0,62	0,09	0	3,4	0,83	3,76	0,68	0,16	0	3,34	0,79	3,68	0,6	0,12	0
3	5,32	0,56	4,68	0,62	0	1	3,65	0,68	2,87	0,68	0,01	1	4,24	0,64	3,34	0,88	0	1
4	6,39	0,39	4,69	1,02	0	1	4,16	0,79	3,04	0,91	0	1	4,25	0,63	3,17	0,73	0	1
5	4,7	0,83	4,81	0,82	0,77	0	3,04	0,89	3,17	0,86	0,58	0	3,09	0,75	3,02	0,73	0,63	0
6	4,01	0,72	3,97	0,74	0,97	0	3,4	0,93	3,31	0,8	0,77	0	4,3	0,7	3,76	0,68	0,04	1
7	5,64	0,78	6,06	0,52	0,14	0	3,64	0,69	4,29	0,93	0,03	1	4,19	0,57	4,89	0,7	0	1
8	4,85	0,89	4,09	0,78	0	1	3,04	0,73	3,36	0,81	0,22	0	3,56	0,78	3,35	0,78	0,2	0
9	4	0,78	4,7	0,56	0	1	3,2	0,67	3,25	0,99	0,53	0	3,4	0,72	3,24	0,79	0,71	0
10	5,42	0,57	5,14	0,77	0,41	0	3,17	0,73	2,86	0,71	0,46	0	3,66	0,86	3,45	0,71	0,65	0
<b>media</b>	5,04	0,66	4,84	0,72	0,24	0,5	3,34	0,74	3,32	0,83	0,28	0,4	3,73	0,73	3,53	0,76	0,31	0,4
<b>SD</b>	0,77	0,16	0,59	0,15	0,36	0,53	0,4	0,12	0,43	0,11	0,28	0,52	0,47	0,1	0,53	0,1	0,33	0,52
<b>paired test</b>					0,56	0					0,85	0					0,28	0

Tabella 6 COH gruppo HV SX

## COH – DX

COH – DX																				
		F4 ↔ C4						F4 ↔ P4						F4 ↔ O2						
		B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
		mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
<b>Volontari</b>		1	5,57	0,7	4,43	0,65	0	1	3,82	0,67	3,48	0,78	0,18	0	3,4	0,74	3,75	0,7	0,13	0
		2	5,38	0,75	6,76	0,14	0	1	3,32	0,99	6,13	0,4	0	1	3,29	0,71	4,94	0,61	0	1
		3	5,45	0,5	5	0,73	0,04	1	4,37	0,71	4,1	0,94	0,22	0	3,35	0,89	3,85	0,69	0,14	0
		4	5,76	0,55	6,16	0,37	0,03	1	4,18	0,85	4,37	0,87	0,6	0	3,61	0,65	3,16	0,87	0,23	0
		5	4,63	0,63	5,25	0,68	0,02	1	3,67	0,76	3,53	0,77	0,58	0	3,71	0,92	2,99	0,75	0,02	1
		6	4,87	0,62	3,94	0,88	0	1	3,42	0,76	3,61	0,81	0,46	0	3,24	0,9	3,7	1,05	0,09	0
		7	4,96	0,69	5,07	0,74	0,74	0	3,44	0,63	3,29	0,84	0,37	0	2,69	0,52	3,27	0,79	0,01	1
		8	4,74	0,92	5,4	0,77	0,04	1	3,03	0,78	3,29	0,89	0,12	0	2,94	0,95	3,21	0,9	0,46	0
		9	5,53	0,66	5,3	0,49	0,31	0	4,21	0,73	3,7	0,65	0,04	1	3,25	0,67	3,32	0,93	0,79	0
		10	5,44	0,65	6,13	0,5	0	1	3,36	0,74	5,21	0,76	0	1	3,41	0,57	4,77	0,81	0	1
<b>media</b>			5,23	0,67	5,34	0,59	0,12	0,8	3,68	0,76	4,07	0,77	0,26	0,3	3,29	0,75	3,7	0,81	0,19	0,4
<b>SD</b>			0,39	0,11	0,84	0,22	0,24	0,42	0,45	0,1	0,93	0,15	0,23	0,48	0,3	0,15	0,67	0,13	0,25	0,52
<b>paired test</b>							0,7	0					0,75	0					0,13	0
<b>Pazienti</b>		1	4,5	0,82	5,29	0,52	0,01	1	3,49	0,7	3,5	0,96	0,94	0	3,2	1	3,21	0,93	0,97	0
		2	5,13	0,66	4,32	0,64	0	1	3,24	0,78	3,57	0,52	0,14	0	3,51	0,87	3,79	0,76	0,41	0
		3	4,25	0,78	5,89	0,61	0	1	3,42	0,68	3,68	1,02	0,5	0	3,22	0,82	3,11	0,77	0,63	0
		4	6,63	0,18	5,37	0,58	0	1	5,84	0,5	3,31	0,84	0	1	4,29	0,68	3,49	0,63	0	1
		5	4,21	0,78	4,41	0,72	0,25	0	3,06	0,63	3,09	0,86	0,71	0	3,21	0,7	3,16	0,89	0,68	0
		6	4,32	1,01	4,64	0,75	0,35	0	3,24	0,78	3,09	0,81	0,63	0	4,26	0,85	3,21	0,9	0	1
		7	5,22	0,74	5,05	0,89	0,6	0	3,7	0,68	4,1	0,8	0,08	0	3,04	0,93	3,31	0,85	0,37	0
		8	5,28	0,75	5,34	0,86	0,85	0	3,66	1,03	3,14	0,77	0,06	0	3,3	0,74	3,43	0,72	0,63	0
		9	5,16	0,61	4,86	0,95	0,3	0	3,54	0,75	3,37	0,75	0,48	0	3,59	0,64	3,38	0,91	0,77	0
		10	4,9	0,52	5,27	0,44	0,05	1	3,37	0,9	3,76	0,71	0,11	0	3,08	0,57	2,9	0,75	0,43	0
<b>media</b>			4,96	0,69	5,04	0,7	0,24	0,5	3,66	0,74	3,46	0,8	0,36	0,1	3,47	0,78	3,3	0,81	0,49	0,2
<b>SD</b>			0,72	0,22	0,49	0,17	0,29	0,53	0,79	0,15	0,33	0,14	0,33	0,32	0,46	0,14	0,24	0,1	0,31	0,42
<b>paired test</b>							0,7	0					0,92	0					0,49	0
		C4 ↔ P4						C4 ↔ O2						P4 ↔ O2						
		B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
		mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
<b>Volontari</b>		1	4,88	0,83	4,76	0,77	0,5	0	3,19	0,77	3,12	0,74	0,74	0	3,46	0,67	4,69	0,8	0	1
		2	4,38	0,84	6,57	0,24	0	1	3,45	0,63	4,94	0,58	0	1	3,31	0,74	5,35	0,48	0	1
		3	5,2	0,58	5,41	0,79	0,3	0	3,22	0,72	3,89	0,77	0,02	1	4,35	0,81	4,18	0,85	0,23	0
		4	5,45	0,73	5,45	0,71	0,79	0	3,6	0,73	3,12	0,91	0,19	0	3,94	0,87	3,45	0,8	0,16	0
		5	5,18	0,62	4,77	0,66	0,04	1	3,4	0,89	2,74	0,73	0,03	1	3,27	0,98	3,24	0,77	0,68	0
		6	4,51	0,88	4,57	0,8	0,85	0	3,36	0,79	3,24	0,95	0,35	0	4,29	0,84	3,71	0,91	0,02	1
		7	4,85	0,83	4,85	0,87	0,91	0	2,87	0,49	3,39	0,84	0,02	1	3,12	0,6	3,3	0,8	0,41	0
		8	4,41	0,59	3,93	0,8	0,02	1	2,92	0,98	2,92	0,94	0,88	0	2,8	0,95	3,3	0,82	0,06	0
		9	5,32	0,52	4,9	0,55	0,03	1	3,22	0,83	3,41	0,86	0,6	0	3,78	0,88	3,01	0,79	0	1
		10	4,08	0,76	6,36	0,42	0	1	3,17	0,8	5,69	0,65	0	1	3,39	0,82	6,62	0,28	0	1
<b>media</b>			4,83	0,72	5,16	0,66	0,34	0,5	3,24	0,76	3,65	0,8	0,28	0,5	3,57	0,82	4,08	0,73	0,16	0,5
<b>SD</b>			0,46	0,13	0,81	0,2	0,39	0,53	0,23	0,14	0,95	0,12	0,34	0,53	0,51	0,12	1,16	0,2	0,23	0,53
<b>paired test</b>							0,95	0					0,3	0					0,49	0
<b>Pazienti</b>		1	4,84	0,85	4,81	0,76	0,88	0	3,03	0,56	3,26	0,87	0,43	0	3,47	0,82	3,23	0,69	0,43	0
		2	4,56	0,66	4,53	0,61	0,91	0	3,49	0,87	3,68	0,71	0,68	0	3,56	0,66	3,79	0,7	0,17	0
		3	4,92	0,63	4,84	0,77	0,65	0	3,12	0,69	3,07	0,85	0,68	0	3,49	0,76	3,39	0,68	0,58	0
		4	6,33	0,34	4,57	0,71	0	1	4,15	0,6	3,24	0,72	0	1	4,26	0,68	3	0,69	0	1
		5	4,44	0,78	4,34	0,96	0,5	0	3,05	0,4	2,89	0,84	0,63	0	2,93	0,65	2,9	0,64	1	0
		6	3,7	0,8	4,25	0,76	0,06	0	3,62	0,69	3,26	0,82	0,26	0	3,62	0,83	2,92	0,7	0	1
		7	4,87	0,85	5,35	0,59	0,09	0	3,14	0,94	3,28	0,81	0,68	0	3,31	0,8	3,97	0,9	0,01	1
		8	4,99	0,72	4,01	0,65	0	1	3,24	0,81	3,32	0,76	0,82	0	3,02	0,93	3,34	0,75	0,37	0
		9	4,37	0,73	4,37	0,72	0,85	0	3,52	0,71	3,29	0,66	0,37	0	3,52	0,58	3,61	0,8	0,68	0
		10	4,74	0,86	5,15	0,75	0,12	0	2,94	0,61	2,7	0,92	0,43	0	3,08	0,79	3,19	0,97	0,82	0
<b>media</b>			4,78	0,72	4,62	0,73	0,41	0,2	3,33	0,69	3,2	0,8	0,5	0,1	3,43	0,75	3,33	0,75	0,41	0,3
<b>SD</b>			0,66	0,16	0,42	0,1	0,39	0,42	0,37	0,16	0,26	0,08	0,25	0,32	0,38	0,11	0,36	0,11	0,36	0,48
<b>paired test</b>							0,63	0					0,29	0					0,92	0

Tabella 7 COH gruppo HV D

### **4.6.3. Coerenza in banda 6-13 Hz - Istogrammi**

Gl'istogrammi che seguono visualizzano le AUC medie per ogni interconnessione nei vari gruppi di dati (B=basale , C=carico, S=soglia a 3,5).

I risultati portano alle stesse conclusioni dei grafici 24,25,26,27 (attività concentrata principalmente tra il nodo frontale e centrale e tra quello centrale e parietale, per le altre interconnessioni il valore di coerenza è in prossimità della soglia) con l'unica differenza che la presenza delle deviazioni standard ci induce a considerare le differenze tra prima e dopo l' AAC non significative.

Questa tipologia di grafico rispetto a quella precedente (fig. 24,25,26,27) risulta visivamente di più semplice comprensione ed ha il vantaggio di descrivere meglio le significatività delle differenze tra i gruppi di dati (grazie alle SD).

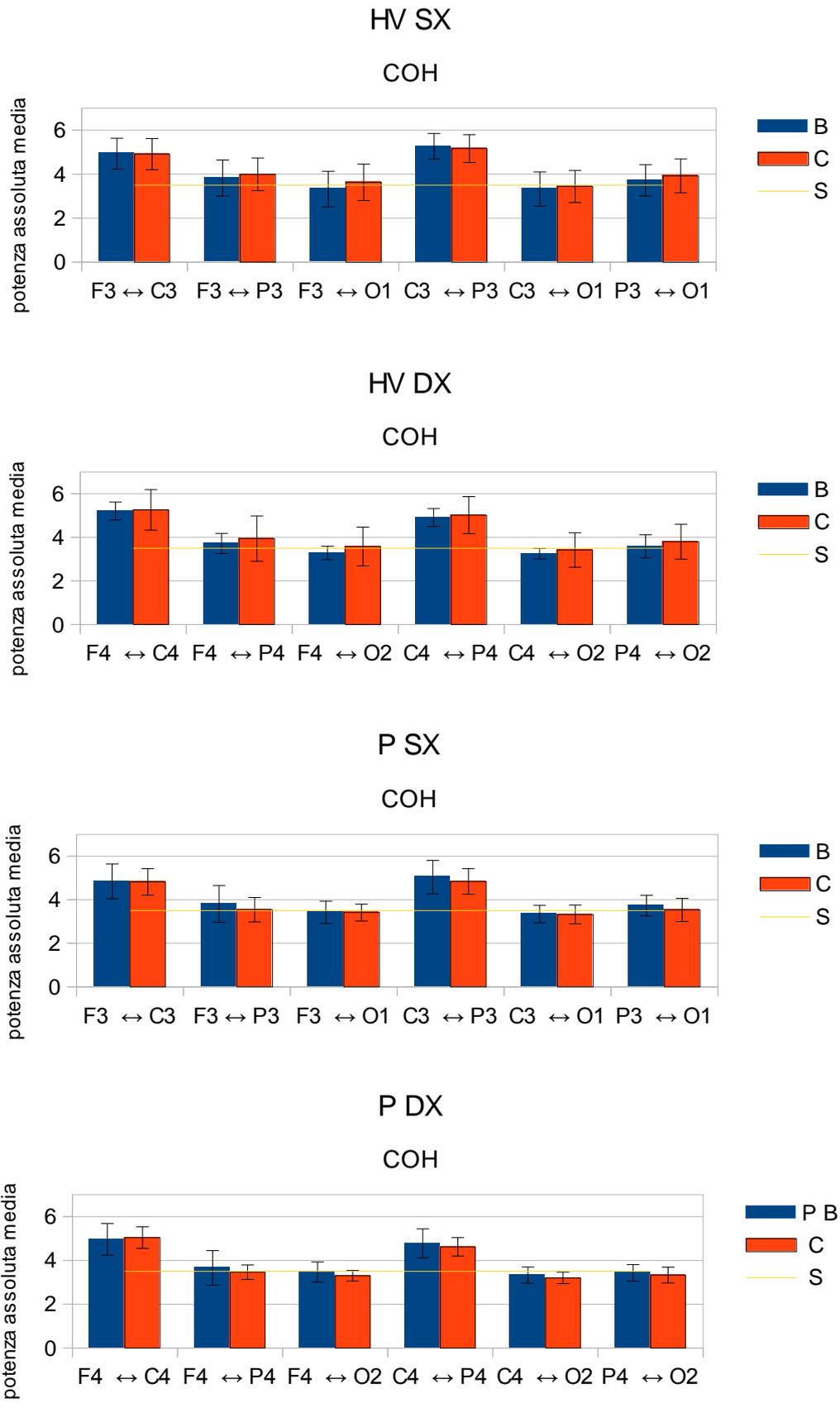


Figura 28,29,30,31 Istogrammi Coerenza in banda 6-13 Hz per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e P DX

#### 4.6.4 Coerenza in banda 6-13 Hz - Densità causali

In questa tesi si è avuto l'idea di estendere il concetto di densità e di flusso causale descritto nel tool GCCA (Granger Causal Connectivity Analysis) di Anil K. Seth e ARfit di Schneider e Neumaier [7] anche agli indici COH,DTF e PDC utilizzando le aree sotto la curva medie riportate nelle tabelle. Sia  $auc_{ij}$  l'area sotto la curva dell'indice (COH,DTF o PDC) per la interconnessione da i a j allora la densità causale del nodo i è così calcolata del :

$$cd_{auc}(i) = \frac{1}{m} \sum_{j|i \neq j} (auc_{ij} + auc_{ji}) \quad (4.1)$$

mentre il flusso causale del nodo i risulta:

$$cf_{auc}(i) = \sum_{j|i \neq j} (auc_{ij} - auc_{ji}) \quad (4.2)$$

dove m rappresenta il numero nodi della rete. Determinazione il livello di soglia di significatività (S nei grafici) risulta critico nella (4.1) e (4.2), si è deciso di usare 3,5 nelle densità e 0 nei flussi.

I successivi sono i grafici delle densità causali per la coerenza.(non essendo la coerenza capace di distinguere il verso delle connessioni non è possibile estenderle il concetto di flusso causale).

L'attività connettiva mediamente è maggiore nei nodi centrali e parietali e la regione occipitale sembra la meno attiva. Questo è evidente nei pazienti dove le SD sono basse, mentre nei volontari essendoci molta più variabilità è meno chiaro.

Nei volontari mediamente c'è più connettività che nei pazienti. A carico le SD si alzano sia a destra che a sinistra e le medie si alzano a destra, ma non sembra in maniera significativa.

Nei pazienti non si notano particolari differenze tra SX e DX e tra B e C.

La densità causale applicata alla coerenza riesce a determinare la presenza di connettività significativa e a individuare differenze tra HV e P, meno chiaro quanto riguarda l'effetto del carico.

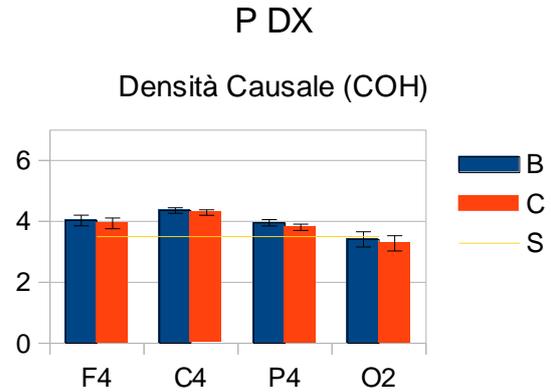
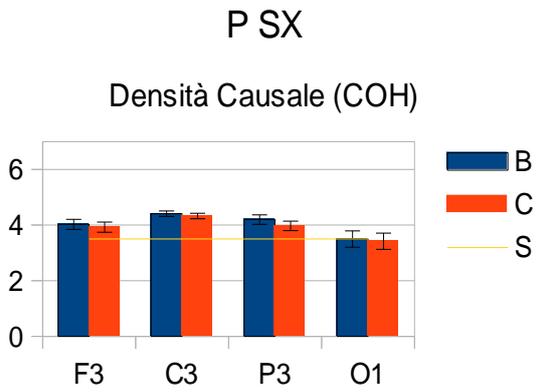
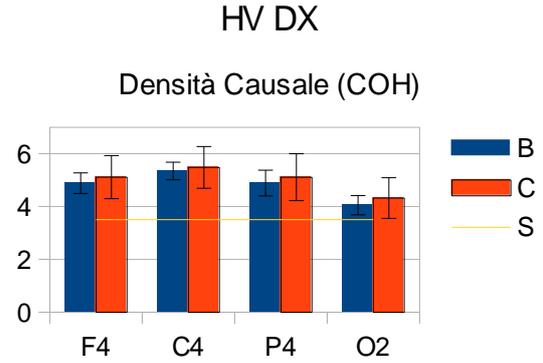
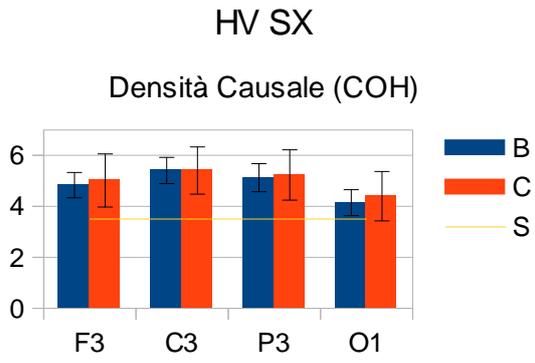


Figura 32,33,34,35 Densità causali COH per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e P DX

#### 4.6.5 DTF - Grafici

La tipologia di esposizione dei risultati sullo studio della DTF è del tutto simile a quella della coerenza con l'unica differenza che per la DTF (e per la PDC) è estendibile anche il concetto di flusso causale.

Premettendo la poca attendibilità del valore di soglia scelto si vuole comunque provare a fare alcune considerazioni sui risultati basando le considerazioni nel confronto con lo studio della coerenza.

Le figure 36,37,38,39 che seguono descrivono l'andamento in frequenza della DTF.

In tutti i gruppi i valori dell'indice sono sotto soglia, le differenze prima/dopo il carico non sono significative. Non si notano particolari differenze tra destra e sinistra e tra volontari e pazienti.

Nel confronto con la coerenza si osserva che la connettività più alta che si riscontrava tra i nodi frontali e centrali è per lo più entrante quest'ultimo; mentre la connettività più alta che si riscontrava tra i nodi frontali e parietali è quasi equamente ripartita. La connettività nella regione occipitale è per lo più uscente al nodo. Con riferimento alle connessioni entranti al nodo, la regione parietale e quella centrale sembrano le più attive mentre quella occipitale la meno attiva.

La DTF non si è dimostrata un indice efficace nell'analisi della connettività sostanzialmente per la scarsa attendibilità della soglia, ma anche perché non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra i gruppi di dati.

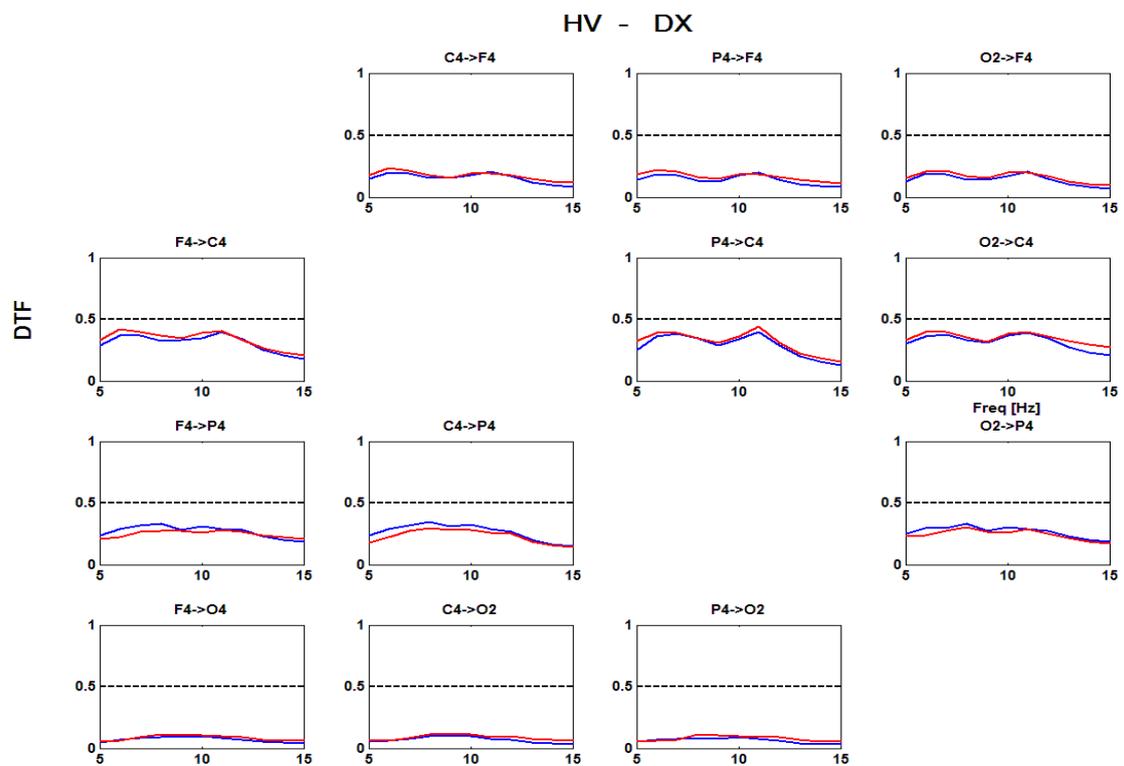
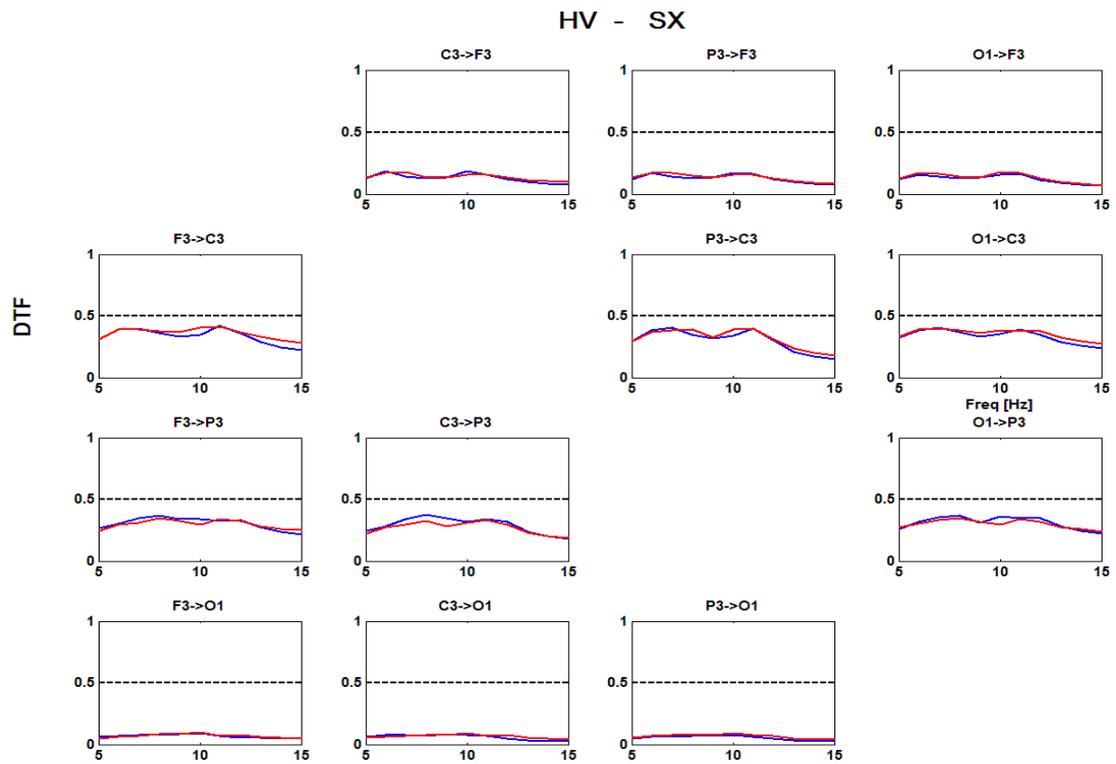


Figura 36,37 DTF volontari (SX e DX)

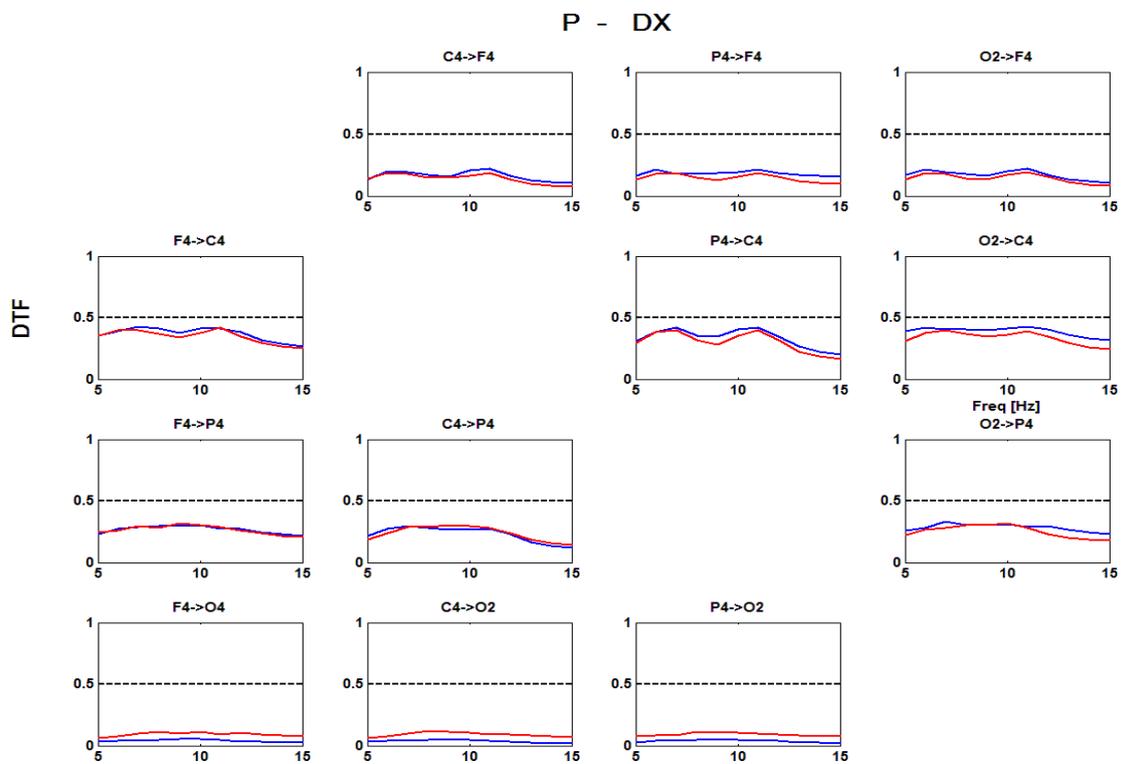
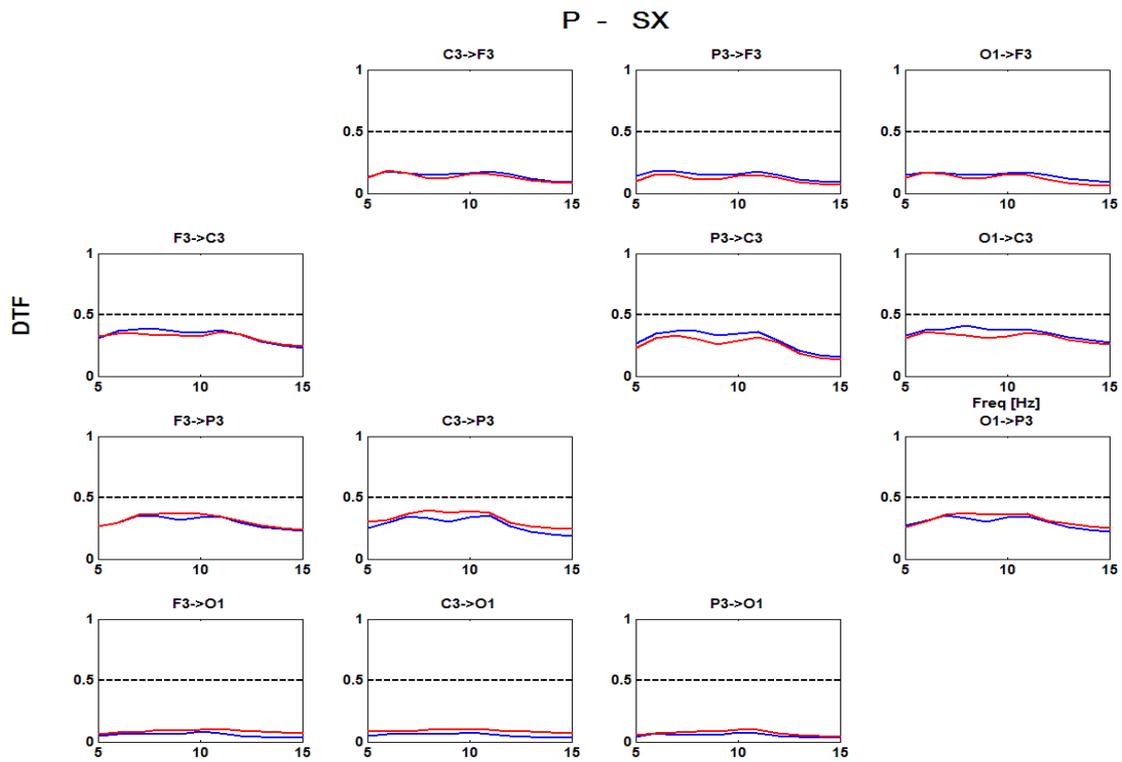


Figura 38,39 DTF Pazienti (SX e DX)

#### 4.6.6 DTF in banda 6-13 Hz - Tabelle

Come per la coerenza, le tabelle e i grafici che seguono si basano sullo studio delle AUC degli indici riportandone le stesse analisi con l'aggiunta dei flussi causali.

I risultati per l'HV 10 nelle tabelle sono stati esclusi dalle medie.

<b>DTF – SX</b>																				
Potenza interconnessioni F3																				
Volontari	F3 → C3							F3 → P3							F3 → O1					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	2,77	0,52	3,03	0,74	0,22	0	2,21	0,67	2,06	0,59	0,53	0	0,39	0,17	0,3	0,21	0,1	0		
2	2,81	0,38	2,66	0,71	0,33	0	2,59	0,48	2,51	0,76	0,88	0	0,34	0,18	0,96	0,34	0	1		
3	2,57	0,7	2,66	0,5	0,41	0	1,58	0,45	2,53	0,66	0	1	1,1	0,52	0,38	0,21	0	1		
4	2,3	0,53	2,7	0,66	0,05	1	2,5	0,37	2,33	0,83	0,33	0	0,84	0,3	0,8	0,42	0,79	0		
5	2,83	0,5	2,7	0,56	0,68	0	2,19	0,63	1,49	0,4	0	1	0,34	0,17	0,59	0,27	0,01	1		
6	2,8	0,52	2,72	0,67	0,5	0	2	0,52	2,35	0,82	0,11	0	0,5	0,22	0,59	0,34	0,74	0		
7	2,3	0,6	2,2	0,75	0,5	0	2,44	0,61	2,16	0,61	0,14	0	0,35	0,2	0,57	0,28	0	1		
8	2,68	0,58	2,83	0,57	0,6	0	2,59	0,73	2,16	0,58	0,03	1	0,54	0,3	0,21	0,11	0	1		
9	2,16	0,64	2,6	0,54	0,05	0	2,88	0,8	2,06	0,57	0,01	1	0,33	0,19	0,39	0,25	0,1	0		
10	2,26	0,48	2,53	0,55	0,17	0	2,31	0,59	2,39	0,64	0,71	0	1,09	0,59	0,76	0,22	0,06	0		
media	2,58	0,55	2,68	0,63	0,37	0,11	2,33	0,58	2,18	0,65	0,23	0,44	0,53	0,25	0,53	0,27	0,19	0,56		
SD	0,26	0,09	0,22	0,09	0,23	0,33	0,39	0,14	0,31	0,14	0,3	0,53	0,27	0,11	0,24	0,09	0,33	0,53		
paired test					0,31	0					0,36	0					0,84	0		
Potenza interconnessioni F3																				
Pazienti	F3 → C3							F3 → P3							F3 → O1					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,65	0,57	1,2	0,51	0,01	1	2,08	0,48	2,74	0,64	0,01	1	0,47	0,22	1,41	0,57	0	1		
2	2,26	0,48	2,75	0,6	0	1	2,25	0,8	2,42	0,62	0,22	0	0,45	0,28	0,25	0,15	0,03	1		
3	2,53	0,62	2,43	0,51	0,58	0	2,09	0,63	2,71	0,44	0	1	0,53	0,25	1,16	0,38	0	1		
4	2,9	0,46	0,96	0,28	0	1	2,56	0,49	1,63	0,55	0	1	0,75	0,39	1,41	0,5	0	1		
5	2,9	0,74	3,05	0,56	0,5	0	1,35	0,62	1,73	0,46	0,07	0	0,08	0,05	0,19	0,14	0,01	1		
6	2,77	0,67	1,83	0,52	0	1	2,1	0,48	2,6	0,57	0,03	1	0,78	0,35	1,04	0,41	0,05	1		
7	2,76	0,61	2,88	0,43	0,55	0	2,37	0,73	2,58	0,59	0,17	0	0,27	0,14	0,2	0,1	0,07	0		
8	2,67	0,65	3,04	0,5	0,07	0	2,12	0,61	2,21	0,57	0,46	0	0,35	0,23	0,16	0,1	0,01	1		
9	2,8	0,54	3,26	0,56	0,02	1	2,5	0,71	2,77	0,52	0,28	0	0,2	0,17	0,21	0,14	0,58	0		
10	2,32	0,57	2,38	0,69	0,63	0	3,38	0,77	2,63	0,78	0,01	1	0,6	0,25	0,24	0,1	0	1		
media	2,58	0,59	2,38	0,5	0,19	0,56	2,16	0,62	2,38	0,55	0,14	0,44	0,43	0,23	0,67	0,28	0,08	0,78		
SD	0,4	0,09	0,85	0,09	0,27	0,53	0,35	0,12	0,43	0,07	0,16	0,53	0,24	0,1	0,57	0,19	0,19	0,44		
paired test					1	0					0,13	0					0,2	0		

Tabella 8 DTF per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo F3

<b>DTF – SX</b>																		
Potenza interconnessioni C3																		
Volontari	C3 → F3						C3 → P3						C3 → O1					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	1,17	0,54	1,05	0,36	0,58	0	2,14	0,63	1,76	0,55	0,02	1	0,37	0,18	0,22	0,13	0,01	1
2	0,75	0,3	0,82	0,4	0,71	0	2,67	0,6	2,6	0,66	0,97	0	0,32	0,15	0,97	0,36	0	1
3	1,26	0,33	1,13	0,42	0,23	0	1,66	0,58	2,71	0,74	0	1	1,04	0,4	0,35	0,21	0	1
4	0,96	0,44	1	0,34	0,91	0	2,48	0,6	2,25	0,74	0,31	0	0,77	0,37	0,72	0,42	0,74	0
5	1,24	0,53	1,3	0,32	0,39	0	1,72	0,43	1,23	0,33	0	1	0,3	0,16	0,52	0,3	0,01	1
6	1,19	0,43	1,04	0,48	0,55	0	2,15	0,69	2,28	0,7	0,43	0	0,55	0,26	0,59	0,27	0,3	0
7	1,03	0,43	1,11	0,41	0,6	0	2,51	0,71	1,91	0,62	0,01	1	0,34	0,18	0,66	0,31	0	1
8	0,75	0,3	1,24	0,42	0	1	2,3	0,59	1,89	0,81	0,05	1	0,51	0,33	0,2	0,1	0	1
9	1,13	0,49	0,98	0,39	0,33	0	2,96	0,86	2,03	0,55	0	1	0,33	0,12	0,42	0,2	0,03	1
10	0,88	0,48	1,05	0,5	0,33	0	2,42	0,57	2,46	0,56	0,94	0	1,07	0,67	0,82	0,24	0,48	0
media	1,05	0,42	1,07	0,39	0,48	0,11	2,29	0,63	2,07	0,63	0,2	0,67	0,5	0,24	0,52	0,26	0,12	0,78
SD	0,2	0,09	0,14	0,05	0,27	0,33	0,42	0,12	0,45	0,14	0,33	0,5	0,25	0,1	0,25	0,1	0,25	0,44
paired test					0,73	0					0,2	0					0,91	0
Potenza interconnessioni C3																		
Pazienti	C3 → F3						C3 → P3						C3 → O1					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	1,71	0,48	1,1	0,45	0	1	2,11	0,73	3,23	0,77	0	1	0,46	0,32	1,27	0,54	0	1
2	1,44	0,51	1,28	0,51	0,2	0	2,24	0,81	2,47	0,68	0,22	0	0,45	0,35	0,29	0,21	0,13	0
3	1,39	0,35	0,77	0,25	0	1	1,86	0,58	2,71	0,56	0	1	0,49	0,22	1,33	0,4	0	1
4	0,73	0,27	1,75	0,67	0	1	2,47	0,41	2,31	0,64	0,46	0	0,75	0,42	1,68	0,49	0	1
5	1,46	0,46	1,12	0,29	0,04	1	1,25	0,4	1,71	0,67	0,05	0	0,09	0,06	0,17	0,14	0,05	1
6	0,91	0,38	0,78	0,39	0,22	0	1,88	0,59	2,53	0,87	0,05	0	0,89	0,32	1,06	0,55	0,19	0
7	1,17	0,57	0,97	0,36	0,46	0	2,73	0,87	2,79	0,66	0,71	0	0,3	0,16	0,19	0,11	0,04	1
8	0,95	0,31	1,26	0,35	0,02	1	2,14	0,56	1,87	0,51	0,09	0	0,3	0,2	0,18	0,19	0,01	1
9	1,18	0,5	0,49	0,24	0	1	2	0,65	2,51	0,48	0,02	1	0,17	0,16	0,2	0,1	0,41	0
10	0,36	0,18	0,93	0,38	0	1	3,66	0,8	3,18	0,84	0,03	1	0,54	0,2	0,21	0,11	0	1
media	1,22	0,43	1,06	0,39	0,1	0,67	2,08	0,62	2,46	0,65	0,18	0,33	0,43	0,25	0,71	0,3	0,09	0,67
SD	0,31	0,1	0,37	0,14	0,16	0,5	0,42	0,16	0,46	0,12	0,25	0,5	0,26	0,11	0,62	0,19	0,14	0,5
paired test					0,3	0					0,05	0					0,25	0

Tabella 9 DTF per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo C3

<b>DTF – SX</b>																		
potenza interconnessioni P3																		
Volontari	P3 → F3						P3 → C3						P3 → O1					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	1,14	0,46	1,12	0,42	0,68	0	2,71	0,7	2,88	0,68	0,6	0	0,33	0,22	0,27	0,16	0,25	0
2	0,76	0,22	0,76	0,33	0,79	0	2,67	0,53	2,57	0,56	0,58	0	0,28	0,12	0,92	0,38	0	1
3	1,34	0,43	0,97	0,38	0,01	1	2,44	0,58	2,39	0,6	0,94	0	0,86	0,41	0,3	0,16	0	1
4	0,89	0,36	1,03	0,32	0,17	0	2,32	0,61	2,45	0,68	0,48	0	0,65	0,31	0,64	0,27	0,82	0
5	1,37	0,51	1,4	0,43	0,68	0	3,13	0,67	2,91	0,68	0,39	0	0,36	0,16	0,78	0,57	0	1
6	1,12	0,45	0,95	0,49	0,22	0	2,48	0,56	2,32	0,53	0,41	0	0,58	0,32	0,6	0,26	0,85	0
7	0,94	0,34	1,14	0,36	0,2	0	2,31	0,6	2,34	0,68	0,55	0	0,29	0,18	0,54	0,33	0,01	1
8	0,61	0,35	1,33	0,45	0	1	2,36	0,67	2,71	0,65	0,18	0	0,34	0,24	0,2	0,14	0,03	1
9	1,07	0,48	0,93	0,35	0,28	0	2,02	0,7	2,44	0,58	0,01	1	0,36	0,19	0,44	0,23	0,16	0
10	0,8	0,24	1,02	0,52	0,17	0	1,98	0,48	2,45	0,6	0,02	1	0,91	0,42	0,9	0,28	0,85	0
media	1,03	0,4	1,07	0,39	0,34	0,22	2,49	0,62	2,56	0,63	0,46	0,11	0,45	0,24	0,52	0,28	0,24	0,56
SD	0,25	0,09	0,2	0,06	0,3	0,44	0,32	0,06	0,23	0,06	0,26	0,33	0,2	0,09	0,24	0,14	0,35	0,53
paired test					0,84	0					0,57	0					0,57	0
potenza interconnessioni P3																		
Pazienti	P3 → F3						P3 → C3						P3 → O1					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	1,41	0,48	0,95	0,44	0,01	1	1,59	0,55	1,07	0,53	0,02	1	0,42	0,3	0,95	0,42	0	1
2	1,4	0,49	1,06	0,41	0,11	0	1,95	0,54	2,14	0,57	0,48	0	0,41	0,29	0,26	0,21	0,07	0
3	1,33	0,29	0,6	0,23	0	1	2,5	0,6	1,49	0,42	0	1	0,58	0,26	1,29	0,32	0	1
4	0,75	0,26	1,23	0,58	0	1	2,82	0,52	1,07	0,38	0	1	0,71	0,43	1,49	0,64	0	1
5	1,91	0,49	1,17	0,35	0	1	3,19	0,59	3,27	0,72	0,6	0	0,1	0,06	0,14	0,07	0,06	0
6	0,85	0,43	0,69	0,31	0,26	0	2,43	0,56	1,49	0,37	0	1	0,89	0,24	0,85	0,4	0,71	0
7	1,02	0,45	1,04	0,37	0,68	0	2,42	0,58	2,58	0,51	0,53	0	0,23	0,14	0,19	0,1	0,22	0
8	1,06	0,32	1,2	0,48	0,23	0	2,81	0,62	2,64	0,59	0,35	0	0,3	0,23	0,16	0,14	0,03	1
9	1,41	0,65	0,53	0,24	0	1	2,53	0,55	2,77	0,52	0,16	0	0,16	0,16	0,2	0,15	0,26	0
10	0,28	0,17	0,81	0,39	0	1	1,73	0,48	2,09	0,61	0,05	0	0,47	0,22	0,22	0,18	0	1
media	1,24	0,43	0,94	0,38	0,14	0,56	2,47	0,57	2,06	0,51	0,24	0,44	0,42	0,23	0,61	0,27	0,15	0,44
SD	0,36	0,12	0,27	0,11	0,23	0,53	0,48	0,03	0,81	0,11	0,25	0,53	0,26	0,11	0,54	0,19	0,23	0,53
paired test					0,13	0					0,25	0					0,43	0

Tabella 10 DTF per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo P3

<b>DTF – SX</b>																		
potenza interconnessioni O1																		
Volontari	O1 → F3						O1 → C3						O1 → P3					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	1,07	0,4	1,25	0,73	0,37	0	2,79	0,63	3,23	0,57	0,05	1	2,38	0,68	2,07	0,66	0,14	0
2	0,73	0,31	0,77	0,34	0,65	0	2,85	0,39	2,61	0,49	0,2	0	2,79	0,51	2,63	0,54	0,35	0
3	1,24	0,52	0,93	0,4	0,16	0	2,38	0,57	2,77	0,47	0,03	1	1,51	0,53	2,73	0,61	0	1
4	1,04	0,41	0,96	0,25	0,65	0	2,2	0,62	2,4	0,55	0,17	0	2,27	0,54	2,35	0,48	0,65	0
5	1,2	0,43	1,25	0,45	0,79	0	3,02	0,49	2,57	0,68	0,1	0	2,08	0,45	1,54	0,5	0	1
6	1,14	0,49	1,16	0,66	1	0	2,59	0,75	2,48	0,61	0,74	0	1,91	0,63	2,09	0,68	0,31	0
7	0,96	0,34	1,2	0,6	0,22	0	2,41	0,58	2,19	0,62	0,39	0	2,65	0,73	2,11	0,7	0,02	1
8	0,65	0,32	1,14	0,54	0	1	2,79	0,39	3,07	0,62	0,04	1	2,59	0,79	2,24	0,73	0,13	0
9	0,95	0,43	1,04	0,44	0,41	0	2,13	0,6	2,54	0,54	0,06	0	3,04	0,81	2,24	0,69	0	1
10	0,93	0,33	1,03	0,52	0,53	0	2,18	0,64	2,44	0,64	0,3	0	2,01	0,74	2,54	0,68	0,01	1
media	1	0,41	1,08	0,49	0,47	0,11	2,57	0,56	2,65	0,57	0,2	0,33	2,36	0,63	2,22	0,62	0,18	0,44
SD	0,2	0,07	0,16	0,16	0,32	0,33	0,31	0,12	0,33	0,07	0,23	0,5	0,47	0,13	0,35	0,09	0,22	0,53
paired test					0,25	0					0,57	0					0,29	0
potenza interconnessioni O1																		
Pazienti	O1 → F3						O1 → C3						O1 → P3					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	1,47	0,59	0,84	0,4	0	1	2,16	0,62	1,09	0,51	0	1	2,11	0,6	2,53	0,56	0,02	1
2	1,38	0,47	1,31	0,65	0,55	0	1,98	0,54	2,69	0,52	0	1	2,3	0,93	2,47	0,61	0,35	0
3	1,3	0,4	0,56	0,26	0	1	2,46	0,67	2,14	0,63	0,15	0	2,35	0,62	2,78	0,58	0,05	1
4	0,69	0,22	1,16	0,61	0,01	1	2,88	0,54	0,92	0,47	0	1	2,49	0,55	1,7	0,59	0	1
5	1,85	0,56	1,38	0,34	0,02	1	3,26	0,42	3,36	0,45	0,71	0	1,6	0,56	1,77	0,51	0,37	0
6	0,8	0,37	0,64	0,32	0,05	1	2,93	0,61	1,92	0,49	0	1	2,09	0,54	2,6	0,77	0,02	1
7	1	0,32	1,06	0,47	0,31	0	2,9	0,6	2,88	0,4	0,71	0	2,53	0,77	2,64	0,58	0,82	0
8	0,95	0,33	1,4	0,54	0,02	1	2,87	0,64	3,06	0,47	0,28	0	2,14	0,43	2,17	0,5	0,85	0
9	1,18	0,68	0,55	0,37	0	1	2,9	0,73	3,15	0,51	0,35	0	2,43	0,84	2,76	0,57	0,16	0
10	0,52	0,29	1,01	0,47	0	1	2,26	0,91	2,38	0,58	0,71	0	2,79	0,97	2,78	0,82	0,94	0
media	1,18	0,44	0,99	0,44	0,11	0,78	2,7	0,6	2,36	0,49	0,24	0,44	2,23	0,65	2,38	0,59	0,29	0,44
SD	0,36	0,15	0,35	0,14	0,19	0,44	0,41	0,09	0,9	0,06	0,29	0,53	0,29	0,16	0,41	0,08	0,34	0,53
paired test					0,17	0					0,43	0					0,12	0

Tabella 11 DTF per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo O1

<b>DTF – DX</b>																		
Potenza interconnessioni F4																		
Volontari	F4 → C4						F4 → P4						F4 → O2					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	2,8	0,51	3,04	0,65	0,18	0	2,38	0,73	2,15	0,62	0,19	0	0,25	0,16	0,28	0,17	0,82	0
2	1,92	0,75	2,5	0,55	0,02	1	2,05	0,86	2,45	0,53	0,04	1	0,61	0,46	1,18	0,48	0	1
3	2,53	0,56	3,12	0,6	0,01	1	1,79	0,55	1,55	0,5	0,16	0	0,94	0,49	0,15	0,08	0	1
4	2,62	0,55	2,93	0,67	0,26	0	2,74	0,58	1,52	0,51	0	1	0,49	0,27	1,08	0,48	0	1
5	2,87	0,6	2,81	0,78	0,74	0	2,13	0,52	1,62	0,58	0,04	1	0,27	0,12	0,38	0,25	0,11	0
6	2,59	0,57	2,42	0,59	0,28	0	1,97	0,53	2,26	0,7	0,14	0	0,62	0,3	0,64	0,19	0,77	0
7	2,18	0,68	2,41	0,53	0,43	0	2,22	0,53	2,16	0,58	0,58	0	0,65	0,34	0,7	0,33	0,77	0
8	1,84	0,44	1,75	0,62	0,6	0	1,3	0,55	1,3	0,52	0,79	0	0,98	0,41	0,89	0,52	0,5	0
9	2,7	0,48	2,91	0,86	0,5	0	2,12	0,71	1,27	0,39	0	1	0,41	0,22	0,46	0,25	0,77	0
10	1,28	0,48	1,72	0,58	0,01	1	1,51	0,41	2,78	0,63	0	1	1,63	0,95	1,12	0,39	0,04	1
media	2,45	0,57	2,65	0,65	0,34	0,22	2,08	0,62	1,81	0,55	0,22	0,44	0,58	0,31	0,64	0,31	0,42	0,33
SD	0,38	0,1	0,43	0,11	0,25	0,44	0,4	0,12	0,45	0,09	0,28	0,53	0,26	0,13	0,36	0,16	0,38	0,5
paired test					0,05	0					0,25	0					0,36	0
Potenza interconnessioni F4																		
Pazienti	F4 → C4						F4 → P4						F4 → O2					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	2,88	0,65	2,66	0,57	0,19	0	1,69	0,56	2,21	0,68	0,01	1	0,18	0,09	0,75	0,29	0,02	1
2	2,74	0,71	1,99	0,55	0	1	1,38	0,53	1,11	0,33	0,08	0	0,16	0,1	1,57	0,65	0,01	1
3	2,74	0,69	2,7	0,58	0,68	0	1,87	0,77	2,51	0,48	0,01	1	0,18	0,13	0,98	0,36	0	1
4	2,69	0,37	2,69	0,56	0,85	0	2,78	0,52	1,79	0,57	0	1	0,78	0,29	0,77	0,27	0	1
5	2,25	0,62	2,94	0,48	0	1	2,44	0,68	2,06	0,82	0,22	0	0,1	0,07	0,31	0,28	0,1	0
6	3,36	0,65	2,08	0,58	0	1	1,47	0,34	2,15	0,63	0	1	0,37	0,27	0,86	0,48	0,01	1
7	2,72	0,56	2,39	0,73	0,09	0	2,23	0,42	2,15	0,64	0,6	0	0,5	0,46	0,39	0,24	0,43	0
8	3,18	0,69	3,19	0,66	0,74	0	1,75	0,44	1,92	0,51	0,19	0	0,11	0,04	0,17	0,14	0,6	0
9	3,27	0,59	2,99	0,59	0,35	0	2,03	0,65	2,12	0,55	0,88	0	0,26	0,2	0,64	0,28	0,15	0
10	2,23	0,61	2,77	0,71	0,01	1	2,12	0,6	1,89	0,56	0,13	0	0,57	0,31	0,35	0,23	0,2	0
media	2,87	0,61	2,63	0,59	0,32	0,33	1,96	0,55	2	0,58	0,22	0,44	0,29	0,18	0,72	0,33	0,15	0,56
SD	0,35	0,1	0,41	0,07	0,35	0,5	0,46	0,14	0,39	0,14	0,31	0,53	0,22	0,14	0,42	0,15	0,22	0,53
paired test					0,15	0					0,73	0					0,16	0

Tabella 12 DTF per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo F4

<b>DTF – DX</b>																				
<b>Potenza interconnessioni C4</b>																				
<b>Volontari</b>	<b>C4 → F4</b>							<b>C4 → P4</b>							<b>C4 → O2</b>					
	<b>B</b>		<b>C</b>		<b>P-test</b>			<b>B</b>		<b>C</b>		<b>P-test</b>			<b>B</b>		<b>C</b>		<b>P-test</b>	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,13	0,51	1,17	0,49	0,63	0	2,28	0,61	2,07	0,55	0,13	0	0,31	0,2	0,3	0,13	0,97	0		
2	1,44	0,6	0,81	0,27	0	1	2,48	0,8	2,51	0,6	0,53	0	0,62	0,41	1,21	0,45	0	1		
3	1,17	0,44	1,49	0,44	0,02	1	1,71	0,57	1,48	0,54	0,16	0	0,76	0,32	0,14	0,1	0	1		
4	0,88	0,36	1,12	0,45	0,14	0	2,77	0,66	1,74	0,57	0	1	0,51	0,28	1,14	0,6	0	1		
5	1,22	0,5	1,62	0,39	0,01	1	1,99	0,5	1,75	0,58	0,18	0	0,23	0,1	0,4	0,24	0,01	1		
6	1,17	0,33	1,11	0,34	0,77	0	2,01	0,58	1,97	0,69	0,74	0	0,64	0,28	0,66	0,27	0,77	0		
7	1	0,44	1,08	0,53	0,6	0	2,27	0,71	2,19	0,6	0,55	0	0,67	0,3	0,69	0,31	0,94	0		
8	2,03	0,62	2,37	0,8	0,11	0	1,44	0,58	1,41	0,52	0,91	0	1,04	0,49	0,93	0,53	0,41	0		
9	1,11	0,51	1,37	0,55	0,1	0	2,2	0,7	1,34	0,55	0	1	0,42	0,23	0,49	0,27	0,53	0		
10	1,81	0,52	1,18	0,41	0,01	1	1,84	0,55	2,88	0,49	0	1	1,74	1	1,19	0,37	0,04	1		
media	1,24	0,48	1,35	0,47	0,26	0,33	2,13	0,63	1,83	0,58	0,36	0,22	0,58	0,29	0,66	0,32	0,4	0,44		
SD	0,33	0,1	0,45	0,15	0,31	0,5	0,4	0,09	0,39	0,05	0,33	0,44	0,25	0,11	0,37	0,17	0,42	0,53		
paired test					0,2	0					0,01	1					0,34	0		
<b>Potenza interconnessioni C4</b>																				
<b>Pazienti</b>	<b>C4 → F4</b>							<b>C4 → P4</b>							<b>C4 → O2</b>					
	<b>B</b>		<b>C</b>		<b>P-test</b>			<b>B</b>		<b>C</b>		<b>P-test</b>			<b>B</b>		<b>C</b>		<b>P-test</b>	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,47	0,53	1,05	0,43	0,02	1	1,56	0,5	2,18	0,54	0	1	0,17	0,09	0,86	0,34	0	1		
2	1,94	0,78	1,39	0,48	0,01	1	1,28	0,56	1,23	0,39	0,85	0	0,19	0,16	1,31	0,68	0	1		
3	1,6	0,5	0,83	0,27	0	1	1,88	0,65	2,42	0,69	0,03	1	0,13	0,09	1,12	0,34	0	1		
4	0,73	0,3	1,17	0,45	0	1	2,7	0,56	1,79	0,43	0	1	0,84	0,36	0,82	0,37	0,91	0		
5	1,26	0,42	1,07	0,59	0,1	0	2,22	0,46	2,05	0,74	0,39	0	0,08	0,05	0,24	0,19	0	1		
6	1,36	0,5	0,98	0,33	0,01	1	1,25	0,31	2,1	0,69	0	1	0,31	0,2	0,81	0,54	0	1		
7	1,04	0,35	1,17	0,58	0,43	0	2,16	0,58	2,31	0,74	0,41	0	0,45	0,31	0,36	0,21	0,25	0		
8	1,23	0,47	1,33	0,44	0,6	0	1,67	0,51	1,57	0,43	0,43	0	0,14	0,12	0,17	0,15	0,94	0		
9	1,23	0,4	1,03	0,42	0,15	0	1,73	0,55	1,78	0,43	0,79	0	0,28	0,24	0,81	0,26	0	1		
10	1,15	0,48	1,4	0,67	0,2	0	2,36	0,52	1,65	0,66	0	1	0,51	0,29	0,32	0,22	0,01	1		
media	1,32	0,47	1,11	0,44	0,15	0,56	1,83	0,52	1,94	0,56	0,32	0,44	0,29	0,18	0,72	0,34	0,23	0,67		
SD	0,34	0,14	0,17	0,1	0,22	0,53	0,47	0,1	0,38	0,15	0,34	0,53	0,24	0,11	0,39	0,17	0,4	0,5		
paired test					0,16	0					0,65	0					0,03	1		

Tabella 13 DTF per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo C4

<b>DTF – DX</b>																		
potenza interconnessioni P4																		
Volontari	P4 → F4						P4 → C4						P4 → O2					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	me	SD	P-value	H0
1	1,15	0,45	1,11	0,47	0,53	0	2,81	0,62	2,76	0,44	0,58	0	0,24	0,12	0	0,17	0,03	1
2	1,14	0,42	0,75	0,25	0,01	1	1,46	0,68	2,29	0,57	0	1	0,44	0,25	1	0,5	0	1
3	1,24	0,38	1,61	0,47	0,05	0	2,65	0,45	3,37	0,56	0	1	0,94	0,33	0	0,14	0	1
4	0,9	0,39	1,22	0,38	0,04	1	2,31	0,55	2,68	0,76	0,2	0	0,39	0,2	1	0,43	0	1
5	1,32	0,5	1,35	0,4	0,71	0	3,05	0,67	2,53	0,7	0,01	1	0,26	0,14	0	0,27	0,17	0
6	1,12	0,41	1,2	0,4	0,6	0	2,5	0,47	2,36	0,57	0,63	0	0,53	0,24	1	0,23	0,58	0
7	0,96	0,4	1,1	0,49	0,46	0	2,07	0,56	2,26	0,7	0,23	0	0,54	0,31	1	0,24	0,97	0
8	1,51	0,52	1,97	0,62	0,02	1	1,9	0,84	1,82	0,35	0,88	0	0,95	0,55	1	0,39	0,63	0
9	0,96	0,43	1,28	0,48	0,09	0	2,68	0,44	2,92	0,83	0,22	0	0,39	0,2	0	0,23	0,94	0
10	1,35	0,57	1,14	0,45	0,41	0	1,18	0,66	1,61	0,58	0,01	1	1,68	0,75	1	0,37	0,04	1
media	1,14	0,43	1,29	0,44	0,28	0,33	2,38	0,59	2,55	0,61	0,31	0,33	0,52	0,26	1	0,29	0,37	0,44
SD	0,19	0,05	0,34	0,1	0,29	0,5	0,5	0,13	0,45	0,15	0,32	0,5	0,26	0,13	0	0,12	0,41	0,53
paired test					0,16	0					0,3	0					0,25	0
potenza interconnessioni P4																		
Pazienti	P4 → F4						P4 → C4						P4 → O2					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	me	SD	P-value	H0
1	1,39	0,56	1,11	0,36	0,16	0	2,85	0,47	2,03	0,44	0	1	0,21	0,14	1	0,34	0	1
2	1,93	0,55	1,47	0,42	0,01	1	2,84	0,58	2,19	0,53	0	1	0,15	0,11	1	0,45	0	1
3	1,52	0,42	0,81	0,33	0	1	2,32	0,55	1,95	0,61	0,03	1	0,15	0,09	1	0,32	0	1
4	0,75	0,33	1,16	0,41	0	1	2,42	0,55	2,56	0,68	0,53	0	0,75	0,3	1	0,23	0,39	0
5	1,45	0,46	0,9	0,53	0,01	1	2,69	0,47	2,91	0,56	0,28	0	0,07	0,04	0	0,2	0	1
6	1,91	0,66	1,08	0,49	0	1	2,94	0,58	1,9	0,57	0	1	0,39	0,28	1	0,4	0,02	1
7	0,91	0,3	0,94	0,34	0,88	0	2,43	0,41	2,42	0,63	0,55	0	0,37	0,12	0	0,16	0,3	0
8	1,17	0,37	1,33	0,56	0,31	0	3,15	0,61	2,9	0,55	0,18	0	0,11	0,07	0	0,09	0,65	0
9	1,27	0,34	1,07	0,4	0,16	0	2,66	0,66	2,43	0,44	0,25	0	0,3	0,2	1	0,35	0	1
10	1,06	0,37	1,27	0,46	0,08	0	2,14	0,58	3,08	0,55	0	1	0,44	0,21	0	0,19	0,07	0
media	1,37	0,44	1,1	0,43	0,17	0,56	2,7	0,54	2,37	0,56	0,2	0,44	0,28	0,15	1	0,28	0,15	0,67
SD	0,4	0,12	0,21	0,08	0,29	0,53	0,27	0,08	0,38	0,08	0,22	0,53	0,21	0,09	0	0,12	0,24	0,5
paired test					0,1	0					0,04	1					0,04	1

Tabella 14 DTF per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo P4

<b>DTF – DX</b>																			
potenza interconnessioni O2																			
Volontari	O2 → F4						O2 → C4						O2 → P4						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,15	0,42	1,24	0,46	0,77	0	2,93	0,46	2,94	0,43	0,74	0	2,37	0,68	2	0,61	0,55	0	
2	1,45	0,71	0,77	0,24	0	1	2,02	0,91	2,17	0,6	0,46	0	2,45	0,82	3	0,52	0,43	0	
3	1,11	0,37	1,71	0,44	0	1	2,53	0,57	3,26	0,58	0	1	1,47	0,5	2	0,58	0,43	0	
4	0,84	0,37	1,22	0,42	0,01	1	2,61	0,61	2,69	0,67	0,63	0	2,73	0,69	1	0,71	0	1	
5	1,32	0,65	1,51	0,36	0,28	0	2,93	0,55	2,84	0,71	0,71	0	2,1	0,61	2	0,87	0,2	0	
6	1,17	0,32	1,18	0,44	0,85	0	2,44	0,45	2,45	0,6	0,91	0	2,02	0,52	2	0,65	0,97	0	
7	0,98	0,44	1,23	0,55	0,12	0	2,12	0,61	2,34	0,65	0,17	0	2,02	0,49	2	0,61	0,88	0	
8	1,5	0,45	1,64	0,66	0,43	0	1,84	0,6	1,92	0,53	0,85	0	1,16	0,33	1	0,64	0,23	0	
9	1,06	0,38	1,27	0,41	0,15	0	2,79	0,53	2,8	0,41	1	0	2,17	0,5	1	0,4	0	1	
10	1,44	0,65	1,16	0,48	0,17	0	1,09	0,46	1,53	0,53	0,01	1	1,44	0,66	3	0,61	0	1	
media	1,18	0,46	1,31	0,44	0,29	0,33	2,47	0,59	2,6	0,58	0,61	0,11	2,05	0,57	2	0,62	0,41	0,22	
SD	0,22	0,13	0,28	0,12	0,33	0,5	0,4	0,13	0,42	0,1	0,34	0,33	0,48	0,14	0	0,13	0,35	0,44	
paired test					0,13	0					0,06	0						0,72	0
potenza interconnessioni O2																			
Pazienti	O2 → F4						O2 → C4						O2 → P4						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,65	0,58	0,99	0,42	0	1	2,9	0,65	2,28	0,46	0	1	1,83	0,64	2	0,46	0,26	0	
2	2,05	0,75	1,3	0,6	0	1	2,85	0,67	1,88	0,6	0	1	1,55	0,58	1	0,35	0,01	1	
3	1,49	0,5	0,78	0,3	0	1	2,57	0,42	2,28	0,67	0,13	0	2,36	0,59	2	0,59	0,79	0	
4	0,7	0,26	1,29	0,41	0	1	2,41	0,62	2,5	0,48	0,63	0	2,76	0,71	2	0,58	0	1	
5	1,58	0,64	1,13	0,56	0,03	1	2,61	0,63	2,79	0,5	0,33	0	2,61	0,6	2	0,81	0,1	0	
6	1,35	0,44	1,1	0,44	0,15	0	3,49	0,46	2,11	0,75	0	1	1,52	0,43	2	0,65	0,01	1	
7	0,94	0,45	1,09	0,45	0,5	0	2,81	0,41	2,93	0,58	0,55	0	2,32	0,53	2	0,68	0,55	0	
8	1,26	0,46	1,39	0,3	0,08	0	3,45	0,43	3,24	0,66	0,33	0	1,94	0,55	2	0,6	0,46	0	
9	1,27	0,43	0,97	0,29	0,03	1	3,16	0,63	2,78	0,63	0,23	0	1,96	0,56	2	0,48	0,37	0	
10	1,16	0,5	1,35	0,4	0,19	0	2,37	0,66	2,88	0,69	0,08	0	2,01	0,77	2	0,63	0,43	0	
media	1,37	0,5	1,12	0,42	0,09	0,67	2,92	0,55	2,53	0,59	0,24	0,33	2,09	0,58	2	0,58	0,28	0,33	
SD	0,4	0,14	0,19	0,11	0,16	0,5	0,38	0,11	0,44	0,1	0,24	0,5	0,44	0,08	0	0,14	0,28	0,5	
paired test					0,13	0					0,05	0						0,84	0

Tabella 15 DTF per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo O2

### 4.6.7 DTF in banda 6-13 Hz - Istogrammi

Premettendo ancora la scarsa attendibilità del livello di soglia, nei 4 grafici che seguono si possono notare andamenti molto simili. l'unica cosa che si può evidenziare sono le connettività più elevate per le interconnessioni F→C, F→P, C→P, P→C, O→C, O→P sia a sinistra che a destra, ma comunque sotto soglia.

Anche con questa tipologia di grafico la DTF riesce a dir poco sulla differenze di connettività nei soggetti.

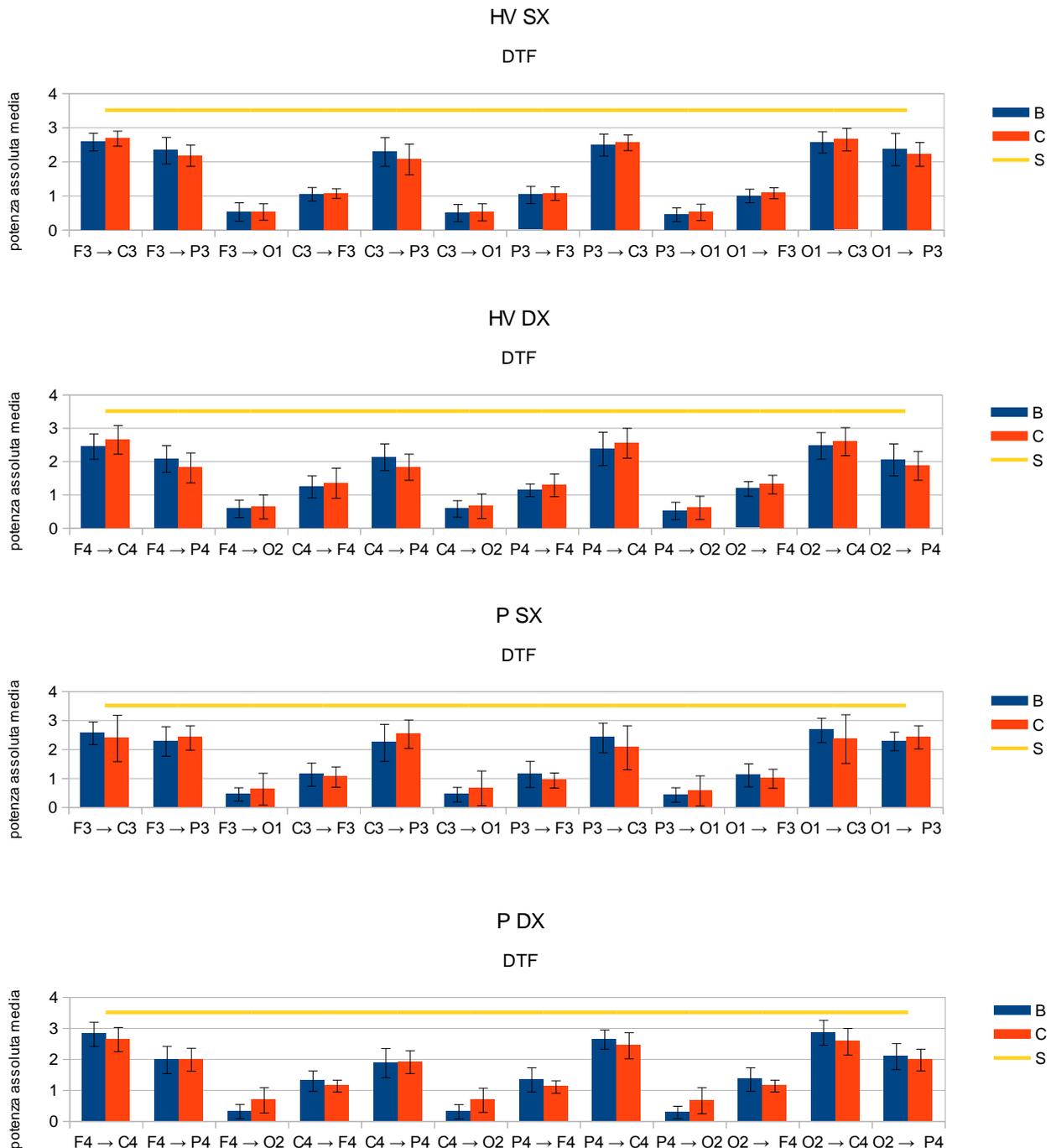


Figura 40,41,42,43 Istogrammi DTF in banda 6.13 Hz per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e PDX

### 4.6.8 DTF in banda 6-13 Hz - Densità Causali

Le densità causali sotto esposte individuano una più elevata attività dei nodi centrali e parietali (ma sotto soglia) e una leggera minore attività connettiva nei pazienti rispetto ai volontari. Quindi rispetto ai grafici precedenti la densità causale sembra riuscire a dare maggiori informazioni, ma resta comunque difficile darne un peso.

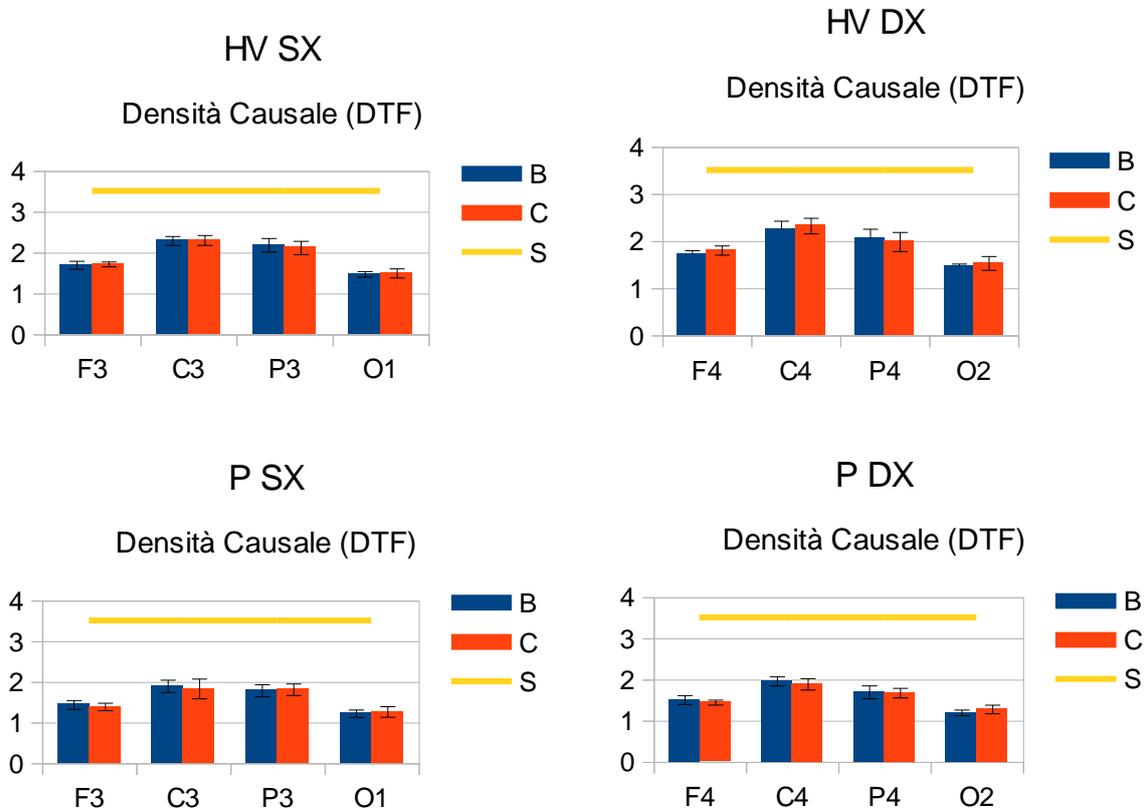


Figura 44,45,46,47 Densità causali DTF per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e PDX

#### 4.6.9 DTF in banda 6-13 Hz - Flussi Causali

I flussi causali per la DTF mostrano, come nello studio con Granger, la natura sorgente delle regioni frontali e occipitali e quella ricevente delle regioni centrali e parietali. Non emergono differenze significative tra i gruppi di dati.

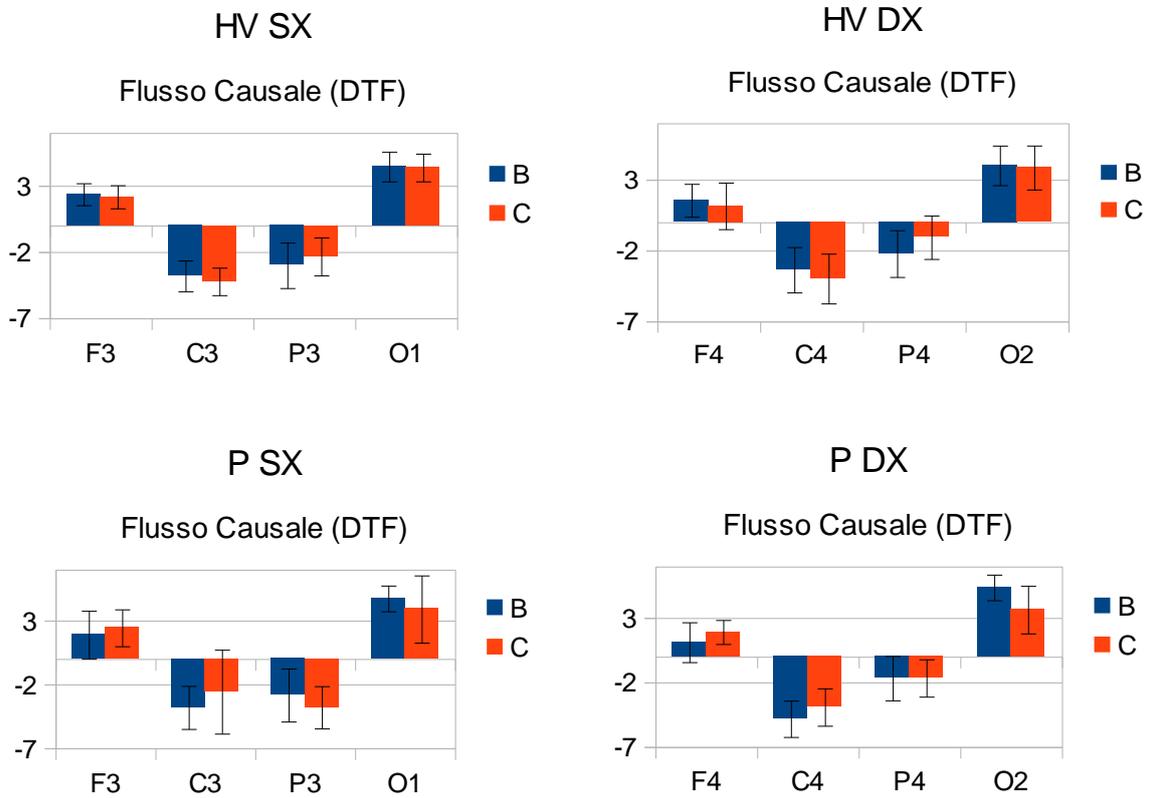


Figura 48,49,50,51 flussi causali DTF per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e PDX

#### **4.6.10 PDC - Grafici**

In Modo del tutto analogo alla DTF verranno esposti e analizzati i risultati sullo studio della connettività tramite PDC.

Premettendo anche in questo caso la poca attendibilità del valore di soglia scelto si vuole comunque provare a fare alcune considerazioni sui risultati.

Le figure 52,53,54,55 che seguono descrivono l'andamento in frequenza della PDC.

In tutti i gruppi i valori dell'indice sono sotto soglia e i valori più alti si hanno per le connessioni uscenti O1 e O2.

L'unica differenza che si può notare nel confronto tra i gruppi è che a nel nodo occipitale destro nei pazienti il carico sembra abbassare le connessioni uscenti e aumentare quelli entranti (difficili dire se in maniera significativa).

Difficile fare altre considerazioni.

La PDC si è dimostrata scarsamente informativa.

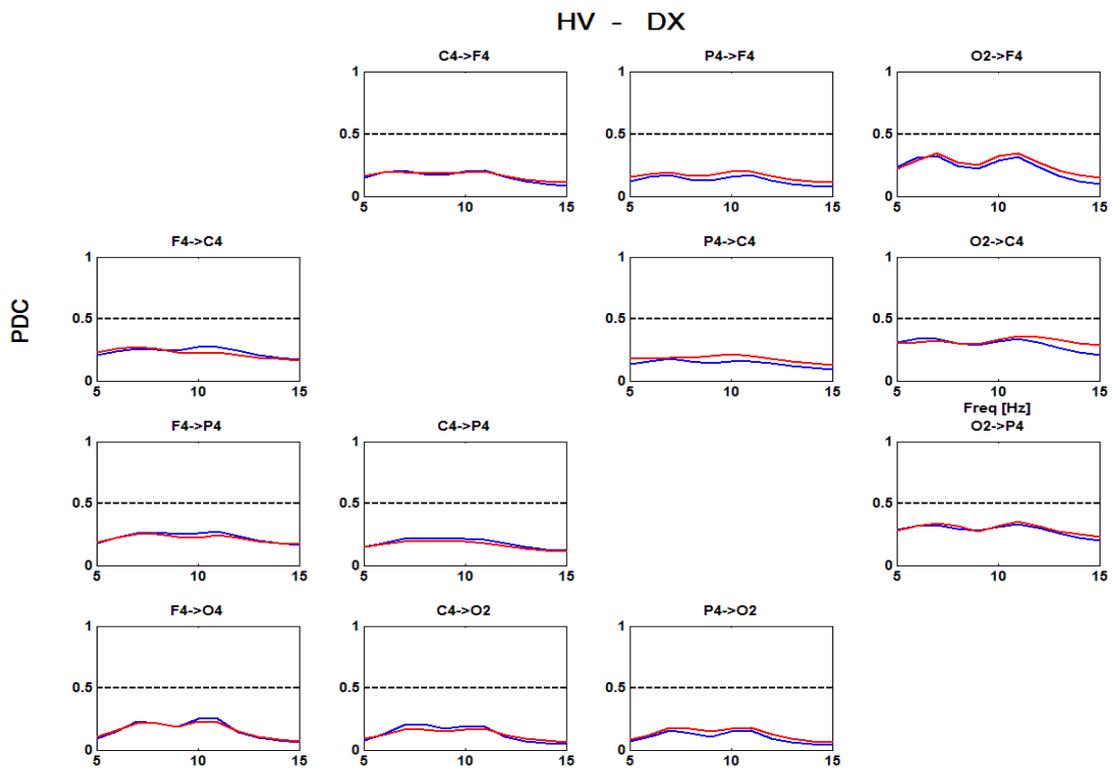
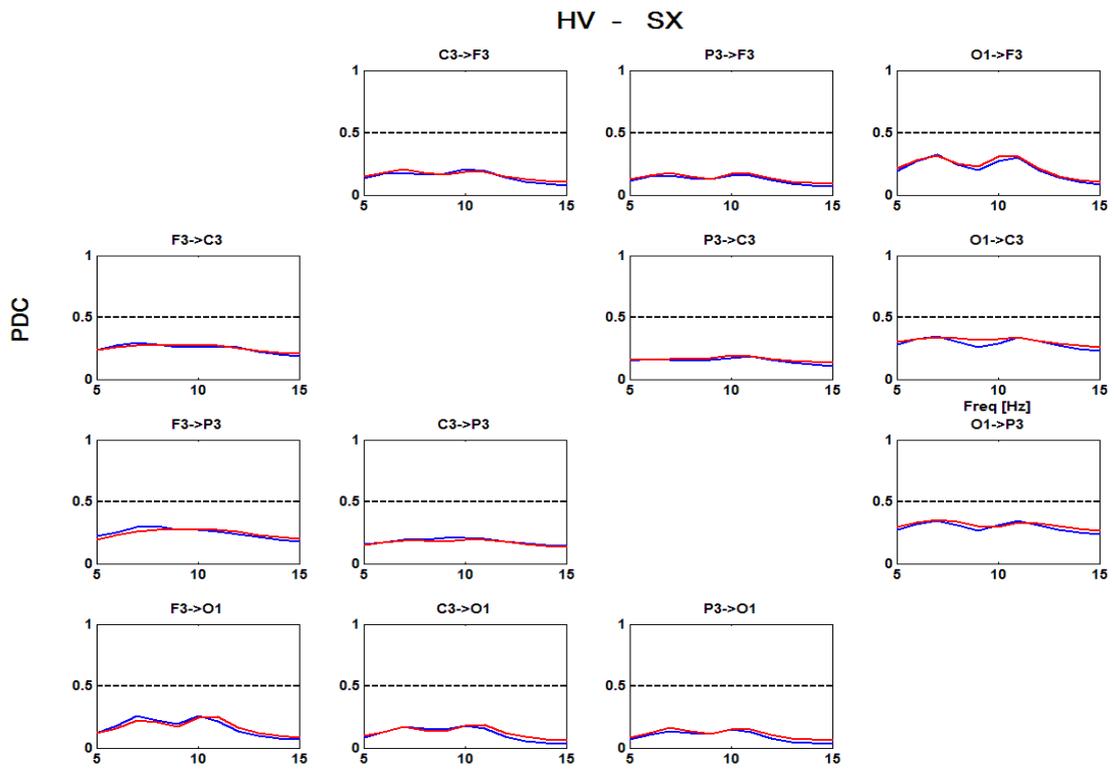


Figura 52,53 PDC Volontari (SX e DX)

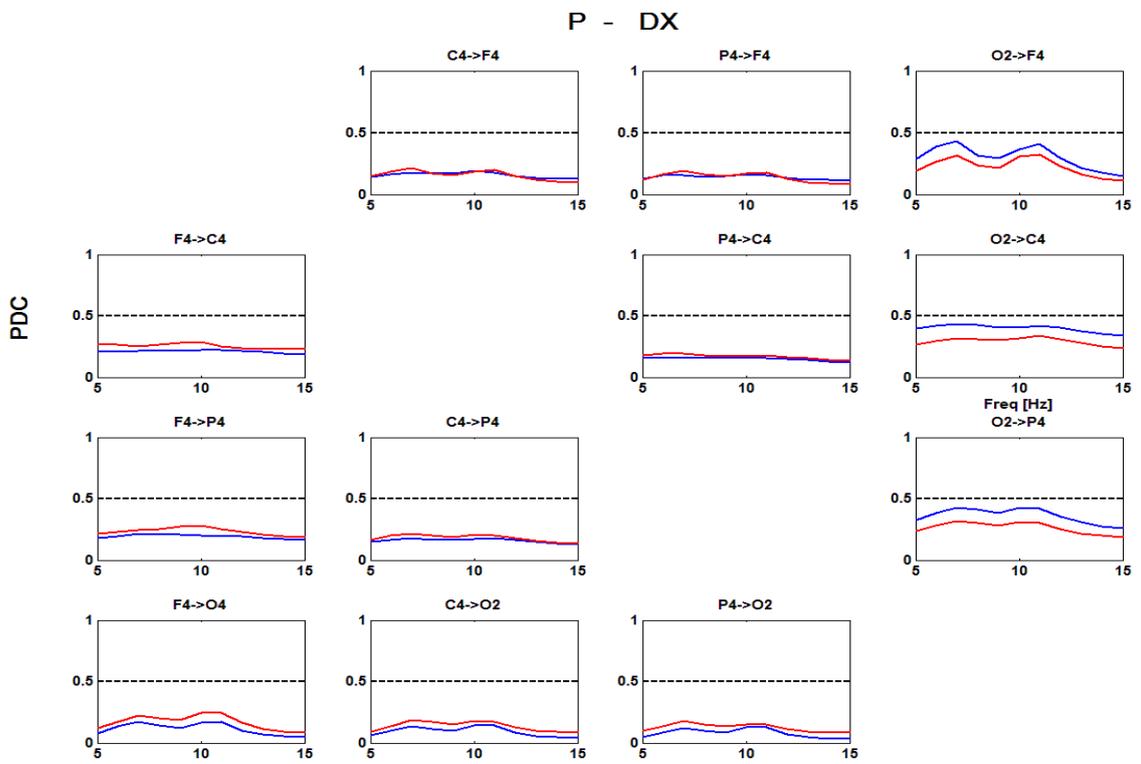
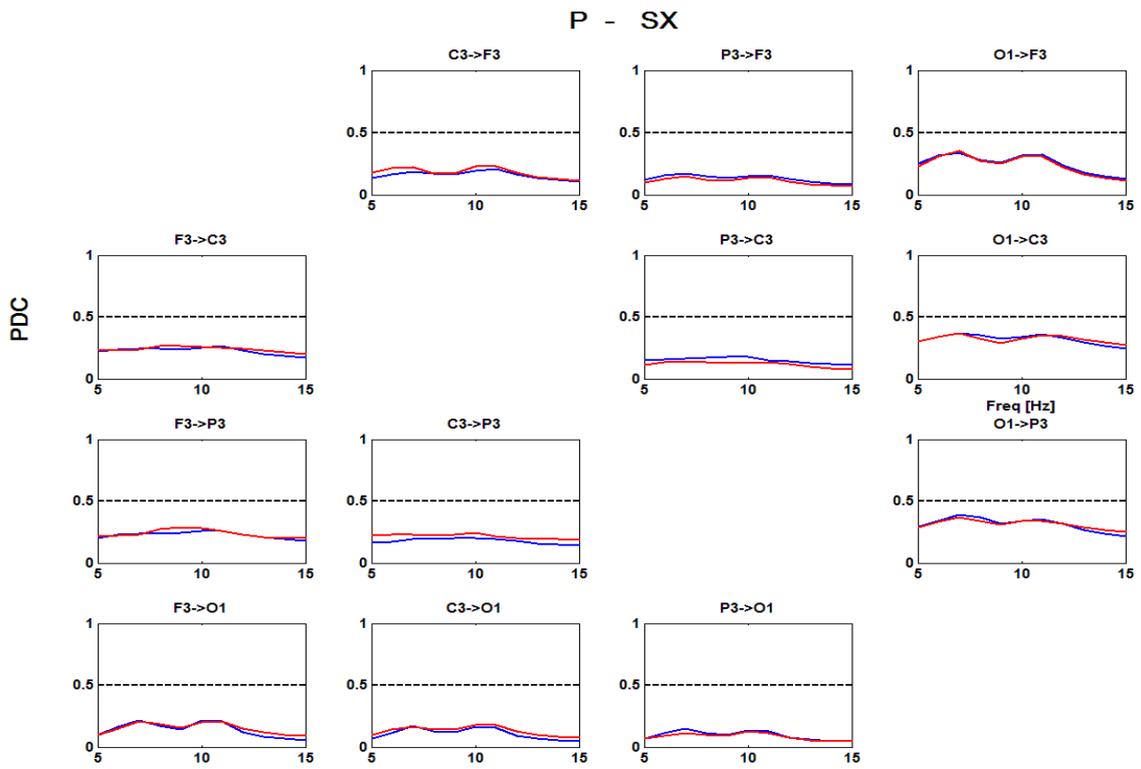


Figura 54,55 PDC Pazienti (SX e DX)

#### 4.6.11 PDC in banda 6-13 Hz - Tabelle

Le tabelle seguenti sono del tutto simili a quelle riportate per la DTF, ma ovviamente descrivono l'andamento della PDC.

<b>PDC – SX</b>																				
Potenza interconnessioni F3																				
Volontari	F3 → C3							F3 → P3							F3 → O1					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	2,07	0,64	1,25	0,73	0	1	1,72	0,67	1,11	0,55	0,01	1	1,45	0,53	0,6	0,29	0	1		
2	1,79	0,76	1,89	0,54	0,74	0	1,75	0,71	1,85	0,59	0,88	0	1,28	0,54	2,02	0,56	0	1		
3	1,71	0,7	1,87	0,86	0,74	0	1,9	0,6	1,68	0,78	0,35	0	1,97	0,7	1,62	0,53	0,08	0		
4	2,09	0,79	2,69	0,54	0,02	1	2,27	0,85	2,72	0,58	0,05	1	2,02	0,53	2,27	0,5	0,07	0		
5	1,54	0,65	1,9	0,61	0,12	0	1,35	0,57	1,7	0,56	0,04	1	1,07	0,47	1,3	0,62	0,19	0		
6	2,37	0,79	2,39	0,77	0,88	0	2,41	0,89	2,29	0,83	0,43	0	1,53	0,87	1,47	0,53	0,71	0		
7	1,58	0,78	1,68	0,89	1	0	1,69	0,95	1,74	0,88	0,97	0	1,02	0,39	1,22	0,66	0,25	0		
8	2,21	0,83	1,86	0,65	0,11	0	2,31	1,04	1,77	0,62	0,05	1	1,69	0,63	1,07	0,55	0,01	1		
9	1,59	0,75	1,39	0,6	0,5	0	1,61	0,83	1,44	0,77	0,5	0	1,08	0,5	1,05	0,47	0,53	0		
10	2,28	0,95	0,61	0,29	0	1	2	0,58	0,63	0,35	0	1	1,87	0,64	0,55	0,32	0	1		
media	1,88	0,74	1,88	0,69	0,46	0,22	1,89	0,79	1,81	0,68	0,36	0,44	1,46	0,57	1,4	0,52	0,2	0,33		
SD	0,31	0,07	0,45	0,13	0,4	0,44	0,36	0,16	0,46	0,13	0,37	0,53	0,38	0,14	0,51	0,1	0,25	0,5		
paired test					0,8	0					0,5	0					0,82	0		
Potenza interconnessioni F3																				
Pazienti	F3 → C3							F3 → P3							F3 → O1					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,24	0,54	1,94	0,51	0	1	1,4	0,49	2,04	0,76	0,01	1	1	0,4	1,99	0,83	0	1		
2	1,74	0,51	1,56	0,75	0,43	0	1,58	0,43	1,62	0,78	0,82	0	0,92	0,39	0,96	0,43	0,91	0		
3	1,95	0,68	3,02	0,82	0	1	1,77	0,65	2,94	0,84	0	1	1,31	0,59	2,36	0,8	0	1		
4	2,02	0,81	0,69	0,37	0	1	2,06	0,68	0,98	0,52	0	1	2,16	0,62	1,2	0,55	0	1		
5	0,71	0,44	1,3	0,64	0	1	0,61	0,45	1,33	0,52	0	1	0,3	0,32	0,58	0,29	0	1		
6	1,5	0,75	2,18	0,83	0,03	1	1,56	0,82	2,23	0,74	0,01	1	1,04	0,42	1,67	0,73	0,02	1		
7	1,78	0,71	1,81	0,7	0,77	0	1,74	0,73	1,56	0,5	0,39	0	1,2	0,55	1,25	0,55	0,85	0		
8	1,71	0,72	1,56	0,57	0,88	0	1,48	0,78	1,51	0,57	0,48	0	1,07	0,51	0,62	0,34	0,02	1		
9	1,55	0,63	2,25	0,98	0,01	1	1,55	0,62	2,26	1,02	0,03	1	0,94	0,46	0,87	0,51	0,68	0		
10	2,91	0,82	1,27	0,88	0	1	3,12	0,85	1,33	0,65	0	1	2,26	0,76	0,93	0,55	0	1		
media	1,58	0,64	1,81	0,69	0,24	0,67	1,53	0,63	1,83	0,69	0,19	0,67	1,1	0,47	1,28	0,56	0,28	0,67		
SD	0,4	0,12	0,66	0,19	0,36	0,5	0,4	0,14	0,59	0,18	0,3	0,5	0,49	0,1	0,62	0,19	0,41	0,5		
paired test					0,36	0					0,2	0					0,43	0		

Tabella 16 PDC per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo F3

<b>PDC – SX</b>																				
Potenza interconnessioni C3																				
Volontari	C3 → F3							C3 → P3							C3 → O1					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,44	0,48	0,73	0,55	0	1	1,2	0,59	0,66	0,42	0,01	1	0,96	0,53	0,45	0,23	0	1		
2	1,11	0,52	1,52	0,28	0,02	1	1,34	0,45	1,59	0,24	0,03	1	0,96	0,41	1,52	0,25	0	1		
3	1,16	0,34	1,27	0,46	0,41	0	1,37	0,51	1,21	0,48	0,6	0	1,35	0,35	1,19	0,48	0,16	0		
4	1,27	0,56	1,52	0,4	0,04	1	1,73	0,66	1,72	0,46	0,97	0	1,28	0,5	1,51	0,3	0,05	0		
5	1,42	0,37	1,29	0,37	0,41	0	1,32	0,52	1,18	0,49	0,35	0	0,87	0,35	1,04	0,51	0,25	0		
6	1,23	0,53	1,33	0,49	0,58	0	1,44	0,52	1,42	0,62	0,82	0	1,02	0,36	1,13	0,25	0,33	0		
7	1,05	0,55	1,19	0,6	0,37	0	1,14	0,48	1,26	0,6	0,58	0	0,87	0,42	1,07	0,46	0,13	0		
8	0,91	0,32	1,23	0,45	0,01	1	1	0,45	1,34	0,62	0,06	0	0,95	0,43	0,69	0,26	0,02	1		
9	1,4	0,67	1,05	0,56	0,09	0	1,57	0,64	1,15	0,52	0,06	0	1,02	0,49	0,86	0,47	0,3	0		
10	1,37	0,67	1,32	0,4	0,77	0	1,59	0,54	1,3	0,22	0,05	0	1,53	0,44	1,19	0,23	0	1		
media	1,22	0,48	1,24	0,46	0,21	0,44	1,35	0,54	1,28	0,49	0,39	0,22	1,03	0,43	1,05	0,36	0,14	0,33		
SD	0,18	0,12	0,24	0,1	0,23	0,53	0,22	0,08	0,3	0,12	0,37	0,44	0,17	0,07	0,35	0,12	0,13	0,5		
paired test					0,73	0					0,5	0						0,82	0	
Potenza interconnessioni C3																				
Pazienti	C3 → F3							C3 → P3							C3 → O1					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,25	0,67	2,34	0,73	0	1	1,29	0,6	2,61	0,85	0	1	0,93	0,33	1,9	0,74	0	1		
2	1,6	0,71	1,43	0,62	0,25	0	1,98	0,8	1,24	0,54	0	1	0,9	0,4	0,83	0,45	0,55	0		
3	1,62	0,41	1,43	0,34	0,16	0	1,38	0,51	1,46	0,42	0,53	0	1,22	0,31	1,23	0,34	0,94	0		
4	1,8	0,28	3	0,95	0	1	1,78	0,27	3,29	1	0	1	1,64	0,28	2,54	0,52	0	1		
5	0,82	0,54	0,93	0,37	0,31	0	0,79	0,46	1,04	0,46	0,07	0	0,38	0,26	0,48	0,27	0,2	0		
6	0,96	0,5	1,34	0,67	0,03	1	1,15	0,42	1,65	0,73	0,01	1	1,06	0,41	1,29	0,62	0,25	0		
7	1,24	0,59	1,2	0,41	0,97	0	1,23	0,49	1,25	0,62	0,58	0	0,98	0,55	0,85	0,34	0,31	0		
8	0,94	0,5	0,92	0,36	0,85	0	1,15	0,45	1,09	0,53	0,53	0	0,73	0,35	0,54	0,26	0,06	0		
9	1,26	0,37	0,7	0,4	0	1	1,26	0,47	0,85	0,43	0,02	1	0,74	0,38	0,46	0,26	0	1		
10	0,76	0,59	0,88	0,43	0,33	0	1,28	0,65	1,3	0,67	0,88	0	0,77	0,29	0,56	0,33	0,1	0		
media	1,28	0,51	1,48	0,54	0,29	0,44	1,33	0,5	1,61	0,62	0,19	0,56	0,95	0,36	1,12	0,42	0,26	0,33		
SD	0,34	0,14	0,74	0,21	0,37	0,53	0,35	0,14	0,81	0,2	0,27	0,53	0,35	0,09	0,71	0,17	0,31	0,5		
paired test					0,73	0					0,36	0						0,65	0	

Tabella 17 PDC per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo C3

<b>PDC – SX</b>																			
potenza interconnessioni P3																			
Volontari	P3 → F3						P3 → C3						P3 → O1						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,08	0,4	0,88	0,57	0,09	0	1,05	0,4	1,06	0,89	0,46	0	0,65	0,28	0,69	0,38	0,91	0	
2	0,88	0,53	1,54	0,14	0	1	1,13	0,62	1,55	0,19	0,03	1	0,76	0,47	1,47	0,29	0	1	
3	1,17	0,51	0,88	0,37	0,09	0	1,32	0,53	0,93	0,47	0,06	0	1,22	0,49	0,78	0,27	0	1	
4	0,96	0,39	1,17	0,29	0,08	0	1,14	0,49	1,21	0,44	0,6	0	0,81	0,26	0,93	0,22	0,13	0	
5	1,43	0,47	1,24	0,49	0,18	0	1,69	0,59	1,51	0,7	0,41	0	0,85	0,32	1,37	0,78	0,02	1	
6	0,95	0,37	1,04	0,31	0,43	0	1,09	0,54	1,09	0,4	0,88	0	0,92	0,39	0,9	0,22	0,68	0	
7	0,82	0,28	0,93	0,45	0,43	0	0,93	0,43	1,21	0,6	0,1	0	0,61	0,3	0,91	0,32	0,01	1	
8	0,71	0,34	1,15	0,42	0	1	0,95	0,38	0,99	0,47	0,74	0	0,76	0,41	0,49	0,25	0,02	1	
9	0,93	0,39	0,87	0,49	0,09	0	0,96	0,46	1,22	0,64	0,1	0	0,83	0,31	0,85	0,33	0,74	0	
10	0,95	0,4	2,03	0,31	0	1	1,22	0,48	2,18	0,19	0	1	1,04	0,44	2,14	0,28	0	1	
media	0,99	0,41	1,08	0,39	0,15	0,22	1,14	0,49	1,2	0,53	0,38	0,11	0,82	0,36	0,93	0,34	0,28	0,56	
SD	0,21	0,08	0,22	0,13	0,17	0,44	0,24	0,08	0,21	0,2	0,32	0,33	0,18	0,08	0,31	0,17	0,38	0,53	
paired test					0,57	0					0,38	0					0,3	0	
potenza interconnessioni P3																			
Pazienti	P3 → F3						P3 → C3						P3 → O1						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	0,81	0,42	0,95	0,32	0,2	0	0,87	0,48	0,87	0,37	0,85	0	0,58	0,36	0,83	0,3	0,02	1	
2	1,01	0,51	0,85	0,39	0,33	0	0,94	0,61	0,81	0,37	0,46	0	0,63	0,52	0,58	0,31	0,85	0	
3	1,24	0,34	1,16	0,34	0,63	0	1,27	0,47	1,08	0,37	0,22	0	1,04	0,33	1,2	0,34	0,09	0	
4	1,45	0,31	1,21	0,5	0,03	1	1,53	0,38	1,27	0,53	0,04	1	1,22	0,3	1,28	0,59	0,88	0	
5	1,08	0,65	0,96	0,7	0,41	0	1,28	0,78	1,13	0,87	0,6	0	0,46	0,25	0,34	0,28	0,3	0	
6	1,34	0,42	0,7	0,28	0	1	1,69	0,46	0,85	0,3	0	1	1,69	0,35	0,81	0,33	0	1	
7	0,86	0,44	0,83	0,32	0,88	0	0,84	0,3	0,88	0,35	0,63	0	0,59	0,3	0,66	0,34	0,35	0	
8	1,14	0,48	0,8	0,33	0,02	1	1,28	0,54	0,85	0,34	0,01	1	0,81	0,41	0,54	0,29	0,05	1	
9	1,06	0,32	0,76	0,45	0,06	0	1,12	0,48	0,84	0,45	0,14	0	0,58	0,29	0,49	0,22	0,33	0	
10	0,37	0,28	0,55	0,37	0,14	0	0,62	0,34	0,65	0,49	0,79	0	0,43	0,22	0,38	0,23	0,39	0	
media	1,11	0,43	0,91	0,4	0,28	0,33	1,2	0,5	0,95	0,44	0,33	0,33	0,84	0,35	0,75	0,33	0,32	0,33	
SD	0,21	0,11	0,17	0,13	0,31	0,5	0,29	0,14	0,16	0,18	0,32	0,5	0,4	0,08	0,32	0,1	0,34	0,5	
paired test					0,03	1					0,02	1					0,65	0	

Tabella 18 PDC per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo P3

<b>PDC – SX</b>																				
potenza interconnessioni O1																				
Volontari	O1 → F3							O1 → C3							O1 → P3					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	1,81	0,75	3,24	1,32	0	1	2,28	0,93	3,82	1,19	0	1	2,7	0,93	3,94	1,09	0	1		
2	2,01	0,95	1,87	0,54	0,53	0	2,48	0,89	1,91	0,58	0,01	1	2,58	0,97	1,87	0,61	0,01	1		
3	1,31	0,75	1,73	0,97	0,09	0	1,87	0,82	2,67	1,21	0,03	1	1,54	0,67	2,85	1,29	0	1		
4	1,65	0,78	1	0,45	0,01	1	1,63	0,87	1,21	0,69	0,13	0	1,45	0,67	1,28	0,59	0,5	0		
5	1,83	0,82	1,53	0,7	0,2	0	2,5	1,16	1,87	0,84	0,12	0	2,18	1,05	1,66	0,74	0,12	0		
6	1,69	0,86	1,65	0,75	0,91	0	1,64	0,95	1,9	0,93	0,3	0	1,57	0,93	1,7	0,81	0,63	0		
7	2,26	0,77	1,93	1,18	0,26	0	2,69	1,11	2,02	1,1	0,14	0	2,82	1,22	2,05	1,03	0,02	1		
8	1,62	0,81	1,97	1,1	0,18	0	2,14	0,87	2,67	1,1	0,12	0	2,32	1,16	2,58	1,1	0,5	0		
9	2,09	1,06	2,09	1,33	1	0	2,22	0,9	2,49	1,29	0,55	0	2,53	0,89	2,46	1,16	0,82	0		
10	1,29	0,78	2,73	0,59	0	1	1,53	0,78	2,88	0,45	0	1	1,54	0,81	2,83	0,41	0	1		
media	1,81	0,84	1,89	0,93	0,35	0,22	2,16	0,94	2,28	0,99	0,16	0,33	2,19	0,94	2,27	0,94	0,29	0,44		
SD	0,29	0,1	0,6	0,33	0,38	0,44	0,38	0,11	0,74	0,25	0,17	0,5	0,54	0,19	0,8	0,25	0,32	0,53		
paired test					1	0					0,91	0					1	0		
potenza interconnessioni O1																				
Pazienti	O1 → F3							O1 → C3							O1 → P3					
	B		C		P-test			B		C		P-test			B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0		
1	2,23	1,11	0,95	0,43	0	1	2,51	0,99	0,9	0,5	0	1	2,51	1,08	1,12	0,64	0	1		
2	1,71	0,95	2,26	1,1	0,09	0	1,84	1,05	3,1	1,07	0,01	1	1,86	1,15	3,01	1,05	0,01	1		
3	1,38	0,53	1,32	0,73	0,55	0	1,91	0,83	1,38	0,76	0,03	1	2,07	1	1,47	0,75	0,04	1		
4	1,29	0,31	0,75	0,54	0	1	1,51	0,63	0,65	0,57	0	1	1,65	0,54	0,79	0,67	0	1		
5	3,68	1,45	3	1,09	0,1	0	3,9	1,42	3,46	1,2	0,35	0	3,81	1,39	2,74	1,26	0,06	0		
6	1,71	0,84	1,17	0,58	0,04	1	2,45	0,76	1,44	0,64	0	1	2,37	0,7	1,7	0,81	0,02	1		
7	2,69	0,95	2,52	0,96	0,48	0	2,77	1,12	2,75	1,23	0,77	0	3,01	1,41	3,12	1,22	0,77	0		
8	2,24	1,09	3,21	1	0,01	1	2,35	1,08	3,4	1,05	0,01	1	2,46	1,05	3,14	1,15	0,06	0		
9	2,44	1,03	2,19	0,84	0,43	0	2,95	1,13	2,92	1,29	0,97	0	2,73	1,24	2,8	1,24	0,94	0		
10	1,24	0,66	2,83	1,31	0	1	1,78	0,8	3,33	1,36	0	1	1,67	0,74	3,45	1,19	0	1		
media	2,15	0,92	1,93	0,81	0,19	0,44	2,47	1	2,22	0,92	0,24	0,67	2,5	1,06	2,21	0,98	0,21	0,56		
SD	0,75	0,33	0,91	0,25	0,23	0,53	0,71	0,23	1,12	0,31	0,38	0,5	0,65	0,29	0,93	0,26	0,37	0,53		
paired test					0,34	0					0,43	0					0,5	0		

Tabella 19 PDC per i gruppi HV SX e P SX connessioni nodo O1

<b>PDC – DX</b>																			
Potenza interconnessioni F4																			
Volontari	F4 → C4						F4 → P4						F4 → O2						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,69	1,01	1,01	0,53	0,01	1	1,66	0,75	0,87	0,46	0	1	1,08	0,53	0,58	0,37	0	1	
2	1,46	0,66	1,98	0,57	0,01	1	1,34	0,72	2,03	0,5	0	1	1,11	0,66	1,97	0,7	0	1	
3	2,31	0,67	1,28	0,53	0	1	2,24	0,79	1,28	0,6	0	1	2,01	0,62	0,94	0,47	0	1	
4	2,1	0,98	2,43	0,83	0,28	0	2,14	0,84	2,11	0,61	0,68	0	1,68	0,77	2,11	0,59	0,02	1	
5	1,29	0,46	1,56	0,7	0,12	0	1,31	0,46	1,53	0,77	0,25	0	0,93	0,29	1,23	0,59	0,09	0	
6	2,17	0,85	2,1	1,06	0,43	0	2,15	0,72	2,29	1,03	0,77	0	1,69	0,5	1,64	0,63	0,94	0	
7	1,89	0,78	1,95	0,57	0,97	0	2,02	0,8	1,82	0,56	0,33	0	1,62	0,51	1,47	0,51	0,13	0	
8	1,38	0,76	1,12	0,7	0,58	0	1,27	0,75	1,29	0,67	0,91	0	1,1	0,51	0,98	0,51	0,68	0	
9	1,54	0,72	1,83	0,93	0,53	0	1,46	0,72	1,45	0,5	0,68	0	1,41	0,6	1,18	0,5	0,2	0	
10	1,4	0,62	0,72	0,25	0	1	1,52	0,76	0,73	0,25	0	1	1,29	0,82	0,76	0,3	0,03	1	
media	1,76	0,77	1,7	0,71	0,33	0,33	1,73	0,73	1,63	0,63	0,4	0,33	1,4	0,55	1,34	0,54	0,23	0,44	
SD	0,37	0,17	0,48	0,19	0,33	0,5	0,4	0,11	0,46	0,18	0,36	0,5	0,37	0,13	0,5	0,1	0,34	0,53	
paired test						1						0,73	0					0,73	0
Potenza interconnessioni F4																			
Pazienti	F4 → C4						F4 → P4						F4 → O2						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,62	0,93	2,56	0,91	0,01	1	1,22	0,77	2,35	1,04	0	1	0,67	0,4	1,89	0,74	0	1	
2	1,09	0,68	1,6	0,78	0,03	1	0,84	0,51	1,38	0,69	0,01	1	0,45	0,28	1,5	0,71	0	1	
3	1,71	0,55	2,65	0,77	0	1	1,51	0,74	2,62	0,74	0	1	0,82	0,38	2,27	0,76	0	1	
4	2,25	0,6	2,13	0,76	0,6	0	2,01	0,42	1,9	0,76	0,46	0	2,09	0,52	1,62	0,6	0,03	1	
5	1,03	0,53	1,76	0,63	0	1	1,15	0,45	1,63	0,7	0,03	1	0,47	0,25	0,98	0,36	0	1	
6	1,06	0,53	1,63	0,89	0,01	1	0,91	0,43	1,77	0,81	0	1	0,78	0,39	1,44	0,68	0,01	1	
7	2,08	0,96	1,28	0,78	0,02	1	2,05	0,89	1,24	0,82	0,01	1	1,57	0,8	1,16	0,55	0,12	0	
8	1,19	0,47	1,5	0,79	0,37	0	1,1	0,58	1,32	0,47	0,2	0	0,52	0,3	0,81	0,5	0,04	1	
9	1,78	0,85	1,94	0,86	0,41	0	1,76	0,61	1,83	0,54	0,63	0	1,18	0,54	1,29	0,56	0,58	0	
10	1,35	0,69	1,53	0,58	0,5	0	1,42	0,52	1,56	0,6	0,46	0	1,33	0,51	1,2	0,48	0,41	0	
media	1,53	0,68	1,89	0,8	0,16	0,67	1,39	0,6	1,78	0,73	0,15	0,67	0,95	0,43	1,44	0,61	0,09	0,78	
SD	0,46	0,19	0,47	0,08	0,23	0,5	0,46	0,17	0,47	0,17	0,24	0,5	0,56	0,17	0,45	0,13	0,19	0,44	
paired test						0,09	0					0,1	0					0,07	0

Tabella 20 PDC per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo F4

<b>PDC – DX</b>																			
Potenza interconnessioni C4																			
Volontari	C4 → F4						C4 → P4						C4 → O2						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,12	0,59	0,94	0,41	0,37	0	1,11	0,58	0,84	0,51	0,19	0	0,95	0,46	0,65	0,49	0,03	1	
2	1,35	0,73	1,56	0,4	0,13	0	1,7	1,03	1,62	0,37	0,77	0	1,27	0,66	1,55	0,32	0,09	0	
3	1,46	0,51	0,91	0,29	0	1	1,52	0,53	0,9	0,38	0	1	1,34	0,42	0,63	0,32	0	1	
4	0,97	0,41	1,24	0,43	0,04	1	1,39	0,48	1,31	0,44	1	0	1,23	0,36	1,23	0,3	0,68	0	
5	1,41	0,45	1,36	0,45	0,79	0	1,52	0,51	1,44	0,61	0,77	0	0,92	0,38	1,06	0,35	0,26	0	
6	1,37	0,55	1,29	0,44	0,71	0	1,56	0,65	1,4	0,52	0,35	0	1,27	0,53	1,17	0,33	0,31	0	
7	1,22	0,55	1,22	0,57	0,74	0	1,37	0,59	1,44	0,6	0,88	0	1,24	0,39	1,2	0,37	0,68	0	
8	1,88	0,74	2,04	0,69	0,46	0	1,45	0,65	1,44	0,61	0,97	0	1,51	0,73	1,03	0,51	0,01	1	
9	1,02	0,53	1,18	0,62	0,28	0	1,16	0,64	1,11	0,52	0,77	0	0,91	0,36	0,83	0,42	0,58	0	
10	2,54	0,58	1,4	0,33	0	1	2,04	0,66	1,47	0,3	0,01	1	2,04	0,73	1,47	0,25	0,01	1	
media	1,31	0,56	1,3	0,48	0,39	0,22	1,42	0,63	1,28	0,51	0,63	0,11	1,18	0,48	1,04	0,38	0,29	0,33	
SD	0,28	0,11	0,34	0,12	0,31	0,44	0,19	0,16	0,27	0,09	0,36	0,33	0,21	0,14	0,3	0,08	0,29	0,5	
paired test					0,84	0					0,02	1					0,25	0	
Potenza interconnessioni C4																			
Pazienti	C4 → F4						C4 → P4						C4 → O2						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	1,05	0,48	1,33	0,37	0,06	0	0,92	0,5	1,52	0,45	0	1	0,5	0,23	1,26	0,45	0	1	
2	0,98	0,61	1,4	0,65	0,05	1	0,98	0,69	1,35	0,64	0,09	0	0,44	0,32	1,45	0,68	0	1	
3	1,39	0,49	1,56	0,44	0,3	0	1	0,59	1,75	0,56	0	1	0,61	0,39	1,46	0,44	0	1	
4	1,61	0,32	1,27	0,48	0,03	1	1,75	0,31	1,32	0,51	0,01	1	1,66	0,34	1,41	0,34	0,05	0	
5	1,04	0,32	1,15	0,44	0,31	0	1,2	0,56	1,23	0,55	0,79	0	0,5	0,24	0,7	0,27	0,02	1	
6	1,2	0,41	1,48	0,62	0,31	0	1,01	0,38	1,7	0,69	0	1	0,92	0,41	1,24	0,57	0,09	0	
7	1,23	0,49	1,02	0,48	0,17	0	1,32	0,43	1,07	0,51	0,07	0	1,01	0,49	0,87	0,34	0,33	0	
8	0,9	0,53	0,94	0,47	0,5	0	0,66	0,32	0,95	0,42	0,05	0	0,35	0,19	0,52	0,26	0,03	1	
9	1,28	0,35	1,25	0,38	0,71	0	1,39	0,41	1,37	0,43	0,91	0	1,05	0,29	1,16	0,28	0,23	0	
10	1,14	0,52	1,26	0,61	0,6	0	1,56	0,61	1,51	0,76	0,55	0	0,98	0,46	0,95	0,36	0,85	0	
media	1,19	0,44	1,27	0,48	0,27	0,22	1,14	0,47	1,36	0,53	0,21	0,44	0,78	0,32	1,12	0,4	0,08	0,56	
SD	0,22	0,1	0,2	0,1	0,23	0,44	0,32	0,13	0,27	0,09	0,36	0,53	0,42	0,1	0,34	0,15	0,12	0,53	
paired test					0,34	0					0,16	0					0,07	0	

Tabella 21 PDC per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo C4

<b>PDC – DX</b>																		
potenza interconnessioni P4																		
Volontari	P4 → F4						P4 → C4						P4 → O2					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	0,85	0,42	1,2	0,46	0,01	1	0,83	0,53	1,34	0,57	0,01	1	0,64	0,35	1,06	0,4	0	1
2	0,54	0,3	1,6	0,28	0	1	0,56	0,34	1,6	0,31	0	1	0,54	0,33	1,55	0,32	0	1
3	1,34	0,51	0,82	0,41	0	1	1,47	0,48	1,05	0,63	0,02	1	1,34	0,5	0,52	0,24	0	1
4	0,78	0,39	1,44	0,45	0	1	0,89	0,44	1,47	0,51	0	1	0,76	0,42	1,36	0,38	0	1
5	1,44	0,67	0,92	0,46	0,03	1	1,55	0,66	1,14	0,53	0,07	0	0,97	0,45	0,86	0,38	0,46	0
6	1,02	0,34	1,44	0,48	0,02	1	1,07	0,48	1,41	0,75	0,07	0	0,89	0,39	1,07	0,33	0,1	0
7	1,01	0,53	1,08	0,57	0,91	0	1,06	0,5	1,25	0,68	0,18	0	0,79	0,33	0,9	0,32	0,22	0
8	1,63	0,8	1,77	0,9	0,55	0	1,46	1,05	1,72	0,93	0,43	0	1,35	0,82	1,5	0,74	0,63	0
9	0,75	0,41	1,13	0,67	0,11	0	0,91	0,45	1,21	0,47	0,08	0	0,76	0,32	0,82	0,43	0,68	0
10	1,15	0,58	2,04	0,23	0	1	1,19	0,72	2,1	0,19	0	1	1,42	0,67	2,01	0,3	0	1
media	1,04	0,49	1,27	0,52	0,18	0,67	1,09	0,55	1,35	0,6	0,1	0,44	0,89	0,43	1,07	0,39	0,23	0,44
SD	0,36	0,16	0,32	0,18	0,33	0,5	0,34	0,21	0,22	0,18	0,14	0,53	0,29	0,16	0,34	0,14	0,28	0,53
paired test					0,29	0					0,2	0					0,17	0
potenza interconnessioni P4																		
Pazienti	P4 → F4						P4 → C4						P4 → O2					
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test	
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0
1	0,87	0,38	1,02	0,49	0,39	0	0,98	0,49	1,12	0,52	0,26	0	0,57	0,38	1,02	0,34	0	1
2	1,06	0,83	1,73	0,82	0,03	1	1,13	0,78	2,16	0,77	0	1	0,57	0,39	1,79	0,8	0	1
3	0,93	0,34	1,24	0,38	0,01	1	0,93	0,52	1,3	0,44	0,01	1	0,4	0,21	1,3	0,39	0	1
4	1,31	0,19	1,18	0,53	0,26	0	1,38	0,22	1,31	0,66	0,6	0	1,18	0,26	1,07	0,37	0,26	0
5	0,73	0,3	0,92	0,51	0,25	0	0,76	0,34	1,16	0,58	0,04	1	0,31	0,16	0,7	0,51	0	1
6	2,02	0,63	1,06	0,53	0	1	1,84	0,59	1,06	0,6	0	1	1,29	0,65	0,68	0,44	0	1
7	0,8	0,41	0,83	0,56	0,77	0	0,97	0,49	0,89	0,58	0,37	0	0,68	0,31	0,75	0,32	0,55	0
8	0,71	0,28	0,72	0,45	0,91	0	0,8	0,36	0,75	0,39	0,71	0	0,31	0,22	0,42	0,26	0,14	0
9	1,08	0,33	1,32	0,46	0,04	1	1,21	0,44	1,41	0,51	0,2	0	0,97	0,38	1,42	0,53	0,02	1
10	0,96	0,5	1,29	0,71	0,12	0	1,06	0,54	1,42	0,66	0,07	0	0,7	0,36	0,86	0,31	0,05	0
media	1,06	0,41	1,11	0,53	0,3	0,44	1,11	0,47	1,24	0,56	0,24	0,44	0,7	0,33	1,02	0,44	0,11	0,67
SD	0,41	0,2	0,3	0,12	0,34	0,53	0,34	0,16	0,4	0,11	0,27	0,53	0,37	0,15	0,43	0,16	0,19	0,5
paired test					0,25	0					0,36	0					0,14	0

Tabella 22 PDC per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo P4

<b>PDC – DX</b>																			
potenza interconnessioni O2																			
Volontari	O2 → F4						O2 → C4						O2 → P4						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	2,63	0,94	3,32	1,22	0,01	1	3,17	1,27	3,6	1,05	0,31	0	2,94	1	3,86	0,91	0,01	1	
2	2,68	1,24	1,85	0,51	0,03	1	2,71	1,24	1,73	0,66	0,01	1	2,91	1,49	1,61	0,56	0	1	
3	1,03	0,7	3,21	0,82	0	1	1,16	0,65	3,64	0,99	0	1	1,14	0,7	3,3	1,11	0	1	
4	2,21	1,15	1,4	0,7	0,03	1	2,46	1,02	1,58	0,68	0	1	2,34	0,85	1,67	0,75	0,02	1	
5	2,16	0,95	2,63	0,81	0,14	0	2,63	1,05	2,42	1,11	0,55	0	2,33	0,94	2,42	1,14	0,6	0	
6	1,43	0,57	1,37	0,97	0,71	0	1,62	0,64	1,76	0,88	0,65	0	1,77	1,02	1,72	0,83	0,77	0	
7	1,52	0,79	1,74	0,84	0,28	0	1,84	1,1	1,95	0,95	0,33	0	1,82	0,95	1,87	0,98	0,55	0	
8	1,29	0,67	1,62	0,68	0,06	0	1,46	1,04	1,49	0,85	0,97	0	1,41	0,88	1,65	0,93	0,3	0	
9	2,41	1,22	1,48	1	0,02	1	3,05	0,99	2,07	1,02	0,01	1	2,67	1,15	1,94	0,86	0,07	0	
10	1,18	0,63	2,63	0,37	0	1	1,05	0,59	2,61	0,42	0	1	1,19	0,73	2,65	0,39	0	1	
media	1,93	0,91	2,07	0,84	0,14	0,56	2,23	1	2,25	0,91	0,31	0,44	2,15	1	2,23	0,9	0,26	0,44	
SD	0,62	0,25	0,78	0,21	0,23	0,53	0,73	0,22	0,82	0,16	0,35	0,53	0,65	0,22	0,82	0,18	0,31	0,53	
paired test					1	0					0,82	0					0,84	0	
potenza interconnessioni O2																			
Pazienti	O2 → F4						O2 → C4						O2 → P4						
	B		C		P-test		B		C		P-test		B		C		P-test		
	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	mean	SD	mean	SD	P-value	H0	
1	2,74	1,02	1,5	0,7	0	1	3,02	1,31	1,67	0,94	0	1	3,22	1,27	1,68	0,91	0	1	
2	3,4	1,32	0,99	0,68	0	1	3,48	1,16	1,06	0,76	0	1	3,32	1,12	0,84	0,45	0	1	
3	2,01	1,06	1,25	0,65	0,03	1	2,77	0,9	1,34	0,7	0	1	3,05	1,08	1,24	0,65	0	1	
4	1,68	0,49	1,48	0,64	0,37	0	1,62	0,39	1,86	0,88	0,46	0	1,7	0,44	1,69	0,82	0,97	0	
5	3,42	0,88	2,12	0,89	0	1	4,05	1,22	2,52	0,92	0	1	3,5	1,17	2,38	1,01	0,02	1	
6	1,99	0,91	1,46	0,91	0,1	0	2,97	1,14	1,9	1,16	0,01	1	2,57	0,89	1,66	0,88	0,01	1	
7	1,88	0,95	2,73	0,86	0,01	1	2,2	1,1	3,31	0,99	0	1	2,13	1,1	3,37	1,18	0,01	1	
8	3,24	1,21	3,45	1,33	0,58	0	4,09	1,05	3,55	1,4	0,31	0	4,04	1	3,5	1,13	0,16	0	
9	2,15	1,08	1,78	0,83	0,23	0	2,59	1,1	2,1	0,65	0,19	0	2,19	1,14	1,95	0,72	0,58	0	
10	2,34	1,07	1,97	1,15	0,41	0	2,32	1,05	2,47	1,3	0,85	0	2,25	1,06	2,09	1,14	0,65	0	
media	2,5	0,99	1,86	0,83	0,15	0,56	2,98	1,04	2,15	0,93	0,11	0,67	2,86	1,02	2,03	0,86	0,19	0,67	
SD	0,7	0,23	0,78	0,21	0,21	0,53	0,81	0,27	0,84	0,23	0,17	0,5	0,76	0,24	0,9	0,23	0,35	0,5	
paired test					0,1	0					0,05	0					0,05	0	

Tabella 23 PDC per i gruppi HV DX e P DX connessioni nodo O2

#### **4.6.12 PDC in banda 6-13 Hz – Istogrammi**

Con la solita premessa per quanto riguarda l'attendibilità del livello di soglia, nei 4 grafici che seguono si possono notare andamenti simili. Il livello dell'indice resta sempre sotto soglia, ma evidenzia una maggiore attività nella zona occipitale. Il gruppo P DX si differenzia un po' dagli altri le medie a carico sono più basse nelle interconnessioni uscenti il nodo occipitale e più alte altrove, ma osservando le deviazioni standard non sembrano differenze significative. Anche con questa tipologia di grafico la PDC non sembra dare risultati apprezzabili.

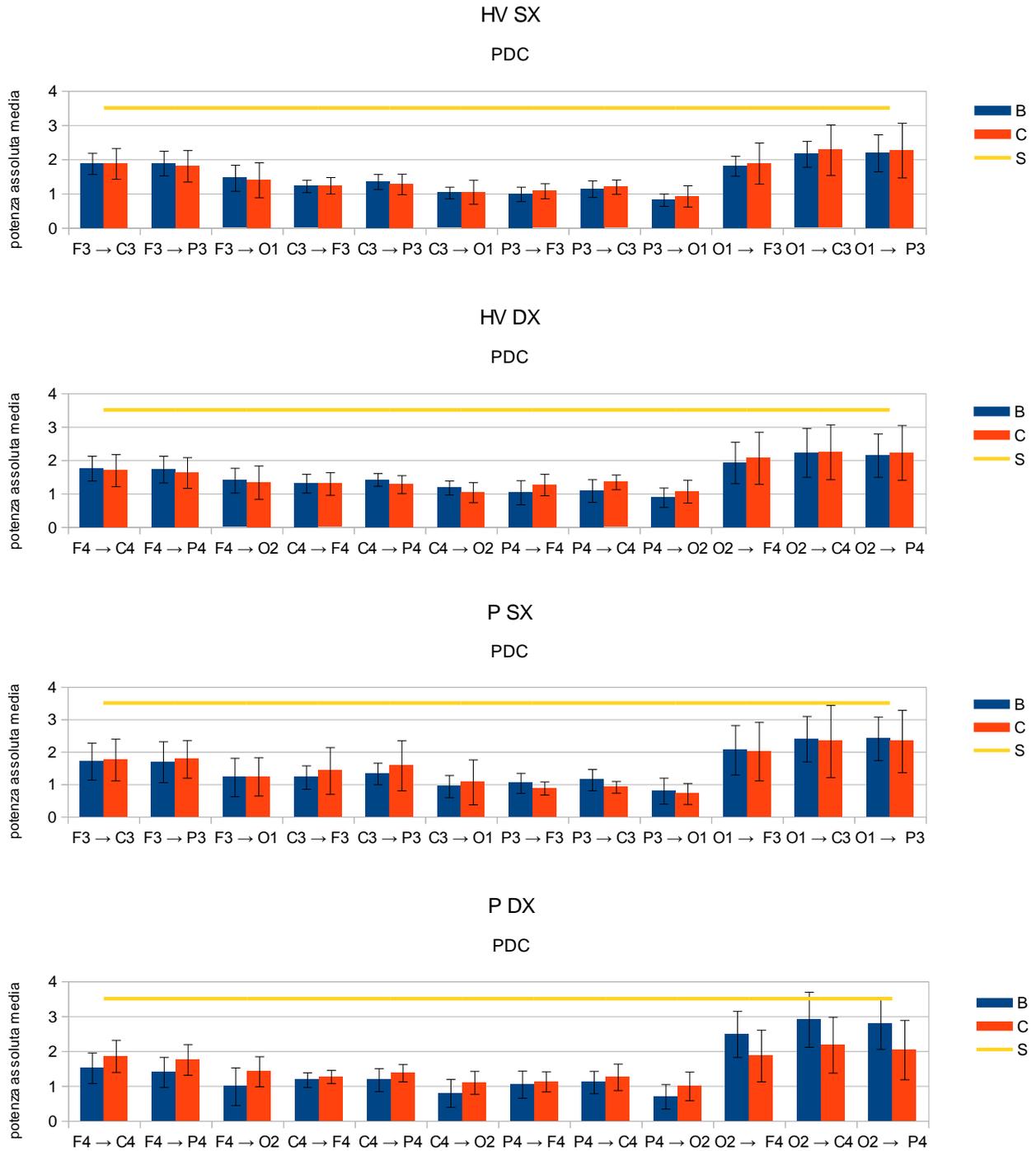


Figura 55,56,57,58 Istogrammi PDC in banda 6-13 Hz per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e PDX

#### 4.6.13 PDC in banda 6-13 Hz – Densità causali

Le densità causali riportate sottostante evidenziano una maggiore attività connettiva nei volontari rispetto ai pazienti. Nessun nodo è significativamente più attivo degli altri anche se le medie dei nodi occipitali sono leggermente più alte.

Considerando il problema del livello di soglia è difficile giudicare la significatività dei risultati.

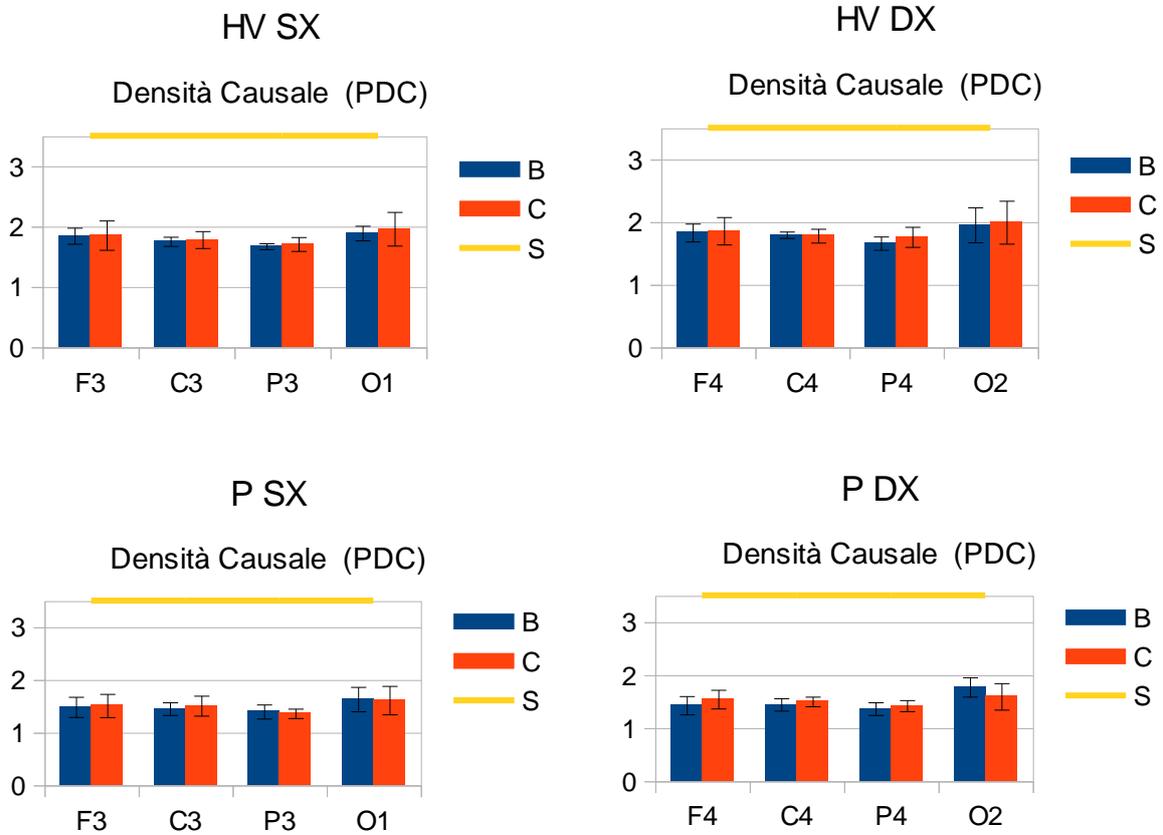


Figura 59,60,61,62 Densità Causali PDC per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e PDX

#### 4.6.14 PDC in banda 6-13 Hz – Flussi causali

Anche i flussi causali della PDC evidenziano la natura sorgente delle regioni frontali e occipitali e quella ricevente delle regioni centrali e parietali. Non emergono differenze significative tra i gruppi di dati.

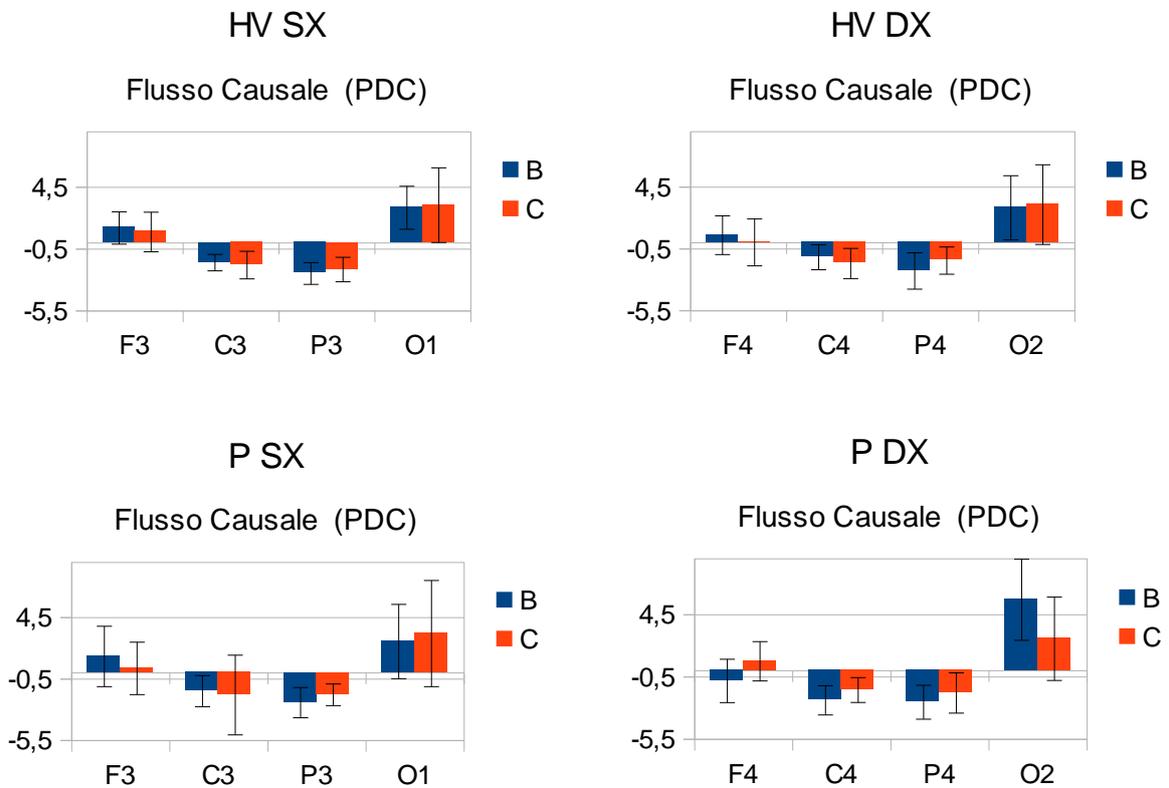


Figura 63,64,65,66 Flussi Causali PDC per i gruppi HV SX,HV DX,P SX e PDX

## Capitolo 5

### CONCLUSIONI

In questo studio si è effettuato un'analisi dei tracciati EEG di un gruppo di 10 volontari sani e di un gruppo di 10 pazienti affetti da cirrosi epatica prima e dopo l'assunzione di un farmaco (AAC) allo scopo di determinare e quantificare differenze nella connettività corticale.

Si vuole ora, in conclusione, discutere i risultati del precedente capitolo cercando di individuare quali indici di connettività rappresentino uno strumento più robusto per l'analisi della connettività e per la diagnosi patologica, e quale sia il miglior modo per visualizzare i risultati.

I risultati indicano che gruppi di soggetti composti da dieci persone non sono sufficientemente numerosi per garantire delle stime statisticamente significative, quindi serviranno altri dati per poter avere risultati più attendibili. Comunque le analisi compiute su questo campione portano a delle interessanti informazioni preliminari che vengono di seguito riassunte separatamente per i vari indici utilizzati.

In §5.1 si discuterà ogni indice singolarmente cercando di evidenziare i limiti e i punti di forza di ogni sua tipologia di visualizzazione

In §5.2 si confronteranno i risultati dei vari indici individuando le discrepanze e le corrispondenze nelle stime

In §5.3 verranno formulate delle considerazioni finali

#### 5.1 Analisi indici

##### Analisi univariata

L'utilità dell'analisi univariata è indubbiamente quello di fornire una prima idea generale delle caratteristiche dei tracciati EEG non certo quello di fornire informazioni sulla connettività. I dati analizzati in questa tesi presentavano componenti rumorose elevate (soprattutto il gruppo HV) che ha causato non pochi problemi. Inizialmente lo studio doveva essere condotto filtrando i dati nella banda 1,5-26,5 Hz [15,21,22] per poter estendere le analisi ai ritmi  $\delta$ ,  $\beta$ , ma la presenza di componenti rumorose elevate soprattutto in  $\delta$ , ma anche in  $\beta$ , hanno portato a limitare gli studi nella banda 6-13 Hz. Sempre per questi motivi il soggetto HV10 è stato escluso dalle stime, va detto però che la sua influenza sulla connettività risultava minimo e probabilmente non significativo.

##### Analisi multivariata

##### Granger

Il metodo di Granger è stato riconosciuto in molti studi come potente e affidabile ed ha confermato la sua forza anche in questo lavoro.

Questo indice riesce con facilità a determinare la presenza o meno di connessioni significative nella rete (come si nota nei grafici 4,5,6,7 del precedente capitolo). Risulta inoltre capace di evidenziare differenze significative tra i gruppi di dati anche se gli alti valori delle deviazioni standard tolgono peso ai risultati ottenuti.

Tra le tipologie di grafici esposti quelli delle connessioni significative (cap.4 fig. 4,5,6,7) e quelli delle causalità (cap.4 fig. 8,9,10,11) sembrano fornire risultati sostanzialmente equivalenti. Le densità e i flussi causali (cap.4 fig. 12,13,14,15 e cap.4 fig. 16,17,18,19) si sono rivelati efficaci riuscendo a raggiungere con facilità il loro obiettivo primario (2.2.2) e anche a determinare differenze tra i gruppi.

### **Cross-Spettri**

L'utilità degli spettri incrociati è nel determinare se ci sono componenti spettrali comuni tra i canali dando una prima idea generale sulle caratteristiche dei sistemi multivariati.

### **COH**

La coerenza è sicuramente un indice efficace per distinguere la presenza di connettività, il valore di soglia a 0,5 è riconosciuto dalla letteratura come attendibile, e i risultati lo confermano.

Le stime sono riuscite anche a determinare differenze tra i volontari e i pazienti, ma nulla per quanto riguarda l'effetto del carico.

Purtroppo la sua incapacità di dare una direzione alla connessione ne rappresenta il limite principale.

Tra le varie tipologie di grafici nessuna si distingue dalle altre anche se nella densità causale le differenze tra i gruppi appaiono più chiare ed evidenti.

### **PDC e DTF**

Tra tutti gli indici presi in esame quelli che sicuramente hanno prodotto i risultati peggiori sono la DTF e la PDC, contrariamente a quello che può sembrare in questa tesi si sono svolti molti test per la determinazione della soglia di significatività [3] che però non hanno dato risultati confortanti come con dati simulati; l'elevata rumorosità dei dati potrebbe esserne la causa. La determinazione del livello di soglia rappresenta un fattore cruciale nel giudicare l'efficacia di questi due indici. Nell'ipotesi che il livello di soglia possa essere più basso di quello usato allora potremmo rivedere l'efficacia di queste stime. Sotto questa ipotesi si effettueranno i confronti nel paragrafo successivo.

## 5.2 Confronto Indici Istogrammi del valore dell'indice

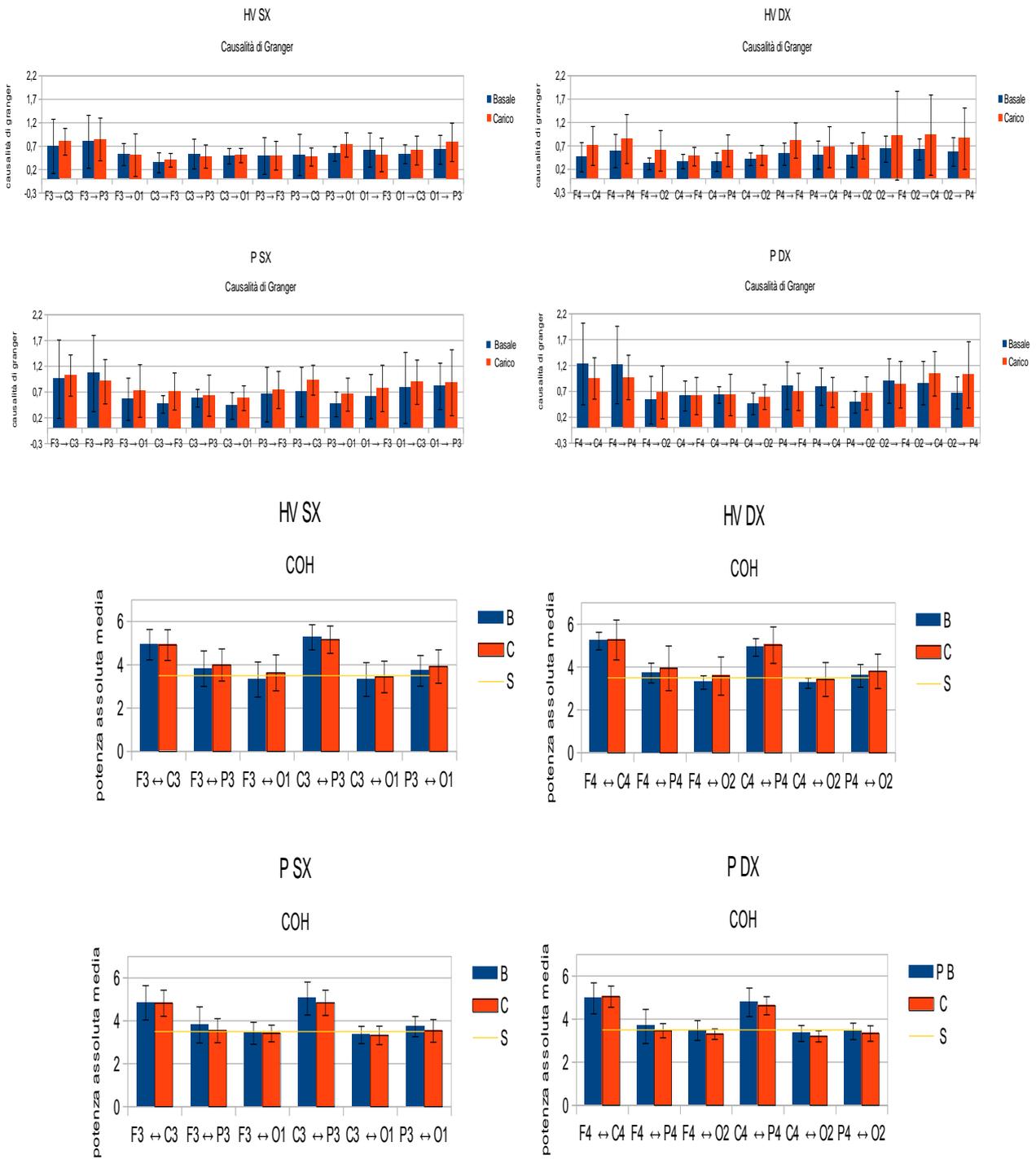


Figura 1 Istogrammi di Granger e COH (AUC) per i gruppi HV SX, HV DX, P SX e P DX

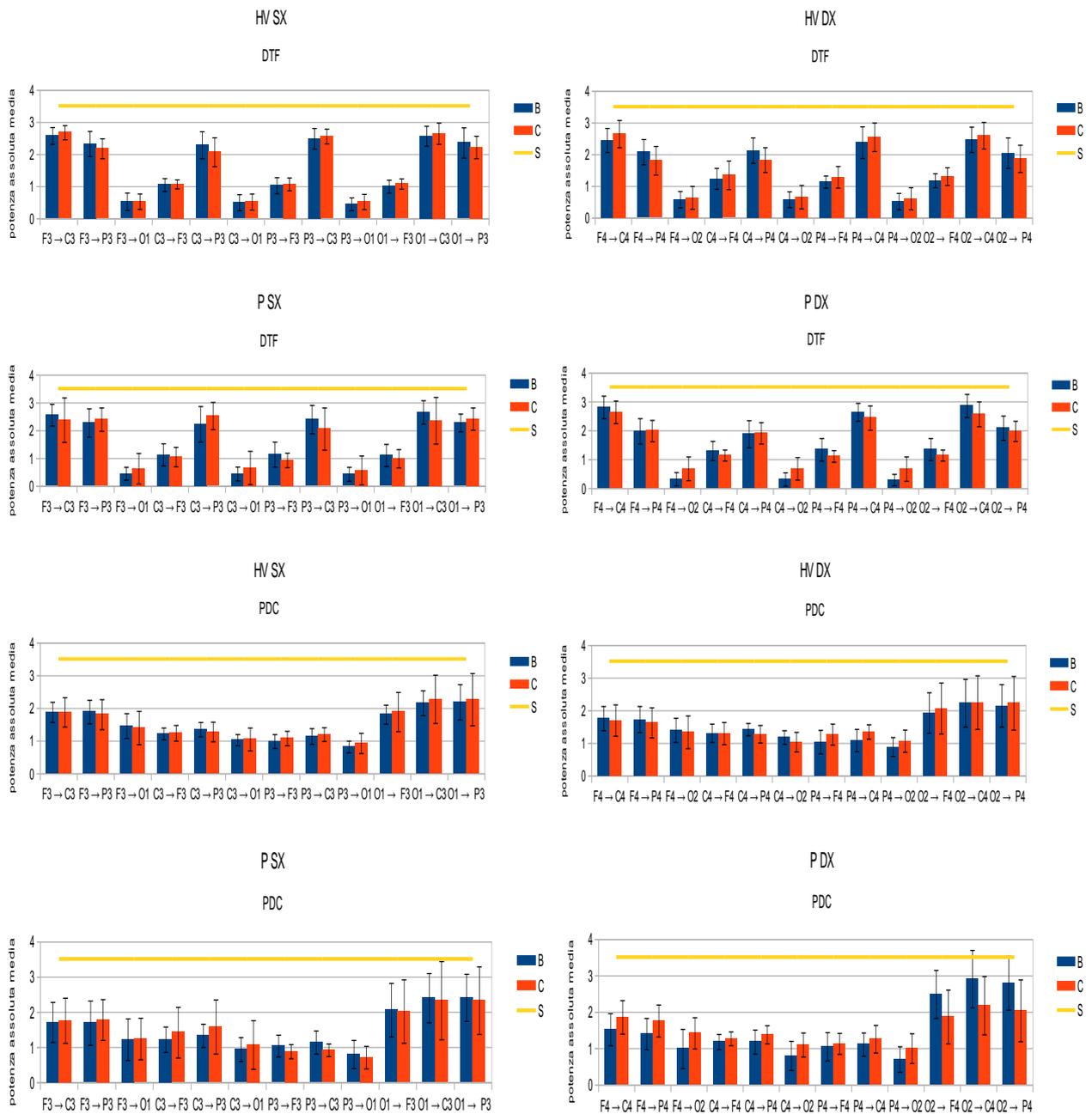


Figura 11 Istogrammi di DTF e PDC (Area sotto la curva) per i gruppi HV SX, HV DX, P SX e PDX

Confrontando le figure sopra esposte si può osservare come per tutti gli indici l'attività connettiva sembra mediamente maggiore in uscita dai nodi frontali e occipitali (ovviamente con delle differenze). Per la COH e la DTF esiste anche della connettività significativa tra i nodi C e P, considerando che questi due indici non distinguono le connessioni dirette e dirette e che gli altri due rilevano solo quelle dirette (2.3), questo potrebbe essere attribuibile alle connessioni indirette. Per tutto quello che riguarda il confronto tra i gruppi il solo Granger sembra riuscire a distinguere delle differenze (4.4.2).

## Densità causali

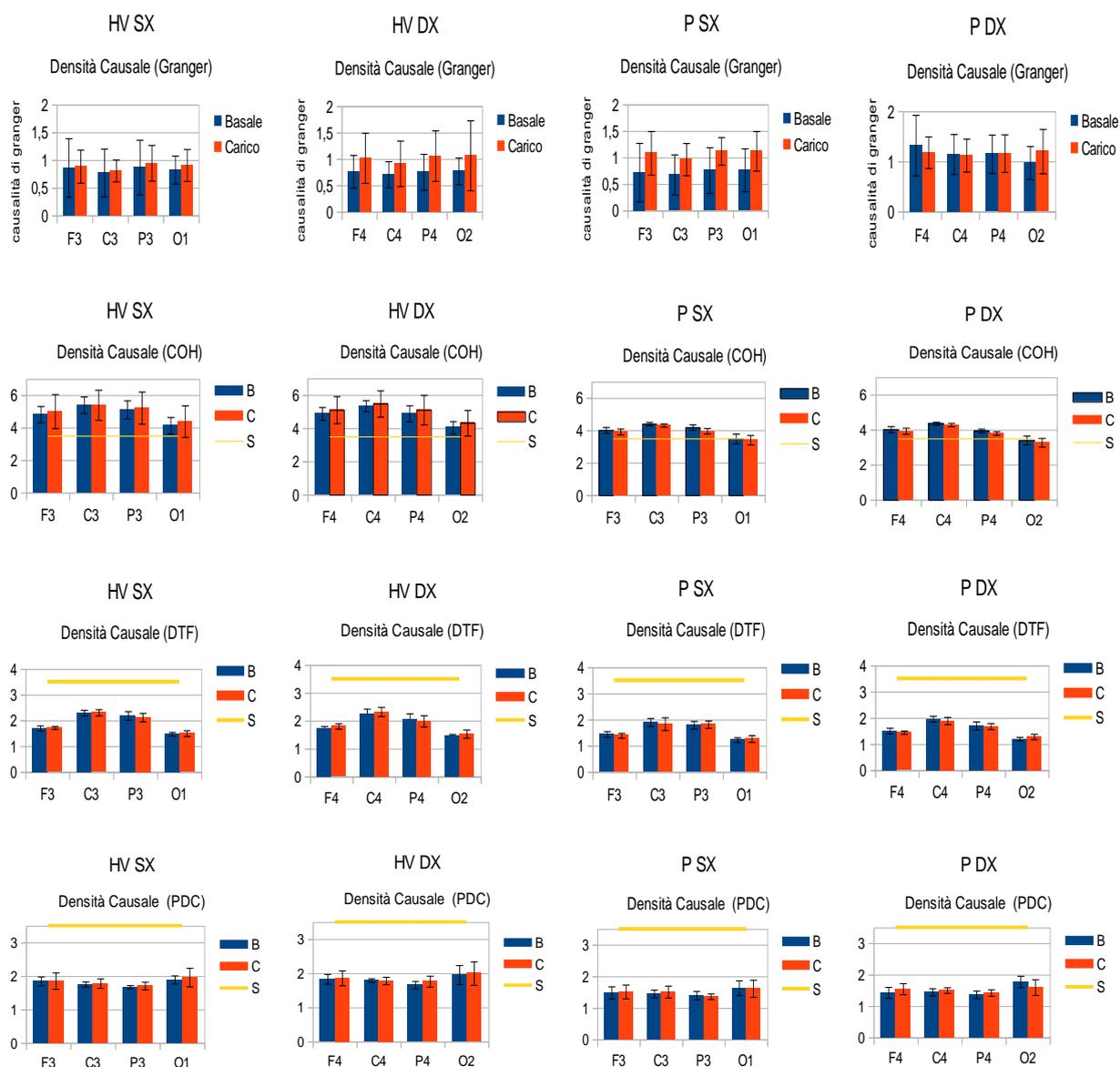


Figura 12 densità causali di tutti gli indici per tutti i gruppi di dati

Le densità causali, rispetto ai precedenti grafici, riescono a distinguere differenze tra pazienti e volontari con tutti gl'indici. Però va notato che per gl'indici in frequenza i valori nei nodi si abbassano nei pazienti rispetto ai volontari, mentre per Granger la situazione è diversa: come nei grafici precedenti ma in maniera più accentuata, Granger riesce a individuare differenze anche tra sinistra-destra e tra prima-dopo l'AAC (4.4.3). Osservando la DTF e confrontandola con la PDC si potrebbe attribuire la maggior attività dei nodi C e P alle connessioni indirette. In generale, comunque nessun nodo sembra prevalere nettamente sugli'altri (2.2.2).

## Flussi causali

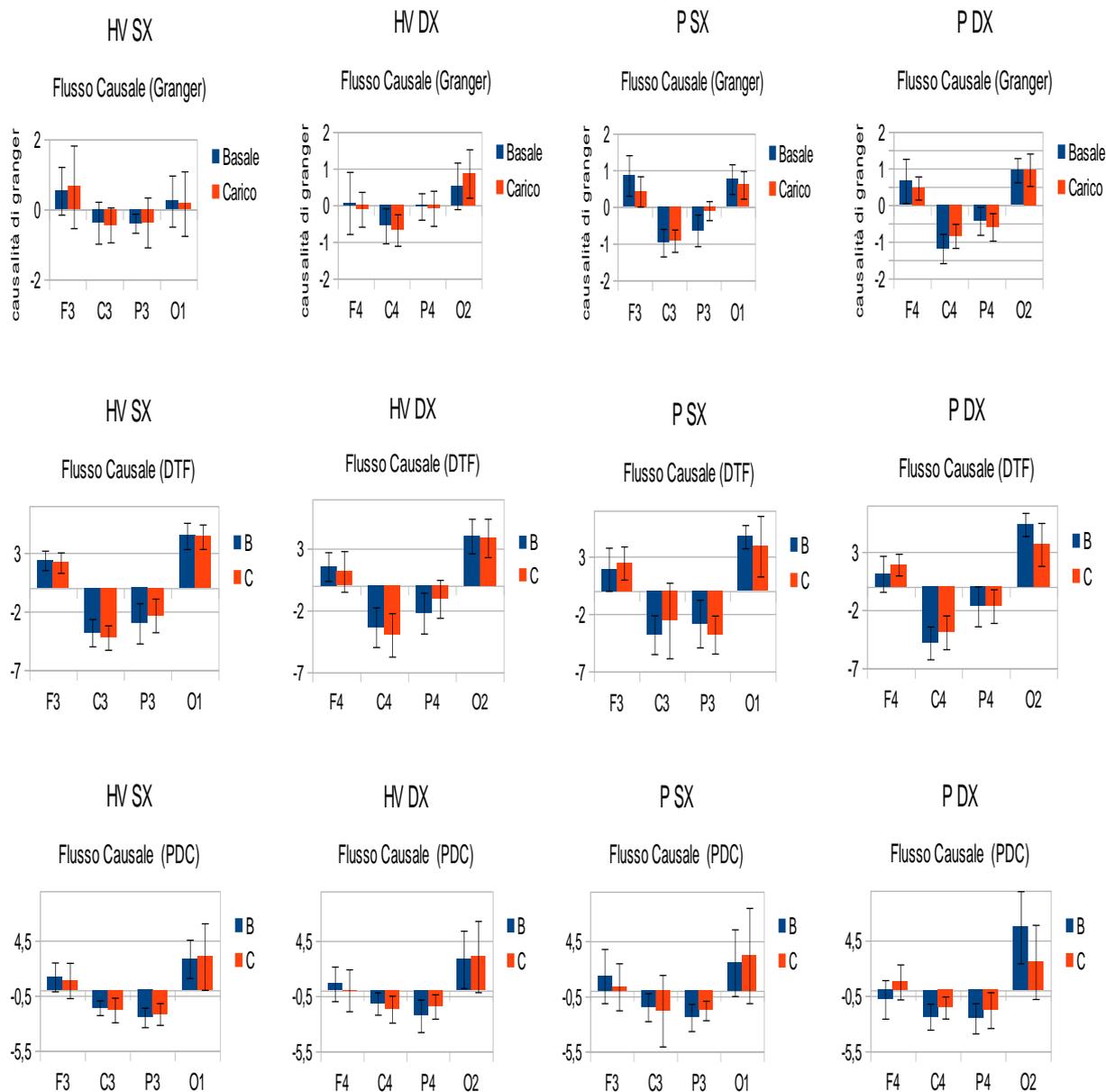


Figura 13 Flussi causali di tutti gli indici e per tutti i gruppi di dati

I flussi causali si sono rilevati molto efficaci con tutti gli indici riuscendo a raggiungere sempre il loro scopo primario (2.2.2) :tutti i grafici individuano come sorgenti le regioni frontali e occipitali e come riceventi le regioni centrali e parietali. Con Granger sembra esserci anche una differenza di comportamento tra volontari e pazienti. Non si riesce a fare considerazioni in merito ai confronti destra-sinistra e prima-dopo il carico.

### 5.3 Conclusioni finali

Tra tutte le tipologie di grafici presi in considerazione sembra che le densità causali e i flussi causali siano quelli che riescono a dare una lettura sull'andamento della connettività più semplice e chiara. Non forniscono una visione dettagliata per ogni interconnessione, ma riescono comunque a definire un quadro preciso su l'attività di ogni regione del cervello. Quindi vengono ritenuti in questa tesi come il miglior strumento per l'analisi della connettività e di diagnosi patologica.

Tra tutti gl'indici di connettività è indubbiamente Granger a destare l'impressione migliore riuscendo a distinguere differenze sia tra i modelli MVAR di destra e di sinistra sia tra per quanto riguarda l'effetto del AAC. Difficile attribuire il livello di significatività di tali differenze, ma i risultati di questa tesi possono essere considerati come punto di partenza per indagini più approfondite.

Per quanto concerne la cirrosi epatica è difficile dire quali siano le differenze di connettività tra dei soggetti normali e tra dei malati. Per Granger l'attività connettiva sembra maggiore che nei volontari, per gl'indici in frequenza sembra l'opposto. Dando maggior peso alle stime con Granger potremmo azzardare la seguente conclusione:

In basale l'attività connettiva è mediamente più bassa e più variabile nei volontari che nei pazienti  
Il carico nei volontari influisce più a destra invece nei pazienti a sinistra.

Concludendo, i metodi di analisi della connettività basati su modelli autoregressivi multivariati hanno confermato di rappresentare un potente set di strumenti per la stima della connettività anche quando sono applicati a segnali EEG reali.

In termini temporali (causalità di Granger) si hanno avuto risultati migliori che in termini di frequenza (COH DTF e PDC). Come più volte discusso all'interno di questa tesi, il criterio di scelta di una soglia significativa è un punto critico in grado di influire pesantemente sull'interpretazione dei risultati ottenuti. È pertanto necessario approfondire ulteriormente i metodi di significatività (che in questa tesi si sono basati sul lavoro F. Piccolo [3]) perché potrebbero permettere di rivalutare i risultati ottenuti con DTF e PDC.

Questa tesi ha anche dimostrato come la tipologia grafica di esposizione dei risultati possa agevolare molto la comprensione dei risultati.

In merito alla capacità degli MVAR di rappresentare uno strumento di diagnosi patologica i risultati ottenuti incoraggiano a proseguire gli studi su gruppi di soggetti più ampi e su patologie differenti con la speranza che possano confermare la loro validità.



## Bibliografia

- [1] Niedermeyer E. and da Silva F.L. Electroencephalography: Basic Principles Clinical Applications, and Related Fields. 2004.,
- [2] Leif Sörnmo and Pablo Laguna. Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications. Elsevier, 2005.
- [3] Tesi di Francesco Piccolo “Analisi parametrica multivariata del segnale EEG per la stima della connettività coerticale”,2012.
- [4] Electroencephalography. <http://en.wikipedia.org/wiki/Electroencephalography>.
- [5] Paul L. Nunez and Ramesh Srinivasan. Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG. Oxford University Press, 2nd edition, 2006. New York.
- [6] Il notiziario AITN, Ass. Tecn. Neurofisiopatol. 2 (2002) 6-8 Acquisizione EEG a 32 canali per la localizzazione delle punte intercritiche Tnfp Laura Grigoletti, Tnfp Barbara Rigoldi, Dott. Paolo Vitali, Dott. Flavio Villani Istituto Nazionale Neurologico “C. Besta”, Milano
- [7] GCCA (Granger Causal Connectivity Analysis) di Anil K. Seth e ARfit di Schneider e Neumaier
- [8] GRANGER C.W.J. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral method. Econometrica.
- [9] Steven L. Bressler Yonghong Chen and Mingzhou Ding. Frequency decomposition of conditional granger causality and application to multivariate neural field potential data. Journal of Neuroscience Methods, 2005.
- [10] John F. Geweke. Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series. Journal of the American Statistical Association, 1982.
- [11] John F. Geweke. Measures of conditional linear dependence and feedback between time series. Journal of the American Statistical Association, 1984.
- [12] Luca Faes and Giandomenico Nollo. Multivariate frequency domain analysis of causal interacions in physiological time series. 2011.
- [13] Filippo Zappasodi Camillo Porcaro et al. Choice of multivariate autoregressive model order affecting real network functional connectivity estimate. 2009.
- [14] Alois Schlo and Gernot Supp. Analyzing event-related eeg data with multivariate autoregressive parameters. 2006.
- [15] Induced Hyperammonemia May Compromise the Ability to Generate Restiul Sleep in Patients with Cirrhosis” (Alessia Bersagliere, Iolanda D. Raduazzo, Mariateresa Nardi, Sami Schiff, Angelo Gatta,Piero Amodio, Peter Achermzmn, Sara Montagnese), 2012
- [16] Cirrosi Epatica , <http://www.my-personaltrainer.it/fegato/cirrosi.html>
- [17] Cirrosi epatica e fegato: sintomi, dieta e diagnosi. <http://www.farmacoecura.it/malattie/cirrosi-epatica-e-fegato-sintomi-dieta-e-diagnosi/>
- [18] Cirrosi Epatica, [http://it.wikipedia.org/wiki/Cirrosi\\_epatica](http://it.wikipedia.org/wiki/Cirrosi_epatica)
- [19] Encefalopatia epatica . [http://pozemedicale.org/Italy/Malattie\\_Digestive/Encefalopatia\\_epatica-foto.html](http://pozemedicale.org/Italy/Malattie_Digestive/Encefalopatia_epatica-foto.html)
- [20] Valori di emoglobina <http://www.my-personaltrainer.it/salute/valori-emoglobina.html>
- [21] Montagnese S, Middleton B, Skene D], Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. Liver Int 2009;29:1372-1382.

[22] Montagnese S, Middleton B, Mani AR, Skene D], Morgan MY. Onthe origin and the consequences of circadian abnormalities in patients with cirrhosis. Am ] Gastroenterol 2010;105:1773-1781.

## *RINGRAZIAMENTI*

*E' mio sincero desiderio ringraziare la Prof. Gianna Maria Toffolo e la Dott. Elisa Sartori per l'aiuto fornitomi nello sviluppo di questa tesi, ne ho apprezzato molto la disponibilità e la gentilezza, grazie.*

*Uno doveroso ringraziamento va alla mia famiglia che mi ha sostenuto in una carriera universitaria non certo facile e ricca di inconvenienti, grazie di cuore.*

*Un affettuoso ringraziamento va ai "Forcellini" e a tutti gli amici con cui a Padova ho condiviso dei memorabili momenti di "vita universitaria", thanks!*

*Ma il ringraziamento più grande di tutti va al fatto che finalmente é finita!!!*

*Luca Bressan*