



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**UTILIZZO DEL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO PER
APPLICAZIONI DIAGNOSTICHE: PANORAMICA DELLE TECNICHE DI
ANALISI**

Relatore: *Prof.ssa* Sarah Tonello

Laureanda: Alessandra Trotto

ANNO ACCADEMICO 2021–2022

20 settembre 2022

*Hay una curva en el camino.
No sé lo que me espera detrás, pero voy a creer que será lo mejor.*

L.M MONTGOMERY, Ana de las Tejas Verdes

INDICE

RIASSUNTO	4
ABSTRACT	5
CAPITOLO 1	6
Anatomia e fisiologia dell'encefalo	6
1.2 Generazione, propagazione e trasmissione del potenziale d'azione	8
1.3 Struttura e funzioni dell'encefalo	10
1.4 La struttura della corteccia	12
CAPITOLO 2	14
Il segnale elettroencefalografico	14
2.1 Set up di acquisizione	14
2.2 Posizionamento degli elettrodi per l'acquisizione del segnale EEG	17
2.3 Classificazione delle onde cerebrali	19
CAPITOLO 3	27
Principali tecniche per l'analisi di segnali EEG	27
3.1 Discrete Wavelet Transform (DWT)	27
3.2 Savitzky-Golay filter (classic smooth filter)	29
3.3 Median Filter (classic smooth filter)	30
3.4 Hjorth parameters	30
3.5 Empirical Mode Decomposition (EMD)	31
CAPITOLO 4	32
Esempi di applicazioni cliniche dell'utilizzo del segnale EEG	32
4.1 L'epilessia	32
4.2 Coma cerebrale	36
4.3 Correlazione tra disturbi psicologici e l'alterazione dei ritmi cerebrali: il caso della schizofrenia	39
4.4 L'elettroencefalografia e la diagnosi di demenza	41
CONCLUSIONI	53
BIBLIOGRAFIA	54

RIASSUNTO

L'elettroencefalografia (EEG) è un sistema diagnostico non invasivo che consiste nella registrazione dell'attività elettrica del cervello, generata dai potenziali post-sinaptici provenienti dai neuroni piramidali. A partire dagli anni 2000, tale tecnica ha assunto una fondamentale importanza al fine di diagnosticare patologie a carico del sistema nervoso tramite l'analisi di specifici pattern.

In questo contesto, il presente elaborato si propone di analizzare la letteratura relativa all'utilizzo del segnale EEG in ambito clinico. Nello specifico, l'obiettivo della tesi è proprio quello di fare una panoramica delle principali tecniche di denoising e processing disponibili per individuare caratteristiche anomale nel tracciato e di darne una corretta interpretazione.

Infatti, poiché il segnale rilevato presenta molti artefatti dovuti all'interferenza di rete, ai movimenti dei muscoli involontari del paziente (si pensi al battito del cuore), alla respirazione o ad un mal posizionamento degli elettrodi sullo scalpo, risulta di fondamentale importanza saper individuare eventuali sorgenti di artefatto al fine di poterle rimuovere ed ottenere le informazioni desiderate.

Per fornire una panoramica completa, l'elaborato affronta innanzitutto le caratteristiche principali del sistema nervoso, sorgente del segnale EEG, le onde cerebrali coinvolte, i loro diversi ritmi e le principali tipologie di elettrodi e di setup utilizzati per l'acquisizione. Si procede quindi con una classificazione dei ritmi cerebrali, rilevabili mediante elettrodi, in onde alpha, beta, theta, delta, gamma: la loro differenziazione è essenziale per l'interpretazione del tracciato elettroencefalografico e permette il riconoscimento di eventuali patterns patologici. Una volta chiariti questi aspetti, vengono introdotte le principali patologie che si possono identificare tramite un esame EEG (l'epilessia, il coma, la depressione, la schizofrenia e l'autismo) e descritte alcune delle principali tecniche di denoising disponibili al giorno d'oggi nella letteratura, utili per tali ambiti clinici. Infine, nell'ultimo capitolo viene riportata una breve parte sperimentale dedicata a proporre un esempio di analisi di un segnale patologico attraverso uno dei metodi illustrati nell'elaborato, usufruendo del software Matlab.

ABSTRACT

An electroencephalogram (EEG) is a non-invasive test that measures the electrical activity generated by post synaptic potentials which originate from pyramidal neurons.

Since the early 2000s, this technique gained a crucial role in the diagnoses of several pathological state affecting the nervous system through the analysis of specific patterns. In this context, the purpose of this paper is to analyze the literature related to the use of the EEG signal in the clinical setting. In particular, the aim of the paper is to give an overview of the major techniques of denoising and processing available to detect abnormal features in EEG, in order to give a proper interpretation of the signal. Indeed, since EEG is affected by multiple artifacts due to network interference, movements of involuntary muscles (e.g. heartbeat), breathing and electrode popping, it is fundamental a proper identification and removal of the possible interfering sources. In order to give a full overview, the thesis addresses the main features of the nervous system as source of the EEG signal, the main features of brain signals and rhythms, the several types of electrodes and the setup used to acquire the signal.

After this overview, the classification of cerebral rhythms in alpha, beta, gamma, delta, theta waves will be provided: this distinction is meant to give an appropriate interpretation of the EEG acquisitions and allows the recognition of possible pathological patterns.

Afterwards the main diseases identified through an electroencephalograph (epilepsy, depression, autism and schizophrenia) and the main denoising techniques exploited nowadays for clinical use of EEG are introduced. Finally, in the last chapter a brief experimental part is proposed. In detail, an example of the analysis of a pathological EEG signal is provided through one of the methods previously shown, using the software Matlab.

CAPITOLO 1

Anatomia e fisiologia dell'encefalo

Poiché il segnale EEG rappresenta la registrazione dell'attività elettrica del cervello e di altre parti dell'encefalo, per comprenderne le caratteristiche è necessario tenere in considerazione l'anatomia e fisiologia di questi organi come parte di uno dei sistemi più articolati dell'organismo umano: il sistema nervoso.

1.1 Cenni di anatomia del sistema nervoso

Il sistema nervoso è una struttura articolata che, dal punto di vista anatomico macroscopico, si suddivide in Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Sistema Nervoso Periferico (SNP).

Il SNC è costituito dall'encefalo e dal midollo spinale. Il SNP è invece formato dai nervi cranici e spinali, strutture anatomiche costituite da più assoni di cellule nervose in grado di trasportare informazioni da o verso il SNC (figura 1.1.1 e 1.1.2).

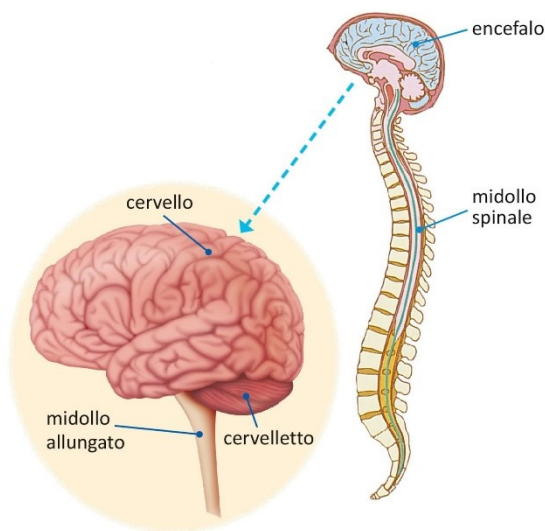


figura 1.1.1 | Il sistema nervoso centrale

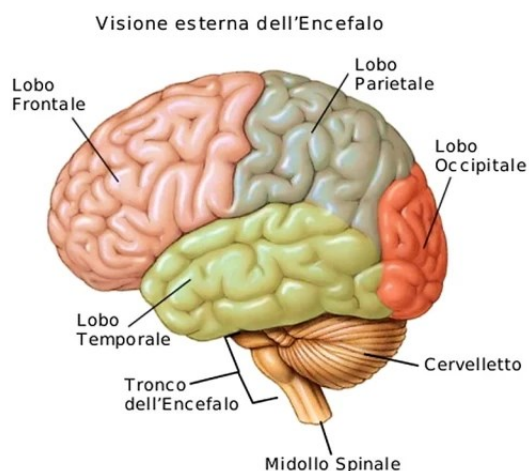


figura 1.1.2 | L'encefalo

Dal punto di vista anatomico microscopico, l'encefalo è composto da due tipologie di cellule: i neuroni e le cellule della glia [3][44]. I neuroni rappresentano le unità anatomiche e funzionali di tutto il sistema nervoso, encefalo compreso. Strutturalmente, essi sono innanzitutto costituiti dal corpo cellulare, conosciuto anche come "soma", che ospita il nucleo cellulare; alle estremità del corpo si diramano i dendriti, paragonabili a delle antenne di ricezione che creano una fitta rete di ramificazioni e che consentono l'interazione tra più cellule; infine troviamo l'assone (o fibra nervosa), che si forma sempre a partire dal soma ed è una fibra di trasmissione del segnale ad altri neuroni, la cui lunghezza

può variare da 0.1 mm fino a raggiungere 1-3 metri (figura 1.1.3). A differenza dei dendriti, è caratterizzato da un singolo prolungamento citoplasmatico.

Molti assoni, in particolare quelli più lunghi, sono ricoperti da una guaina mielinica, che funge da strato isolante ed è avvolta intorno alla fibra nervosa. La mielina viene formata dalle membrane plasmatiche degli oligodendrociti (classe di cellule gliali) presenti anch'esse nel SNC e che oltre a produrre mielina per rendere più efficiente la conduzione del segnale, hanno un ruolo importante nella formazione della barriera ematoencefalica, che impedisce il passaggio di sostanze nocive dal sangue al cervello.

Nel SNP le cellule gliali tipiche sono le cellule di Shwann, che invece formano la guaina mielinica negli assoni periferici. La propagazione del segnale avviene nei punti liberi da questo strato isolante, conosciuti come nodi di Ranvier e può avere carattere saltatorio o continuo.

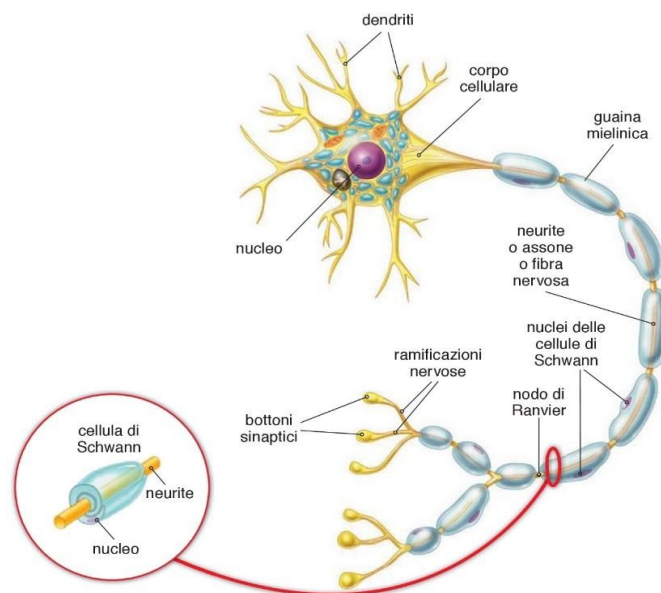


Figura 1.1.3 | La struttura del neurone

1.2 Generazione, propagazione e trasmissione del potenziale d'azione

I neuroni sono cellule eccitabili, ovvero manifestano un dato potenziale di membrana di riposo e dopo aver ricevuto uno stimolo opportuno, un potenziale d'azione.

Proprio grazie a questa capacità di trasportare segnali elettrici, esse rendono possibili le principali funzionalità del sistema nervoso centrale, memorizzazione di informazioni e l'elaborazione di ragionamenti, e le funzionalità di trasferimento di informazioni tipiche del SNC. Il segnale trasportato dall'assone è definito come "potenziale d'azione" e fa riferimento ad una breve variazione del potenziale di membrana, in risposta ad uno stimolo proveniente dall'esterno. Il potenziale d'azione ha origine in una regione specializzata dell'assone, definita "monticolo assonico", dalla quale si propaga lungo l'intera lunghezza del prolungamento senza subire attenuazioni [3][44].

Precedentemente i neuroni sono stati definiti come cellule eccitabili e ciò si riferisce alla loro capacità di modulare il potenziale di membrana in risposta a stimoli provenienti dall'esterno. Ricordando che il potenziale di membrana rappresenta la differenza di potenziale elettrico misurabile tra la parte esterna della cellula e quella interna citoplasmatica, normalmente tale potenziale di riposo in un neurone varia da -60 a -70 mV. La membrana cellulare nel suo stato di riposo viene definita "polarizzata" e risulta invece "depolarizzata" a causa della comparsa del potenziale d'azione, che si manifesta conseguentemente al superamento di un valore di soglia critico, il quale per i neuroni è di circa -50 mV.

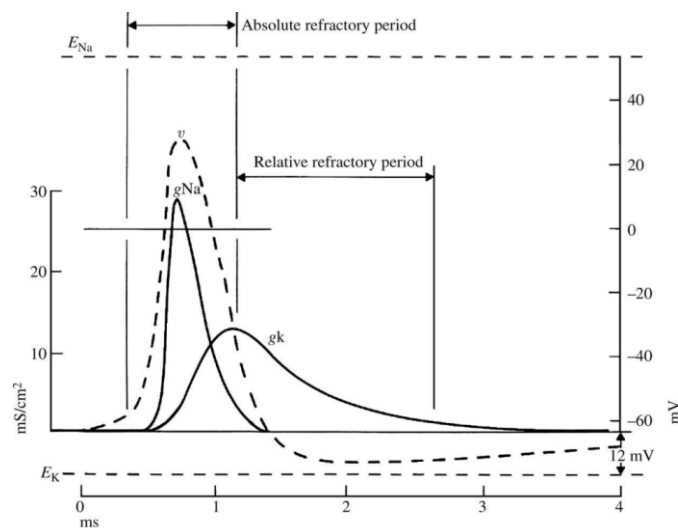


Figura 1.2.1|Il potenziale d'azione [3]

Il potenziale d'azione è una risposta che segue il principio del «tutto o nulla»: per stimoli sotto alla soglia di -50 mV l'evento non si genera, invece per stimoli sopra tale soglia l'evento si manifesta sempre uguale, indipendentemente dall'intensità dello stimolo applicato.

La variazione del potenziale di membrana è resa possibile dalla presenza di canali ionici voltaggio-dipendenti permeabili agli ioni sodio e potassio ed in figura 1.2.1 sono rappresentate le variazioni di conduttanza della membrana a tali ioni durante la formazione del potenziale d'azione. In risposta allo stimolo generato, se si raggiunge la soglia critica corrispondente a circa -50 mV (*V_{th} nel grafico*), si ha la rapida apertura dei canali permeabili al sodio ed il conseguente flusso di ioni Na in ingresso, che risulta essere superiore al flusso di ioni K in uscita [3]. Infatti, ricordando che la concentrazione di potassio all'interno della cellula è maggiore rispetto a quella all'esterno mentre per lo ione sodio vale il contrario, per compensare queste differenze di concentrazione tra l'interno e l'esterno della membrana si generano flussi di ioni Na e K da e verso l'interno della cellula mediati dai canali ionici voltaggio-dipendenti. Come conseguenza all'entrata dello ione Na la membrana si depolarizza ulteriormente fino a raggiungere i $+55\text{ mV}$, dopodiché i canali permeabili al sodio si iniziano a chiudere e avviene l'apertura ritardata di quelli permeabili agli ioni potassio, che escono dalla cellula riducendo così il valore del potenziale di membrana.

Successivamente si ha l'iperpolarizzazione della membrana, ovvero il suo potenziale scende fino al di sotto del valore del potenziale di riposo ed i canali per il potassio iniziano a chiudersi : si ha che le concentrazioni di ioni sodio e potassio tornano ai loro valori iniziali e si parla di potenziale di membrana a riposo. Dalla figura 1.2.1 si evidenzia anche la presenza di un periodo refrattario assoluto e relativo: il primo si manifesta subito dopo la comparsa dello stimolo, ha la durata di circa 1 ms e durante tale lasso di tempo nessun altro potenziale d'azione può essere generato, indipendentemente dall'intensità dello stimolo; invece, durante il periodo refrattario relativo può essere generato un ulteriore potenziale d'azione purché si applichi uno stimolo di intensità maggiore [3].

La propagazione del potenziale d'azione lungo l'assone, come citato in precedenza, avviene senza subire alcuna attenuazione né distorsione e si distingue in 'propagazione continua' e 'propagazione mielinica' a seconda della presenza o meno della guaina mielinica lungo l'assone. La possibilità di interazione tra più neuroni adiacenti è resa possibile grazie alle sinapsi, che è quella regione del neurone attraverso la quale è possibile la comunicazione con altre cellule e che consente la trasmissione del segnale elettrico da un neurone definito 'presinaptico' ad un neurone 'postsinaptico'. Le sinapsi predominanti nel sistema nervoso sono quelle di tipo chimico, che sono mediate da neurotrasmettitori che si legano a cellule specializzate della cellula post-sinaptica (i recettori) e che generano la trasduzione del segnale. È proprio la comparsa del potenziale d'azione che provoca il rilascio, da parte del neurone presinaptico, del neurotrasmettitore che si lega a specifici recettori del neurone ricevente il segnale elettrico, causando flussi ionici che modificano il potenziale di membrana del dendrite, depolarizzandola o iperpolarizzandola. Nel primo caso si generano potenziali post-sinaptici eccitatori (EPSP), mentre in corrispondenza ad una membrana dendritica

iperpolarizzata compaiono potenziali post-sinaptici inibitori (IPSP) e sono proprio tali potenziali ad essere acquisiti tramite l'elettroencefalogrammi [3].

1.3 Struttura e funzioni dell'encefalo

Concentrandosi sul SNC, l'encefalo rappresenta indubbiamente l'elemento chiave, infatti ricopre numerosi ruoli, tra i quali quello di integrare, elaborare e controllare le funzioni cognitive, le funzioni motorie e dei sistemi sensoriali, ed infine coordina i meccanismi di omeostasi ed il rilascio di ormoni fondamentali [44]. Dal punto di vista anatomico, l'encefalo è protetto dalla scatola cranica, e comprende cervello, cervelletto, tronco encefalico. Il tronco encefalico rappresenta una breve estensione del midollo spinale e racchiude altre strutture come il bulbo, il ponte ed il mesencefalo, che svolgono funzioni specifiche come, ad esempio, il controllo della frequenza cardiaca e del ritmo respiratorio.

Il cervelletto invece integra le informazioni provenienti dal midollo spinale e dagli organi di senso e partecipa in diverse funzioni associate al movimento; infatti, contribuisce al mantenimento della postura e dell'equilibrio. Tra gli organi che costituiscono l'encefalo, il cervello rappresenta in assoluto l'organo più grande e complesso del corpo umano, fondamentale per consentire la vita dell'organismo, protagonista delle funzioni più complesse. Esso rappresenta anche il principale oggetto delle misure di elettroencefalografia. Il cervello controlla le facoltà cognitive, la capacità di apprendimento, la memoria a breve e a lungo termine, il linguaggio, il pensiero, l'attenzione, la coscienza, i movimenti volontari e i sistemi sensitivi [44].

Dal punto di vista istologico, sull'encefalo sono riconoscibili due tipologie di tessuto nervoso: la sostanza grigia e la sostanza bianca. Volendo semplificare al massimo, la sostanza grigia è il tessuto nervoso costituito dai corpi dei neuroni, mentre la sostanza bianca è il tessuto nervoso composto dagli assoni mielinici (o fibre nervose mieliniche).

Grazie ad alcune ricerche portate a termine nei primi anni del 900, sono state riconosciute zone nel cervello costituite da neuroni molto simili tra loro, sicché si è dedotto che la somiglianza di queste cellule cerebrali potesse essere dovuta alla specifica funzione svolta da una data regione del cervello. In tale contesto spicca il nome Korbinian Brodmann, appartenente a uno degli scienziati che si è occupato della suddivisione e classificazione delle regioni cerebrali, che di conseguenza prenderanno il nome di 'Aree di Brodmann'.

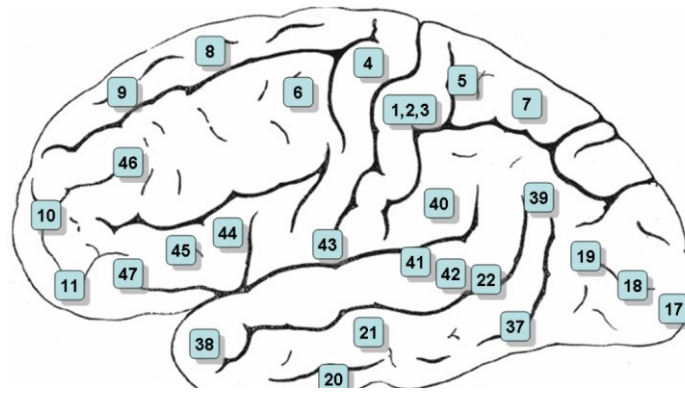


Figura 1.3.1| Aree di Brodmann

Dal punto di vista funzionale si possono riconoscere tre tipi di aree corticali:

1. Aree sensitive e motorie primarie (aree 3,2,1,4,17)
2. Aree sensitive e motorie secondarie (aree 6,18,40)
3. Aree associative (aree 9,10,5,7)

Le aree sensitive sono adibite, mediante sistemi sensoriali, alla ricezione di stimoli esterni e all'estrazione di informazioni riguardanti l'intorno dell'individuo e l'individuo stesso. Un sistema sensoriale può essere schematizzato come una struttura a blocchi, nella quale vi è un ingresso (lo stimolo) ed un'uscita corrispondente alla sensazione.

Gli stimoli vengono captati da cellule che fungono da recettori specifici, i quali convertono le grandezze fisiche in potenziali d'azione. Successivamente il potenziale d'azione si propaga, attraverso i neuroni, fino a raggiungere l'area della corteccia cerebrale dove avrà origine la sensazione. Le aree motorie comprendono invece quelle parti del cervello direttamente o indirettamente coinvolte nel movimento del corpo.

1.4 La struttura della corteccia

La struttura della corteccia cerebrale è organizzata a strati, detti anche 'strati corticali' (figura 1.4.1) [3]:

- I strato o strato molecolare.
- II strato o strato granulare esterno (o dei granuli esterni).
- III strato o strato delle cellule piramidali esterne.

- IV strato o strato granulare interno (o dei granuli interni).
- V strato o strato delle cellule piramidali interne.
- VI strato o strato delle cellule polimorfe e fusiformi.

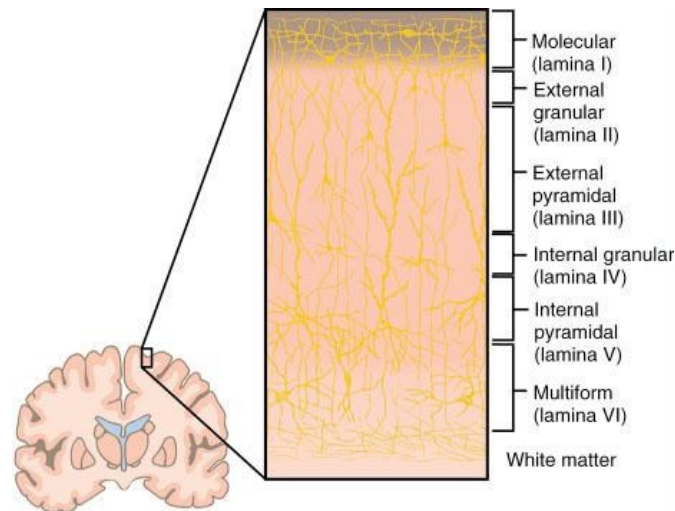


Figura 1.4.1 | La struttura della corteccia

Nei sei strati della corteccia sono presenti vari tipi di neuroni, che però si possono raggruppare sostanzialmente in ‘neuroni piramidali’ e ‘neuroni non piramidali’.

D’interesse nell’ambito dell’elettroencefalografia sono proprio i neuroni piramidali, presenti negli strati III, V, VI. Tali neuroni hanno un’organizzazione coerente, essendo disposti in modo parallelo gli uni rispetto agli altri. Inoltre, presentano un corpo cellulare molto grande a forma di piramide e sono conosciuti come ‘neuroni di proiezione’, dato che il loro assone propende verso zone della corteccia più profonde o addirittura verso strutture sottocorticali come il talamo ed il cervelletto. Infine, sono caratterizzati da un lungo dendrite apicale, che raggiunge lo strato più superficiale della corteccia.

I principali generatori del segnale elettroencefalografico sono proprio i potenziali post-sinaptici provenienti dai neuroni piramidali (figura 1.4.2): la loro disposizione regolare li rende equivalenti a distribuzioni di n dipoli (dove n è il numero di dendriti) e fa sì che, nel caso di attivazione sinaptica sincrona di più neuroni, le linee di flusso generate dai singoli dipoli neuronali si sommino tra loro. Inoltre, questi neuroni sono soggetti ad attivazioni sinaptiche sincrone: l’elevato sincronismo e la somma delle linee di flusso generate dai singoli dipoli neuronali permettono la generazione dei cosiddetti ‘potenziali di campo’ che possono essere registrati tramite sensori disposti sulla superficie del capo.

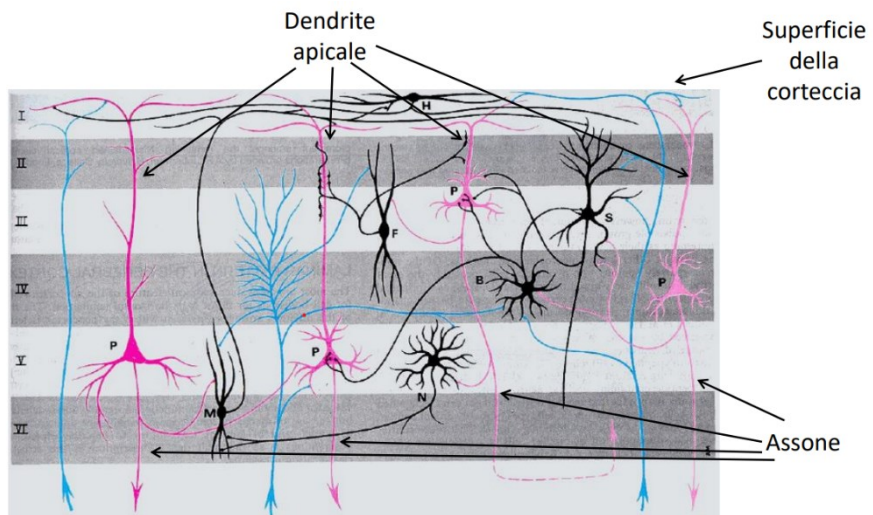


Figura 1.4.2 | I neuroni piramidali

CAPITOLO 2

Il segnale elettroencefalografico

L'EEG studia, mediante il posizionamento di elettrodi conduttivi, l'attività elettrica rilevabile sulla superficie dello scalpo e tale acquisizione del segnale permette la valutazione dello stato di salute del paziente e di rilevare eventuali patologie a carico del sistema nervoso.

L'attività elettrica cerebrale è stata rilevata per la prima volta dal medico e fisico Richard Caton nella seconda metà dell'800, attraverso l'utilizzo di un galvanometro che era stato inventato nel 1858. Caton si è limitato all'acquisizione dei potenziali sulla superficie dei cervelli esposti di animali come conigli, gatti e scimmie e aveva osservato fluttuazioni di corrente nel cervello in assenza di stimoli esterni. Nello stesso periodo Adolph Beck, sempre misurando l'attività elettrica in animali, ha scoperto come l'attività cerebrale si modificasse in risposta a stimoli provenienti dall'esterno, ma il primo a registrare l'attività cerebrale umana è stato Hans Berger nel 1924: egli ha coniato anche il termine 'elettroencefalografia'. A Berger dobbiamo anche la classificazione delle onde cerebrali in onde alpha e onde beta (a seguire sarebbe stata rilevata la presenza di ulteriori onde, quali le onde theta, delta e gamma). Solo negli ultimi decenni si ha avuto un incredibile sviluppo della tecnica di acquisizione del segnale elettroencefalografico, che a partire dal 2000 ha iniziato ad essere utilizzato in terapia intensiva e nelle sale operatorie.

2.1 Set up di acquisizione

L'acquisizione del segnale EEG avviene mediante l'applicazione di elettrodi in zone ben precise dello scalpo, che seguono le direttive del 'Sistema Internazionale 10-20' e fungono da connessione tra il campo elettrico registrato in superficie e l'elettroencefalografo, che è lo strumento di registrazione, visualizzazione e memorizzazione del segnale.

Gli elettrodi sono collegati all'elettroencefalografo tramite una morsettiera conosciuta come *Jackbox*, dove sono anche collocati gli amplificatori, ossia dispositivi elettrici volti a misurare la differenza di potenziale (*ddp*) che intercorre tra un elettrodo e un riferimento. Tra l'elettrodo ed il tessuto si crea una differenza di potenziale definita *di contatto*, che subisce una lenta variazione nel tempo e va a sommarsi al segnale utile. Inoltre, anche l'utilizzo di elettrodi fabbricati con materiali diversi provoca *ddp* di contatto diverse tra questi, sicché è bene, per eseguire una corretta registrazione dell'attività cerebrale, utilizzare elettrodi costituiti dallo stesso materiale.

Un'ulteriore fonte di interferenza si individua nella cosiddetta *ddp di polarizzazione*, che viene indotta dal passaggio di corrente fra una coppia di elettrodi disposti sullo scalpo e che sussiste anche dopo il passaggio di corrente: per impedire tale distorsione del segnale si utilizzano elettrodi costruiti con argento clorurato (Ag-AgCl) o placcati in oro. Risulta necessario, inoltre, per molti tipi di elettrodi, pulire la regione di interesse prima della loro applicazione, attraverso un'apposita pasta abrasiva che provoca, tramite frizione meccanica, una leggera dermoabrasione che ha il fine di rimuovere sebo e cellule morte e permette quindi un'ottimale acquisizione del segnale [3].

Si individuano diverse tipologie di elettrodi per EEG [3]:

- *Elettrodi a disco*, generalmente costituiti di acciaio inossidabile, stagno, oro o argento clorurati (per evitare il fenomeno di polarizzazione di elettrodo citato prima). Tali elettrodi hanno diametro di circa 1 cm e sono pressofusi con il cavetto che li collega alla jackbox (figura 2.1.1)

- *Elettrodi a coppetta*, anch'essi costituiti da diversi materiali (Ag-AgCl, materiali sinterizzati, stagno), dal diametro di 0.5-1 cm. Sono direttamente saldati al filo conduttore e vengono fissati alla pelle grazie a pasta conduttiva adesiva (come, ad esempio, la pasta alla Bentonite): un altro metodo per farli aderire è l'utilizzo di garzina imbevuta di collodio [42]. Si tratta di elettrodi a forma di coppa e dotati di un foro centrale che permette la fuoriuscita del gel in eccesso durante il loro posizionamento [3]. Infine, questo tipo di elettrodi risulta essere molto utile in caso di registrazioni prolungate del segnale EEG, difatti vengono adoperati negli studi di polisonnografia o in caso di utilizzo di Holter-EEG, perché resistono anche a bruschi movimenti, garantendo comunque un buon contatto con la cute (figura 2.1.2).

- *Elettrodi ad ago ipodermici*: formati da aghi di platino o acciaio, non richiedono la clorurazione e presentano un'elevata resistenza (10-15 K Ω) rispetto agli elettrodi di contatto e ciò fa sì che possa esserci con maggior facilità la comparsa di artefatti da rumore e una distorsione del segnale utile. Un altro inconveniente di questo tipo di elettrodi è che la loro inserzione risulta particolarmente invasiva e potrebbero essere veicolo di infezioni nel caso non siano opportunamente sterilizzati. Vengono usati in ambito clinico, nelle Unità di Terapia Intensiva e Rianimazione o per monitorare il paziente in sala operatoria [42] (figura 2.1.3).

- *Elettrodi a spugna*: quelli maggiormente utilizzati sono in Ag-AgCl. La spugna viene imbevuta in una soluzione conduttrice prima di essere posta sullo scalpo del paziente. Sono molto utilizzati in pediatria perché non richiedono l'abrasione della pelle: inoltre il loro posizionamento non è invasivo (figura 2.1.4).

- *Elettrodi tenuti fissi mediante cuffia*: il materiale impiegato nella loro produzione è l'argento clorurato, hanno un diametro di circa 0.5-1 cm e vengono fissati allo scalpo tramite l'uso di una cuffia in lattice o plastica, su misura per ogni paziente [42]. Gli elettrodi presentano un foro centrale dove, tramite una siringa a punta smussa, viene applicato il gel. Un vantaggio di questo tipo di elettrodi è che il loro posizionamento è semplice ed altamente riproducibile anche se essendo il montaggio scarsamente modificabile, potrebbe essere fonte di artefatti (figura 2.1.5).

Gli elettrodi sopra citati sono definiti "Elettrodi di superficie", ma sono presenti anche elettrodi definiti "speciali", utili per rilevare l'attività elettrica in strutture profonde (non sono quindi utili per rilevare il segnale in superficie) e vengono utilizzati solo in centri altamente specializzati. Un esempio sono gli *elettrodi naso-faringei* i quali sono costituiti da una lunga e flessibile asta metallica isolata dal diametro di circa 2 mm e vengono inseriti nelle narici in modo che l'estremità in argento od oro, non isolata, venga a contatto con la mucosa della faringe postero-laterale. Mediante tali elettrodi ci si limita allo studio dell'attività della superficie dei lobi laterali e sono presenti molti artefatti dovuti alla deglutizione, movimento e dal respiro del paziente. Sono presenti anche gli *elettrodi nasotmoidali*, che vengono sempre inseriti attraverso le narici e permettono lo studio dell'attività del lobo frontale. Infine un ultimo esempio di "elettrodi speciali" sono gli *elettrodi epidurali e subdurali*, i quali necessitano di un'operazione chirurgica per essere applicati e sono estremamente utili per individuare attività epilettiche.



figura 2.1.1



figura 2.1.2



figura 2.1.3



figura 2.1.4



figura 2.1.5

2.2 Posizionamento degli elettrodi per l'acquisizione del segnale EEG

L'applicazione degli elettrodi sullo scalpo deve risultare coerente e riproducibile da paziente a paziente, in modo da poter confrontare i segnali registrati. Per questa ragione nel 1958 è stato presentato un metodo di posizionamento standard a livello internazionale, denominato "Sistema Internazionale 10-20", che suppone la collocazione di 21 elettrodi sullo scalpo del paziente e che ancora oggi è molto utilizzato. La denominazione "10-20" richiama il fatto che gli elettrodi vengono collocati a distanze del 10 o 20% dai punti di repere anatomici.

In tale sistema ogni elettrodo viene chiamato mediante una sigla composta da:

- una lettera che fa riferimento all'area anatomica nella quale viene posizionato l'elettrodo. Per le distinte aree dello scalpo si hanno le lettere: Fp (frontopolare), F (frontale), C (centrale), T (lobo temporale), P (lobo parietale) ed infine O (occipitale).
- un numero (che può assumere solo il valore 10 o 20) che rappresenta la distanza di tale elettrodo dai cosiddetti 'punti di repere anatomici'.

Tali punti di repere sono individuati nell'attaccatura superiore del naso, definita 'nasion', nella sporgenza alla base dell'osso occipitale, conosciuta come 'inion' ed infine nei due punti preauricolari, ossia i canali delle orecchie in fondo ai quale si trova il timpano. Gli elettrodi denominati mediante numeri dispari vengono posizionati nel lato sinistro del capo, quelli pari nel lato destro ed infine la linea mediana viene indicata mediante la lettera z [3].

Sebbene tale metodo di posizionamento risulti essere il più usato al giorno d'oggi, ne sono stati introdotti altri due che prevedono la disposizione di 75 e 300 elettrodi.

Il primo di questi, introdotto nel 1999, è conosciuto come 'Sistema Internazionale 10-10' che organizza la collocazione degli elettrodi a distanze del 10% dai punti di repere, mentre il secondo sistema, definito come 'Sistema Internazionale 10-5' prevede l'uso di oltre 300 elettrodi, posti a distanze del 5% da tali punti.

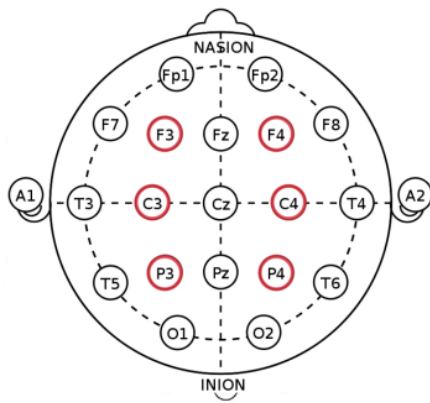


Figura 2.2.1 | 'Sistema Internazionale 10-20' [26]

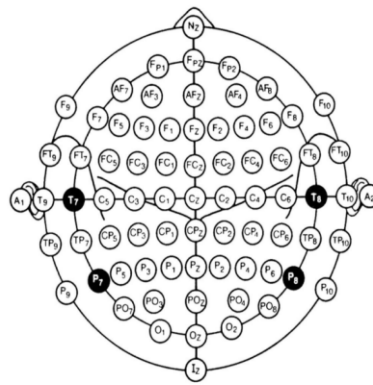


Figura 2.2.2 | 'Sistema Internazionale 10-10'

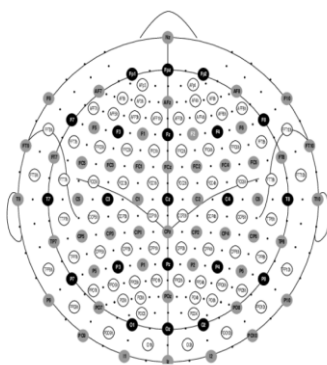


Figura 2.2.3 | 'Sistema Internazionale 10-5' [3]

2.3 Classificazione delle onde cerebrali

Riconoscere e saper interpretare l'andamento del tracciato elettroencefalografico risulta essere di fondamentale importanza per riuscire a diagnosticare eventuali patologie a carico del sistema nervoso o comunque ad esso correlate. In particolare deve essere ben nota la differenza tra i vari tipi di onde individuabili in un segnale EEG: tali onde possono essere caratterizzate da ritmi rapidi (ovvero con frequenza maggiore di 14 Hz) ed in tal caso si fa riferimento alle onde alpha (α), la cui frequenza si aggira attorno agli 8-13 Hz e alle onde beta (β), il cui contenuto frequenziale varia tra i 12 e 30 Hz e gamma (γ) che presentano frequenze maggiori di 30 Hz oppure ritmi lenti, come accade per le onde theta (θ) che si trovano ad una frequenza di 3-7 Hz ed infine le onde delta (δ) che hanno oscillazioni in frequenza minori di 3 Hz (figura 2.3.2).

1) Onde alpha (α):

Sono onde frequenti durante l'acquisizione di un'EEG di un paziente in condizioni di veglia o rilassamento e presentano un voltaggio tra i 20-50 μ V. Per registrarle occorre posizionare degli elettrodi sullo scalpo in posizione frontale e occipitale, in particolare nell'area posteriore del cranio dove si trova la regione encefalica adibita all'elaborazione dei segnali provenienti dalla retina. Molteplici studi condotti su individui sani dimostrano come l'ampiezza delle onde alpha sia influenzata da stimoli visivi.

Sono associate ad uno stato di coscienza vigile, ma rilassata, difatti presentano un'ampiezza maggiore quando il soggetto ha gli occhi chiusi e ciò è una forte evidenza del fatto che esse sono maggiormente presenti in condizioni di relax. Se suddette onde sono presenti a voltaggi elevati quando gli occhi sono aperti, ciò indica in genere mancanza di attenzione e si riconosce in soggetti con difficoltà di concentrazione. Il ritmo alpha può anche scomparire se il paziente intraprende un'attività mentale, (come ad esempio quella di fare dei calcoli) oppure durante il sonno. È stata trovata anche una corrispondenza tra le onde alpha e la depressione: secondo alcune ricerche la regione cerebrale sinistra è associata ad emozioni e memorie positive, mentre quella destra ad emozioni negative [17]. Gli individui che soffrono di depressione presentano un ritmo alpha più elevato nelle regioni dell'emisfero sinistro rispetto a quelle dell'emisfero destro e la presenza di una maggiore attività delle onde alpha (che si ricorda essere associata a stati di veglia ed a un minor livello di attivazione corticale) è associata ad una 'ipoattivazione' delle regioni frontali del primo [43].

Siccome l'emisfero sinistro è correlato ad emozioni e ricordi positivi, una sua ipoattivazione si rispecchia in una maggiore predisposizione del soggetto a sviluppare sintomi depressivi.

Questa differenza nel ritmo alpha dell'emisfero destro e sinistro viene detta 'Alpha-Asimmetria' [17].

2) Onde Beta (β):

Queste onde, la cui ampiezza caratteristica è di 5-30 μ V, vengono registrate nella regione anteriore del capo, ovvero in corrispondenza della parte frontale degli emisferi cerebrali. Corrispondono a uno stato mentale 'attivo', difatti sono ricorrenti quando il paziente è concentrato su uno stimolo esterno e focalizzazione esterna: in presenza di queste onde, le onde alpha spariscono o la loro ampiezza diminuisce drasticamente. Sono maggiormente apprezzabili quando il paziente tiene gli occhi aperti e presenti per lo più in condizioni di allerta o durante processi mentali o cognitivi che richiedano un'elevata concentrazione. Si rileva un'attenuazione delle onde beta durante movimenti volontari ed è stato dimostrato che queste sono correlate in generale al processo che porta la persona a prendere decisioni.

3) Onde Delta (δ):

Il loro voltaggio risulta variare molto nel range di 20-200 μ V, il loro ritmo si manifesta attraverso frequenze inferiori ai 4 Hz ed in modo irregolare, in genere con onde isolate e viene acquisito attraverso elettrodi posti sopra i lobi temporali. Tipicamente nell'individuo adulto non sono presenti in condizioni fisiologiche, tranne che nella fase di sonno non-rem, sicché sono spesso associate a condizioni patologiche. Nei neonati, al contrario, le onde delta sono molto comuni. Una grande ampiezza di queste può voler indicare uno stato patologico come una crisi epilettica, la sindrome di autismo o anche una condizione di incoscienza, come per esempio durante uno stato di anestesia o di coma di tipo 2 (in quest'ultimo caso il paziente ha poche probabilità di risvegliarsi). Un altro esempio di condizione patologica presente in questi casi è la schizofrenia, nella quale queste onde lente che solitamente sono presenti nelle fasi più profonde del sonno, si palesano invece in stato di veglia, facendo sì che i pazienti presentino sintomi tipici di questa malattia.

Negli ultimi anni è stata anche dimostrata la correlazione tra onde delta e la presenza di tumori cerebrali o ictus. Alcuni studi hanno inoltre stabilito una correlazione tra le onde delta e alcune funzioni corporee involontarie come la regolazione del battito cardiaco e la digestione.

4) Onde Theta (θ):

Presentano un'ampiezza tra i 20-100 μ V, sono tipicamente localizzate nella regione temporo-parietale ed hanno un ritmo irregolare.

Sono associate al sonno Rem o ad uno stato di meditazione, governano la parte della mente che si trova tra il conscio e l'inconscio e gestiscono memorie e sensazione.

Sono inoltre connesse al comportamento dell'individuo, nonché sorgenti di una diminuzione dello stato di stress, ansia e dolore. Diverse ricerche svolte prima sui ratti e negli ultimi anni sugli esseri umani hanno dimostrato come l'ampiezza delle onde theta possa variare rispetto ad una condizione stazionaria o di movimento [27]: durante il movimento si ritrova un'ampiezza molto maggiore rispetto a quella dell'EEG acquisito su un individuo fermo (figura 2.3.1). Infine, in alcuni casi la presenza di tali onde è indice di disturbi lievi alle funzioni cerebrali.

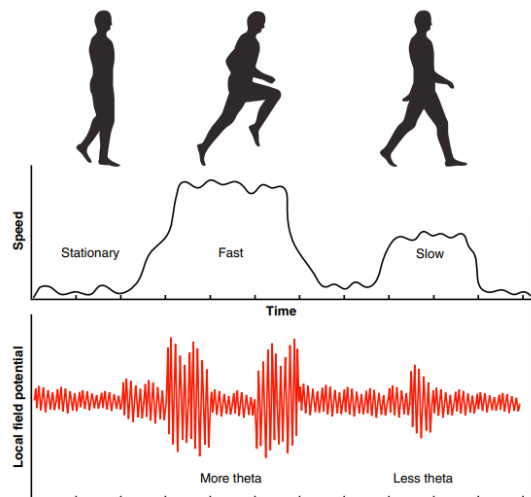


Figura 2.3.1 | Modulazione ampiezza onde theta [27]

5) Onde Gamma (γ):

Sono le onde a più alto contenuto frequenziale (tipicamente supera i 30 Hz) e hanno un'ampiezza ridotta di circa 1-20 μ V. Si registrano nella parte frontale del cervello, in particolare nell'ippocampo. Inoltre, vengono suddivise in onde 'a banda larga', che si individuano ad alte frequenze ed hanno ruolo eccitatorio e in onde 'a banda ristretta', che al contrario hanno funzione inibitoria. Sono associate a fasi di elaborazione attiva e sono evidenti in attività cognitive di alto livello che richiedano di integrare informazioni elaborate in diverse aree cerebrali, quali il riconoscimento di oggetti, processi legati all'attenzione e il recupero di informazioni dalla memoria. Sono anche correlate a stati di felicità.

Si afferma inoltre che un alto ritmo gamma comporti a molti benefici per l'individuo: si parla di un aumento della memoria, della percezione sensoriale e dell'attenzione.

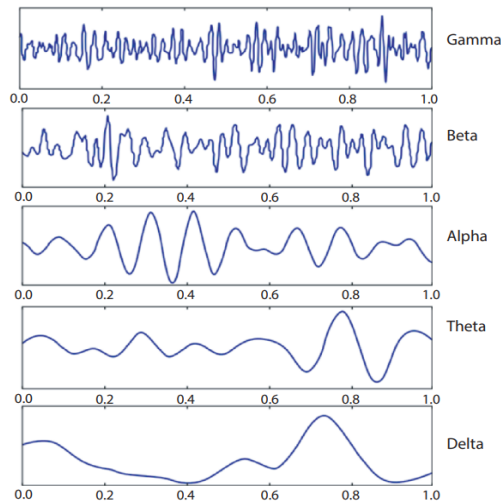


Figura 2.3.2 | Classificazione delle onde cerebrali [28]

2.4 Fonti di disturbo dell'EEG

Il segnale EEG spesso risulta essere fonte di numerosi artefatti, che includono contributi legati al posizionamento degli elettrodi, alle interferenze provenienti dai cavi di collegamento con l'elettroencefalografo, ad artefatti di movimento e ad interferenze esterne.

Per quanto riguarda gli artefatti da movimento, i movimenti muscolari, in particolare i movimenti oculari, la respirazione e la contrazione di muscoli volontari e non, possono comportare la comparsa di numerosi artefatti che condizionano la lettura dell'EEG e la successiva diagnosi. È bene ricordare infatti che l'ampiezza del segnale elettroencefalografico acquisito sullo scalpo rientra nel range 10-100 μ V, ed è quindi un segnale molto limitato rispetto all'ampiezza dei disturbi presenti: ciò compromette fortemente la capacità di poter interpretare correttamente il tracciato e la formulazione della diagnosi.

Nel seguito verranno presentati e illustrati le principali fonti di rumore.

Artefatti da movimento

I movimenti conosciuti come 'elettromiografici', correlati a movimenti di muscoli volontari e non, sono causa di notevole distorsione del segnale elettroencefalografico e vengono facilmente individuati in un tracciato EEG grazie alla loro diversa frequenza ed ampiezza.

In particolare si deve la comparsa di artefatti al movimento oculare, movimento muscolare, l'attività cardiaca e la respirazione.

Partendo dal *movimento oculare*, si ha che l'occhio può essere rappresentato come un dipolo magnetico, il cui polo positivo è orientato verso la cornea, mentre quello negativo verso la retina: quando si muove l'occhio si crea un campo elettrico che viene rilevato dagli elettrodi posti nelle vicinanze. È conosciuto come 'EOG' ossia 'elettrooculogramma' ed ha un'ampiezza che può raggiungere i 100-200 μ V: è quindi più grande del segnale EEG di nostro interesse ed è rappresentato da improvvise deflessioni nel tracciato EEG (figura 2.4.1). Sbattere gli occhi causa un incremento dell'ampiezza di circa 50 μ V del segnale EEG rilevato dagli elettrodi posti vicino alla zona oculare e causa difficoltà nell'interpretazione del tracciato perché le onde provocate da questo movimento, siccome si trovano ad una frequenza che varia nell'intervallo 1-3Hz, possono essere confuse con le onde theta o delta [24]. In particolare, un movimento verticale dell'occhio (osservato mentre si sbattono le palpebre), causa l'avvicinamento del polo positivo (la cornea) agli elettrodi frontopolari, generando deflessioni simmetriche nel tracciato.

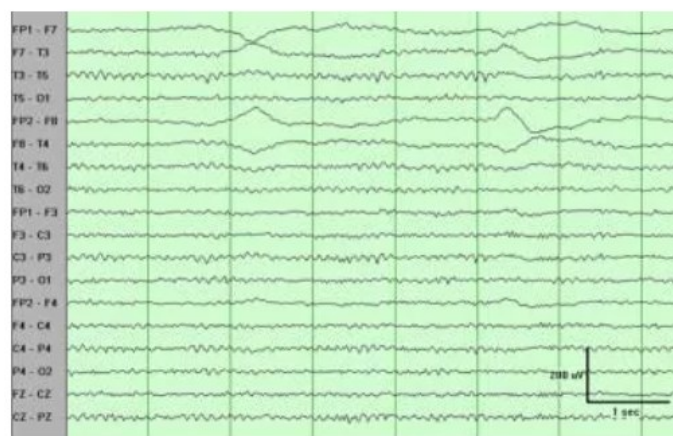


Figura 2.4.1 | Artefatti EOG [24]

Artefatti provenienti dal movimento di altri muscoli volontari possono essere rilevati ad altre frequenze, sovrapponendosi all'attività di onde beta e gamma.

Anche l'*attività cardiaca* è causa della presenza di segnali indesiderati sovrapposti al segnale utile, soprattutto durante il complesso QRS, infatti il campo elettrico del cuore si propaga lungo tutto il corpo e modifica così i potenziali superficiali rilevati sullo scalpo, generando picchi di ampiezza variabile nel tracciato EEG (Figura 2.4.2).

Inoltre, gli artefatti legati alla pulsazione del cuore sono maggiormente osservabili negli elettrodi di

riferimento, qualora questi siano posizionati sul lobo del paziente. Si riconoscono facilmente per la loro ritmicità e regolarità, nonché per la loro sincronizzazione con il segnale acquisito nel canale ECG. Nella maggior parte dei casi però questo rumore non produce grandi distorsioni sul segnale, che perciò non necessiterà di correzioni.

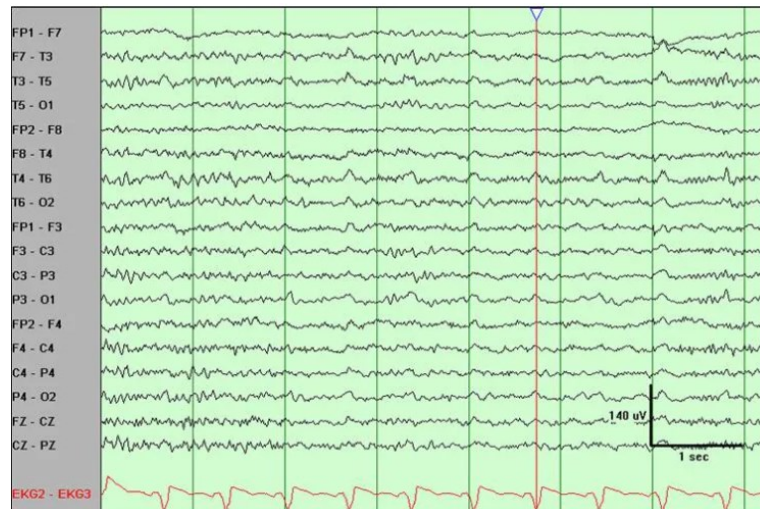


Figura 2.4.2 | Artefatti da ECG osservabili in T3-T5 [24]

È possibile che nel tracciato si osservi una distorsione provocata dalla pulsazione proveniente dal *polso*, rappresentata da onde lente che simulano l'attività cardiaca.

Ciò accade se uno degli elettrodi viene posizionato sopra un vaso pulsante.

Da non dimenticare poi l'interferenza causata dai *movimenti glossocinetici*: la lingua difatti può essere schematizzata come un dipolo, la cui estremità è la parte negativa.

In realtà il rumore provocato da tali movimenti è marginale rispetto a quelli sopra citati, in quanto la sua ampiezza è molto limitata, infatti la loro frequenza, anche se varia, solitamente si trova all'interno dell'intervallo delta (<4Hz).

La *respirazione* è un'altra delle sorgenti di artefatti visualizzabili nel tracciato EEG e produce due tipi di distorsioni: la prima rappresenta un'attività lenta e ritmica coerente con il movimento del corpo durante la respirazione, la cui frequenza si aggira attorno agli 0.5 Hz, (si sovrappongono o coincidono con il ritmo delta e theta), mentre la seconda può essere descritta tramite onde lente o più affilate che avvengono in sincronia con l'inalazione ed esalazione.

Infine, da citare, sono gli artefatti prodotti dalla *pelle*: in particolare alcuni processi che avvengono su di essa come ad esempio la sudorazione, la quale genera un'alterazione delle impedenze di elettrodo a causa del contatto tra il sudore e la parte metallica dell'elettrodo e comporta la comparsa

di oscillazioni a bassa frequenza sulla linea del tracciato, che in genere si sovrappongono ai ritmi delta e theta. (figura 2.4.3).

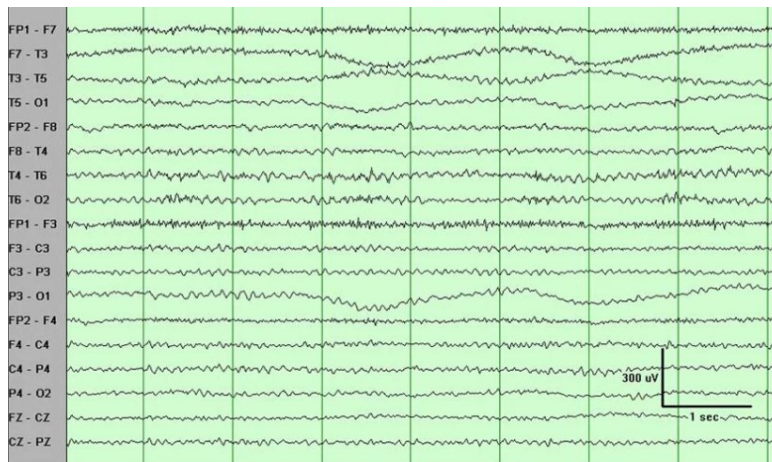


Figura 2.4.3] Artefatti da sudorazione [24]

Artefatti da interferenze elettroniche

Un'ulteriore sorgente di artefatti molto spesso presente nel processo di misura di biopotenziali è rappresentata dall'interferenza di rete. La sua presenza fa sì che la strumentazione utilizzata necessiti di ulteriori accorgimenti al fine di ottenere un segnale con limitate distorsioni e/o perdite di informazione. La causa di tali interferenze è dovuta a molteplici fattori: in primo luogo l'eccessiva lunghezza dei fili che connettono gli elettrodi allo strumento di misura ed in particolare all'amplificatore; in secondo luogo, la limitata ampiezza del segnale desiderato rappresenta un ostacolo alla sua corretta visualizzazione. Questo tipo di rumore è dovuto in realtà al contributo di diversi fattori, tra i quali vi è la presenza di un campo magnetico indotto dallo scorrimento di corrente nei cavi e il limitato *Common Mode Rejection Ratio* (CMRR) degli amplificatori, che idealmente dovrebbe essere infinito e che causa la comparsa di tensioni di modo comune che interferiscono con il segnale cercato. Inoltre, è bene tenere presente che la componente di modo comune decresce se si dispone di impedenze di elettrodo ridotte. Prima di iniziare l'acquisizione del segnale elettroencefalografico risulta quindi essenziale controllare che le impedenze di elettrodo siano settate ad un valore opportuno, ovvero che sia compreso tra i $500\ \Omega$ e $5000\ \Omega$ e dopo aver cominciato l'esame, con la comparsa di artefatti, devono essere ricontrollate.

L'improvvisa rottura degli elettrodi, conosciuta in inglese con il termine 'Electrodes popping', dovuta a improvvisi cambi di impedenza tra lo scalpo e l'elettrodo stesso o a causa di un danno ai cavi che li collegano all'elettrocardiografo, è una fonte importante di rumore, che però si previene attraverso il

controllo del corretto funzionamento degli elettrodi durante l'esame e la verifica del valore di impedenza. Anche il posizionamento degli elettrodi interpreta un ruolo fondamentale nella possibile comparsa di alterazioni nel segnale EEG.

Questa alterazione del tracciato è osservata nella presenza di una o più onde molto acute dovute al cambio di impedenza improvviso (figura 2.4.4).

Altre volte invece il cambio di impedenza non è così rilevante, per questo l'artefatto si presenta più lento e di ampiezza minore ed assomiglia molto ad un'onda delta.

Da non dimenticare le alterazioni provocate da eventuale strumentazione elettronica nei pressi dell'elettroencefalografo: vengono definite come 'Disturbi della linea elettrica' e nascono da più apparecchiature elettroniche collegate alla stessa linea di alimentazione. Per prevenirle è necessario effettuare prove di compatibilità ed immunità magnetica, utili per valutare i possibili effetti di perturbazioni elettromagnetiche sul dispositivo medico utilizzato (in questo caso l'elettroencefalografo).

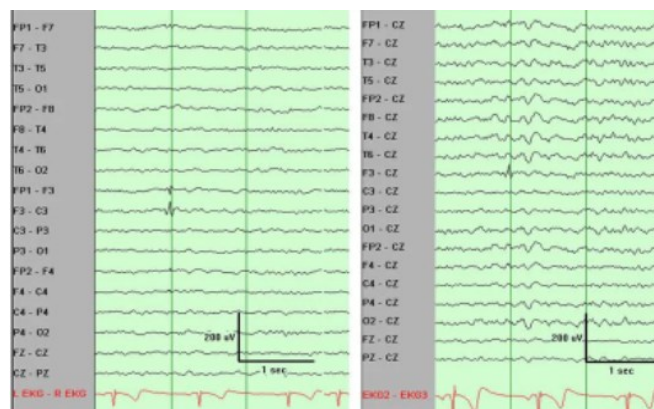


Figura 2.4.4 | Artefatto da elettrodo in F3 [24]

CAPITOLO 3

Principali tecniche per l'analisi di segnali EEG

Al fine di poter rilevare in modo accurato eventuali tratti patologici nel tracciato EEG, è necessario prima di tutto effettuare qualche operazione di “denoising” (ovvero di eliminazione degli artefatti), in modo da poter discriminare le caratteristiche anomale dell'elettroencefalogramma rispetto alle altre componenti e al rumore. Tuttavia, in ogni segnale elettroencefalografico sono presenti alcune caratteristiche che rendono più difficile l'applicazione dei filtri, in quanto si rischia di non riuscire ad estrarre tutte le informazioni quantitative utili e perciò di rendere la diagnosi più difficile: si parla della ridotta ampiezza del segnale, della sua non-stazionarietà (l'EEG è un segnale stocastico, ovvero non possiede una forma d'onda ed una precisa descrizione matematica) ed infine della sua ristretta banda di frequenza. Al giorno d'oggi sono stati sviluppati potenti strumenti matematici per l'analisi e l'elaborazione del segnale, che risultano estremamente efficienti in diversi campi di applicazione, tra i quali è presente il denoising.

Nello specifico, la letteratura offre diversi tipi di metodi per filtrare un segnale e rimuovere gli artefatti: si distinguono in due classi:

- 1) Approcci nel dominio della frequenza
- 2) Approcci nel dominio del tempo e della frequenza

Facendo riferimento ad un segnale non-stazionario, come nel caso dell'EEG, i metodi più usati sono quelli nel dominio del tempo-frequenza: nello specifico si parla della Trasformata Wavelet.

Nel seguito si introducono alcuni algoritmi di denoising del segnale, nonché si descrivono i filtri più ampiamente utilizzati ed infine si trattano alcune delle patologie accennate in precedenza ed il loro riconoscimento attraverso lo studio di segnali EEG filtrati.

3.1 Discrete Wavelet Transform (DWT)

La Wavelet Transform (WT) continua e discreta risulta essere un metodo molto utilizzato per individuare possibili crisi epilettiche a partire da un tracciato EEG.

Quando si parla di “Wavelet” si fa riferimento ad un metodo matematico volto alla rappresentazione di un segnale mediante l'utilizzo di una forma d'onda oscillante di lunghezza finita, che viene poi scalata e traslata per essere adattata al segnale in ingresso (figura 3.1.1).

Si tratta di un'onda asimmetrica e irregolare se confrontata, per esempio, con un'onda sinusoidale.

Il suo scopo è quello di comprimere un segnale tempo-variante, il quale comprende molti punti, in pochi parametri che lo rappresentino al meglio [32].

Negli ultimi anni l'uso di questa trasformata ha riscosso molto successo nella rappresentazione di segnali molto variabili nel tempo, i quali non vengono riprodotti bene dalla Trasformata di Fourier. Sono presenti due tipi di Trasformata Wavelet, ovvero la Trasformata Wavelet Discreta (DWT) e la Trasformata Wavelet Continua (CWT) e la differenza tra queste due trasformate è che la DWT è una versione campionata della CWT, mentre entrambe forniscono le stesse informazioni.

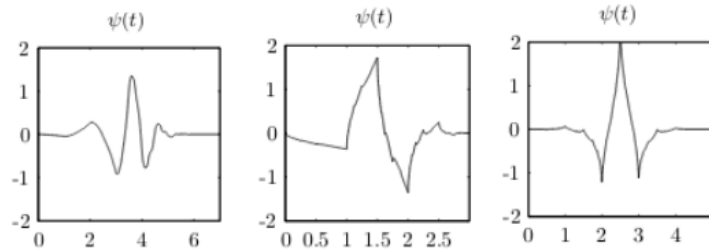


Figura 3.1.1 | Esempi di Wavelet [25]

La Trasformata Wavelet Discreta è la forma di rappresentazione più utilizzata in quanto più efficiente della CWT nella rimozione del rumore e fornisce maggiori informazioni riguardo l'analisi e sintesi del segnale originale: in aggiunta è facilmente implementabile e riduce il tempo di elaborazione e calcolo [25]. La DWT supera le limitazioni della CWT implementando un'analisi multiscala ed una decomposizione multirisoluzione del segnale [32].

Ogni passo nell'applicazione di tale metodo comprende l'utilizzo di due filtri digitali: un filtro passa alto ed un passa basso. Inoltre, alla fine di ogni passaggio si ottengono due parametri importanti: il dettaglio del segnale (chiamato "D") e l'approssimazione del segnale ("A"), valori che vengono dati in input nello step successivo. Il numero di livelli (figura 3.1.2) nei quali si scompone il segnale dipende dalle componenti del segnale EEG [32].

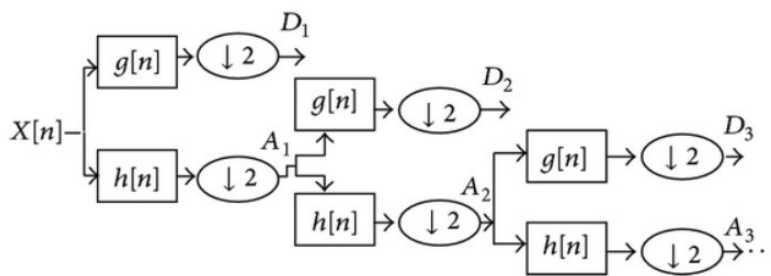


Figura 3.1.2 | Decomposizione del segnale [32]

3.2 Savitzky-Golay filter (classic smooth filter)

Presentato per la prima volta nel 1964 da Abraham Savitzky e Marcel Golay, il filtro Savitzky-Golay, è uno ‘smoothing filter’ digitale. Si tratta di prendere in esame, come esempio, una curva $y = f(x)$, che è rappresentata come un insieme di punti, della quale si considera una finestra o intervallo di ‘media lunghezza’ (o ‘half width’) conosciuto come ‘N’, dove $2N+1$ sarà il numero di punti in tale intervallo [23]. Si procede poi con il calcolo della media in tale intervallo e si sostituisce il risultato ottenuto con il primo valore dell’intervallo. Si continua poi considerando il punto successivo come punto di inizio, traslando l’intervallo, calcolandone la media e sostituendo nuovamente il punto considerato con il valore ottenuto. Il suo funzionamento è simile a quello di un filtro passa basso.

L’obiettivo dell’applicazione di tale filtro è quello di ridurre il rumore presente nel tracciato senza modificare l’ampiezza e la forma dell’onda di interesse e per farlo si devono scegliere accuratamente due parametri: il grado del polinomio, che nella maggior parte dei casi risulta sufficiente essere di grado 2 per tenere conto della curvatura o di grado 3 per considerare i punti di flesso ed il numero di punti in un intervallo, il quale deve essere sufficientemente grande rispetto al grado del polinomio, affinché lo smussamento della forma d’onda sia efficace. In più un altro suo scopo è quello di migliorare il rapporto segnale rumore (SNR) [23].

È stata dimostrata l’efficacia di tale filtro comparandolo con un filtro a media mobile il cui intervallo di punti è predefinito, un filtro simile a quest’ultimo con, però, un intervallo definito pari a 15 e con un filtro mediano di nono ordine [23]. I risultati di questo confronto confermano che il basic-smooth-Savitzky-Golay filter, come anche il filtro mediano, permette uno smussamento della forma d’onda senza comprometterne il segnale, in modo che questo sia molto simile al segnale originale (figura 3.2.1) [23].

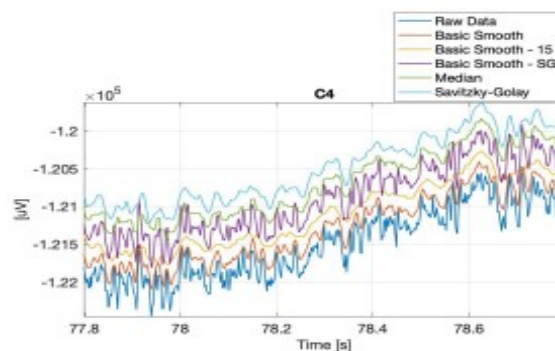


Figura 3.2.1 | Confronto tra filtri [23]

3.3 Median Filter (classic smooth filter)

Si tratta di un filtro non lineare applicato soprattutto per ridurre il rumore di un'immagine: nel nostro caso viene implementato per rimuovere gli artefatti da un segnale digitale. In tale filtro viene valutata la media di ogni sequenza presentata in input e il suo grande vantaggio è che ogni valore che sia deviato rispetto alla media viene eliminato [23]. Il filtro viene quindi applicato ad un singolo campione e lo va a sostituire con il valore mediano calcolato sui campioni vicini, rappresentati da una finestra, il cui valore centrale è quello da sostituire. Viene anche utilizzato nel caso in cui venga dato in input un insieme di valori ai quali viene applicata una finestra, in modo da ottenere un'acquisizione finita del segnale: infine, l'output del segnale è rappresentato dalla media di ogni finestra. Inoltre, tra le sue caratteristiche più importanti vi è la capacità di tale metodo di eliminare i picchi che in realtà non fanno parte del segnale di nostro interesse (mentre ad esempio il filtro a media mobile, di più bassa efficienza, nel calcolo della media introduce anche tali picchi) [23].

3.4 Hjorth parameters

I parametri di Hjorth rappresentano un insieme di indicatori non lineari, definiti per la prima volta da Bo Hjorth nel 1970 e ricavati attraverso calcoli statistici che risultano utili nell'analisi del segnale, che in questo caso viene svolta nel dominio del tempo, ma si potrebbero anche derivare dal suo spettro. Negli ultimi anni questi parametri hanno acquisito un'importanza sempre maggiore nell'estrazione di specifiche caratteristiche da vari tipi di segnali biomedici: sono risultati molto utili, ad esempio, nella diagnosi di Epilessia e iperattività, attraverso la loro applicazione ai tracciati EEG di pazienti patologici [33]. I parametri a cui si fa riferimento sono [33]:

1)Hjorth Activity: espressa come la varianza del segnale, rappresenta la potenza del segnale.

$$Activity = Var(y(t)) \quad [33]$$

2)Hjorth Mobility: indica la frequenza media del segnale.

$$Mobility = \sqrt{\frac{Var\left(\frac{dy(t)}{dt}\right)}{Var(y(t))}} \quad [33]$$

3)Hjorth Complexity, che indica la variazione di frequenza, confrontando il segnale con un'onda sinusoidale.

$$Complexity = \frac{Mobility\left(\frac{dy(t)}{dt}\right)}{Mobility(y(t))} \quad [33]$$

I parametri appena descritti vengono utilizzati, insieme alla caratterizzazione e alla misurazione di altre quantità utili del segnale, per la diagnosi tempestiva della malattia di Alzheimer in uno studio condotto da Mehrnoosh Sadat Safi et al. nel 2021.

3.5 Empirical Mode Decomposition (EMD)

Si tratta di una tecnica multirisoluzione nel dominio del tempo che scompone il segnale in un set di funzioni di lunghezza finita, conosciute come “funzioni di modo intrinseco” (IMF), in modo da evidenziare features importanti e non necessita di condizioni riguardanti la stazionarietà e linearità del segnale [35]. Ogni funzione ottenuta deve soddisfare due requisiti [35]:

- 1) La somma dei massimi e minimi e il numero di incroci zero (“zero-crossing”) devono essere uguali o differire al massimo di uno.;
- 2) In ogni punto della funzione il valore medio dell’involucro definito dai massimi locali e quello definito dai minimi locali sono pari a zero.

L’algoritmo per applicare il metodo di decomposizione empirica si suddivide in diverse fasi [35]:

- 1) Si impone il segnale originale, chiamato $g(t)$, uguale a $x(t)$;
- 2) Si calcolano poi i massimi e minimi locali di $g(t)$;
- 3) Si determinano gli involucri dei massimi e minimi locali, definiti come $e_m(t)$ ed $e_l(t)$;
- 4) Si procede con il calcolo della media locale $m(t)$ e la si sottrae al segnale originale;
- 5) Si stabilisce poi se il segnale ottenuto può essere considerato come una funzione di modo intrinseco controllando se rispetta le due condizioni descritte sopra;

Una volta trovata la prima IMF ($D(t)$), le altre sono ottenute calcolando il residuo $r(t)$ dei dati iniziali, sottraendo quindi la funzione di modo intrinseco appena trovata: $r(t) = x(t) - D(t)$ e tale procedimento continua fino a che non si ottiene come residuo una costante.

Alla fine, il segnale $x(t)$ ricavato mediante tali passaggi viene rappresentato come segue:

$$x(t) = \sum_{p=1}^M D_p(t) + r_M(t), \quad [35]$$

CAPITOLO 4

Esempi di applicazioni cliniche dell'utilizzo del segnale EEG

Le principali applicazioni dell'EEG riguardano sia la diagnosi ed il monitoraggio di patologie (e.g. epilessia, disturbi del sonno, tumori), che il monitoraggio dell'attività cerebrale durante stati di coma indotti (e.g. pazienti in terapia intensiva) o in casi più gravi dove il paziente si trova in stato di morte cerebrale. In aggiunta, insieme ad altri accertamenti come TAC e MRI, l'EEG permette la diagnosi del morbo di Alzheimer o altri tipi di disturbi cognitivi e demenze. La diagnosi di queste patologie avviene attraverso la caratterizzazione del tracciato ottenuto attraverso l'elettroencefalografo: a patologie diverse corrispondono infatti onde attenuate, accentuate o talvolta assenti.

4.1 L'epilessia

Si tratta di uno dei disturbi neurologici più diffusi al mondo e anche se può insorgere a qualsiasi età, nella maggior parte dei casi esordisce durante l'infanzia, l'adolescenza o in pazienti di età superiore ai 60 anni: la causa in quest'ultimo caso è l'ictus ischemico.

L'epilessia si caratterizza dal ripetersi di crisi epilettiche, ossia improvvise e incontrollate scariche elettriche che interrompono transitoriamente la normale funzionalità cerebrale e che causano nel paziente delle convulsioni e talvolta la perdita di conoscenza [18]. Tali crisi possono essere di brevissima durata e si possono distinguere in [34]:

- 1) '*Crisi epilettiche acute o provocate*' quando si manifestano in concomitanza a condizioni patologiche cerebrali strutturali o tossico/metaboliche;
- 2) '*Crisi epilettiche sintomatiche remote o non provocate*' se insorgono in assenza di fattori patologici.

In aggiunta, si può parlare di crisi *generalizzata* se l'intero cervello è interessato da scariche, mentre se quest'ultime sono circoscritte ad una sola area del cervello si parla di crisi *focale*.

In particolare, si parla di 'Stato di Male Epilettico' (SE) nella situazione in cui una crisi epilettica si prolunga per più di venti minuti ed in tale lasso di tempo le crisi si ripetono a brevissimi intervalli, tali da definire la condizione epilettica come 'continua'.

Le cause scatenanti di questo disturbo possono essere: il sonno e la sua privazione, l'assunzione eccessiva di alcool o di droghe e per soggetti predisposti, la fotostimolazione.

Inoltre, anche stati febbrili, disordini endocrini e squilibri idro-elettrolitici possono essere responsabili della comparsa di crisi epilettiche.

A seconda della gravità delle crisi, queste possono causare danni cerebrali, deficit cognitivi, ma soprattutto possono comportare la caduta del paziente e conseguenti lesioni. La diagnosi di epilessia si basa prevalentemente su due esami diagnostici: la risonanza magnetica (MRI), utile per rilevare patologie cerebrali strutturali e l'elettroencefalografia (EEG), il cui tracciato evidenzia, in caso di pazienti epilettici, alcune anomalie definite 'epilettiformi'. Tali crisi sono in alcuni casi provocate da stimoli visivi: la fotosensibilità è uno dei loro fattori patologici principali e per determinarne la diagnosi si richiede una tecnica rigorosa di stimolazione luminosa intermittente realizzata durante l'esame elettroencefalografico.

Gli elementi che si registrano nel corso di una crisi epilettica sono [10]:

- 1) PO e PPO (punte-onda, polipunte-onda)
- 2) Complessi onda aguzza-onda lenta
- 3) Onde aguzze
- 4) Pattern periodici o onde delta ritmiche con spikes

In genere sono onde la cui frequenza è intorno ai 3-5 Hz, la loro durata è di 5-10 secondi nei bambini e sono accompagnate dalla perdita di conoscenza del paziente. Tra una crisi e l'altra l'EEG può risultare normale o presentare onde delta, che talvolta persistono dopo la fine della crisi e il risvegimento del paziente. In bambini che soffrono di epilessia infantile benigna, durante una crisi, il tracciato EEG risulta essere molto variabile anche se solitamente presenta onde appuntite in corrispondenza della regione centrale e temporale del cranio che vengono acutizzate durante il sonno.

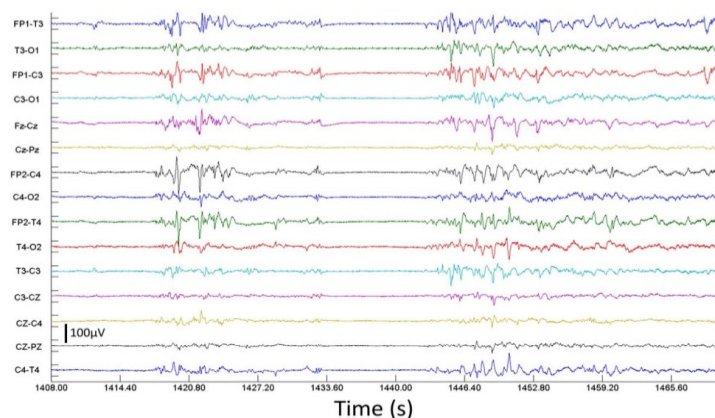


Figura 4.1.1 EEG paziente epilettico

In figura 4.1.1 si osserva il tracciato EEG in un paziente epilettico: intorno ai 1446 secondi ha inizio l'evento epilettico e si ha una notevole variazione del segnale.

Solitamente si riconosce l'avviso dell'arrivo di una scarica elettrica tramite una variazione dell'attività elettrica della durata di pochi secondi, anche conosciuta come *'Burst Suppression'*, durante la quale si nota un rallentamento del tracciato (rappresentato in figura 4.1.1 da un andamento quasi piatto).

In figura 4.1.2 si denotano i 3 stadi dell'EEG in assenza di episodi epilettici ("Interictal"), poco prima di un nuovo evento ("Preictal") ed infine durante la convulsione. In assenza di convulsioni il tracciato EEG è di natura difficilmente prevedibile, di piccola ampiezza e le cui forme non sono ripetibili. Avvicinandosi all'episodio epilettico invece si nota come il segnale acquisisca via via una forma più regolare con ampiezze più accentuate. Infine, durante la crisi si manifesta un'ulteriore regolarizzazione della forma d'onda e l'ampiezza del segnale cresce ulteriormente.

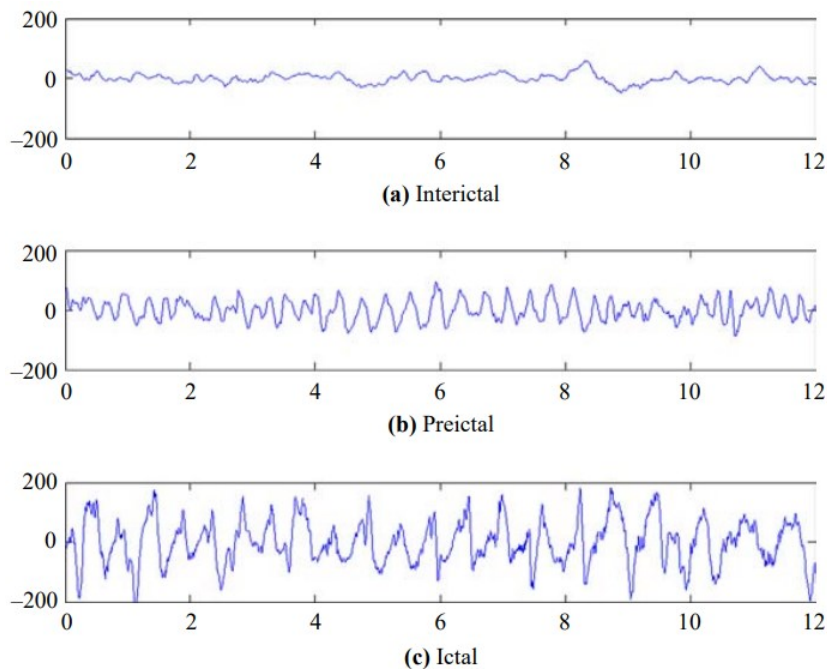


Figura 4.1.2 | stadi del segnale EEG durante una crisi epilettica [11]

Le tecniche di rilevamento delle crisi epilettiche si possono suddividere in cinque categorie: metodi nel dominio del tempo, metodi nel dominio della frequenza, metodi nel dominio del tempo-frequenza, non lineari ed infine metodi basati su reti neurali artificiali (conosciuti anche come Artificial neural networks o ANN) [21].

La tecnica basata sul dominio del tempo ha lo scopo di ricercare patterns ritmici e periodici nell'EEG, che siano simili a quelli rilevabili durante una crisi epilettica, mentre per quanto riguarda i metodi nel dominio della frequenza, questi si basano sulla differenza di banda di frequenze tra un EEG normale

ed uno patologico. Siccome l'EEG, come già anticipato, è un segnale non stazionario, risulta più appropriato l'uso di tecniche che facciano riferimento sia al dominio del tempo, sia a quello delle frequenze, come per esempio la Wavelet Transform, la quale permette di localizzare features transitorie come i picchi dovuti ad una crisi epilettica in atto. Gli approcci basati su reti neurali si occupano invece della progettazione di modelli di EEG appartenenti a pazienti sani ed epilettici in modo da confrontarli con i tracciati e classificare questi ultimi come normali o patologici.

È stato inoltre proposto, in uno studio compiuto da Hasan Ocak nel 2009, un nuovo metodo basato sulla scomposizione dell'EEG in sotto bande utilizzando la DWT, per poi analizzarle attraverso un determinato parametro, ossia l'Entropia Approssimata (ApEn). L'ApEn è una tecnica utilizzata per calcolare la complessità e la regolarità, nel nostro caso, di una serie di dati compromessi a causa della presenza di rumore [21].

Il primo passaggio della DWT, come riassunto all'inizio del paragrafo, è il filtraggio del segnale attraverso un filtro passa basso e successivamente un filtro passa alto, dove la frequenza di cut-off è circa un quarto di quella di campionamento, in modo da rispettare il Teorema di Nyquist. L'output dei due filtri è rappresentato da due coefficienti A1 (*Approximation*) e D1 (*Detail*), conosciuti anche come "coefficienti del primo livello". Lo stesso procedimento può essere ripetuto per i coefficienti di primo livello, in modo da ottenere i coefficienti di secondo livello e così via. In ogni passaggio la risoluzione in frequenza raddoppia, mentre la risoluzione temporale si dimezza.

Dopo aver ottenuto la trasformata Wavelet di terzo livello, in primo luogo si applica tale decomposizione alle diverse epoche del segnale EEG appartenente a pazienti normali e patologici, in secondo luogo, attraverso l'ApEn si valutano i coefficienti ottenuti in ogni step, per poi confrontare i dati ottenuti da tracciati normali con quelli ottenuti invece da tracciati anomali (figura 4.1.3 e figura 4.1.4). Per farlo si stabilisce un modello di soglia: le epoche la cui ApEn è minore di tale soglia sono considerate "epiletiche", mentre quelle maggiori vengono classificate come normali. Le significative differenze tra i due gruppi di tracciati hanno permesso il rilevamento dell'attività correlata alla diagnosi di Epilessia con una grande accuratezza.

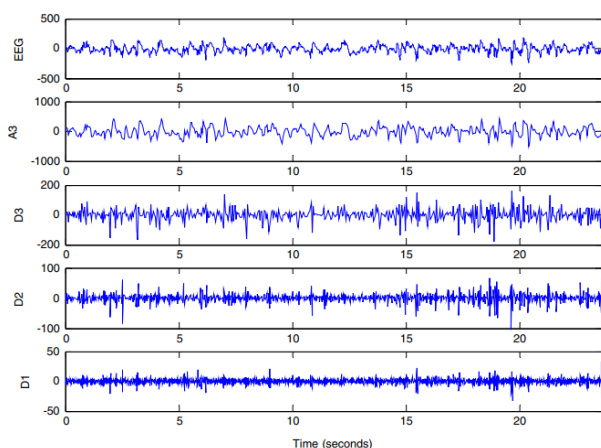


Figura 4.1.3|Decomposizione WT di epoche EEG prive di anomalie [21]

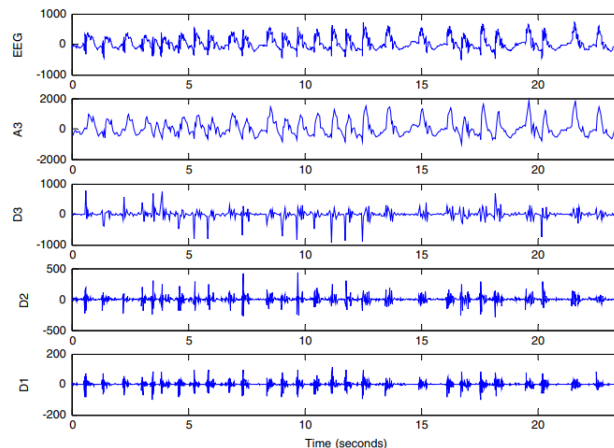


Figura 4.1.4| Decomposizione WT di epoche EEG durante una crisi epilettica [21]

4.2 Coma cerebrale

La parola ‘coma’ deriva dal greco e significa ‘silenzio profondo’: infatti si tratta di uno stato patologico caratterizzato dalla perdita di coscienza derivante da un’alterazione nel funzionamento dell’encefalo e si manifesta con l’assenza di ogni risposta a stimoli esterni o interni. Tale stato di incoscienza si può protrarre anche per mesi, talvolta anni, durante i quali il paziente si trova in stato vegetativo.

Esistono inoltre vari gradi di profondità del coma, ai quali corrispondono diversi stati di incoscienza [13]:

- 1) Coma di 1°grado: definito anche come ‘coma vigile’, è caratterizzato da reazioni di risveglio a stimoli dolorosi da parte del paziente, il quale può aprire gli occhi o emettere suoni e persino rispondere a stimoli verbali, anche se con difficoltà.
- 2) Coma di 2°grado: in questo stadio il paziente non presenta più reazioni di risveglio, malgrado permanga la capacità di risposta agli stimoli dolorosi.
- 3) Coma di 3°grado: si tratta di uno stato di coma profondo, nel quale le risposte a stimoli provenienti dall’esterno sono completamente assenti. Si può manifestare un aumento della frequenza cardiaca, della temperatura corporea e della frequenza respiratoria.
- 4) Coma di 4°grado: è lo stato più grave e profondo di incoscienza, in quanto corrisponde alla morte cerebrale del soggetto o ad una situazione di coma irreversibile.

Il segnale EEG misurato di un soggetto in coma mostra una serie di patterns patologici che corrispondono a variazioni nell’attività delle onde cerebrali o, nei casi più gravi, ad una soppressione dell’attività cerebrale, che equivale allo stato di morte cerebrale del paziente. Tali modifiche nel tracciato permettono quindi una più facile valutazione del quadro clinico del paziente.

Nello specifico, si osserva la predominanza dei ritmi alpha, theta e delta, in concomitanza con una variazione dell'EEG che corrisponde alla risposta del paziente a stimoli provenienti dall'esterno.

- 1) Ritmo Delta (figura 4.2.1c): le onde delta sono quelle prevalenti e nello stato di coma si trovano alla frequenza di 1-3 Hz, con ampiezza che a volte raggiunge i $100\mu\text{V}$ e sono rappresentate da onde polimorfiche oppure onde più ritmiche e smussate [30]. Questo ritmo viene solitamente riconosciuto negli stadi più avanzati del coma, dove inizialmente si riflette nelle aree anteriori del cervello, per poi diffondersi con il progredire della patologia. In ogni caso, la presenza di onde delta ad alto voltaggio è associata ad una grave prognosi. Nel caso in cui tale ritmo consista invece in un'attività delta e theta ad ampiezze ridotte (minori di $20\mu\text{V}$), può essere rilevato anche in pazienti sani.

- 2) Ritmo Theta (figura 4.2.1b): si tratta di onde alla frequenza di 4-7 Hz e può occorrere in concomitanza con i ritmi alpha e delta. È prevalente in pazienti con disfunzioni corticali, come ad esempio in caso di demenza o encefalopatie, in aggiunta a lesioni cerebrali ischemiche e porta anche in questo caso ad una prognosi sfavorevole [30].
In genere, in pazienti con lesioni o emorragie cerebrali, encefaliti o in coma, insieme ad un ritmo di fondo a basso voltaggio caratterizzato (ritmo Theta), si palesano anche i cosiddetti *fusi* (in inglese 'spindles') alla frequenza di 12-14 Hz e le *onde k*, ovvero onde bifasiche ad alto voltaggio. Nel caso di coma di 3° grado invece l'EEG di base risulta appiattito o rallentato e non presenta nessuna periodicità o reattività agli stimoli.

- 3) Ritmo Alpha (figura 4.2.1a): definito come 'Alpha Coma' se si tratta di un pattern elettroencefalografico la cui frequenza varia tra gli 8 ed i 13 Hz e perciò associato ad uno stato comatoso. L'attività di fondo dell'EEG viene preservata e la prognosi risulta buona: però se si ha una predominanza nell'area posteriore del cervello (ciò può essere dovuto per esempio a lesioni cerebrali), l'attività di fondo può variare e porta ad un decorso clinico infausto. In realtà tale ritmo si riscontra anche in soggetti in overdose e porta al loro ricovero nel 90% dei casi.

Si parla poi di 'Burst-suppression' (figura 4.2.1d) per indicare un EEG caratterizzato da 'scoppi' complessi di punte, punte-onda e onde lente, alternati ad episodi di rallentamento del tracciato. Il rallentamento del segnale EEG e la presenza di questi complessi di onde hanno una durata variabile

a seconda di quanto sia profondo lo stato di coma del paziente: quando tale stato è molto avanzato si ha il diradamento dei complessi punte-onda e un aumento della durata di soppressione del segnale.



Figura 4.2.1a |ritmo alpha [30]



Figura 4.2.1b |ritmo theta [30]



Figura 4.2.1c |ritmo delta [30]



Figura 4.2.1d |Burst Suppression [30]

Li Zhu et al. nel 2019 hanno proposto un metodo in grado di rilevare le differenze tra l'EEG di un paziente cerebralmente morto e l'EEG di un paziente in stato di coma [38]. Come features caratteristiche vengono usate la *power spectrum density* (PSD), che risulta importante nella stima della distribuzione della potenza media del segnale nel dominio delle frequenze e che viene variata se ci si trova in presenza di una malattia neurologica e la *permutation entropy* (PE), che invece è un parametro calcolato nel dominio del tempo [38].

Nel calcolo della PSD si usufruisce di tecniche autoregressive (AR), mentre per quanto riguarda la PE, in primo luogo si suddivide il segnale EEG in varie parti (attraverso la finestrazione) e per ognuna di esse si calcola tale parametro.

Si passa poi alla classificazione dei segnali osservati attraverso tre valori [38]:

1) Sensitività

$$\frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

2) Specificità

$$\frac{TN}{FP + TN} \times 100\%$$

3) Accuratezza

$$\frac{TP + TN}{TP + FN + FP + TN} \times 100\%$$

(TP= numero di soggetti cerebralmente morti, TN= numero di soggetti in coma, FP= numero di soggetti in coma scambiati per soggetti cerebralmente morti e FN= numero di soggetti cerebralmente morti scambiati per soggetti in coma). Attraverso la classificazione è possibile notare come la densità di potenza spettrale relativa sia molto differente nelle bande gamma, alpha e beta a seconda che si stia prendendo in considerazione i pazienti cerebralmente morti o quelli in coma.

Inoltre, la PSD dei pazienti in stato di coma è più elevata rispetto a quella dei soggetti cerebralmente morti. Per quanto riguarda invece la PE, si è dimostrato come essa presenti un valore più alto nelle bande alpha, theta e delta nei pazienti cerebralmente morti e una più bassa dispersione.

4.3 Correlazione tra disturbi psicologici e l'alterazione dei ritmi cerebrali: il caso della schizofrenia

I disturbi mentali sono caratterizzati da stati di alterazione patologica che colpiscono le funzioni cognitive quali il pensiero, la concentrazione, ma che possono influire anche sulla sfera affettiva, il comportamento e la qualità delle relazioni interpersonali.

Si riporta che al mondo ci siano almeno trecento milioni di persone che soffrano di depressione, ma risultano essere molto diffuse anche altre patologie psichiche come la schizofrenia, l'autismo, il disturbo bipolare, il disturbo ossessivo compulsivo e il disturbo da stress post-traumatico [16]. Recenti studi hanno confermato la relazione tra il tracciato EEG e la depressione maggiore, anche conosciuta come 'depressione endogena', spesso associata anche a disturbi del sonno: si dimostra

infatti la presenza di onde alpha nel ritmo delta associato al sonno [17]. L'elettroencefalogramma, infatti, in presenza di uno dei disturbi citati in precedenza, subisce delle importanti alterazioni soprattutto per quanto riguarda la banda di frequenza delle onde cerebrali. In particolare, tali cambiamenti si esplicano durante la condizione 'occhi aperti-occhi chiusi' e si riflettono in un aumento dello spettro di potenza per le onde a basse frequenze, come le onde delta e theta, mentre si riscontra una diminuzione di tale spettro per le onde ad alte frequenze (alpha, beta e gamma).

La schizofrenia è una malattia cronica che interessa meno dell'1% della popolazione mondiale ed è definita come un tipo di psicosi, ovvero un tipo di disturbo psichiatrico che causa alterazioni nella percezione o interpretazione della realtà ed è una patologia della quale ancora non si conoscono le cause [28]. Tra i principali sintomi osservati sono presenti stati di allucinazione e delirio, nonché difficoltà nel dialogo: molti studi hanno infatti documentato queste funzioni cognitive alterate come principale segnale con il quale si manifesta la malattia. Sono tuttora in corso svariati studi per tentare di comprendere i molteplici modi nei quali questa patologia può manifestarsi, però grazie ai continui progressi nell'ambito di neuroscienze al giorno d'oggi sono disponibili vari trattamenti per contrastarne i sintomi.

L'elettroencefalografia è risultata molto utile in tal senso, in quanto negli ultimi 40 anni, grazie ad un accurato studio di tracciati EEG appartenenti a pazienti affetti da schizofrenia, si sono potuti identificare alcuni patterns patologici ricorrenti che permettono una più facile diagnosi. Le prime anomalie nei tracciati EEG di pazienti patologici sono state riscontrate nel 1936, anno in cui sono state identificate onde alpha meno frequenti rispetto all'EEG di un soggetto sano.

Features comuni in soggetti schizofrenici, oltre ad una banda di frequenza in genere più estesa, sono: la presenza di onde a basse frequenze (compresa tra 1 e 7 Hz), il ritmo alpha la cui attività si concentra a più basse frequenze (8-12 Hz), onde beta che, al contrario, risultano concentrarsi ad elevate frequenze [29]. Per rilevare le anomalie che evidenziano la presenza di questo disturbo si registra il segnale EEG attraverso elettrodi posti nella regione frontale, centrale e parietale dello scalpo e durante l'acquisizione viene richiesto al paziente di mantenere gli occhi aperti e di chiuderli per la seconda metà dell'esame, evitando, per quanto possibile, qualsiasi movimento oculare per cercare di non introdurre artefatti nel segnale [29].

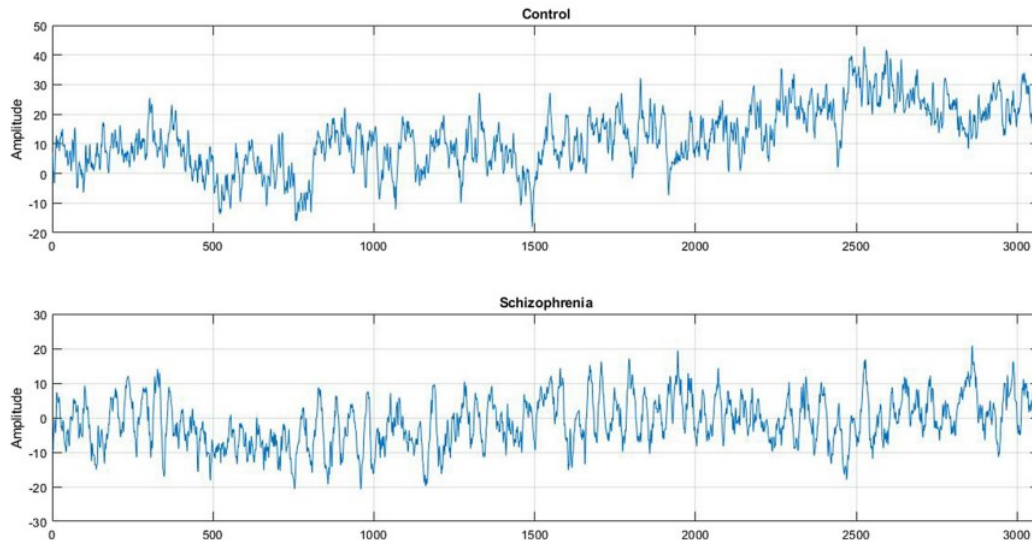


figura 4.3.1 EEG individuo sano e individuo schizofrenico [19]

Recenti studi suggeriscono la correlazione tra anomalie nella sincronizzazione dell'attività oscillatoria dei neuroni e la diagnosi di Schizofrenia [36][37]. Si tratta di un meccanismo fondamentale per la coordinazione delle risposte neurali attraverso la corteccia e tali oscillazioni, se non sincronizzate adeguatamente, influiscono sulla memoria, percezione e coscienza del paziente [36]. Per quanto riguarda segnali multicomponente come ad esempio l'EEG, la fase non risulta significativa: si attua perciò una decomposizione del segnale (perciò la fase diventa significativa) prima di valutare la sincronizzazione di fase [37]. Per ultimare la decomposizione, si potrebbe pensare di applicare la trasformata Wavelet o la trasformata di Fourier, ma a causa del fatto che le oscillazioni sono anch'esse non lineari e caotiche [37], risulta più opportuno fare riferimento al modo di decomposizione empirico (EMD). Inoltre, la decomposizione nel dominio del tempo-frequenza (come nel caso delle WT e FT) portano alla perdita di energia ad alte frequenze, con conseguente perdita di parti interessanti del segnale.

Dopo aver ottenuto le funzioni di modo intrinseco (IMF) attraverso la EMD (descritta in precedenza), si ricavano l'ampiezza e fase di ogni IMF attraverso la trasformata di Hilbert (HT), e tali parametri possono essere espressi, per ogni funzione come segue:

$$x(t) = \sum_{i=1}^n a_i(t) \cos(\phi_i(t)). \quad [37]$$

Dopo aver ottenuto le fasi, si procede con il calcolo di due indici: la Phase Locking Value (PLV), che viene di norma utilizzata per rilevare cambiamenti nella sincronizzazione dell'attività neurale e la Phase Coherence Value (PCV), che invece misura il grado di sincronizzazione tra due segnali. I risultati di uno studio che applica la EMD per ricavare patterns collegati alla Schizofrenia (Zuo Ziqiang et al, 2007), dimostrano che la banda del ritmo gamma durante un'attività mostra una sincronizzazione di fase in pazienti schizofrenici che è più debole rispetto a quella di pazienti sani.

4.4 L'elettroencefalografia e la diagnosi di demenza.

Parlando di “demenza” si fa riferimento ad un gruppo di patologie che causa il progressivo deterioramento delle cellule cerebrali, il quale a sua volta determina un declino delle funzioni cognitive: la memoria, il linguaggio e l'attenzione sono alcune delle facoltà mentali colpite dai vari tipi di demenza. Negli ultimi vent'anni sono stati portati a termine diversi studi che stabiliscono l'importanza dell'uso dell'elettroencefalografia come strumento per arrivare ad una precoce diagnosi di demenza, al fine di gestire al meglio lo sviluppo della malattia ed il suo avanzamento. Infatti, una diagnosi tempestiva risulta di fondamentale importanza in quanto il paziente potrà beneficiare già dalle fasi iniziali della patologia, di trattamenti per combattere il declino delle abilità cognitive [15]. Esistono, come anticipato in precedenza, vari tipi di demenza, una delle quali classificazioni viene eseguita da uno studio condotto da Noor Kamal Al-Qazzaz pubblicato nel 2014: di questa suddivisione si ricordano: la malattia di Alzheimer (AD), la demenza vascolare (VaD), la demenza con corpi di Lewy, la demenza frontotemporale (FTD) e la malattia di Parkinson. In particolare, AD e VaD sono considerati i due casi di demenza più comuni nel mondo. Per quanto riguarda la malattia di Alzheimer (AD), essa è causata dall'alterazione del metabolismo di una proteina, ovvero il precursore della cosiddetta “beta amiloide”, comporta la formazione di una sostanza neurotossica che si accumula nel cervello e porta alla progressiva morte dei neuroni: lo sviluppo di questo disturbo interessa le funzioni cognitive del paziente e si ripercuote sulla sua capacità di pensare e parlare, nonché sulla sua memoria. Per tale patologia si distinguono tre stadi: AD leggera, AD moderata ed infine AD grave [33]. La demenza vascolare genera anch'essa un deterioramento progressivo delle funzioni cognitive, però tale condizione è associata a lesioni ischemiche, emorragiche causate da patologie a carico del sistema cardiovascolare, che comportano un ridotto flusso di sangue al cervello (che può causare, per l'appunto, un'ischemia cerebrale) [15].

Inoltre, per stabilire la diagnosi si fa riferimento anche alla storia clinica del paziente, nonché ad un suo esame neurologico e fisiologico, basandosi anche su tecniche di neuroimaging (TAC, MRI). In aggiunta, negli ultimi anni sono stati fatti molti progressi in modo da migliorare la diagnosi precoce

di demenza attraverso i cosiddetti “biomarkers” (conosciuti come “biomarcatori”). I biomarcatori neurofisiologici (EEG) sono quelli più interessanti per confermare la validità di tale esame come strumento per diagnosticare la demenza. Infatti, i cambiamenti neurali associati alla condizione di demenza possono essere rilevati facilmente tramite un esame elettroencefalografico, il quale campiona le informazioni con una precisione millesimale (ha quindi un’elevata risoluzione temporale), a scapito però di una ridotta risoluzione spaziale, se confrontato con le altre tecniche di neuroimaging: tuttavia quest’ultime non forniscono informazioni sullo stato funzionale del cervello, dovuto alla loro bassa risoluzione temporale [15]. L’EEG è utile non solo come strumento diagnostico, ma anche per stabilire lo stadio di demenza nel quale si trova il paziente, per questo viene molto utilizzato soprattutto nella diagnosi di AD e VaD. Di fondamentale importanza risulta lo studio dei ritmi cerebrali, in modo da poter individuare più facilmente eventuali patterns anomali in tali ritmi, legati alla presenza di uno stato patologico. In particolare, l’EEG di un paziente affetto da AD o VaD mostra una riduzione dell’attività alpha e beta ed in particolare per quanto riguarda la VaD, si osserva un aumento dell’attività theta, mentre un aumento del ritmo delta avviene per entrambe le patologie (si ricorda che le onde delta non sono normalmente presenti in un adulto e sono indice di una condizione patologica) [15]. Tuttavia, negli stadi iniziali della malattia, l’EEG può mostrare un comportamento in frequenza che appare simile a quello di un individuo sano [15].

Finora si è parlato di tipi di demenza che colpiscono per lo più pazienti anziani, però purtroppo sono presenti anche altre tipologie di demenze, per lo più di ereditarie, che colpiscono il paziente fin dalla nascita: si parla della Mucopolisaccaridosi, nota anche come sindrome di San Filippo o come “demenza infantile”, che identifica un tipo di malattia genetica caratterizzata dalla mancanza di un enzima lisosomiale in grado di demolire le molecole di Eparan solfato (polisaccaride) quando queste hanno terminato il loro compito ossia la costruzione di tessuti connettivi [8]. Il deposito di queste molecole in diversi tessuti e nel cervello comporta il loro progressivo danneggiamento, ad una disabilità intellettiva e alla perdita delle funzioni motorie. Per diagnosticare la sindrome di San Filippo si ricorre ad un prelievo di sangue per dimostrare la mancanza dell’enzima ed a successivi test genetici [8]. Negli ultimi anni anche l’elettroencefalografia è stato uno degli esami di cui si usufruisce per diagnosticare tale patologia, in quanto i soggetti che soffrono di demenza infantile spesso soffrono anche di epilessia, la quale, come è stato affermato in precedenza, è rilevabile attraverso un semplice esame elettroencefalografico. Da uno studio effettuato su 15 pazienti che presentavano tale patologia, è emerso che metà di loro presentavano un rallentamento del ritmo delta e theta e in alcuni casi erano stati rilevati anche caratteri epilettiformi (onde appuntite) [8].

Esistono diverse tecniche che portano alla rilevazione di patterns caratteristici di una demenza: in concreto, secondo uno studio compiuto da Parham Ghorbanian et al. nel 2012, uno degli approcci più utilizzati per rilevare caratteri appartenenti alla malattia di Alzheimer è la Fast Fourier Transform (FFT), che però risulta molto complicato da applicare in quanto l'EEG è un segnale stocastico; allo stesso modo, per la sua elevata complessità computazionale, anche l'approccio non lineare richiede molta esperienza. Una tecnica molto promettente che permette di analizzare segnali transitori è la Trasformata Wavelet Discreta (DWT) presentata in precedenza. In un altro studio molto recente si svolge tale analisi mediante un algoritmo che consta di tre passaggi [31]. Il primo passaggio include l'applicazione della DWT per ottenere le sotto bande dell'elettroencefalogramma ed il successivo calcolo della *power spectral density* (equivale alla “densità di potenza spettrale”, conosciuta anche come PSD) di ogni sotto banda. Successivamente si estraggono le caratteristiche di interesse ed infine nell'ultimo step si classificano i risultati ottenuti. Per quanto riguarda la scomposizione dell'EEG tramite la DWT, questa avviene nello stesso modo illustrato per rilevare crisi epilettiche.

Dopodiché, affinché risulti possibile l'analisi dello spettro delle varie bande, si procede con il calcolo della PSD. Si tratta di una tecnica autoregressiva (AR) che fa uso della ricorsione di Levinson-Durbin ed il cui scopo è minimizzare l'errore e che presenta inoltre un'alta risoluzione. Per il calcolo del modello autoregressivo si fa uso di un tool di Matlab chiamato “ARFIT function” [31].

Si passa poi al calcolo della coerenza, che è la correlazione lineare tra due serie di segnali (x e y) nel dominio della frequenza. Per il calcolo della coerenza si usa la seguente equazione:

$$C_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|}{\sqrt{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}}$$

Equazione per il calcolo della coerenza [31]

Il contributo $|P_{xx}(f)|$ indica la densità di potenza spettrale del segnale x , $|P_{yy}(f)|$ indica la PSD di y ed infine $|P_{xy}(f)|$ quella di entrambi. Se linearizzando la coerenza si ottiene il valore “0”, i due segnali sono tra loro indipendenti, mentre se è pari a “1”, questi sono strettamente correlati: una bassa coerenza può indicare che i neuroni sono disconnessi e ciò comporta spesso alla diagnosi di AD (Alzheimer's Disease) [31].

CAPITOLO 5

Applicazione delle tecniche di denoising attraverso l'utilizzo del software Matlab

Al fine di mostrare un esempio applicativo in ambito clinico delle tecniche descritte precedentemente nell'elaborato, segue un'analisi di segnali EEG proveniente da soggetti sani e da soggetti epilettici. L'obiettivo del denoising è quello di, come dice la parola stessa, rimuovere il rumore generato, per esempio, dalla presenza di eventuali altri strumenti elettronici che si trovino nelle vicinanze del dispositivo atto a registrare il segnale EEG, ma non solo: come già analizzato in un capitolo precedente, anche l'interferenza di rete è un'importante fonte di artefatto. Quest'ultima, essendo sempre presente, è un artefatto prevedibile e perciò facilmente removibile.

Attraverso tale procedimento si cerca di dimostrare la ripetibilità della forma d'onda appartenente ad un paziente epilettico, confrontata con quella di un paziente sano, che invece si mostra come più imprevedibile e con onde meno appuntite di quella patologica. In particolare, nel capitolo quarto erano state citate alcune caratteristiche che evidenziano la presenza della patologia, quali i complessi onda aguzza-onda lenta e pattern periodici od onde delta ritmiche con spikes: mediante l'analisi proposta di andrà alla ricerca di tali features nel segnale studiato.

I dati ed i file utilizzati provengono da uno studio operato da Paolo Detti ed includono i tracciati EEG anonimi di 14 pazienti epilettici e talvolta anche qualche tracciato ECG. La frequenza di campionamento del segnale è di 512 Hz e gli elettrodi sono stati posizionati seguendo il sistema internazionale 10-20 [39,40]. Tutti i tracciati sono disponibili nel formato .edf.

5.1 Apertura e filtraggio del segnale

Innanzitutto, si apre il file .edf, prima applicando la funzione `edfread` ed in seguito `table2array`, la quale è utile per convertire il tipo di dato originale, che si presenta sottoforma di una tabella, in un array. Infine, per concatenare i diversi array si usufruisce della funzione `vertcat`, e si procede con il plot del segnale nel dominio del tempo (figura 5.1.1).

Tuttavia, durante la registrazione del segnale sono presenti, come già illustrato nel capitolo 2, diverse fonti di disturbo che provocano la distorsione del tracciato: una di queste è l'interferenza di rete a 60 Hz. Per rimuoverla si fa uso di un filtro notch o "passa banda", scegliendo in modo opportuno gli zeri e poli del filtro (figura 5.1.2). Questo stesso procedimento viene applicato anche al file .edf appartenente ad un individuo sano, proveniente da un altro studio pubblicato su Physionet [41].

Tale studio rende disponibile un database di EEG in formato .edf appartenenti ad individui sani e la frequenza di campionamento dei segnali è di 2048 Hz.

```

dataFp1=edfread("PN00-1.edf","SelectedSignals","EEG Fp1");
dataFp1_cellarray=table2array(dataFp1);
dataFp1_array=vertcat(dataFp1_cellarray{:});

```

Figura 5.1.1|Apertura del file .edf in Matlab

```

Fnotch=60; %frequenza da rimuovere
theta=Fnotch*(2*pi/F);
%poli e zeri
p=0.9*[1 exp(j*theta) exp(-j*theta)];
z=[-1 exp(j*theta) exp(-j*theta)];

%creo vettori a,b
a=poly(p);
b=poly(z);
zo=1;
coeff=polyval(b,zo)/polyval(a,zo);

%disegno diagramma di Bode
figure
freqz(b,a,Ncampioni,F);

%disegno poli e zeri
figure
zplane(b,a)
%calcolo guadagno
G=1/coeff;
b=b*G;
%FILTRO IL SEGNALE
datiFiltrati=filter(b,a,dataFp1_array(1:Ncampioni+1));
figure
plot(t,datiFiltrati,'m')
title('SEGNALE FILTRATO')

```

Figura 5.1.2| Filtro Notch in Matlab per rimozione interferenza di rete a 60 Hz

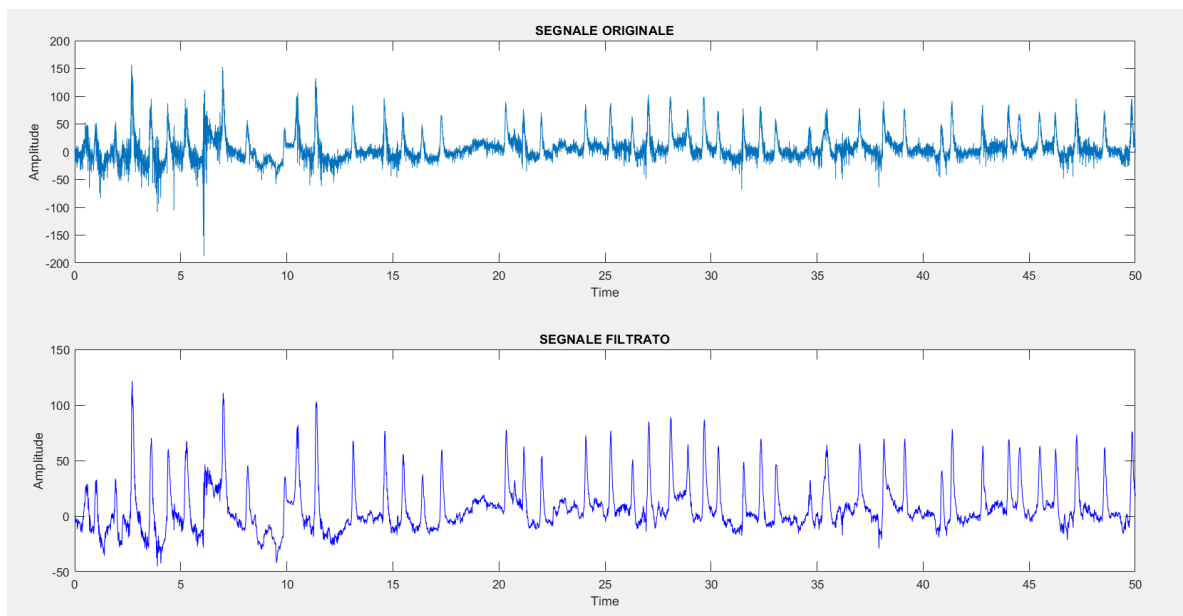


Figura 5.1.3| Confronto tra segnale originale e segnale filtrato patologico

Attraverso la visualizzazione del segnale si può confermare la sua prevedibilità e la presenza di onde appuntite, alcune di ampiezza molto più grande rispetto a quella di un tracciato normale. Infatti, come già annunciato, l'EEG appartenente ad un paziente sano si presenta come un segnale di caratteristica difficilmente ripetibile e di onde che abbiano un'ampiezza molto limitata. Più ci si avvicina allo stato epilettico, più il segnale acquisisce un andamento ripetitivo e con onde molto più accentuate in ampiezza e ciò lo si può osservare sia attraverso l'analisi nel dominio del tempo, sia nel dominio delle frequenze (figura 5.1.4, 5.1.5).

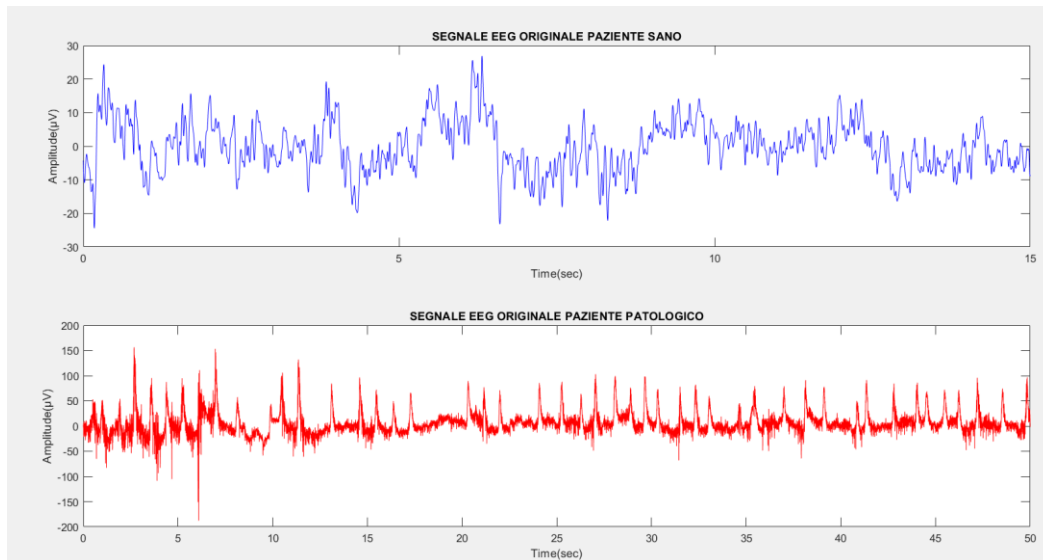


Figura 5.1.4 | Confronto del segnale sano e patologico originali (dominio del tempo)

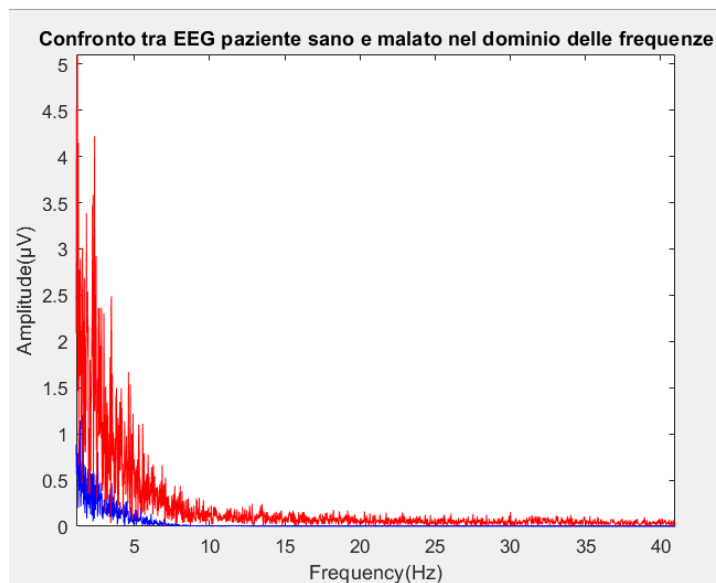


Figura 5.1.5 | Confronto EEG paziente sano e malato (dominio delle frequenze)

In aggiunta, dopo aver filtrato i due segnali rimuovendo la componente di interferenza a 60 Hz, si dimostra ulteriormente la notevole differenza tra la forma d'onda ottenuta appartenente ad un individuo sano e quella di un individuo epilettico analizzata precedentemente (figura 5.1.6).

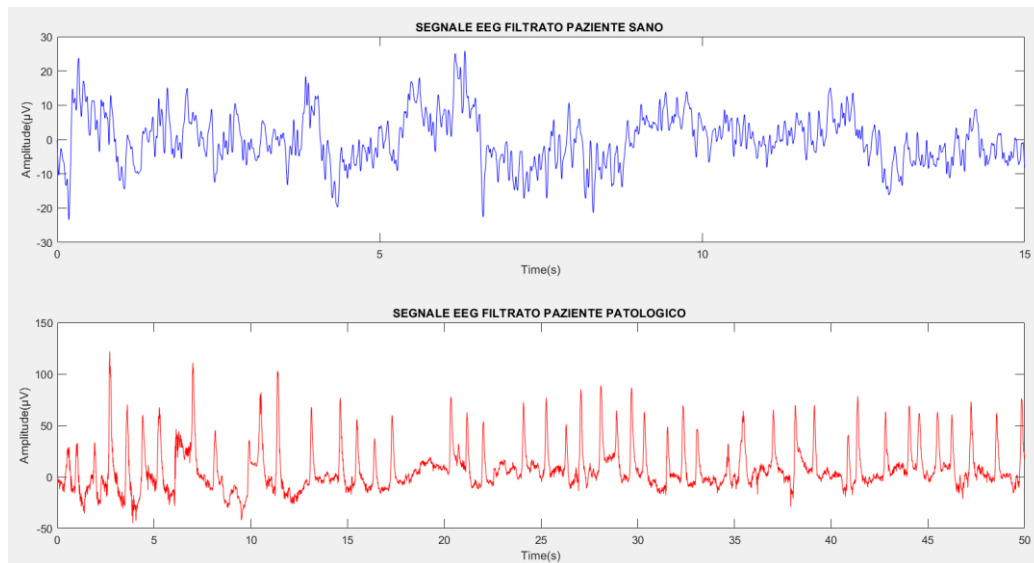


Figura 5.1.6 Confronto segnale EEG filtrato paziente sano e paziente patologico

Dopo aver effettuato il calcolo della Trasformata di Fourier dei due segnali, si applica la funzione `find` con l'obiettivo di svolgere un'analisi più approfondita del segnale ed in particolare valutare il contenuto di potenza delle onde delta di entrambi gli EEG (figura 5.1.7).

```

%% RICERCA RITMO DELTA E CONFRONTO
deltaWMalato = find(f1>0 & f1<=4);
deltaPowerMalato= sum(X1(deltaWMalato));
deltaWSano = find(f>0& f<=4);
deltaPowerSano= sum(X(deltaWSano));

%plotto il grafico
asseX=categorical({'ritmo delta paziente patologico','ritmo delta paziente sano'});
asseX=reordercats(asseX,{'ritmo delta paziente patologico','ritmo delta paziente sano'});
asseY=[deltaPowerMalato,deltaPowerSano];
figure
bar(asseX,asseY)
title('Confronto ritmo delta paziente sano e patologico')

```

Figura 5.1.7 Codice Matlab per individuare e plottare il contenuto di potenza delle onde delta dei due segnali

Il diagramma risultante dal codice soprastante sottolinea un elevato contenuto di potenza del ritmo delta nel tracciato EEG patologico rispetto a quello del segnale EEG del paziente sano, il che è coerente con quanto letto e studiato da numerosi articoli; infatti, in un essere umano adulto, la

presenta di onde delta è correlata alla fase di sonno non-rem o in alternativa ad una condizione patologica, proprio come nel caso studiato (figura 5.1.8).

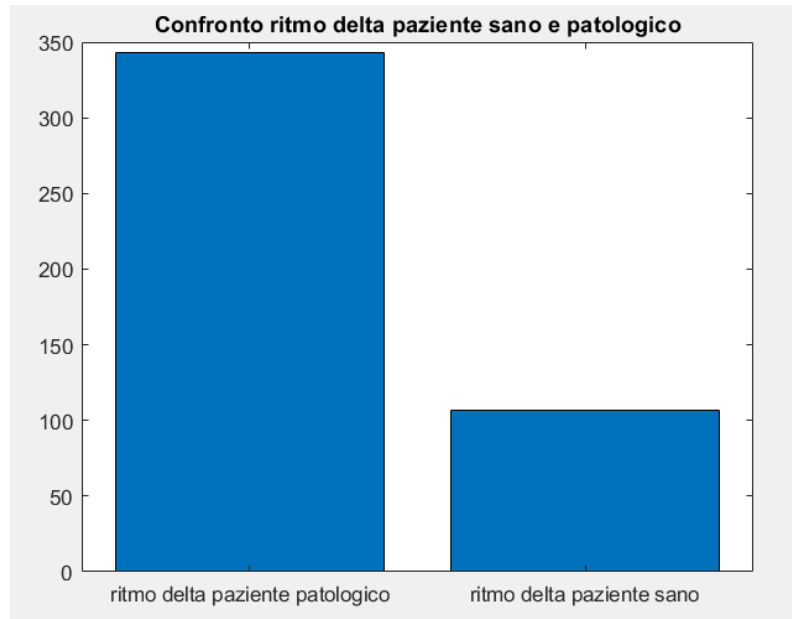


Figura 5.1.8 | Contenuto di potenza delle onde delta negli EEG patologico e sano

5.2 Decomposizione del segnale mediante Trasformata Wavelet

Attraverso il comando `waveletAnalyzer` si procede con la scelta della Wavelet e del livello di decomposizione adeguato: si decide di applicare la decomposizione fino al sesto livello, in modo da ottenere una buona approssimazione del segnale.

Per ricavare i coefficienti di dettaglio e di approssimazione vengono usate le funzioni `appcoef` e `detcoef` (figura 5.2.1). Infine, si plottano i diversi livelli di decomposizione del segnale. (figura 5.2.2).

```

%% ANALISI CON TRASFORMATA WAVELET 1D
%la funzione @wavedec si compone di 3 parametri: il primo è il nome del
%segnale, il secondo il numero di livelli nei quali si scompone il segnale ed
% il terzo rappresenta la trasformata wavelet impiegata nella
% decomposizione.
%[c,l] in modo che restituisca il coefficienti ed il livello.

[c,l] = wavedec(datiFiltrati,6,'db2');

%ricavo i coefficienti di approssimazione attraverso la funzione @appcoef
approximation = appcoef(c, l , 'db2');

%ricavo i coefficienti di detail attraverso la funzione @detcoef

[d1,d2,d3,d4,d5,d6] = detcoef(c,l, [1 2 3 4 5 6]);

```

Figura 5.2.1 Codice Matlab per il calcolo dei coefficienti di dettaglio e approssimazione

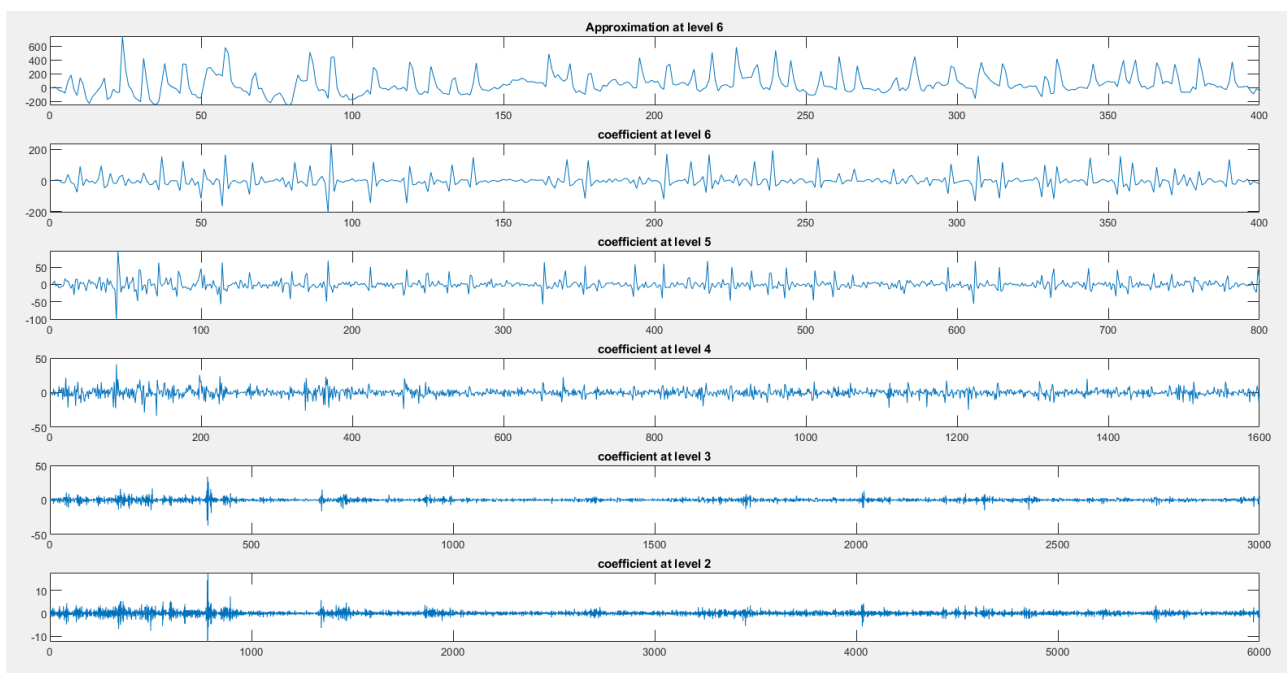


Figura 5.2.2 Decomposizione attraverso Wavelet di segnale EEG epilettico

Successivamente, viene svolta la stessa decomposizione mediante l'uso della Trasformata Wavelet del file EEG appartenente al paziente sano (figura 5.2.3).

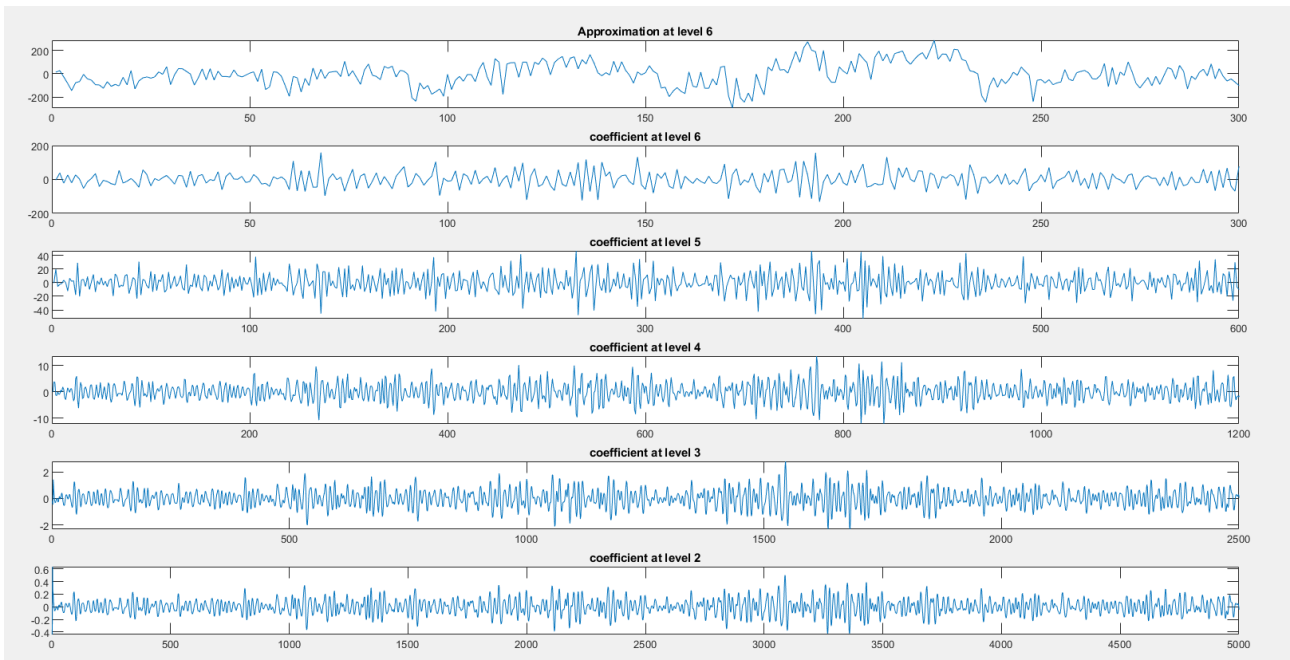


Figura 5.2.3| Decomposizione di un segnale EEG sano attraverso Wavelet

I risultati ottenuti possono essere confrontati con quelli di uno studio a cura di H.Ocak esaminato precedentemente, nel quale però il file EEG è stato decomposto fino al terzo livello, mentre nell'analisi pratica descritta in questo capitolo si procede fino al sesto livello. I risultati dei due esperimenti sono tra loro molto simili, in quanto evidenziano per il paziente sano la caratteristica di imprevedibilità e minore ampiezza della forma d'onda, al contrario per il paziente malato enfatizzano la ripetitività e maggiore ampiezza del segnale (figura 5.2.4a e 5.2.4b).

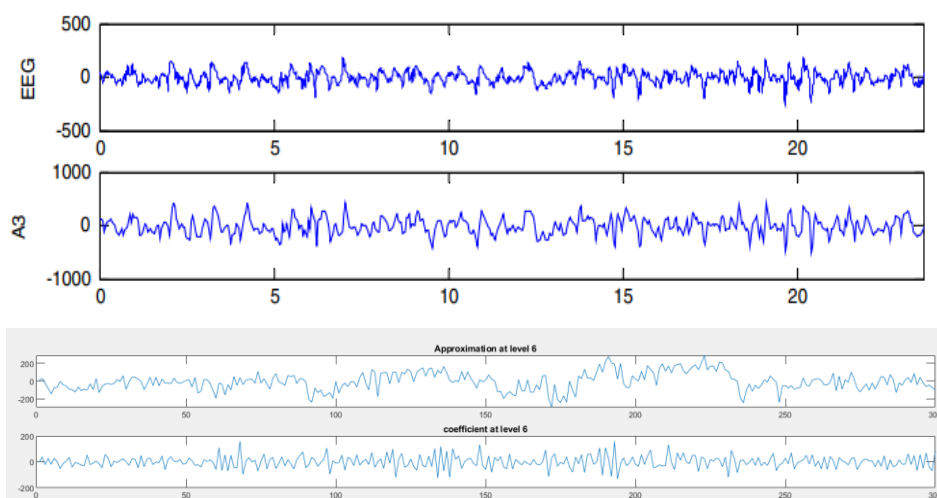


figura 5.2.4a| Confronto risultati ottenuti per il paziente sano dallo studio di H.Ocak (in alto) [21] con quelli di quest'elaborato

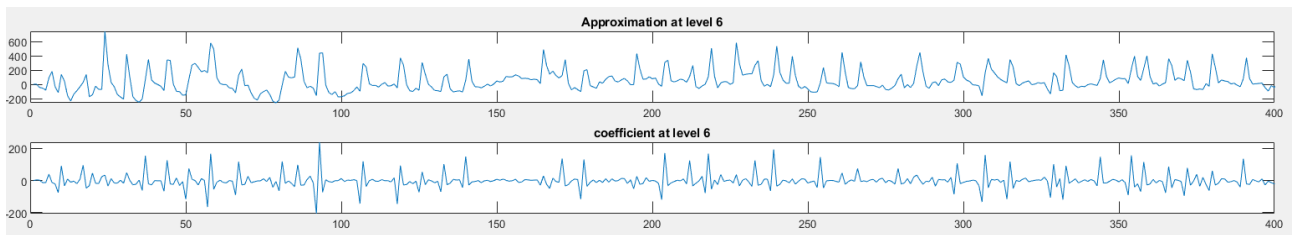
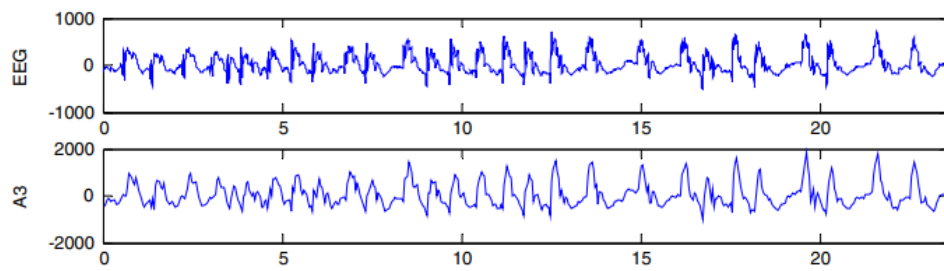


figura 5.2.4b Confronto risultati ottenuti per il paziente malato dallo studio di H.Ocak (in alto) [21] con quelli di quest'elaborato

CONCLUSIONI

In questo elaborato si dimostra come il campo dell'elettroencefalografia, in particolare quello delle tecniche di denoising del segnale, negli ultimi anni sia stato soggetto ad importanti progressi ed innovazioni dal punto di vista digitale ed applicativo. Basti pensare all'evoluzione dell'EEG, che negli anni '30 era definito *a tre canali*, in quanto erano presenti solo tre elettrodi ed il metodo di acquisizione si basava sull'uso di un galvanometro a penna, e solo pochi decenni fa, più precisamente negli anni '80, i modelli di EEG digitali hanno preso il posto di quelli analogici.

Per quanto riguarda le interfacce attraverso le quali si analizza il segnale EEG, esse sono costantemente in fase di aggiornamento ed espansione in termini applicativi. Negli ultimi anni, infatti, si è cercato un modo per rendere l'EEG l'esame cardine nella diagnosi precoce di patologie che normalmente richiedevano l'uso di tecniche di neuroimaging. In particolare, come evidenziato nell'elaborato, recenti studi enfatizzano, tra i principali obiettivi della ricerca, quelli riguardanti il tentativo di raggiungere una tempestiva diagnosi di demenza e lo studio della correlazione tra il disturbo ADHD (Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività) e la presenza di onde atipiche nel tracciato EEG. Sebbene siano stati fatti molti passi avanti, molti aspetti potrebbero essere migliorati, in particolare in termini di portabilità del design e semplicità di utilizzo. Una delle prospettive più interessanti riguarda infatti lo sviluppo di dispositivi portabili e wireless, in grado di registrare l'attività cerebrale, la cui visualizzazione potrà avvenire tramite app mobile (es. dispositivo della iMediSync). Tale evoluzione, resa possibile solo grazie ad avanzate tecnologie in ambito di elettronica, prototipazione rapida e biomateriali consentirebbe da un lato di garantire l'affidabilità delle misure dal punto di vista clinico, limitando le interferenze dovute a cavi o elettrodi mal posizionati, e dall'altro di aumentare il comfort e l'accettazione da parte dei pazienti interessati.

BIBLIOGRAFIA

- [1] L. Astolfi, F. Babiloni, S. Salinari, *I principi di stima dell'attività e della connettività cerebrale da dati neuroelettrici*. Bologna: Pàtron Editore, 2010.
- [2] L. De Lipsis, A. Rubino, M.R D'argenio, F. Sartucci, *Elettroencefalogramma e potenziali evocati somatosensoriali in rianimazione*. Padova: Libreria Universitaria, 2019.
- [3] G. Avanzolini, E. Magosso, *Strumentazione Biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura*. Bologna: Pàtron Editore, 2015.
- [4] B. Babušiak, M.Gála, *The eye-blinking artifacts detection and elimination in the EEG recordings*. IFAC Proceeding Volumes, 2009, DOI:10.3182/20090210-3-CZ-4002.00051.
- [5] St. Louis, EK, Frey, LC (Eds.). *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children and infants*. Chicago, IL: American Epilepsy Society; 2016, DOI:10.5698/978-0-9979756-0-4.
- [6] K. T. Sweeney, H. Ayaz, T.E. Ward, M. Izzetoglu, S. F. McLoone Banu Onaral, *A Methodology for Validating Artifact Removal Techniques for Physiological Signals*. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, Vol.16, No.5, 2012, s.l.
- [7] K. Bullinger, MD/PhD, *EEG Artifacts*. Emory University, Tatum, 2012.
- [8] Barone R, Fiumara A, Gulisano M, Cirnigliaro L, Cocuzza MD, Guida C, Pettinato F, Greco F, Elia M and Rizzo R (2021) *Electroclinical Features of Epilepsy in Mucopolysaccharidosis III: Outcome Description in a Cohort of 15 Italian Patients*. Front. Neurol. 12:705423. DOI: 10.3389/fneur.2021.705423.
- [9] S.J.M Smith, *EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with Epilepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, DOI: 10.1136/jnnp.2005.069245.
- [10] G. Japaridze, S. Kasradze, G. Lomidze, L. Zhizhiashvili, D. Kvernadze, K. Geladze, S. Beniczky, *Focal EEG features and therapeutic response in patients with juvenile absence and myoclonic epilepsy*. Clinical Neurophysiology (2016), Vol. 127, doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.048
- [11] S. Osowski, B. Cichocki, A. Rysz, *Epileptic seizure characterization by Lyapunov exponent of EEG signal*. Vol. 26, No.5, 2007, DOI 10.1108/03321640710823019.
- [12] U. Rajendra Acharya, S. Vinitha Sree, G. Swapna, Roshan Joy Martis, Jasjit S. Suri, *Automated EEG analysis of epilepsy: A review*, Knowledge-Based Systems, 2013, Vol. 45, doi.org/10.1016/j.knosys.2013.02.014.
- [13] E. N. Brown, R. Lydic, N. D. Schiff, *General Anesthesia, Sleep, and Coma*. Mechanisms of Disease 2010, s.l.
- [14] E. Neto, E. A. Allen, H. Aurlen, H. Nordby, T. Eichele, *EEG spectral features discriminate between Alzheimer's and vascular dementia*. 2015, s.l, DOI: 10.3389/fneur.2015.00025.
- [15] N. K. Al-Qazzaz, S. H. Bin MD. Ali, S. A. Ahmad, K. Chellappan, Md. Shabiul Islam, J. Escudero, *Role of EEG as Biomarker in the Early Detection and Classification of Dementia*. The Scientific World Journal, 2014, dx.doi.org/10.1155/2014/906038.
- [16] J. J. Newson, T.C. Thiagarajan, *EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies*. Front. Hum. Neurosci. 12:521, 2019, doi: 10.3389/fnhum.2018.00521.

- [17] A. A. Fingelkurts, A. A. Fingelkurts, H. Ryttsälä, K. Suominen, E. Isometsä, S. Kähkönen, *Impaired Functional Connectivity at EEG Alpha and Theta Frequency Bands in Major Depression*. Wiley InterScience, 2006, DOI: 10.1002/hbm.20275.
- [18] P. Detti, G. Vatti, G. Z. Manrique de Lara, *EEG Synchronization Analysis for Seizure Prediction: A Study on Data of Noninvasive Recordings*. 2020, s.l, DOI:10.3390/pr8070846.
- [19] S. Khare, S. Siuly, V. Bajaj, G.R. Sinha, *Classification of schizophrenia patients through empirical wavelet transformation using electroencephalogram signals*. Modelling and Analysis of Active Signals in Healthcare, 2020, Vol.1, DOI:10.1088/978-0-7503-3279-8ch1.
- [20] M. H. Abenson, *EEGs in Chronic Schizophrenia*. 1970, doi.org/10.1192/bjp.116.533.421.
- [21] Hasan Ocak, *Automatic detection of epileptic seizures in EEG using discrete wavelet transform and approximate entropy*. Expert Systems with Applications, 2009, Vol. 36, doi.org/10.1016/j.eswa.2007.12.065.
- [22] R. W. Schafer, *What Is a Savitzky-Golay Filter?* IEEE Signal Processing Magazine, 2011.
- [23] A. Kawala-Sterniuk, A.; Podpora, M.; Pelc, M.; Blaszczyzyn, M.; Gorzelanczyk, E.J.; Martinek, R.; Ozana, S. *Comparison of Smoothing Filters in Analysis of EEG Data for the Medical Diagnostics Purposes*. Sensors 2020, 20, 807. DOI: 10.3390/s20030807.
- [24] S.R. Bendais, D. A. Rielo, F. Talavera, N.Alvarez, H. L. Lutsep, *EEG Artifacts*. 2019, s.l.
- [25] C. Feudjioa, V. D. Noyuma, Y. P. Mofendjoua, Rockfeller, E. Fokoué, *A Novel Use of Discrete Wavelet Transform Features in the Prediction of Epileptic Seizures from EEG Data*. 2021, s.l.
- [26] N. Browarska, A. Kawala-Sterniuk, J. Zygarlicki, M. Podpora, M. Pelc, R. Martinek, E. J. Gorzelanczyk, *Comparison of Smoothing Filters' Influence on Quality of Data Recorded with the Emotiv EPOC Flex Brain-Computer Interface Headset during Audio Stimulation*. Brain Sci. 2021, DOI: 10.3390/brainsci11010098.
- [27] M. A. Yassa, *Brain Rhythms: Higher-Frequency Theta Oscillations Make Sense in Moving Humans*. 2018, s.l, DOI: 10.1016/j.cub.2017.11.045.
- [28] S. Mahato, L. K. Pathak, *Detection of Schizophrenia Using EEG Signals*, 2021, s.l, DOI: 10.1002/9781119785620.ch15.
- [29] T. Elbert, W. Lutzenberger, B. Rockstroh, P. Berg, R. Cohen, *Physical Aspects of the EEG in Schizophrenics*. Biological Psychiatry, 1992, s.l, DOI: 10.1016/0006-3223(92)90072-8.
- [30] R. Sutter, P. W. Kaplan, *Electroencephalographic Patterns in Coma: When Things Slow Down*. Epileptologie, 2012, s.l.
- [31] B. Oltu, M. F. Akşahin, S. Kibaroglu, *A novel electroencephalography based approach for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment detection*. Biomedical Signal Processing and Control, Vol. 63, 2021, DOI: 10.1016/j.bspc.2020.102223.
- [32] A. S. Al-Fahoum, A. A. Al-Fraihat, *Methods of EEG Signal Features Extraction Using Linear Analysis in Frequency and Time-Frequency Domains*. ISRN Neuroscience, Vol. 2014, DOI: 10.1155/2014/730218.
- [33] M. S. Safi, S. M. M. Safi, *Early detection of Alzheimer's disease from EEG signals using Hjorth parameters*. Biomedical Signal Processing and Control, Vol. 65, 2021, DOI: 10.1016/j.bspc.2020.102338.

- [34] R. Michelucci, A. La Neve, O. Mecarelli, E. Beghi, *Guida pratica per la gestione del paziente affetto da epilessia*. S.d., s.l.
- [35] R. B. Pachori, Discrimination between Ictal and Seizures-Free EEG Signals Using Empirical Mode Decomposition. *Journal Of Electrical and Computer Engineering*, Vol.2008, 2008, DOI: 10.1155/2008/293056.
- [36] P. Uhlhaas, W. Singer, *Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia*. *Nat Rev Neurosci* 11, 100–113 (2010). DOI: 10.1038/nrn2774.
- [37] Z. Ziqiang, S. Puthusserypady, *Analysis of Schizophrenic EEG Synchrony using Empirical Mode Decomposition*. *2007 15th International Conference on Digital Signal Processing*, 2007, doi: 10.1109/ICDSP.2007.4288536.
- [38] L. Zhu, G. Cui, J. Cao, A. Cichocki, J. Zhang, C. Zhou, *A Hybrid System for Distinguishing between Brain Death and Coma Using Diverse EEG Features*. *Sensors* 2019, DOI: 10.3390/s19061342.
- [39] Detti P., *Siena Scalp EEG Database (version 1.0.0)*. PhysioNet (2020), <https://doi.org/10.13026/5d4a-j060>.
- [40] Detti, P.; Vatti, G.; Zabalo Manrique de Lara, G. *EEG Synchronization Analysis for Seizure Prediction: A Study on Data of Noninvasive Recordings*. *Processes* 2020, <https://doi.org/10.3390/pr8070846>.
- [41] Matran-Fernandez A., Polo R. *Towards the automated localization of targets in rapid image-sifting by collaborative brain-computer interfaces*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178498>.
- [42] K. Wolfe. *Elettronica e strumentazione per indagini biomediche ed elettroencefalografia* (2014), s.l.
- [43] D. P. X. Kan and P. F. Lee, *Decrease alpha waves in depression: An electroencephalogram (EEG) study*. 2015 International Conference on BioSignal Analysis, Processing and Systems (ICBAPS), 2015, pp. 156-161, doi: 10.1109/ICBAPS.2015.7292237.
- [44] Encefalo: Cos'è? Anatomia e Funzioni (my-personaltrainer.it)

RINGRAZIAMENTI

In primo luogo, voglio ringraziare la Prof.ssa Tonello, relatrice di questa tesi, che mi ha seguita fino alla fine di questo mio percorso e si è dimostrata sempre disponibile e gentile nei miei confronti.

In secondo luogo, un ringraziamento speciale va poi alla mia famiglia, in particolare ai miei genitori, Morena e Raffaele: grazie per essermi sempre stati vicino e avermi sostenuta.

Un enorme grazie lo dedico a Marika e Gaia: ci siamo conosciute tra i banchi dell'aula Luzzatti durante le lezioni di Analisi 1 e da quel momento non ci siamo più lasciate. Siamo state l'una il supporto dell'altra e sono orgogliosa di poter concludere questo capitolo della mia vita insieme a voi.

Un grazie speciale ad Alessandro, che tre anni fa mi ha convinta e successivamente accompagnata ad immatricolarmi presso l'Università di Padova e che in questo lasso di tempo è sempre stato in prima fila a fare il tifo per me. Grazie per tutte le volte che mi hai confortata ed incoraggiata a dare il meglio di me, sei importante.

Infine, questo grande traguardo lo dedico ai miei amici, e più in generale a tutte le persone con le quali ho condiviso gioia, tristezza, ansia durante questo percorso e che nonostante tutto sono rimaste accanto a me.

