UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

"TOPOGRAFIE EEG NELLA SCOLIOSI IDIOPATICA ADOLESCENZIALE"

Relatrice: **Ing. EMANUELA FORMAGGIO**
Correlatrice: **Ing. MARIA RUBEGA**

Laureanda: **GIULIA ZANETTI**

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

3 aprile 2023

Abstract

La scoliosi idiopatica adolescenziale è una malformazione caratterizzata dalla deviazione della colonna vertebrale sul piano frontale e dalla contemporanea rotazione dei corpi vertebrali colpiti. Le cause precise non sono ancora ben chiare, ma si ipotizza un coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Diversi studi hanno, infatti, sottolineato la presenza di un controllo motorio alterato, di uno squilibrio nella percezione corporea, e di anomalie nel segnale elettroencefalografico (EEG) con lateralizzazione della potenza *alpha* nelle aree motorie ed un aumento della potenza *theta* nelle aree fronto-centrali. Queste alterazioni sono probabilmente dovute ad un adattamento dell'attività cerebrale per compensare la disfunzione posturale causata dalla scoliosi.

I *microstates*, definiti "atomi del pensiero", sono mappe topografiche rappresentanti, tramite un codice colore, l'ampiezza in V registrata da ciascun elettrodo da un sistema EEG che copra omogeneamente tutto lo scalpo. I *microstates* rimangono stabili per circa 80-120 ms e si alternano durante la registrazione EEG, passando da una topografia all'altra improvvisamente. Rappresentando simultaneamente il segnale proveniente da tutti gli elettrodi, garantiscono una rappresentazione globale dello stato funzionale cerebrale.

In letteratura, i *microstates* dominanti che si susseguono nel tempo sono quattro: A, B, C, D. Le loro caratteristiche spazio-temporali, come durata e frequenza di comparsa, variano a seconda degli stati comportamentali o in base alla presenza di patologie, per esempio, disturbi neuropsichiatrici.

In questa tesi è stato analizzato un dataset di 11 segnali EEG provenienti da adolescenti con scoliosi (suddivisi in due gruppi in base alla direzione della curva scoliotica) e 14 segnali EEG provenienti dal gruppo di controllo (adolescenti senza scoliosi) mentre stanno eseguendo un compito di equilibrio statico. L'obiettivo è quello di verificare se esistono delle variazioni nelle caratteristiche spazio-temporali dei *microstates* che possano essere associate alla condizione di scoliosi in modo da fornire nuovi strumenti per il rilevamento e il monitoraggio della malattia.

Per ricavare i *microstates* caratteristici dei tre gruppi è stata eseguita la segmentazione del segnale EEG considerando un numero di classi compreso tra 4 (numero di mappe canoniche) e

7. Il numero ottimo di mappe considerate per rappresentare adeguatamente i tre gruppi, che è risultato essere pari a sei, è stato scelto trovando un compromesso tra due indici proposti in letteratura per valutare l'aderenza delle mappe ai dati sperimentali (la *Global Explained Variance* e l'indice *Cross Validation*). In seguito, sono state ricavate le sei mappe caratteristiche del gruppo di controllo, del gruppo con scoliosi idiopatica con curva a destra, del gruppo con scoliosi idiopatica con curva a sinistra e le sei mappe ottenute considerando tutti i campioni dei tre gruppi. Le mappe ricavate sono state identificate e riordinate utilizzando, come riferimento, le 7 mappe (denominate A, B, C, D, E, F e G), descritte nello studio di (Custo et al., 2017). Per associare ogni campione di ciascun gruppo alla mappa *microstates* a cui è topograficamente più simile, è stata eseguita l'operazione di *backfitting* e, successivamente, sono stati calcolati i parametri caratteristici dei *microstates* per ciascun gruppo.

Dall'analisi statistica effettuata è risultato che i soggetti con scoliosi idiopatica, sono caratterizzati dalla presenza della mappa E lateralizzata rispetto alla mappa simmetrica F presente nei soggetti del gruppo di controllo, ovvero senza scoliosi. Inoltre, la mappa caratteristica nel gruppo dei soggetti con scoliosi con curva a destra è risultata la mappa C mentre nel gruppo dei soggetti di controllo è risultata la mappa D. In letteratura, la mappa C e la mappa E sono state associate al *Default Mode Network (DMN)*. La loro accentuata presenza nei soggetti con scoliosi potrebbe suggerire come questi soggetti abbiano una difficoltà maggiore ad eseguire il compito motorio richiesto.

Nonostante siano necessari ulteriori studi e approfondimenti su un numero più ampio di campioni, questa analisi iniziale ha evidenziato come siano effettivamente presenti delle differenze nei *microstates* tra soggetti senza scoliosi idiopatica e soggetti con scoliosi idiopatica. L'analisi dei *microstates*, di conseguenza, potrebbe essere uno strumento promettente per comprendere le dinamiche cerebrali che caratterizzano questa patologia e per fornire nuovi strumenti per il rilevamento e il monitoraggio della scoliosi idiopatica adolescenziale.

Indice

1 Introduzione 1

1.1 Scoliosi Idiopatica Adolescenziale 1

1.2 Elettroencefalogramma 2

1.3 Fisiopatologia della Scoliosi Idiopatica Adolescenziale 4

1.4 *Microstates* 5

1.4.1 Mappe canoniche 7

1.4.2 Parametri 10

1.5 Scopo della tesi 11

2 Materiali e Metodi 13

2.1 Dataset 13

2.2 Analisi dei *microstates* 15

2.2.1 Mappe dei singoli soggetti e numero ottimo di classi 16

2.2.2 Mappe di popolazione 20

2.2.3 Correlazioni 20

2.2.4 *Backfitting* e *smoothing temporale* 21

2.2.5 Test statistici 22

3 Risultati 25

3.1 Numero ottimo di classi 25

3.2 Mappe di popolazione 29

3.3 Correlazioni 31

3.4 Parametri dei *microstates* 35

3.5 Test statistici 43

4 Discussione 46

4.1 Conclusioni e Sviluppi futuri 49

5 Bibliografia 52

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Scoliosi Idiopatica Adolescenziale

Il termine scoliosi idiopatica è stato introdotto da Kleinberg nel 1922 e si riferisce a tutti i pazienti in cui non è possibile trovare una causa specifica; si manifesta, infatti, in bambini apparentemente sani e può progredire in relazione a molteplici fattori durante qualsiasi rapido periodo di crescita (Negrini et al., 2018). La scoliosi è una malformazione tridimensionale caratterizzata da una deviazione della colonna vertebrale sul piano frontale accompagnata da una rotazione dei corpi vertebrali che si manifesta con una sporgenza costale o lombare (Negrini et al., 2018).
Esistono tre tipi di scoliosi idiopatica in relazione all'età di insorgenza:

1. La scoliosi idiopatica infantile, diagnosticata nel periodo che va dalla nascita ai 3 anni. Rappresenta meno dell'1% di tutti i casi pediatrici.
2. La scoliosi idiopatica giovanile, diagnosticata nei bambini tra i 3 e i 9 anni. Rappresenta dal 12 al 20% di tutti i casi pediatrici.
3. La scoliosi idiopatica adolescenziale (SIA) colpisce l'1-3% dei bambini di età compresa tra i 10 e i 16 anni. Rappresenta circa l'80% di tutti i casi pediatrici di scoliosi (Weinstein et al., 2008).

L'angolo di Cobb è l'angolo della scoliosi misurato sulla radiografia frontale in ortostatismo ed è un parametro estremamente importante poiché è direttamente correlato a tutte le decisioni

terapeutiche e permette di definire la gravità della scoliosi. Sulla base di questa misura, sono state proposte diverse classificazioni ma nessuna ha una validità diffusa.
In base all'angolo di Cobb è, quindi, possibile fare solamente una classificazione generale (Negrini et al., 2018):

- Angolo di Cobb oltre i 30°: aumenta il rischio di progressione in età adulta, di problemi di salute e riduzione della qualità di vita.
- Angolo di Cobb oltre i 50°: è quasi certo che la scoliosi progredirà in età adulta e causerà problemi di salute e riduzione della qualità di vita.

Può essere anche osservata una scoliosi con un angolo di Cobb inferiore a 10° e con un potenziale di progressione che è più comune nelle ragazze durante la fase della pubertà e per questo è chiamata scoliosi idiopatica progressiva. Se non trattata, può portare a gravi deformità del tronco, che limitano la capacità e la biomeccanica del torace, la capacità di esercizio e la forma fisica, compromettendo la qualità della vita.
La classificazione più comunemente usata per la scoliosi si basa sulla sede anatomica della deformità spinale sul piano frontale:

- Cervicale;
- Cervico-toracica;
- Toracica;
- Toracico-lombare;
- Lombare.

Nonostante la scoliosi idiopatica adolescenziale sia una malattia molto diffusa e studiata da decenni, le cause e la sua fisiopatologia non sono ancora completamente note. Sono state proposte ipotesi multifattoriali come: predisposizione genetica, disfunzioni ormonali, controllo posturale difettoso da parte del sistema nervoso centrale e alterazioni dello schema corporeo.

1.2 Elettroencefalogramma

La risposta del sistema nervoso centrale, in particolare l'attività elettrica del cervello, si può registrare tramite un esame strumentale indolore e non invasivo: l'elettroencefalogramma (EEG). L'EEG è una registrazione delle oscillazioni del potenziale elettrico del cervello registrato da elettrodi sul cuoio capelluto umano (Nunez et al., 2009). Si pensa che l'origine di questa attività elettrica sia dovuta alla somma dei potenziali postsinaptici eccitatori e inibitori.

È poco costoso e ha una risoluzione temporale di millisecondi, elevata rispetto ad altre modalità di neuroimaging basate sulla risonanza magnetica (MRI) (Khanna et al., 2015).
L'*hardware* necessario per registrare il segnale elettroencefalografico impiega degli amplificatori differenziali. Ogni amplificatore ha due ingressi collegati agli elettrodi del cuoio capelluto e ne registra la differenza di potenziale.
Le diverse regioni del cervello sono identificate come Fp (fronto-polare), F (frontale), C (centrale), P (parietale), O (occipitale) e T (temporale). I numeri dispari si riferiscono al lato sinistro, i pari al lato destro, Z ai posizionamenti della linea mediana mentre 'A' indica il canale auricolare (A1 per l'orecchio sinistro, A2 per quello destro).
Gli elettrodi sono applicati sul cuoio capelluto in accordo con il Sistema Internazionale 10-20: viene misurata la distanza tra il nasion l'inion e la circonferenza della testa, segnando le posizioni precise degli elettrodi basandosi su intervalli del 10% o del 20% di quelle distanze.
Il segnale elettroencefalografico standard dell'adulto contiene una serie di oscillazioni a diverse frequenze dette ritmi:

- *Delta*: si riferisce a frequenze inferiori a 4 Hz. È la forma d'onda più lenta ed è predominante, per esempio, negli adulti durante il sonno. Nei soggetti anziani sani, l'attività *delta* è talvolta osservata nelle regioni temporali durante la veglia (Hirsch et al., 2010).
- *Theta*: la sua frequenza varia da 4 Hz a meno di 8 Hz. È spesso presente diffusamente nei bambini e nei giovani adulti durante la veglia, mentre negli adulti si manifesta prevalentemente durante la sonnolenza. Come l'attività *delta*, l'attività *theta* può verificarsi nelle regioni temporali in adulti anziani sani durante la veglia (Hirsch et al., 2010).
- *Mu*: la sua frequenza varia da 7 a 11 Hz, nasce dalla corteccia senso-motoria primaria ed è presente in alcuni individui sani in stato di veglia e sonnolenza. È spesso asincrono e asimmetrico e può essere unilaterale. Il ritmo *mu* si attenua con movimenti volontari (Hirsch et al., 2010).
- *Alpha*: la sua frequenza varia da 8 a 13 Hz, è presente nelle regioni posteriori, è massimo in condizione rilassata e ad occhi chiusi e si attenua con l'apertura degli occhi (Hirsch et al., 2010).
- *Beta*: si riferisce a frequenze superiori ai 13 Hz. È più prominente anteriormente ed è spesso aumentato durante la sonnolenza e nei pazienti che assumono farmaci sedativi (Hirsch et al., 2010).

Comprendere la polarità, la frequenza dell'attività (cicli/secondo), la morfologia, la posizione, il voltaggio, la reattività e la simmetria in combinazione con l'età e lo stato del paziente è necessario per una corretta interpretazione del segnale EEG (Hirsch et al., 2010).

1.3 Fisiopatologia della Scoliosi Idiopatica Adolescenziale

Alcuni studi hanno analizzato l'attività cerebrale corticale nei pazienti con scoliosi idiopatica adolescenziale attraverso l'elettroencefalogramma (EEG), riportando maggiori caratteristiche patologiche, quali cambiamenti generalizzati, focali e sottocorticali, nonché attività parossistica a riposo, nei partecipanti con scoliosi idiopatica adolescenziale rispetto ai soggetti sani.
Un recente studio (Lanthier et al., 2020) ha dimostrato un'associazione tra le prestazioni del controllo dell'equilibrio e alcune dinamiche corticali nei ritmi delle regioni frontali, centrali, parietali e occipitali della corteccia. I risultati di questo studio non hanno rivelato alcuna differenza nel controllo dell'equilibrio tra soggetti con scoliosi idiopatica e soggetti sani in posizione eretta, ma una frequenza di picco in banda *alpha* più elevata nel gruppo con SIA rispetto al gruppo di controllo nelle aree sopracitate. Dato che la frequenza di picco in banda *alpha* (AFP) riflette la quantità di informazioni trasmesse dal talamo alla corteccia durante i compiti di controllo cognitivo e di equilibrio, e dato che un suo valore elevato indica un aumento dell'attivazione corticale, tutto questo potrebbe suggerire che l'aumento della frequenza del picco in banda *alpha* rifletta una maggiore quantità di informazioni trasmesse alla corteccia come strategia compensativa per superare la disfunzione sensomotoria.
Con l'utilizzo della risonanza magnetica (MRI), una tecnica che produce immagini strutturali del cervello ma può dare anche informazioni sullo stato dei tessuti, sulla loro vascolarizzazione e perfusione, (Logothetis et al., 2008) e (Geissele et al., 1991) hanno osservato la presenza di asimmetrie nei fasci corticospinali del tronco encefalico nel 26% dei pazienti con SIA.
Un altro studio (Domenech et al., 2011), utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI), che permette di localizzare le aree in cui il flusso sanguigno aumenta in risposta a specifici eventi (Allen et al., 2000), ha evidenziato la presenza di un'attività parossistica (cioè un'attività cerebrale sincrona bilaterale) nel segnale elettroencefalografico a riposo su vaste aree degli emisferi con un aumento significativo dell'attività dipendente dal livello di ossigenazione del sangue (BOLD) nell'area motoria durante l'esecuzione di un movimento.

Anche gli studi di Fortin e colleghi (Fortin et al., 2019) e di Formaggio e colleghi (Formaggio et al., 2022) hanno ottenuto risultati in accordo con gli studi precedenti, valutando l'attività cerebrale e l'equilibrio.
Tutte queste osservazioni suggeriscono una propriocezione alterata e la necessità di una maggiore elaborazione corticale per elaborare le informazioni sensoriali utili nel controllo dell'equilibrio.
Queste scoperte potrebbero aiutare a comprendere l'eziologia della scoliosi idiopatica adolescenziale e possono rappresentare un prezioso biomarcatore della progressione della malattia per offrire nuovi bersagli terapeutici.

1.4 *Microstates*

Un metodo di analisi del segnale elettroencefalografico è il calcolo dei *microstates* e la descrizione dei loro parametri. L'analisi dei *microstates* è stata applicata in letteratura per descrivere specifici stati cerebrali nella diagnosi di diverse malattie neurologiche.
I *microstates* sono stati definiti dal suo ideatore come gli "atomi del pensiero" (Lehmann et al., 1990). L'analisi dei microstati è un metodo che permette di visualizzare il segnale elettroencefalografico a riposo attraverso mappe topografiche, chiamate *microstates*, prodotte dall'attività elettrica cerebrale (Piorecka et al., 2018). Questo approccio permette un accesso alla "micro-fenomenologia" degli stati cerebrali e, a sua volta, ad una comprensione più profonda del funzionamento del cervello in condizioni normali o patologiche (Wackermann et al., 1993).
L'attività EEG spontanea ricavata da una serie di elettrodi multicanale può essere rappresentata da una singola serie temporale di *microstates* (topografie) che si alternano tra loro a intervalli discreti e che riflettono l'attività sincrona su larga scala dei network neuronali (Khanna et al., 2014). Le serie temporali dei *microstates* sono auto-simili e quindi hanno un'organizzazione temporale ben strutturata che non è né casuale né predeterminata (Koenig et al., 2018). Ciascuna classe di *microstates* è descritta da una particolare topografia che rimane stabile in un intervallo di tempo tra gli 80 e 120 ms, ed è seguita da brusche transizioni verso un'altra configurazione stabile. Allo stato di riposo, le topografie sono considerate indipendentemente dalla polarità e possono influenzare le risposte elettrofisiologiche e percettive agli stimoli (Khanna et al., 2014).
Secondo molti studi la maggior parte dei segnali elettroencefalografici a riposo sono spiegati dalle stesse quattro mappe canoniche (A, B, C, D), anche se studi più recenti (Custo et al., 2017)

hanno sottolineato come il numero ottimo di classi dovrebbe essere definito specificatamente per ogni set di dati.

Il cambiamento della topografia indica un cambio di attivazione delle reti sottostanti dato che in ciascuna di esse diverse aree cerebrali comunicano in modo coordinato per prepararsi agli stimoli in arrivo. Determinare le aree cerebrali attive dominanti durante ciascuno degli stati e collegarle alle funzioni cerebrali associate può aiutare a comprenderne il significato funzionale (Koenig et al., 2002).

Diversi studi hanno dimostrato come la struttura temporale dei microstati cambi in funzione dello stato cosciente e/o mentale del soggetto, come il sonno, l'ipnosi, e dei disturbi mentali come la demenza, la depressione e la schizofrenia (Lehmann et al., 2011).

L'analisi dei *microstates* ha subito negli anni una notevole evoluzione (Khanna et al., 2015). I primi studi segmentavano la registrazione EEG usando la segmentazione adattativa, in cui venivano considerate le topografie al picco della *Global Field Power (GFP)*, definita come la forza del campo elettrico in ogni istante utilizzata per misurare la risposta globale del cervello ad un evento o per caratterizzare i rapidi cambiamenti nell'attività cerebrale e i cui picchi rappresentano la massima intensità di campo. Queste topografie venivano confrontate con la topografia precedente, e si considerava l'inizio di un nuovo *microstate* se le posizioni del baricentro dei potenziali positivi o negativi cambiavano di più di una determinata quantità; questa tecnica non prevedeva il raggruppamento dei *microstates* in classi.

Un metodo sviluppato più recentemente è la *cluster analysis* (Pascual-Marqui et al., 1995). In questa analisi, le topografie identificate in corrispondenza di tutti i picchi della *GFP* vengono simultaneamente estratte ed inserite in un algoritmo di clustering che le raggruppa in un piccolo insieme di classi basate sulla somiglianza topografica. Successivamente, la topografia a ciascun picco della *GFP* viene etichettata come una di queste classi e il segnale EEG viene espresso come una sequenza di classi di microstati. Il motivo per cui vengono considerate le topografie ai picchi della *GFP* è che l'attività cerebrale globale può essere descritta dalla *GFP* e i massimi locali di questa curva rappresentano gli istanti di intensità di campo più forti dove il rapporto segnale/rumore è più elevato (Khanna et al., 2015). Il metodo più utilizzato di *cluster analysis* è il *k-means* ma ci sono molti altri metodi alternativi come il clustering gerarchico agglomerativo, l'analisi delle componenti principali e l'analisi delle componenti indipendenti che permettono ad un solo fattore di differire da zero, rendendolo mutualmente esclusivo (M. Michael et al., 2018).

1.4.1 Mappe canoniche

Sebbene nella registrazione multicanale esista un gran numero di possibili mappe, la maggior parte del segnale (solitamente >70% della varianza topografica totale) è rappresentabile solo da poche topografie. La maggior parte degli studi, che hanno esaminato l'EEG in stato di riposo, riportano gli stessi quattro *microstates* individuati nello studio di Britz e colleghi (Britz et al., 2010): mappa A con orientamento frontale destro/posteriore sinistro, mappa B con orientamento frontale sinistro/posteriore destro, mappa C orientata nella linea mediana e mappa D con orientamento frontale/occipitale ***(Figura 1.4.1)***. Queste mappe non si trasformano gradualmente l'una nell'altra e non si sovrappongono nel tempo ma una mappa rimane dominante per circa 80-120 ms prima di passare molto rapidamente ad un'altra (Khanna et al., 2015,2014).

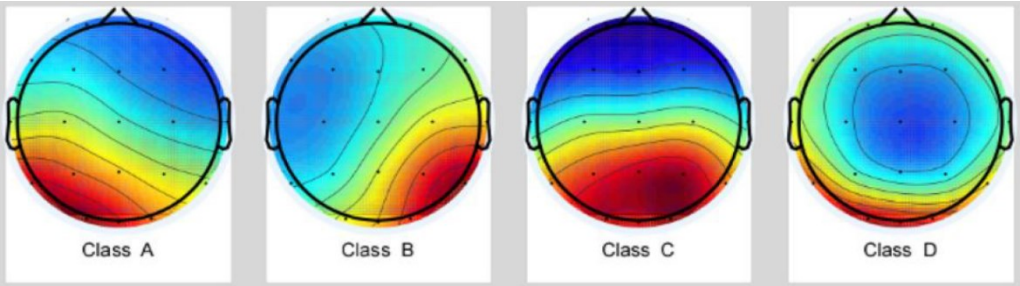


Figura 1.4.1*: Quattro microstates canonici descritti in letteratura nello stato di riposo (Gao et al., 2018).*

Nonostante la maggior parte degli studi vedano la presenza di queste quattro mappe canoniche, si trovano esempi di mappe atipiche in cui la classificazione nelle classi A–D e le conseguenti interpretazioni funzionali possono essere troppo restrittive.

Custo e colleghi (Custo et al., 2017) nel loro studio hanno utilizzato il metodo di *clustering k-means* per stimare il numero ottimale di topografie che spiegano un dataset in esame, cioè il numero ottimo di cluster che spiega la maggior parte della varianza in modo da evitare *overfitting* e *underfitting*. La combinazione di 11 diversi criteri di ottimizzazione ha permesso di identificare sette mappe topografiche come il numero ottimale di cluster che meglio spiegano la varianza del loro ampio dataset di soggetti di età compresa tra 6 e 87 anni. Le sette mappe spiegano l'84,8% della varianza globale: le quattro mappe canoniche spiegano circa il 60%

della varianza mentre le tre mappe aggiuntive E-G spiegano un ulteriore 25%. Le sette mappe di riferimento che saranno considerate anche in questa tesi sono le seguenti ***(Figura 1.4.2)***:

- Mappa A. Questa topografia è stata associata all'attività nel lobo temporale medio e superiore sinistro, implicati nei processi di comprensione e nel linguaggio, e nell'insula sinistra, che è coinvolta nei processi fonologici. (Deyoe, 2002) (***Figura 1.4.3***).

- Mappa B. Questa topografia è stata associata all'attività della corteccia occipitale in cui si trova la corteccia visiva primaria ed è per questo coinvolta nei processi visivi (Deyoe, 2002) (***Figura 1.4.3***).

- Mappa C. L'attività maggiore è stata riferita al precuneo, regione del lobo parietale mediale posteriore, attivo durante i processi legati all'autocoscienza, e alla corteccia cingolata posteriore, attiva durante i ricordi autoreferenziali (Cavanna et al., 2006). Questa topografia non corrisponde esattamente alla mappa C proposta dallo studio di (Britz et al., 2010) che sembrerebbe invece corrispondere alla mappa F del lavoro di (Custo et al., 2017) (***Figura 1.4.3***).

- Mappa D. Questa topografia è stata associata all'attività nel lobo parietale inferiore destro, nel giro frontale medio e superiore destro oltre che nell'insula destra. Queste aree sono coinvolte nei processi attenzionali (Britz et al., 2010; Custo et al., 2017) (***Figura 1.4.3***);

- Mappa E. L'attività maggiore è stata riferita al giro frontale medio sinistro e alla parte dorsale della corteccia cingolata anteriore, compreso il cuneo (una porzione del lobo occipitale), fino alla corteccia cingolata posteriore. Anche il talamo sembrerebbe coinvolto ma la capacità di localizzare queste sorgenti profonde è ancora dibattuta. Queste aree sono tipicamente attribuite al *Default Mode Network (DMN)* (Custo et al., 2017) (***Figura 1.4.3***);

- Mappa F. Questa topografia è stata associata all''attività nella corteccia cingolata dorsale anteriore, localizzata sulla superficie mediale del lobo frontale che è legata ai processi cognitivi, emozionali e motori, nel giro superiore frontale, che è coinvolto nei network cognitivi, e nell'insula, localizzata tra i solchi laterali sotto i lobi frontali,

parietali e temporali e ben connessa ad una vasta rete di regioni corticali e subcorticali (***Figura 1.4.3***).

- Mappa G. Questa topografia è stata associata all'attività nel lobo parietale inferiore destro che si estende fino al giro temporale superiore e al cervelletto. Le aree citate sono legate al network sensori-motorio (Chenji et al., 2016; Custo et al., 2017) (***Figura 1.4.3***).

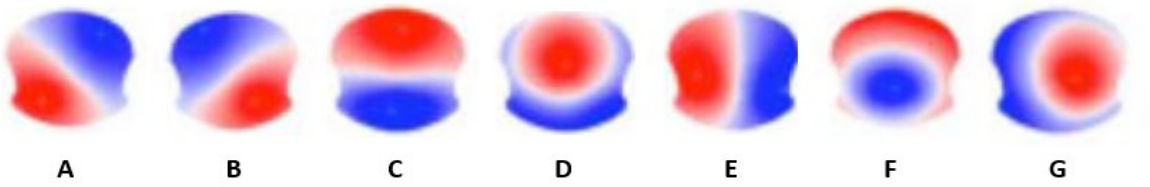


Figura 1.4.2*: Sette mappe microstates a riposo ricavate nello studio di Custo e colleghi (Custo et al., 2017)*

Utilizzando questo approccio basato sui dati, nel lavoro di Custo e colleghi (Custo et al, 2017), sono state stimate due reti distinte che generano i microstati C e F. Tuttavia, in letteratura, le mappe dello stato di riposo di tipo C e F sono spesso considerate rappresentazioni dello stesso stato e rete. Se si considerano solamente le 4 mappe canoniche, lo stato C diventa una combinazione dello stato C ed F.

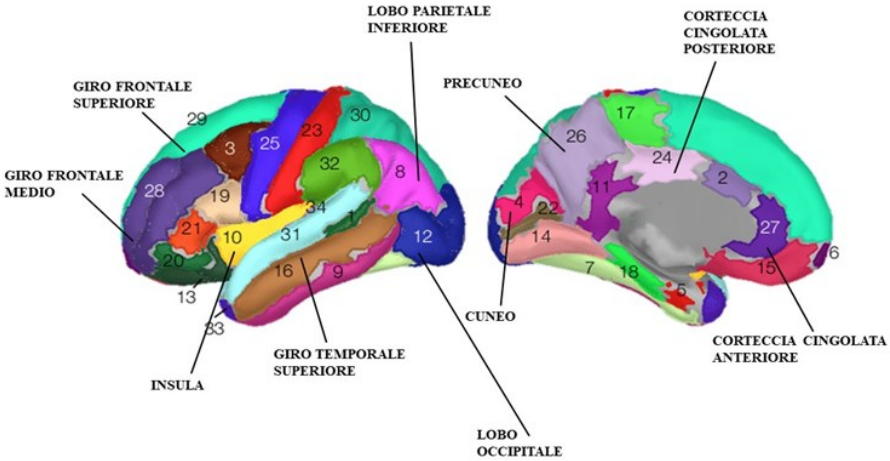


***Figura 1.4.3**: Atlante di superficie Desikan-Killany: 1.riva sinistra e destra del solco temporale posteriore superiore; 2.corteccia cingolata anteriore caudale, 3.lobo frontale mediale; 4.cuneo; 5. corteccia entorinale; 6.lobo frontale; 7.giro fusiforme; 8.lobo parietale inferiore; 9.lobo temporale inferiore; 10.insula; 11.Istmo del Giro del Cingolo (lobo limbico); 12.corteccia occipitale laterale; 13.corteccia orbitofrontale laterale; 14.giro linguale; 15.corteccia orbitofrontale mediale; 16.giro temporale medio; 17.lobulo paracentrale; 18.paraippocampo; 19.area 44 di Brodmann; 20.pars orbitalis; 21.pars triangularis; 22.corteccia pericalcarina; 23.giro posteriore centrale; 24.corteccia cingulata posteriore; 25.giro precentrale; 26.precuneo; 27.corteccia cingolata anteriore ; 28.giro frontale mediale; 29.giro frontale superiore; 30.lobo parietale superiore; 31.giro temporale superiore; 32.giro sopramarginale; 33.polo temporale; 34.giro temporale trasverso. (Youssofzadeh et al., 2022).*

1.4.2 Parametri

Studiare l'elettroencefalogramma con l'analisi dei *microstates* consiste nel definire gli stati momentanei del sistema sulla base di variabili di interesse e descrivere i cambiamenti nell'attività cerebrale in termini di modifica delle caratteristiche dello stato, come la durata o la frequenza dell'occorrenza di stati specifici (M. Michael et al., 2018).

Nel caso in cui un soggetto presenti delle patologie, i parametri che descrivono i singoli microstati possono cambiare in modo significativo. Alcune classi possono verificarsi più frequentemente o viceversa, possono cambiare nella durata o mostrare transizioni diverse. Ad esempio, nei pazienti con epilessia si può osservare una durata maggiore di alcuni *microstates* a causa di gruppi di neuroni che si sincronizzano durante l'attività epilettica, creando lunghezze d'onda ad alta polarità con un'attività più lunga (Piorecka et al., 2018).

I parametri statistici che vengono considerati nella descrizione dei *microstates* sono (M. Michael et al., 2018):

- *Durata*: intervallo di tempo medio in cui un *microstate* rimane stabile. Riflette la stabilità dei complessi neurali sottostanti;

- *Frequenza di comparsa*: riflette la tendenza dei generatori neurali di un dato *microstate* di attivarsi;

- *Coverage*: frazione di tempo in cui un dato *microstate* è dominante;

- *GEV (Global Explained Variance)*: riflette quanto bene i *microstates* interpretano i dati.

- *Probabilità di transizione*: probabilità di passare da un *microstate* ad un altro (Khanna et al., 2015).

Numerosi studi hanno monitorato il cambiamento di questi parametri in pazienti con diversi disturbi neuropsichiatrici. Per esempio, nello studio di Lehmann e colleghi (Lehmann et al., 2005) sono stati osservati tre distinti cambiamenti nelle serie temporali dei microstati in pazienti rispettivamente con schizofrenia acuta, senza trattamento farmacologico, primo episodio, rispetto a soggetti sani in stato di riposo con gli occhi chiusi. I *microstates* B e D avevano una durata media significativamente ridotta, mentre gli altri due microstati, A e C, apparivano più frequentemente, con conseguente alterazione del tempo totale trascorso in ciascun microstato. Anche il pattern di transizione predominante risultava alterato rispetto ai soggetti sani a conferma di come i *microstates* e i loro parametri siano alterati in caso di presenza di malattie neuropsichiatriche (Khanna et al., 2015).

1.5 Scopo della tesi

Lo scopo di questa tesi è quello di analizzare le caratteristiche spazio-temporali dei *microstates* negli adolescenti con scoliosi idiopatica adolescenziale (SIA). Verranno analizzati un gruppo di 8 pazienti con curva principale a destra e 3 pazienti con curva principale a sinistra per rilevare la presenza di *microstates* caratteristici di questa condizione o le differenze rispetto alla popolazione sana. I risultati derivanti da questa analisi aiuteranno a comprendere le dinamiche cerebrali caratterizzanti questa patologia.

Capitolo 2

Materiali e Metodi

2.1 Dataset

I dataset pre-elaborati a cui è stata applicata l'analisi dei *microstates* sono tre: il primo dataset proviene da dieci ragazze adolescenti con diagnosi confermata di scoliosi idiopatica adolescenziale con curva principale a destra (fascia d'età 13-17), il secondo dataset proviene da quattro ragazze con diagnosi confermata di scoliosi idiopatica adolescenziale con curva principale a sinistra (fascia d'età 14-15). Per entrambi i dataset i soggetti sono stati reclutati presso il Centro diagnostico e terapeutico per le malattie della colonna vertebrale dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Il terzo dataset rappresenta, invece, soggetti di controllo: quattordici ragazze senza scoliosi idiopatica (fascia d'età 11-16) reclutate presso l'Unità di Medicina dello Sport e Attività Fisica del Dipartimento Socio-Sanitario "ai Colli" dell'Azienda Ospedale Università di Padova (Formaggio et al., 2022).

Ai partecipanti è stato chiesto di rimanere in piedi, ad occhi chiusi, con le braccia sollevate formando un angolo di 90° fra il braccio e l'avambraccio. I dati sono stati raccolti utilizzando un elettroencefalografo a 32 canali (*BrainAmp 32MRplus, BrainProducts GmbH, Monaco, Germania*) (***Figura 2.1.1***) con un filtro passa banda *anti-aliasing* analogico a 0.1–1000 Hz e con una frequenza di campionamento di 500 Hz. I segnali EEG sono stati filtrati utilizzando un filtro passa-banda da 1 a 30 Hz e i canali rumorosi, identificati per ispezione visiva, sono stati interpolati con il metodo *spline* (in media sono stati interpolati il 6.5% dei canali); gli artefatti derivanti dai movimenti oculari e l'attività cardiaca sono stati rimossi utilizzando l'analisi delle

componenti indipendenti (FastICA) in base alla forma d'onda, alla topografia e all'andamento temporale del componente (sono state rimosse circa il 9.9% delle componenti); i dati sono stati infine riferiti alla media dei segnali derivanti da tutti gli elettrodi (Formaggio et al., 2022).

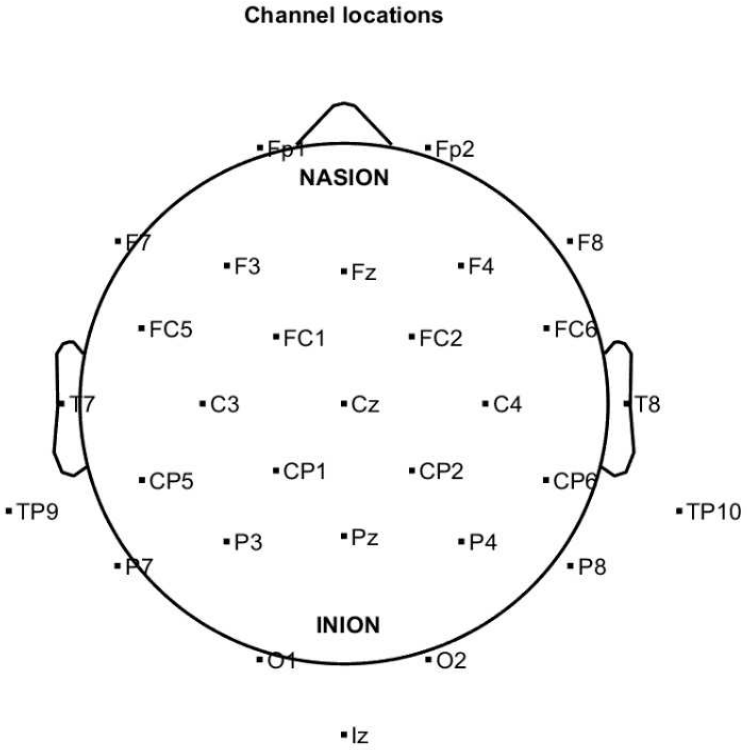


Figura 2.1.1*: Posizionamento degli elettrodi per l'acquisizione del segnale elettroencefalografico con il sistema a 32 canali BrainAmp 32MRplus, BrainProducts GmbH, Monaco, Germania. In figura sono rappresentate le posizioni dei 30 canali effettivamente registrati.*

I dati registrati dai 30 elettrodi sono stati ulteriormente pre-elaborati per eliminare epoche del segnale contenenti artefatti residui (***Figura 2.1.2)***. Per ulteriori dettagli sull'acquisizione e sulla pre-elaborazione si faccia riferimento a (Formaggio et al., 2022).

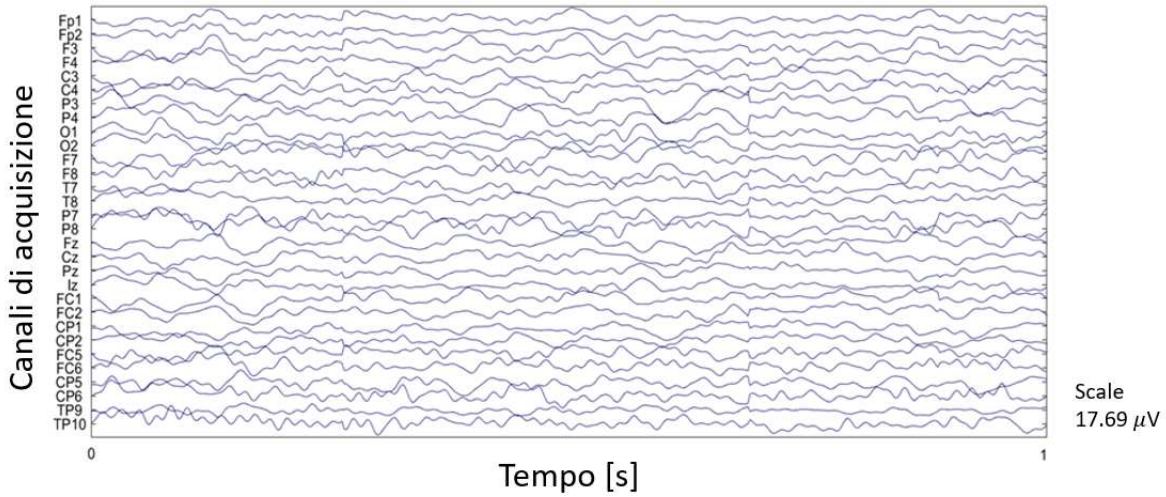


***Figura 2.1.2**: In figura sono riportati 5s di segnale elettroencefalografico, ripulito da artefatti residui, proveniente da un soggetto di controllo.*

2.2 Analisi dei *microstates*

La presenza di artefatti in alcune registrazioni EEG, dovuti ad un basso rapporto segnale-rumore, ha portato a dover escludere alcuni soggetti dall'analisi dei *microstates*. Per questo motivo sono stati, alla fine, considerati per l'analisi: quattordici controlli, otto partecipanti con scoliosi idiopatica con curva destra e tre partecipanti con scoliosi idiopatica con curva a sinistra. L'analisi dei *microstates* è stata svolta utilizzando il toolbox Matlab EEGlab (versione 2022.1) e il toolbox per l'analisi dei *microstates* sviluppato da Poulsen e colleghi (Poulsen et al., 2018). L'analisi dei *microstates* si articola nelle seguenti fasi:

- segmentazione del segnale EEG per ricavare le mappe *microstates* dei singoli soggetti;
- stima del numero ottimo di classi;
- identificazione delle mappe caratteristiche di ciascuna popolazione;
- calcolo delle correlazioni tra le mappe di tutte le popolazioni;
- *backfitting* delle mappe di popolazione sui campioni EEG di tutti i soggetti e *smoothing temporale*;

- calcolo dei parametri dei *microstates* e confronto tra i parametri della popolazione di controllo e i parametri della popolazione dei soggetti con scoliosi idiopatica con curva a destra mediante il test statistico somma dei ranghi di Wilcoxon.

2.2.1 Mappe dei singoli soggetti e numero ottimo di classi

Prima di effettuare la segmentazione del segnale elettroencefalografico, sono stati caricati i dati dei singoli soggetti in EEGlab e, attraverso il toolbox per il calcolo dei *microstates*, sono state selezionate solamente le topografie corrispondenti ai picchi della *Global Field Power (GFP)* che rappresenta la massima intensità di campo elettrico ad ogni istante.
La *GFP* è la radice quadrata della media delle differenze tra i potenziali elettrici rilevati su tutti i C elettrodi ($V_i(t)$ in ***Eq. 2.2.1.1***) e la media dei potenziali istantanei calcolata lungo tutti i C elettrodi ($V_{media}(t)$ in ***Eq. 2.2.1.1***). Rappresenta la forza del campo elettrico sul cervello a ogni istante *t* e quindi è spesso utilizzata per misurare la risposta cerebrale del cervello ad un evento o per caratterizzare i rapidi cambiamenti dell'attività cerebrale (Lehmann et al., 1980; Khanna et al., 2015).

$$GFP = \sqrt{\frac{\sum_{i}^{C} \left(V_i(t) - V_{media}(t)\right)^2}{C}}$$

Eq. 2.2.1.1*: Calcolo della Global Field Power che rappresenta la forza del campo elettrico generato dal cervello ad ogni istante di tempo t. C rappresenta il numero di canali EEG, $V_i(t)$ la media delle differenze tra i potenziali elettrici rilevati su tutti i C elettrodi e $V_{media}(t)$ la media dei potenziali istantanei calcolata lungo tutti i C elettrodi.*

Dopo aver selezionato le topografie corrispondenti ai picchi della *GFP* si procede alla segmentazione del segnale EEG per ricavare le mappe *microstates* di ciascun soggetto (***Figura* 2.2.1**).

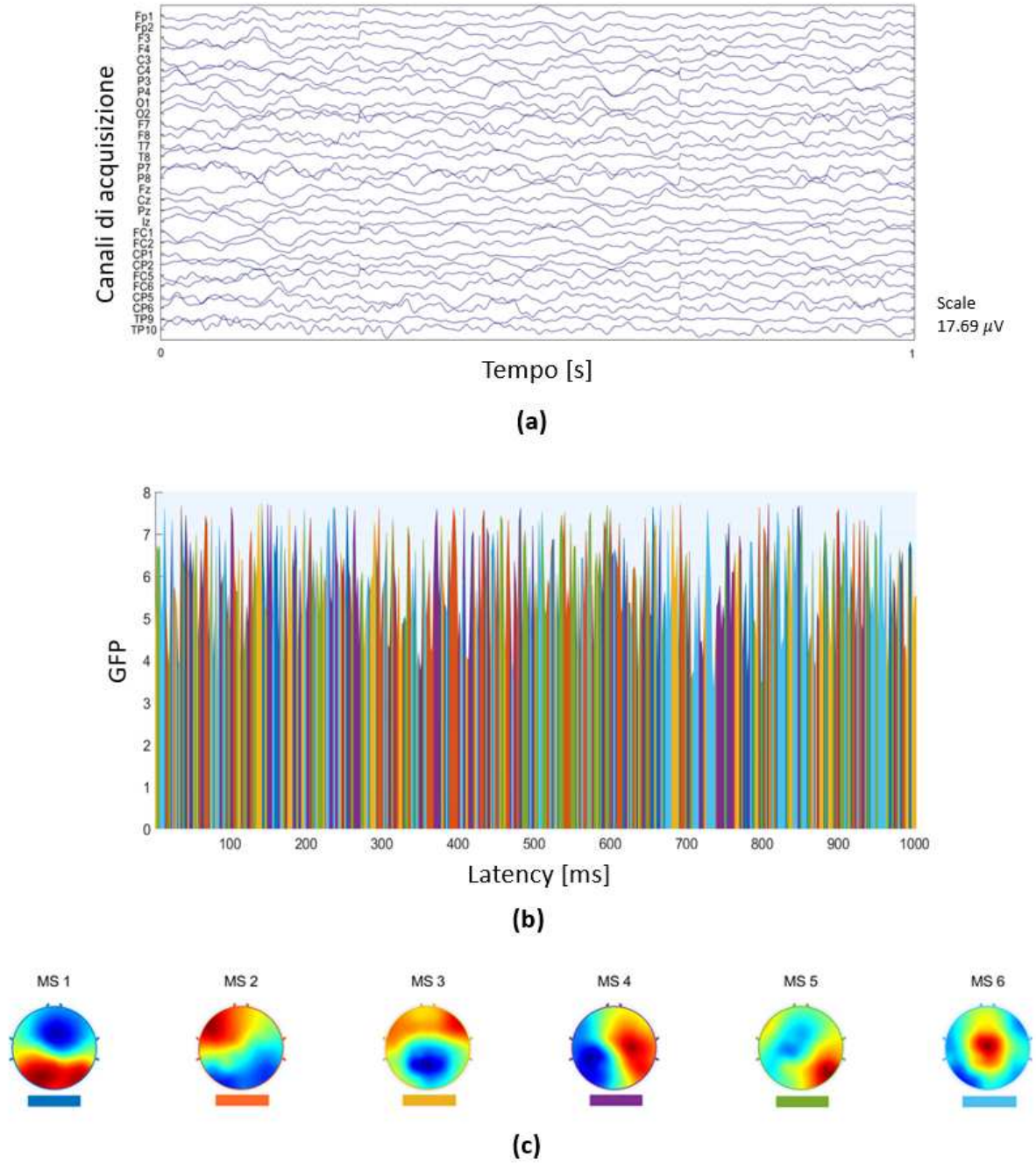


Figura 2.2.1*: (a) in figura è riportato 1s del segnale EEG proveniente da un soggetto di controllo, registrato con un sistema a 30 canali e ripulito da artefatti residui. (b) andamento della GFP dei microstates attivi in 1s di registrazione EEG; ad ogni colore corrisponde una delle classi microstates rappresentate nella figura sottostante. (c) mappe microstates ricavate dalla segmentazione del segnale EEG di un soggetto di controllo.*

Come metodo di clustering è stato utilizzato l'algoritmo *K-means* modificato che non tiene conto della polarità del segnale, ossia mappe topografiche con valori proporzionali ma di segno opposto sono assegnate alla stessa classe (Pascual-Marqui et al., 1995; Michel et al., 2009; Wackermann et al., 1993). Questo algoritmo assume che solo un *microstate* sia presente ad ogni istante temporale e non una combinazione pesata di più *microstates.* L'algoritmo si sviluppa principalmente in due fasi: inizialmente le topografie sono assegnate casualmente ad un numero prefissato di classi *microstates* ed è calcolata la distanza euclidea tra le topografie in ogni istante temporale e i centroidi di ciascuna classe, successivamente la topografia è riassegnata alla classe *microstate* che minimizza la distanza euclidea e sono aggiornati i valori dei centroidi delle classi.

Questi passaggi sono ripetuti con diversi *microstates* iniziali e terminano quando i risultati delle ripetizioni sono stabili (Poulsen et al., 2018). Le mappe sono ordinate dal software in modo decrescente in base alla *Global Explained Variance (GEV)*.

Per poter definire il numero ottimo di classi per i tre dataset, l'analisi sopra descritta è stata svolta con un numero di classi compreso tra 4 e 7 poiché 4 rappresenta il numero di mappe canoniche descritte in letteratura (Britz et al., 2010) e poiché, in uno studio condotto recentemente da Custo e colleghi, è emerso che un numero di classi pari a 7 spiega circa l'84.8 % della varianza totale (Custo et al., 2017).

Dopo aver effettuato la segmentazione del segnale, si procede ad individuare il numero ottimo di classi che spiegano il dataset. Non c'è un modo univoco in letteratura per stabilire il numero ottimo. In questa tesi, si è scelto di trovare un compromesso tra i valori di *GEV* e l'indice di *Cross Validation (CV)* (Poulsen et al., 2018).

La *GEV* misura quanto ogni mappa topografica, rappresentante ciascun istante temporale, è correlata alla classe *microstate* a cui è stata assegnata. Tende a crescere aumentando il numero delle classi *microstates* (Poulsen et al., 2018). La *GEV* è calcolata come segue (***Eq. 2.2.1.2***):

$$\mathrm{GEV}_n = \frac{(\mathrm{Corr}(\mathbf{x}_n, \mathbf{a}_{l_n}) \cdot \mathrm{GFP}_n)^2}{\sum_{n'}^{N} \mathrm{GFP}_{n'}^2},$$

Eq. 2.2.1.2*: Equazione per il calcolo della Global Explained Variance (GEV). GFPn è la potenza di campo globale, calcolata come deviazione standard su tutti gli elettrodi dell'EEG per l'n-esimo campione (Murray et al., 2008),* x_n *è l'n-esimo campione EEG considerato,* a_{ln} *è il microstate a cui è stato associato l'n-esimo campione.*

Questo indice può anche essere calcolato come segue (***Eq. 2.2.1.3)***:

$$\mathrm{GEV}_n = \mathrm{Corr}(\mathbf{x}_n, \mathbf{a}_{l_n})^2 \cdot \frac{\mathrm{GFP}_n^2}{\sum_{n'}^{N} \mathrm{GFP}_{n'}^2}.$$

Eq. 2.2.1.3*: In questa equazione la GEV è vista come la correlazione al quadrato tra l'n-esimo campione EEG (x_n) e il microstate a cui è stato assegnato (a_{ln}) pesato per il quadrato della GFP calcolata su tutti i campioni EEG.*

Il criterio di *Cross Validation (CV)*, invece, è stato introdotto per la prima volta da Pascual Marqui nel 1995 (Pascual Marqui et al., 1995) ed è una misura correlata al rumore residuo. Minore è il valore di *CV*, minore è il rumore residuo (Poulsen et al., 2018). Si calcola come segue (***Eq. 2.2.1.4***):

$$\mathrm{CV} = \hat{\sigma}^2 \cdot \left(\frac{C-1}{C-K-1} \right)^2$$

Eq. 2.2.1.4*: Indice di Cross Validation. C rappresenta il numero di canali EEG, K indica il numero di classi considerate e $\hat{\sigma}$^2 è uno stimatore della varianza del rumore residuo.*

Lo stimatore della varianza del rumore residuo è calcolato nel seguente modo (***Eq. 2.2.1.5***):

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\sum_n^N \mathbf{x}_n^\mathsf{T} \mathbf{x}_n - \left(\mathbf{a}_{l_n}^\mathsf{T} \mathbf{x}_n\right)^2}{N(C-1)}.$$

Eq. 2.2.1.5*: Calcolo dello stimatore della varianza del rumore residuo. N rappresenta il numero di campioni, C rappresenta il numero di canali EEG, x_n rappresenta l'n-esimo campione EEG e a_{ln} il microstates associato all'n-esimo campione.*

La decisione per il giusto numero di classi dovrà essere un compromesso tra i due indici: il numero di classi non dovrà essere né troppo elevato per non aumentare la complessità della fase

di segmentazione né troppo basso con il rischio che le mappe ricavate non spieghino adeguatamente i campioni.

2.2.2 Mappe di popolazione

Dopo aver calcolato le mappe rappresentative di ciascun soggetto, sono state calcolate le mappe *microstates* caratteristiche di ogni popolazione. Per formare la popolazione dei soggetti di controllo sono stati estratti randomicamente, da tutti i soggetti di controllo, campioni EEG in corrispondenza dei picchi della *GFP*. Per creare il gruppo dei soggetti con scoliosi idiopatica con curva a destra e la popolazione dei soggetti con scoliosi idiopatica con curva a sinistra è stato eseguito lo stesso procedimento utilizzato per i soggetti di controllo. Infine, è stata creata una popolazione costituita da campioni EEG estratti casualmente in corrispondenza dei picchi della *GFP* provenienti dai soggetti di controllo, dai soggetti con scoliosi con curva a destra e dai soggetti con scoliosi con curva a sinistra.
Le sei mappe caratteristiche di ciascun gruppo e popolazione sopracitate sono state ricavate attraverso il toolbox di Poulsen e colleghi (Poulsen et al., 2018), con lo stesso procedimento utilizzato per calcolare le mappe dei singoli soggetti.

2.2.3 Correlazioni

La correlazione è un metodo statistico utilizzato per valutare una possibile associazione lineare tra due variabili continue. La correlazione è misurata attraverso il coefficiente di correlazione, che rappresenta la forza della presunta associazione lineare tra le variabili in questione e può variare tra -1 e +1. Un coefficiente di correlazione pari a zero indica che non esiste alcuna relazione lineare tra due variabili, un coefficiente di correlazione pari a +1 indica una correlazione positiva e un coefficiente di correlazione pari a -1 indica una correlazione negativa (Mukaka et al., 2012).
Dopo aver calcolato le mappe delle popolazioni citate precedentemente, sono state calcolate le correlazioni in modo da garantire un'unica modalità di ordinamento delle mappe e allo stesso

tempo verificare che le mappe di popolazione, ricavate da tutti i soggetti, fossero rappresentative di ciascuna popolazione.
Le correlazioni sono state calcolate tra le mappe di popolazione e le mappe della popolazione di controllo, della popolazione dei soggetti con scoliosi con curva a destra e della popolazione dei soggetti con scoliosi con curva a sinistra, tra le mappe della popolazione di controllo e le mappe della popolazione dei soggetti con scoliosi con curva a destra e della popolazione dei soggetti con scoliosi con curva a sinistra e infine tra le mappe della popolazione dei soggetti con scoliosi con curva a destra e le mappe della popolazione dei soggetti con scoliosi con curva a sinistra.

2.2.4 *Backfitting* e *smoothing temporale*

L'operazione di *backfitting* consiste nell'assegnare i campioni EEG alle classi *microstates* di popolazione a cui sono topograficamente più simili. In questa operazione non sono presi in considerazione solamente i campioni corrispondenti ai picchi della *GFP* ma tutti i campioni EEG. La somiglianza topografica viene misurata mediante l'indice *Global Map Dissimilarity (GMD)* che è stato introdotto per la prima volta da Lehmann e Skrandies nel 1980 (Lehmann et al., 1980) (Murray et al., 2008). L'indice *GMD* è una misura di distanza, invariante rispetto alla forza del segnale, che considera solamente la somiglianza topografica tra le mappe ed è calcolata nel seguente modo (***Eq. 2.2.4.1***):

$$\mathrm{GMD} = \frac{\left\| \frac{\mathbf{x}_n}{\mathrm{GFP}_n} - \frac{\mathbf{x}_{n'}}{\mathrm{GFP}_{n'}} \right\|}{\sqrt{C}}.$$

Eq. 2.2.4.1*: Equazione per il calcolo dell'indice GMD. C rappresenta il numero di canali EEG,* x_n *e* $x_{n'}$ *rappresentano due campioni EEG,* GFP_n *e* $GFP_{n'}$ *indicano la GFP calcolata su tutti i campioni EEG. Un basso valore di questo indice indica che le due mappe considerate sono topograficamente simili e possono appartenere, di conseguenza, alla stessa classe microstate.*

Le registrazioni EEG contengono molto rumore indesiderato che può contribuire alla comparsa di *microstates* di breve durata dopo l'operazione di clustering o di *backfitting*. Un modo per superare questo inconveniente è quello di eseguire l'operazione di *smoothing temporale,* con la

quale un campione EEG viene assegnato ad una classe *microstate* non solo basandosi sulla somiglianza topografica, ma anche basandosi sulle classi *microstates* a cui sono stati associati i campioni precedenti e successivi a quello considerato. Il metodo di *smoothing temporale*, utilizzato in questa analisi, prevede la rimozione dei *microstates* con una durata inferiore ad una soglia impostata. L'algoritmo scansiona ripetutamente le classi *microstates* e sostituisce le classi di durata troppo breve con altre classi simili e aventi una durata adeguata. La similarità è misurata attraverso l'indice *GMD*. Questo processo è eseguito fino a quando non saranno più presenti *microstates* con una durata inferiore ad una soglia prefissata, che per questa analisi è 30 ms.

2.2.5 Test statistici

Dopo aver eseguito le operazioni di *backfitting* e *smoothing temporale* si procede al calcolo dei parametri dei *microstates*. I parametri considerati in questa analisi sono i seguenti:

- *La coverage* che riflette la frazione del tempo totale di registrazione in cui un *microstate* è attivo e dominante (Lehmann et al., 1987).
- *La durata* definita come la durata media, in millisecondi, di un dato *microstate* (Lehmann et al., 1987).
- La *Global Explained Variance (GEV)* che rappresenta la percentuale di varianza totale spiegata da un dato *microstate*. Riflette quanto le classi considerate sono rappresentative dei campioni EEG (Brodbeck et al., 2012).
- La *frequenza di comparsa* che riflette il numero medio di volte al secondo in cui un *microstate* diventa dominante durante il periodo di registrazione (Lehmann et al., 1987).

I parametri sopra citati vengono calcolati, attraverso il toolbox, per ogni soggetto e per ogni classe *microstate*.
Successivamente sono confrontati, per ciascuna classe *microstates*, i parametri della popolazione di controllo e della popolazione con SIA con curva a destra, attraverso il test statistico somma dei ranghi di Wilcoxon con l'obiettivo di verificare l'eventuale presenza di

differenze statisticamente significative tra le due popolazioni. Il test statistico somma dei ranghi di Wilcoxon è un test non parametrico utilizzato per verificare se due campioni statistici provengono dalla stessa popolazione e di conseguenza se sono presenti differenze statisticamente significative tra essi (Conover, 1980). Il test è stato condotto con un livello di significatività del 5%.

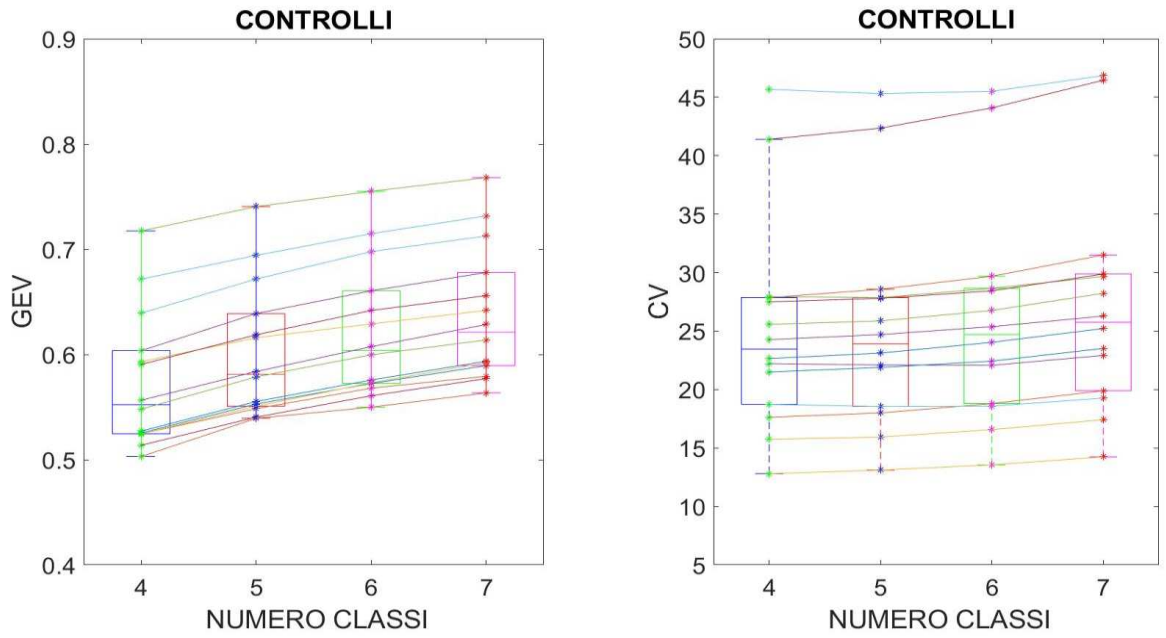
Nel test statistico non sono stati inclusi i soggetti con scoliosi idiopatica con curva a sinistra a causa del ridotto numero di soggetti.

Capitolo 3

Risultati

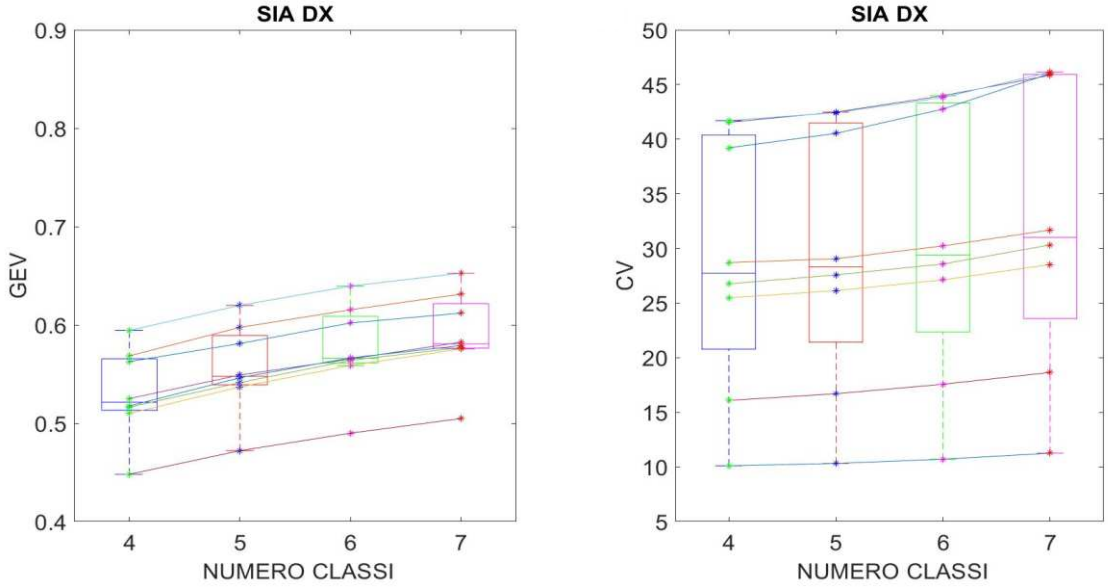
3.1 Numero ottimo di classi

Il numero ottimo di classi è stato ricavato attraverso un compromesso tra la *GEV*, che indica la percentuale di varianza totale e tende ad aumentare con il numero di classi *microstates* considerate, e l'indice *CV* che aumenta, invece, all'aumentare del rumore residuo.
Per ricavare il numero ottimo di classi è stato valutato l'andamento e la distribuzione dei valori della *GEV* e dell'indice *CV* al variare del numero di classi *microstates* considerate utilizzando i boxplot (***Figura 3.1.1; Figura 3.1.2; Figura 3.1.3***).
Analizzando l'incremento percentuale dei valori dell'indice *GEV* e dei valori dell'indice *CV* per ogni classe e per ogni gruppo di soggetti è stato possibile notare come l'andamento dell'incremento del valore dei due indici, in particolare dell'indice *GEV*, presenta un punto di gomito nella transizione da un numero di classi pari a 5 ad un numero di classi pari a 6.
Per questo motivo, per rappresentare al meglio i dati dei tre gruppi, il numero ottimo di classi *microstates* scelto risulta essere sei.



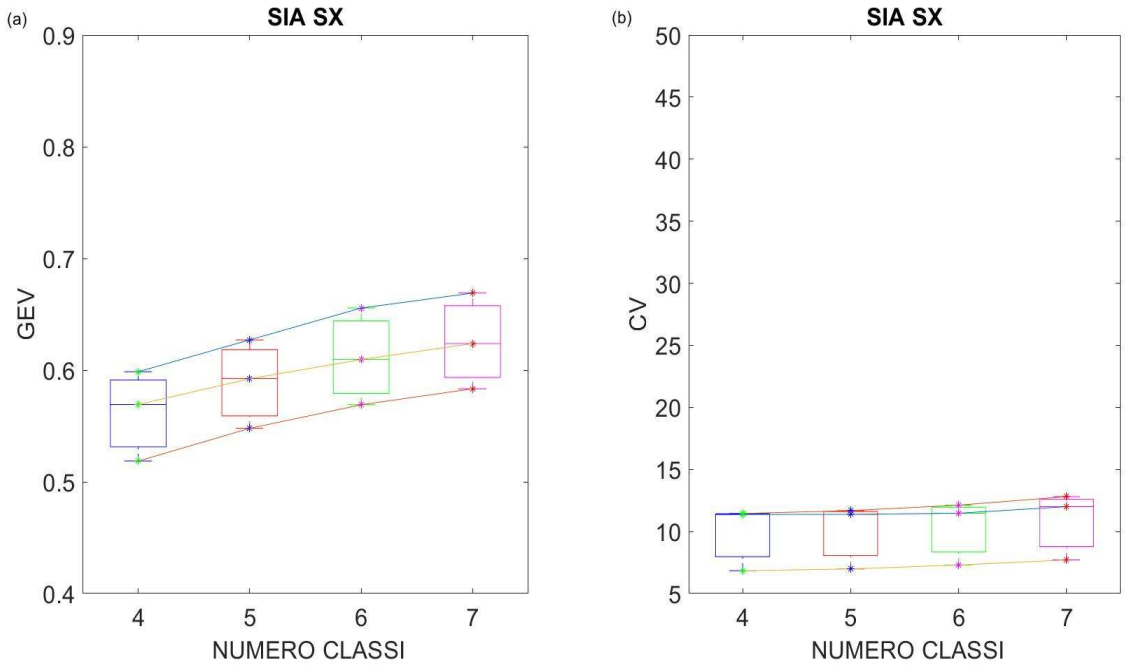
(a) **(b)**

***Figura 3.1.1**: **(a)** Boxplot dell'indice GEV nei 14 soggetti di controllo al variare del numero di classi considerate; **(b)** Boxplot dell'indice CV nei 14 soggetti di controllo al variare del numero di classi considerate. Il numero ottimo è determinato facendo un compromesso tra i due indici. Il boxplot in blu riguarda la distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 4, il boxplot rosso riguarda la distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 5, il boxplot verde si riferisce alla distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 6, mentre il boxplot rosa fa riferimento alla distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 7. La linea centrale nel riquadro rappresenta la mediana, i bordi inferiori e superiori rappresentano rispettivamente il primo e il terzo quartile mentre i baffi indicano la dispersione dei valori sotto il primo quartile e sopra il terzo quartile. I valori che sono rappresentati oltre i baffi indicano i valori outlier (anomali).*



(a) **(b)**

Figura 3.1.2: ***(a)*** *Boxplot dell'indice GEV negli 8 soggetti con scoliosi con curva a destra al variare del numero di classi considerate;* ***(b)*** *Boxplot dell'indice CV negli 8 soggetti con scoliosi con curva a destra al variare del numero di classi considerate. Il numero ottimo è determinato facendo un compromesso tra i due indici. Il boxplot in blu riguarda la distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 4, il boxplot rosso riguarda la distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 5, il boxplot verde si riferisce alla distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 6, mentre il boxplot rosa fa riferimento alla distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 7. La linea centrale nel riquadro rappresenta la mediana, i bordi inferiori e superiori rappresentano rispettivamente il primo e il terzo quartile mentre i baffi indicano la dispersione dei valori sotto il primo quartile e sopra il terzo quartile. I valori che sono rappresentati oltre i baffi indicano i valori outlier (anomali).*



(a) **(b)**

Figura 3.1.3: ***(a)*** *Boxplot dell'indice GEV nei 3 soggetti con scoliosi con curva a sinistra al variare del numero di classi considerate;* ***(b)*** *Boxplot dell'indice CV nei 3 soggetti con scoliosi con curva a sinistra al variare del numero di classi considerate. Il numero ottimo è determinato facendo un compromesso tra i due indici. Il boxplot in blu riguarda la distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 4, il boxplot rosso riguarda la distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 5, il boxplot verde si riferisce alla distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 6, mentre il boxplot rosa fa riferimento alla distribuzione degli indici considerando un numero di classi pari a 7. La linea centrale nel riquadro rappresenta la mediana, i bordi inferiori e superiori rappresentano rispettivamente il primo e il terzo quartile mentre i baffi indicano la dispersione dei valori sotto il primo quartile e sopra il terzo quartile. I valori che sono rappresentati oltre i baffi indicano i valori outlier (anomali).*

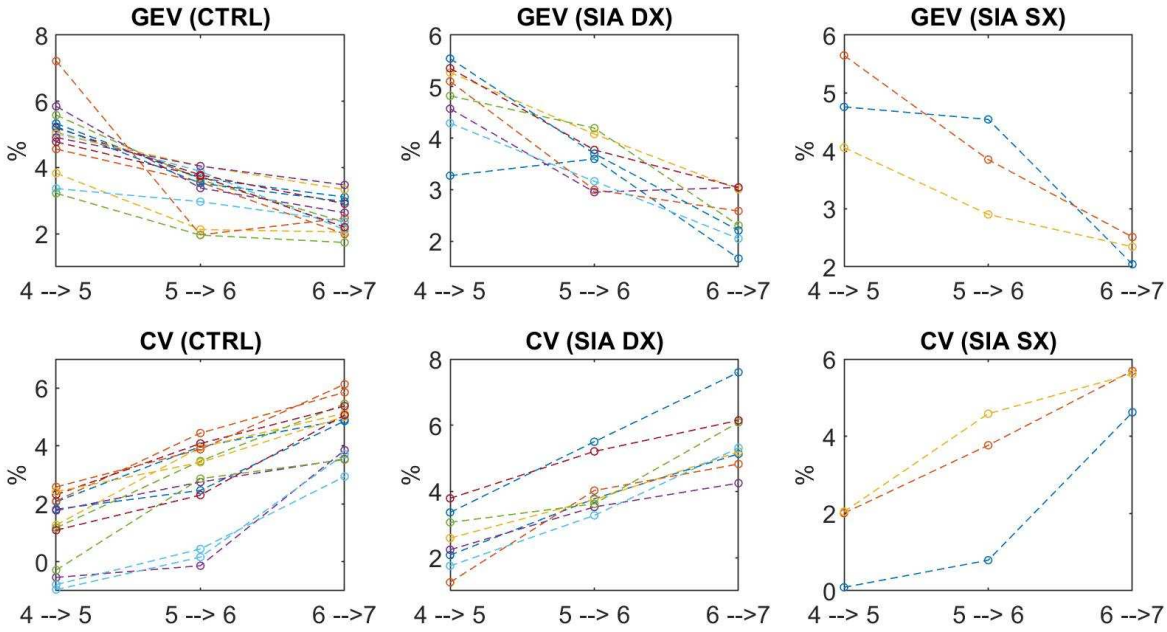


Figura 3.1.4*: Andamento dell'incremento percentuale dei valori dell'indice GEV e dell'indice CV al variare del numero di classi considerate per ogni gruppo di soggetti. Si può osservare come l'andamento dell'incremento dei due indici presenta un punto di gomito, nella maggior parte dei soggetti, nella transizione da un numero di classi pari a 5 ad un numero di classi pari a 6.*

3.2 Mappe di popolazione

Dopo aver ricavato il numero ottimo di classi si è proceduto all'identificazione delle sei mappe caratteristiche del gruppo di controllo, delle sei mappe caratteristiche del gruppo con scoliosi con curva a destra, delle sei mappe caratteristiche del gruppo con scoliosi con curva a sinistra e delle sei mappe di popolazione ricavate raggruppando i dati provenienti da tutti i tre dataset in esame.

Le sette mappe *microstates (**Figura 3.2.1**)* ricavate nello studio di Custo e colleghi (Custo et al., 2017) sono state utilizzate come riferimento per riordinare, nominare e interpretare le mappe ottenute per ogni gruppo.

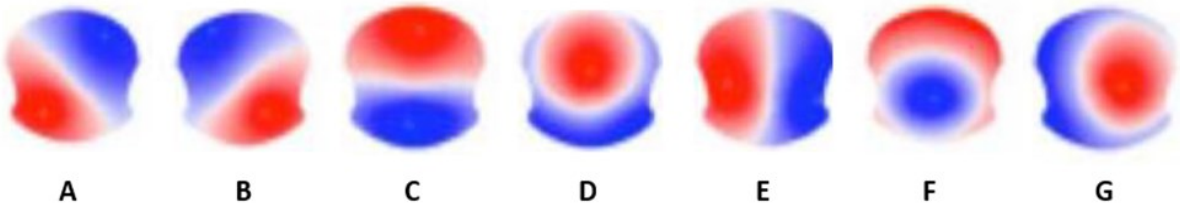


Figura 3.2.1*: Mappe microstates ricavate nello studio di (Custo et al., 2017). Esse spiegano l'84,8% della varianza globale.*

Nel gruppo costituito dai soggetti di controllo sono state identificate le seguenti mappe *microstates*: mappa A, mappa B, mappa C, mappa D, mappa F e mappa G (***Figura 3.2.2***). Non risulta presente, in questa popolazione, la mappa E.

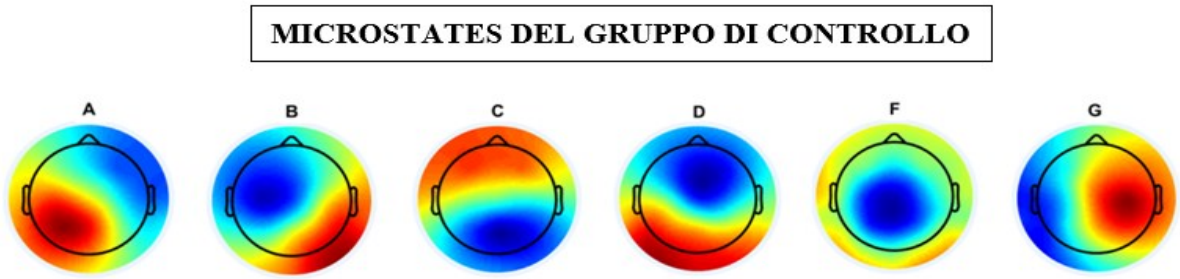


Figura 3.2.2: *Mappe microstates rappresentative del gruppo di controllo.*

Nel gruppo costituito dai soggetti con scoliosi con curva a destra sono state identificate le seguenti sei mappe *microstates*: mappa A, mappa B, mappa C, mappa D, mappa E e mappa G (***Figura 3.2.3***). Qui, a differenza del gruppo di controllo, risulta presente la mappa E anziché la mappa F.

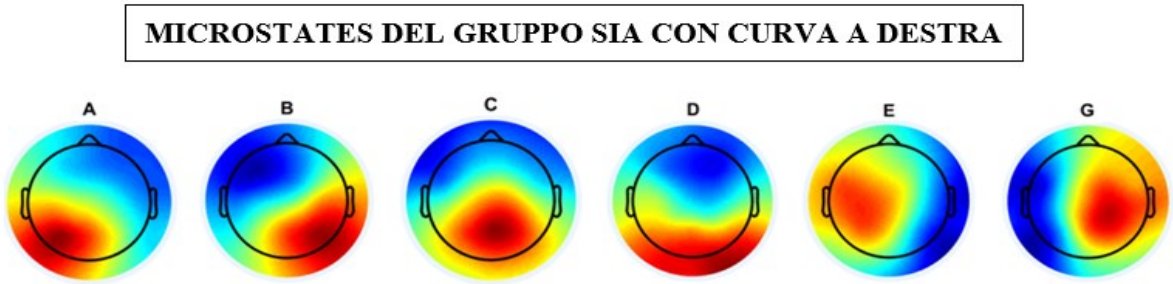


Figura 3.2.3*: Mappe microstates rappresentative del gruppo con scoliosi con curva a destra.*

Per il gruppo dei soggetti con scoliosi con curva a sinistra sono state identificate: la mappa A, la mappa B, la mappa C, la mappa D, la mappa E e la mappa G (***Figura 3.2.4***). Risultano qui presenti le stesse mappe *microstates* individuate nei soggetti con scoliosi con curva a destra.

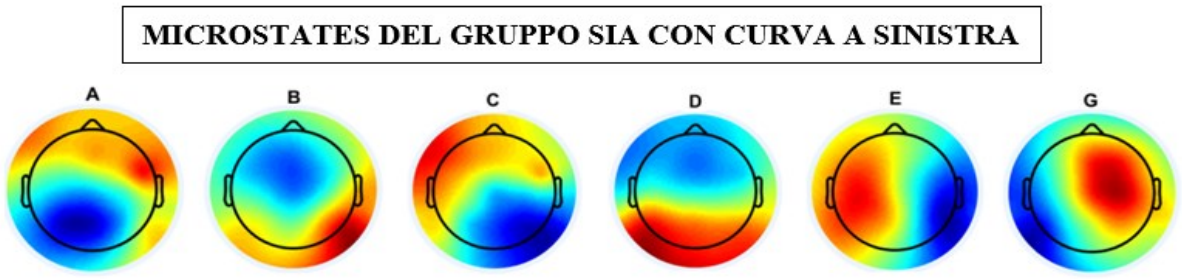


Figura 3.2.4*: Mappe microstates rappresentative del gruppo con scoliosi con curva a sinistra.*

Infine, dopo aver raggruppato i campioni EEG provenienti dai tre dataset, sono state ricavate e identificate le sei mappe di popolazione: mappa A, mappa B, mappa C, mappa D, mappa F e mappa G (***Figura 3.2.5***), le stesse mappe ottenute anche per il gruppo dei controlli

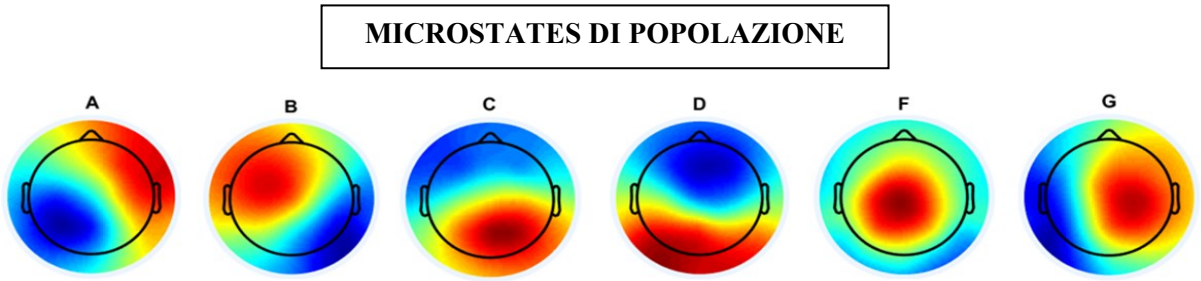


Figura 3.2.5*: Mappe microstates di popolazione.*

3.3 Correlazioni

Le correlazioni tra le mappe *microstates* sono state calcolate per garantire un'unica modalità di ordinamento delle mappe e per verificare che le mappe di popolazione ***(Figura 3.2.5***) possano essere rappresentative di ciascuno dei tre gruppi in esame (gruppo di controllo, gruppo con SIA con curva a destra e gruppo con SIA con curva a sinistra).

Nelle tabelle *(**Tabella 3.3.1; Tabella 3.3.2; Tabella 3.3.3**)* sono riportati i valori delle correlazioni tra le mappe dei tre gruppi. I valori sulla diagonale sono evidenziati in giallo, mentre in rosso sono espressi i valori di correlazione massimi, considerano il loro valore assoluto.

		MAPPE DEL GRUPPO CON SCOLIOSI CON CURVA A DESTRA						
		A	B	C	D	E	F	G
MAPPE DEL GRUPPO DI CONTROLLO	A	0.9601	-0.0583	0.5240	0.5602	0.6876		-0.5355
	B	-0.1202	0.8822	0.3442	0.5588	-0.8897		0.4382
	C	-0.5702	-0.8554	-0.9057	-0.8262	0.2592		-0.2685
	D	0.7329	0.4867	0.4701	0.9569	-0.1122		-0.4058
	E							
	F	-0.2521	-0.0857	-0.6017	0.1520	-0.4602		-0.4260
	G	-0.5819	0.5335	0.2694	-0.2965	-0.5579		0.9768

***Tabella 3.3.1**: Correlazioni tra le mappe del gruppo di controllo e le mappe del gruppo con scoliosi con curva a destra. In giallo sono evidenziati i valori sulla diagonale e in rosso sono riportati i valori di correlazione massimi, in valore assoluto.*

		MAPPE DEL GRUPPO CON SCOLIOSI CON CURVA A SINISTRA						
		A	B	C	D	E	F	G
MAPPE DEL GRUPPO DI CONTROLLO	A	-0.8877	-0.0059	-0.1011	0.5324	0.7097		-0.6234
	B	0.0317	0.8594	-0.7372	0.5897	-0.8376		0.1570
	C	0.7160	-0.6478	0.8910	-0.8586	0.2882		0.0469
	D	-0.6194	0.7616	-0.4485	0.9359	0.0420		-0.6872
	E							
	F	0.5106	0.4663	0.2744	0.1002	-0.2349		-0.4437
	G	0.2737	0.0071	-0.5007	-0.2221	-0.7506		0.9345

***Tabella 3.3.2**: Correlazioni tra le mappe del gruppo di controllo e le mappe del gruppo con scoliosi con curva a sinistra. In giallo sono evidenziati i valori sulla diagonale e in rosso sono riportati i valori di correlazione massimi, in valore assoluto.*

		MAPPE DEL GRUPPO CON SCOLIOSI CON CURVA A SINISTRA					
		A	B	C	D	E	G
MAPPE DEL GRUPPO CON SCOLIOSI CON CURVA A DESTRA	A	-0.9124	0.1739	-0.2060	0.6928	0.5712	-0.6483
	B	-0.2898	0.7515	-0.9101	0.6568	-0.7230	0.2581
	C	-0.8046	0.3070	-0.8194	0.6662	-0.1028	0.1298
	D	-0.6304	0.7765	-0.6248	0.9385	-0.0859	-0.5132
	E	-0.4474	-0.6900	0.4933	-0.2185	0.9445	-0.3521
	G	0.1700	0.0228	-0.5657	-0.1474	-0.7124	0.9054

***Tabella 3.3.3**: Correlazioni tra le mappe del gruppo con scoliosi con curva a destra e le mappe del gruppo con scoliosi con curva a sinistra. I valori sulla diagonale sono evidenziati in giallo mentre in rosso sono rappresentati i valori massimi, in valore assoluto.*

I valori riportati nella ***Tabella 3.3.1*** evidenziano come la mappa A, la mappa B, la mappa C, la mappa D e la mappa G del gruppo di controllo e del gruppo con scoliosi con curva a destra presentano una correlazione superiore all'88%. La mappa E del gruppo con scoliosi con curva a destra ha un valore di correlazione di -0.8897 (correlazione superiore all'88%) con la mappa B del gruppo di controllo mentre la mappa F del gruppo di controllo sembra non essere riconducibile a nessuna delle mappe del gruppo con scoliosi con curva a destra (correlazione minore del 51%).

I valori riportati nella ***Tabella 3.3.2*** mostrano come anche le mappe del gruppo con scoliosi con curva a sinistra sono correlate con correlazione superiore all'88% con le rispettive mappe del gruppo di controllo ad eccezione della mappa E dei soggetti con scoliosi con curva a sinistra, non presente nei soggetti di controllo.

Infine, la ***Tabella 3.3.3*** evidenzia una correlazione superiore al 90% tra la mappa A, la mappa D, la mappa E e la mappa G del gruppo con scoliosi con curva a destra e le rispettive mappe del gruppo con scoliosi con curva a sinistra. La mappa C e la mappa B del gruppo con scoliosi con curva a sinistra risultano correlate con un valore superiore al 77% e superiore al 91% rispettivamente con la mappa B e con la mappa D del gruppo con scoliosi con curva a destra.

Nelle tabelle *(**Tabella 3.3.4**; **Tabella 3.3.5**; **Tabella 3.3.6**)* sono riportati i valori delle correlazioni tra le mappe di popolazione e le mappe delle popolazioni ricavate dai tre dataset. I valori sulla diagonale sono evidenziati in giallo, mentre in rosso sono riportati i valori di correlazione massimi, considerando il loro valore assoluto.

		MAPPE DEL GRUPPO CON SCOLIOSI CON CURVA A DESTRA						
		A	B	C	D	E	F	G
MAPPE DI POPOLAZIONE	A	-0.9409	0.1522	-0.4599	-0.5053	-0.7384		0.5877
	B	0.0646	-0.9293	-0.4271	-0.5938	0.8616		-0.4642
	C	0.4985	0.8684	0.9425	0.7325	-0.2609		0.3951
	D	0.7682	0.5557	0.5942	0.9770	-0.0965		-0.3112
	E							
	F	0.2408	-0.0797	0.5015	-0.2679	0.5756		0.3407
	G	-0.5690	0.4535	0.2776	-0.3591	-0.4550		0.9793

***Tabella 3.3.4**: Correlazioni tra le mappe di popolazione e le mappe del gruppo con scoliosi con curva a destra. In giallo sono evidenziati i valori sulla diagonale mentre in rosso sono riportati i valori massimi, in valore assoluto.*

		MAPPE DEL GRUPPO DI CONTROLLO					
		A	B	C	D	F	G
MAPPE DI POPOLAZIONE	A	-0.9933	0.3897	0.3654	-0.5541	0.3365	0.6655
	B	0.2557	-0.9912	0.6973	-0.5023	-0.2637	-0.4447
	C	0.3886	0.6059	-0.9861	0.5990	-0.3907	0.3176
	D	0.6379	0.4892	-0.8058	0.9866	0.1432	-0.3842
	F	0.3645	-0.5015	-0.1354	-0.3586	-0.9801	0.2947
	G	-0.5707	0.3163	-0.1473	-0.5398	-0.4700	0.9864

***Tabella 3.3.5**: Correlazioni tra le mappe di popolazione e le mappe del gruppo di controllo. I valori sulla diagonale sono evidenziati in giallo mentre in rosso sono espressi i valori di correlazione massimi. in valore assoluto.*

		MAPPE DEL GRUPPO CON SCOLIOSI CON CURVA A SINISTRA						
		A	B	C	D	E	F	G
MAPPE DI POPOLAZIONE	A	**0.8521**	0.0667	0.0238	-0.4720	-0.7674		0.6444
	B	0.0434	**-0.8707**	0.7870	-0.6284	**0.8262**		-0.1636
	C	-0.6933	0.5689	**-0.9236**	0.7756	-0.3326		0.0991
	D	-0.6978	0.7421	-0.5504	**0.9620**	0.0215		-0.6033
	E							
	F	-0.4696	-0.6016	-0.1213	-0.2077	0.3573		0.4085
	G	0.2460	-0.1098	-0.4657	-0.2846	-0.6566		**0.9600**

Tabella 3.3.6 *Correlazioni tra le mappe di popolazione e le mappe del gruppo con scoliosi con curva a sinistra. I valori di correlazione sulla diagonale sono evidenziati in giallo e sono riportati in rosso i valori di correlazione massimi, in valore assoluto.*

I valori riportati nella ***Tabella 3.3.5*** evidenziano come tutte le mappe del gruppo di controllo sono ben correlate con le mappe di popolazione ottenute raggruppando tutti e tre i dataset.
Nella ***Tabella 3.3.4*** e nella ***Tabella 3.3.5***, i valori riportati mostrano come la mappa A, la mappa B, la mappa C, la mappa D e la mappa G di popolazione e del gruppo con scoliosi con curva a destra e a sinistra sono ben correlate. La mappa E del gruppo con scoliosi con curva a sinistra presenta una correlazione superiore al 92% con la mappa B di popolazione mentre è difficile ricondurre la mappa di popolazione F ad una delle mappe del gruppo con scoliosi con curva a sinistra.
Le mappe di popolazione ricavate risultano essere, di conseguenza, ben rappresentative per i tre dataset in quanto i valori delle correlazioni tra le mappe sono superiori all'80%.

3.4 Parametri dei *microstates*

I parametri caratteristici dei microstates, ovvero *coverage*, durata, GEV e frequenza di comparsa, sono stati riportati per ogni soggetto nelle tabelle *(**Tabella 3.4.1**; **Tabella 3.4.2**; **Tabella 3.4.3**; **Tabella 3.4.4**)*. In rosso è riportato, per ogni soggetto, il valore massimo del parametro.

COVERAGE						
SOGGETTI	*MAPPA A*	*MAPPA B*	*MAPPA C*	*MAPPA D*	*MAPPA F*	*MAPPA G*
CTRL_1	0.0994	0.2015	0.2186	**0.2666**	0.0955	0.1184
CTRL_2	0.1798	0.1751	0.1565	**0.2295**	0.0902	0.1689
CTRL_3	0.1756	0.2147	0.1710	**0.3011**	0.0388	0.0989
CTRL_4	0.1470	0.2105	0.1894	**0.2755**	0.0540	0.1236
CTRL_5	0.1201	0.1567	0.1889	**0.2878**	0.1319	0.1147
CTRL_6	0.1432	0.2045	0.2022	**0.2802**	0.0527	0.1172
CTRL_7	0.1303	0.2075	0.1454	**0.2477**	0.0995	0.1697
CTRL_8	0.2277	0.1141	**0.2372**	0.1408	0.0724	0.2078
CTRL_9	0.1346	0.1984	0.2097	**0.2182**	0.1115	0.1276
CTRL_10	0.1666	**0.2186**	0.1885	0.2113	0.1236	0.0913
CTRL_11	0.1509	0.1843	0.1794	**0.3221**	0.0716	0.0918
CTRL_12	0.0603	0.0838	0.3853	**0.4044**	0.0256	0.0407
CTRL_13	0.1530	0.2518	0.1034	**0.3324**	0.0532	0.1062
CTRL_14	0.1511	0.1268	0.2050	**0.2762**	0.1279	0.1131
SIA_DX_1	0.0901	0.2365	**0.3045**	0.1783	0.0356	0.0901
SIA_DX_2	0.1085	0.1283	**0.3885**	0.1473	0.1594	0.0680
SIA_DX_3	0.1617	0.1660	**0.1795**	0.1767	0.1325	0.1837
SIA_DX_4	0.1443	0.1940	0.1940	**0.2422**	0.0678	0.1578
SIA_DX_5	0.1664	0.1568	0.1524	**0.2094**	0.1534	0.1615
SIA_DX_6	0.1565	0.1993	**0.2442**	0.2224	0.0684	0.1091
SIA_DX_7	0.1823	0.1971	0.1747	**0.2028**	0.0994	0.1436
SIA_DX_8	0.1765	0.1801	**0.2358**	0.1980	0.0866	0.1230
SIA_SX_1	0.2287	0.1687	0.1102	**0.2633**	0.0821	0.1470
SIA_SX_2	**0.2720**	0.2046	0.1296	0.1478	0.0822	0.1637
SIA_SX_3	**0.2597**	0.1738	0.1164	0.2546	0.1294	0.0661

***Tabella 3.4.1**: Valori del parametro coverage per ciascun soggetto.*

DURATA						
SOGGETTI	*MAPPA A*	*MAPPA B*	*MAPPA C*	*MAPPA D*	*MAPPA F*	*MAPPA G*
CTRL_1	55.2857	64.0408	68.7879	**73.5044**	57.1923	55.0448
CTRL_2	60.4583	59.4737	60.8675	**68.5741**	53.9259	58
CTRL_3	66.0976	69.5105	65.4215	**78.3371**	48.5405	52.6207
CTRL_4	59.9118	63.3913	66.4557	**74.8431**	49.8667	57.1000
CTRL_5	58.6792	68.8136	63.5325	**83.7753**	54.2222	58.2353
CTRL_6	61	62.7200	66	**74.0862**	50.5625	58
CTRL_7	63.5238	67.8085	62.9296	**75.3465**	57.6604	62.8193
CTRL_8	**98.3205**	59.3111	73.0395	55.3613	61.6364	68.9929
CTRL_9	58.1957	67.4359	63.6641	**71.1475**	62.4789	59
CTRL_10	72.5217	73.5462	73.9804	**75.5536**	66.8919	58.9677
CTRL_11	62.2740	70.2785	65.1084	**82.2373**	52.5854	57.6250
CTRL_12	62.4878	54.8308	93.0568	**94.4505**	57.2632	52.4242
CTRL_13	63.0323	72.2697	61.4419	**81.6538**	54.3200	61.6818
CTRL_14	66.8478	60.7294	67.8211	**76.9863**	62.6988	59.0256
SIA_DX_1	57.2222	70.6797	**77.7765**	64.6984	46.5143	59
SIA_DX_2	60.9195	59.0943	**96.7857**	61.4872	60.7969	50.2727
SIA_DX_3	59.1692	59.8182	61.8841	**65.6875**	65.6667	61.5493
SIA_DX_4	62.6250	62.1846	66.2623	**70.1111**	45.5484	57.6842
SIA_DX_5	60.3736	63.9259	57.1818	**72.7789**	60.3095	60.5909
SIA_DX_6	**66.3385**	62.3864	65.3010	64.4842	53.8286	50.9492
SIA_DX_7	59.4000	**74.9333**	71.1429	68.0294	52.7442	64.2353
SIA_DX_8	62.4225	53.8095	64.3478	**68.0822**	58.7568	56.1455
SIA_SX_1	66.2308	66.8421	54.0870	**71.6627**	48.7895	61.4815
SIA_SX_2	**70.4530**	66.6250	58.4423	66	53.5000	60.9206
SIA_SX_3	71.4256	67.0647	60.5825	**72.6383**	59.2991	52.9254

***Tabella 3.4.2**: Valori del parametro durata per ciascun soggetto.*

GEV						
SOGGETTI	*MAPPA A*	*MAPPA B*	*MAPPA C*	*MAPPA D*	*MAPPA F*	*MAPPA G*
CTRL_1	0.0382	0.0922	0.1097	**0.1664**	0.0320	0.0477
CTRL_2	0.0751	0.0710	0.0677	**0.1233**	0.0214	0.0585
CTRL_3	0.0785	0.1025	0.0905	0.2048	**0.0108**	0.0374
CTRL_4	0.0711	0.1226	0.1142	**0.1650**	0.0172	0.0545
CTRL_5	0.0430	0.0683	0.1101	**0.1771**	0.0451	0.0447
CTRL_6	0.0660	0.1207	0.1250	**0.1750**	0.0180	0.0484
CTRL_7	0.0504	0.1007	0.0648	**0.1283**	0.0319	0.0663
CTRL_8	0.1173	0.0435	**0.1406**	0.0678	0.0207	0.0998
CTRL_9	0.0567	0.0917	0.1009	**0.1155**	0.0367	0.0461
CTRL_10	0.0711	0.1101	0.0888	**0.1147**	0.0463	0.0317
CTRL_11	0.0673	0.0834	0.1040	**0.1988**	0.0314	0.0333
CTRL_12	0.0213	0.0406	0.2825	**0.2857**	0.0059	0.0151
CTRL_13	0.0812	0.1606	0.0600	**0.2515**	0.0171	0.0467
CTRL_14	0.0723	0.0671	0.1228	**0.1828**	0.0498	0.0475
SIA_DX_1	0.0293	0.1178	**0.1530**	0.0751	0.0077	0.0472
SIA_DX_2	0.0446	0.0483	**0.2474**	0.0877	0.0625	0.0263
SIA_DX_3	0.0718	0.0752	0.0708	**0.0802**	0.0549	0.0655
SIA_DX_4	0.0629	0.0944	0.1193	**0.1468**	0.0187	0.0751
SIA_DX_5	0.0729	0.0747	0.0714	**0.1243**	0.0624	0.0659
SIA_DX_6	0.0590	0.0791	**0.1014**	0.0978	0.0168	0.0344
SIA_DX_7	0.0977	0.0981	0.0984	**0.1151**	0.0280	0.0563
SIA_DX_8	0.0846	0.0947	**0.1355**	0.1186	0.0294	0.0505
SIA_SX_1	0.1233	0.0965	0.0386	**0.1307**	0.0278	0.0425
SIA_SX_2	**0.1457**	0.1111	0.0427	0.0646	0.0305	0.0704
SIA_SX_3	**0.1550**	0.0991	0.0398	0.1210	0.0585	0.0198

Tabella 3.4.3: *valori del parametro GEV per ogni soggetto.*

FREQUENZA DI COMPARSA						
SOGGETTI	*MAPPA A*	*MAPPA B*	*MAPPA C*	*MAPPA D*	*MAPPA F*	*MAPPA G*
CTRL_1	1.7978	3.1461	3.1782	**3.6276**	1.6693	2.1509
CTRL_2	2.9743	2.9434	2.5716	**3.3461**	1.6731	2.9124
CTRL_3	2.6564	3.0883	2.6132	**3.8442**	0.7991	1.8789
CTRL_4	2.4538	3.3199	2.8508	**3.6807**	1.0826	2.1651
CTRL_5	2.0460	2.2776	2.9725	**3.4358**	2.4321	1.9688
CTRL_6	2.3471	3.2599	3.0643	**3.7815**	1.0432	2.0211
CTRL_7	2.0505	3.0595	2.3109	**3.2873**	1.7250	2.7015
CTRL_8	**3.3330**	1.9229	3.2476	2.5425	1.1751	3.0126
CTRL_9	2.3131	2.9416	**3.2936**	3.0673	1.7851	2.1622
CTRL_10	2.2978	**2.9722**	2.5476	2.7973	1.8482	1.5485
CTRL_11	2.4230	2.6221	2.7549	**3.9166**	1.3609	1.5932
CTRL_12	0.9644	1.5290	4.1400	**4.2811**	0.4469	0.7763
CTRL_13	2.4270	3.4839	1.6832	**4.0711**	0.9786	1.7224
CTRL_14	2.2603	2.0883	3.0220	**3.5870**	2.0392	1.9164
SIA_DX_1	1.5749	3.3467	**3.9155**	2.7561	0.7656	2.6249
SIA_DX_2	1.7818	2.1709	**4.0141**	2.3962	2.6214	1.3517
SIA_DX_3	2.7322	2.7743	2.9004	2.6902	2.0177	**2.9844**
SIA_DX_4	2.3035	3.1193	2.9273	**3.4552**	1.4877	2.7354
SIA_DX_5	2.7562	2.4534	2.6654	**2.8774**	2.5442	2.6654
SIA_DX_6	2.3599	3.1949	**3.7395**	3.4490	1.2707	2.1420
SIA_DX_7	**3.0691**	2.6307	2.4553	2.9814	1.8853	2.2361
SIA_DX_8	2.8282	3.3461	**3.6648**	2.9079	1.4739	2.1909
SIA_SX_1	3.4535	2.5237	2.0367	**3.6748**	1.6825	2.3909
SIA_SX_2	**3.8608**	3.0715	2.2183	2.2397	1.5358	2.6876
SIA_SX_3	**3.6360**	2.5918	1.9206	3.5055	2.1816	1.2493

***Tabella 3.4.4**: valori del parametro frequenza di comparsa per ogni soggetto.*

Osservando i valori del parametro *coverage* riportati nella ***Tabella 3.4.1*** è possibile notare come la mappa D abbia la percentuale di coverage del segnale EEG più elevata nella maggior parte dei soggetti di controllo (12 soggetti su 14). La mappa C ha la percentuale di coverage più elevata nei soggetti con scoliosi con curva a destra (5 soggetti su 8) mentre la mappa A ha la percentuale di coverage più elevata nei soggetti con scoliosi con curva a sinistra (2 soggetti su 3).

La ***Tabella 3.4.2*** riporta i valori del parametro durata*:* la mappa D risulta essere la mappa *microstate* con durata maggiore nei soggetti di controllo (13 soggetti su 14) e nei soggetti con scoliosi con curva a sinistra (2 soggetti su 3), mentre nei soggetti con scoliosi con curva a destra le mappe con durata maggiore sono la mappa C per due soggetti, la mappa D per 4 soggetti e le mappe A e la mappa B per un solo soggetto.

I valori del parametro *GEV* sono riassunti nella **Tabella *3.4.3***. Nella maggior parte dei soggetti di controllo è la mappa D ad avere il valore più elevato (12 soggetti su 14) mentre è la mappa A ad avere la *GEV* più elevata nei soggetti con scoliosi con curva a sinistra (2 soggetti su 3). Nei soggetti con scoliosi con curva a destra i valori di *GEV* più elevati sono associati per metà dei soggetti alla mappa C e per metà dei soggetti alla mappa D.

Nella ***Tabella 3.4.4*** sono riportati i valori del parametro frequenza di comparsa per ciascun soggetto. La mappa *microstate* che compare più frequentemente durante la registrazione EEG nei soggetti di controllo è la mappa D (11 soggetti su 14), nei soggetti con scoliosi con curva a destra è la mappa C (4 soggetti su 8) mentre nei soggetti con scoliosi con curva a sinistra la mappa che compare più frequentemente durante il periodo di registrazione è la mappa A (due soggetti su 3).

Nelle figure ***(Figura 3.4.1; Figura 3.4.2; Figura 3.4.3; Figura 3.4.4)*** sono rappresentati i boxplot riguardanti l'andamento dei parametri per ciascuna classe *microstate*. Attraverso i boxplot vengono rappresentate, per ogni classe, le distribuzioni dei valori dei parametri di ognuno dei tre gruppi (gruppo dei soggetti di controllo, gruppo dei soggetti con scoliosi con curva a sinistra e gruppo dei soggetti con scoliosi con curva a destra). La linea centrale in ciascun riquadro rappresenta la mediana, i bordi inferiori e superiori indicano rispettivamente il primo e il terzo quartile mentre i baffi esprimono la dispersione dei valori sotto il primo quartile e sopra il terzo quartile. I valori rappresentati oltre i baffi rappresentano i valori *outlier*, ovvero anomali. Il boxplot in blu rappresenta i parametri del gruppo di controllo, il boxplot in rosso rappresenta i parametri del gruppo con scoliosi con curva a destra mentre il boxplot in verde rappresenta i parametri del gruppo con scoliosi con curva a sinistra.

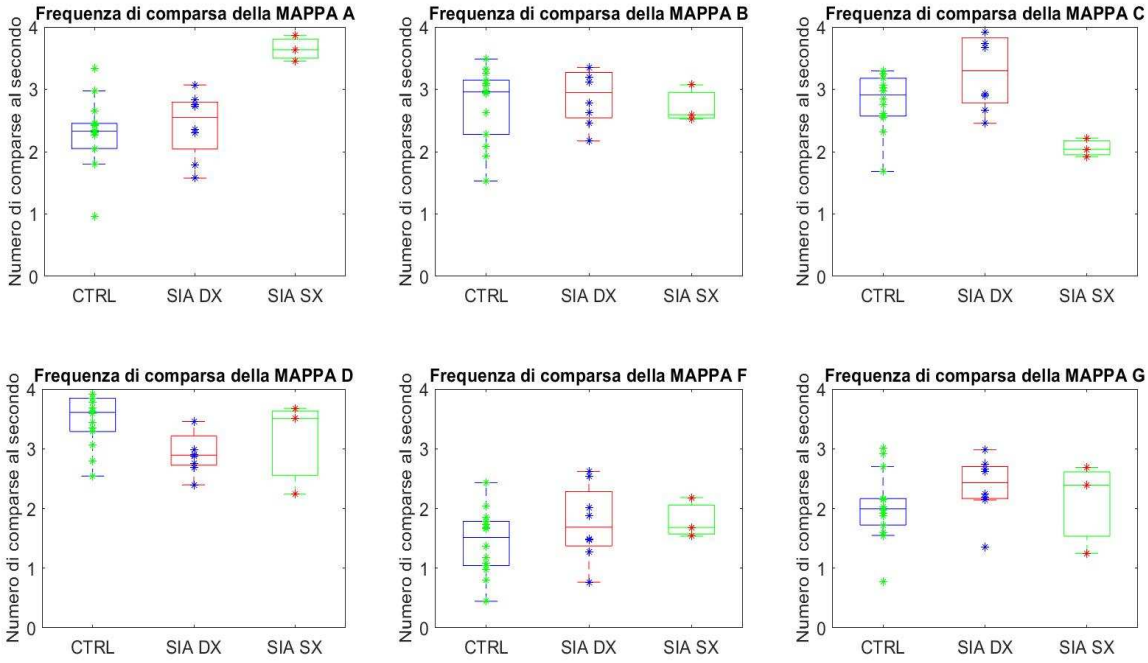


***Figura 3.4.1**: Distribuzioni dei valori del parametro frequenza di comparsa nei tre gruppi per ciascuna classe microstates. CTRL indica il gruppo di controllo, SIA DX indica il gruppo con scoliosi con curva a destra e SIA SX indica il gruppo con scoliosi con curva a sinistra.*

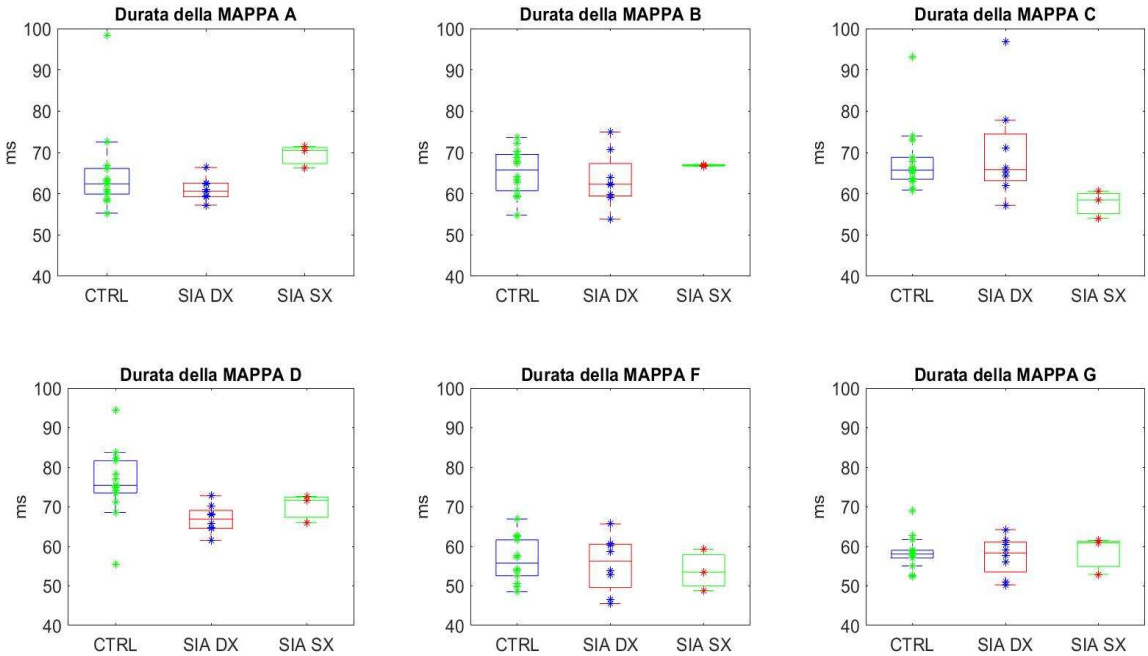


***Figura 3.4.2**: Distribuzioni dei valori del parametro durata nei tre gruppi per ciascuna classe microstates. CTRL indica il gruppo di controllo, SIA DX indica il gruppo con scoliosi con curva a destra e SIA SX indica il gruppo con scoliosi con curva a sinistra.*

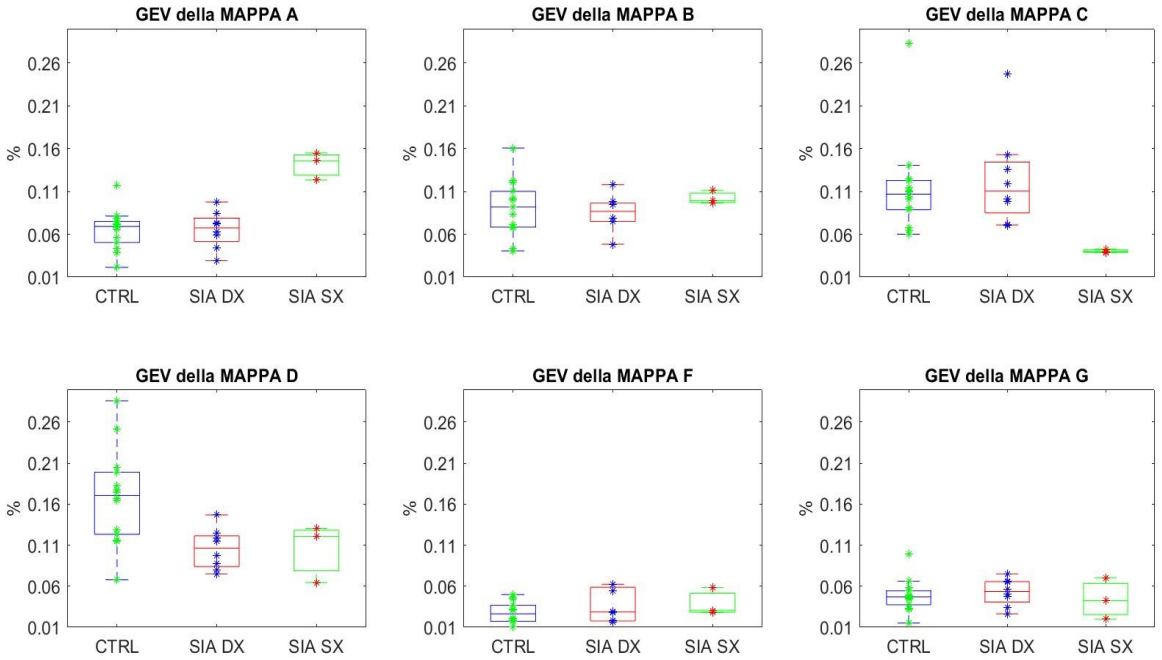


Figura 3.4.4: *Distribuzioni dei valori del parametro GEV nei tre gruppi per ciascuna classe microstates. CTRL indica il gruppo di controllo, SIA DX indica il gruppo con scoliosi con curva a destra e SIA SX indica il gruppo con scoliosi con curva a sinistra.*

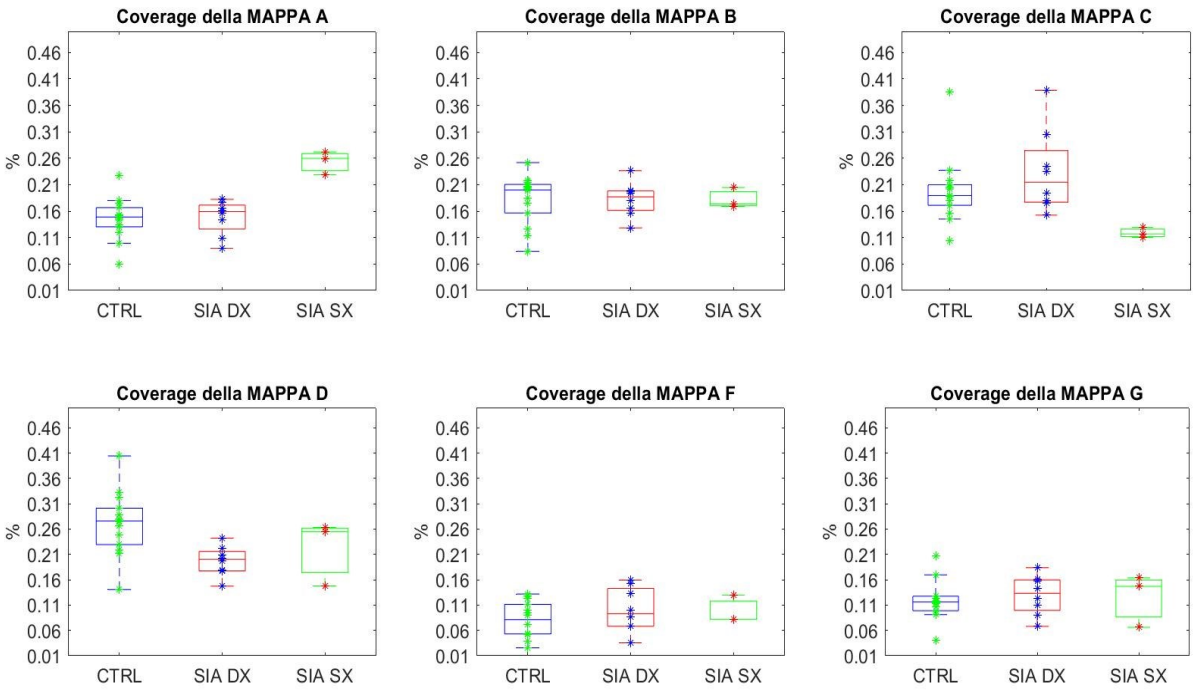


***Figura 3.4.3**: Distribuzioni dei valori del parametro coverage nei tre gruppi per ciascuna classe microstates. CTRL indica il gruppo di controllo, SIA DX indica il gruppo con scoliosi con curva a destra e SIA SX indica il gruppo con scoliosi curva a sinistra.*

Osservando le distribuzioni dei valori del parametro *coverage,* nei tre gruppi per ciascuna classe, è possibile notare come la percentuale di *coverage* della mappa D sia maggiore nel gruppo di controllo rispetto agli altri due gruppi, la percentuale di *coverage* della mappa A sia maggiore nel gruppo con scoliosi con curva a sinistra e la percentuale di *coverage* della mappa C sia maggiore nel gruppo con scoliosi con curva a destra. Per le altre classi, invece, il parametro non presenta differenze di distribuzione significative tra i tre gruppi.
La mappa D presenta una durata maggiore nel gruppo dei soggetti di controllo rispetto agli altri due gruppi. La durata della mappa A risulta essere superiore nel gruppo con scoliosi con curva a sinistra mentre la durata della mappa C risulta essere inferiore nel gruppo con scoliosi con curva a sinistra rispetto agli altri gruppi.
Differenze tra i tre gruppi si riscontrano anche nel parametro frequenza di comparsa. La mappa A compare più frequentemente nel gruppo con scoliosi con curva a sinistra mentre la mappa C compare più frequentemente nel gruppo con scoliosi con curva a destra.
Infine, la *GEV* della mappa D è maggiore nei soggetti del gruppo di controllo rispetto agli altri due gruppi mentre la *GEV* della mappa A è maggiore nei soggetti del gruppo con scoliosi con curva a sinistra rispetto agli altri due gruppi.

3.5 Test statistici

Di seguito nella ***Tabella 3.5.1*** sono rappresentati i risultati del test statistico somma dei ranghi di Wilcoxon eseguito per confrontare i parametri del gruppo di controllo con i parametri del gruppo con scoliosi con curva a destra. Il test statistico è stato condotto con un livello di significatività del 5% per verificare se i due gruppi provengono da distribuzioni continue con mediane uguali.

	PARAMETRI	**P VALUE**	**H0**
MAPPA A	*Coverage*	0.5618	Accettata
	Durata	0.3568	Accettata
	Frequenza di occorrenza	0.8645	Accettata
	GEV	0.6087	Accettata

Continua nella pagina seguente

MAPPA B	*Coverage*	0.6087	Accettata
	Durata	0.4325	Accettata
	Frequenza di occorrenza	0.8112	Accettata
	GEV	0.6087	Accettata
MAPPA C	*Coverage*	0.2601	Accettata
	Durata	0.8645	Accettata
	Frequenza di occorrenza	0.5618	Accettata
	GEV	0.3223	Accettata
MAPPA D	*Coverage*	0.0154	Rifiutata
	Durata	0.0024	Rifiutata
	Frequenza di occorrenza	0.0105	Rifiutata
	GEV	0.0037	Rifiutata
MAPPA F	*Coverage*	0.2601	Accettata
	Durata	0.7587	Accettata
	Frequenza di occorrenza	0.6087	Accettata
	GEV	0.3936	Accettata
MAPPA G	*Coverage*	0.1423	Accettata
	Durata	0.8377	Accettata
	Frequenza di occorrenza	0.3936	Accettata
	GEV	0.7074	Accettata

***Tabella 3.5.1**: Risultati dei test statistici. H0 riporta se l'ipotesi nulla del test statistico è stata accettata o meno.*

Osservando i risultati del test statistico è possibile notare come siano presenti differenze statistiche tra i due gruppi in tutti i parametri della mappa D. La *GEV*, la durata, la *coverage* e la frequenza di comparsa della mappa D sono superiori nel gruppo di controllo rispetto al gruppo con la scoliosi con curva a destra.

Capitolo 4

Discussione

La scoliosi idiopatica adolescenziale è una malformazione tridimensionale caratterizzata da una deviazione della colonna vertebrale sul piano frontale accompagnata da una rotazione dei corpi vertebrali. Essa colpisce circa l'1-3% dei bambini di età compresa tra i 10 e i 16 anni ed è definita idiopatica perché non è possibile trovare una causa specifica (Negrini et al., 2018).

In letteratura, diversi studi hanno evidenziato la presenza di una compromissione del sistema nervoso centrale che potrebbe essere alla base della scoliosi idiopatica adolescenziale (Chaloupka et al., 2022).

Il lavoro di tesi ha riguardato lo studio delle caratteristiche spazio-temporali dei *microstates* negli adolescenti con scoliosi idiopatica adolescenziale per rilevare la presenza di *microstates* caratteristici di questa condizione e per evidenziare eventuali variazioni rispetto alla popolazione senza scoliosi, in modo da comprendere meglio le dinamiche cerebrali che caratterizzano questa patologia. L'analisi dei *microstates* è un metodo di analisi del segnale elettroencefalografico che permette di studiare le dinamiche spaziali e temporali dell'attività cerebrale, attraverso l'analisi di stati quasi-stabili del segnale EEG (Hu et al., 2022).

Il primo passaggio nell'analisi dei *microstates* ha riguardato la ricerca delle mappe caratteristiche dei singoli soggetti. Inizialmente è stato considerato un numero di classi compreso tra 4 e 7 e, successivamente, si è proceduto a selezionare il numero ottimo di classi utile a rappresentare i campioni EEG in esame. La scelta del numero ottimo di classi si è basata su un compromesso tra la *Global Explained Variance* e l'indice *Cross Validation* proposto da Pascual Marqui (Pascual Marqui et al., 1995). Dall'analisi effettuata, è risultato che il numero ottimo di classi per rappresentare ciascun soggetto e ciascun gruppo è pari a sei.

Dopo aver ricavato il numero ottimo di classi sono state identificate le sei mappe *microstates* caratteristiche del gruppo di controllo, le sei mappe *microstates* caratteristiche del gruppo con scoliosi idiopatica con curva a destra, le sei mappe *microstates* del gruppo con scoliosi idiopatica con curva sinistra e le sei mappe *microstates* di popolazione che sono state ricavate raggruppando i dati provenienti da tutti i tre dataset in esame.

Le mappe dei tre gruppi e le mappe di popolazione sono state riordinate, nominate e interpretate utilizzando, come riferimento, le sette mappe *microstates* descritte nello studio di Custo e colleghi (Custo et al., 2017). In letteratura sono presenti principalmente due lavori che hanno cercato di associare ciascun *microstate* con un network di regioni cerebrali in media attive durante quella precisa configurazione (Britz et al., 2010) (Custo et al., 2017). La mappa A, la mappa B, la mappa D e la mappa F dello studio di (Custo et al., 2017) sono riconducibili rispettivamente alle mappe canoniche: mappa A, mappa B, mappa D e mappa C, individuate nello studio di Britz e colleghi (Britz et al., 2010). A causa della loro correlazione spaziale (correlazione uguale a 0.7), considerando un numero di classi *microstates* uguale a 4, la mappa C e la mappa F individuate nello studio di (Custo et al., 2017) sono identificate come un'unica mappa *microstate* denominata C (Britz et al., 2010). Tuttavia, nonostante la loro correlazione spaziale, queste due mappe derivano dall'attivazione di regioni cerebrali diverse e per questo motivo, utilizzando una classificazione con un numero di mappe *microstates* superiori a 4, è possibile suddividere la mappa *microstate* C dello studio di (Britz et al., 2010) in due mappe ben distinte, la mappa C e la mappa F (Custo et al., 2017).

Considerando la classificazione con le 7 mappe *microstates* ricavate da (Custo et al., 2017), la mappa C è associata all'attività cerebrale nel precuneo che è attivo durante i processi legati all'autocoscienza (Cavanna et al., 2006), e nella corteccia cingolata posteriore, attiva durante i ricordi autoreferenziali. La mappa F è associata all'attività cerebrale nella corteccia cingolata dorsale anteriore, avente un ruolo chiave nei processi cognitivi, emozionali e motori, nel giro superiore frontale, coinvolto nei network cognitivi, e nell'insula. La mappa *microstate* E è associata all'attività nel giro frontale medio sinistro e nella parte dorsale della corteccia cingolata anteriore, compreso il cuneo fino alla corteccia cingolata posteriore. La mappa C, la mappa F e la mappa E sono legate al *Default Mode Network (DMN)* che è una rete di regioni cerebrali quali, corteccia cingolata posteriore, corteccia parietale inferiore e mediale e precuneo, che è stata descritta per la prima volta nel 1997 da Shulman e colleghi (Shulman et al., 1997). Essi con l'utilizzo della tomografia a emissione di positroni (PET), hanno osservato come le regioni cerebrali citate precedentemente sperimentavano un aumento dell'attività metabolica durante le attività intrinseche del cervello e una diminuzione dell'attività quando erano

impiegate nell'esecuzione di un compito o in attività di tipo cognitivo (Manning et al., 2016). Il *DMN* è stato associato a processi interni quali elaborazione autoreferenziale, interocezione, recupero della memoria autobiografica e immaginazione del futuro (Hamed et al., 2016). La riduzione dell'attività durante i processi cognitivi può riflettere la necessità di ridurre l'attività autoreferenziale del cervello per concentrarsi su un compito esterno (Manning et al., 2016).

La mappa *microstate* A è associata all'attività nel lobo temporale medio e superiore sinistro, implicati nei processi di comprensione e nel linguaggio, e nella insula sinistra, che è coinvolta nei processi fonologici mentre la mappa B, associata all'attività cerebrale nel lobo occipitale, è coinvolta nei processi visivi come confermato anche da (Seitzman et al., 2017) nel cui studio è dimostrato come alcuni parametri associati alla mappa B aumentano nella condizione di riposo ad occhi aperti rispetto alla condizione di riposo ad occhi chiusi. La mappa *microstate* D è associata all'attività nel lobo parietale inferiore destro, nel giro frontale medio e superiore destro e nell'insula, aree coinvolte nei processi dell'attenzione (Britz et al., 2010). Per questo motivo i parametri del *microstate* D aumentano durante l'esecuzione di un compito rispetto alla condizione di riposo (Seitzman et al., 2017). Infine, nella mappa *microstate* G (Custo et al., 2017) l'attività maggiore è stata osservata nel lobo parietale inferiore destro fino al giro temporale superiore e nel cervelletto che sono aree legate al network sensori-motorio ovvero un sistema che include le aree somato-sensoriali e motorie e risulta attivo durante i compiti motori e in preparazione ad essi (Chenji et al., 2016).

Osservando le mappe *microstates* individuate per ognuno dei tre gruppi si nota la presenza della mappa *microstate* F nel gruppo di controllo a differenza del gruppo con scoliosi con curva a destra e del gruppo con scoliosi con curva a sinistra in cui è presente la mappa *microstate* E. Entrambe le mappe sono legate al Default Mode Network (DMN) ma la mappa F, presente solo nel gruppo di controllo, è caratterizzata da una topografia simmetrica mentre la mappa *microstate* E presenta una topografia lateralizzata. La presenza della mappa *microstate* lateralizzata E, durante l'esecuzione del compito di equilibrio statico nei soggetti con scoliosi, potrebbe indicare una maggiore difficoltà nell'esecuzione del compito a causa della presenza di uno schema corporeo alterato che è la rappresentazione interna e inconscia dei confini e della forma del nostro corpo, costantemente aggiornato dalle informazioni sensoriali e responsabile dell'impostazione di un output motorio adeguato (Formaggio et al., 2022). Uno schema corporeo alterato potrebbe indurre ad una riorganizzazione funzionale cerebrale per mantenere delle prestazioni di equilibrio compatibili con quelle individuate nei soggetti senza scoliosi.

È importante sottolineare, inoltre, la presenza della mappa *microstate* G in tutti i gruppi considerati; questa mappa è associata all'attivazione del network sensori-motorio e la sua

presenza conferma che tutti i soggetti in esame stanno eseguendo un compito di equilibrio statico.
Una volta identificate le mappe caratteristiche di ciascun gruppo e le mappe di popolazione, è stata eseguita l'operazione di *backfitting* attraverso la quale ciascun campione EEG viene assegnato alla classe *microstate* a cui è topograficamente più simile e, successivamente, sono stati calcolati i parametri dei microstates per ogni soggetto e per ogni mappa *microstate*.
Osservando il valore dei parametri dei *microstates* dei soggetti in ognuno dei gruppi considerati si può constatare come ogni gruppo sia caratterizzato da una particolare mappa *microstate* che presenta valori di frequenza di comparsa, durata, *coverage* e GEV più elevati rispetto agli altri *microstates* dello stesso gruppo. Per il gruppo di controllo la mappa microstate caratteristica risulta essere la mappa D, per il gruppo con scoliosi con curva a destra la mappa caratteristica risulta essere la mappa C mentre per il gruppo con scoliosi con curva a sinistra la mappa caratteristica risulta essere la mappa A.

4.1 Conclusioni e Sviluppi futuri

L'analisi dei *microstates* si è dimostrata essere una tecnica utile per lo studio delle caratteristiche spazio-temporali del segnale EEG proveniente da due gruppi di adolescenti con la scoliosi idiopatica e da un gruppo di adolescenti di controllo. Considerando un numero ottimo di classi *microstates* pari a sei, sono state ricavate le mappe caratteristiche dei due gruppi con scoliosi, le mappe caratteristiche del gruppo di soggetti senza scoliosi e le mappe di popolazione ricavate da tutti i campioni dei tre dataset. Le mappe *microstates* ottenute sono state identificate e riordinate ed è stato eseguito il *backfitting* per associare ogni campione alla classe *microstates* di popolazione a cui risulta essere topograficamente più simile. Infine, sono stati calcolati i parametri caratteristici dei *microstates* e i test statistici per verificare la presenza di differenze statisticamente significative tra il gruppo dei soggetti di controllo e il gruppo dei soggetti con scoliosi con curva a destra.
Ogni gruppo sembra essere caratterizzato dalla presenza di un *microstate* caratteristico: la mappa D per il gruppo di controllo, la mappa C per il gruppo con scoliosi idiopatica con curva a destra, la mappa A per il gruppo con scoliosi idiopatica con curva a sinistra.
Inoltre, la presenza della mappa G in tutti e tre i gruppi è la conferma che tutti i soggetti sono impegnati nell'esecuzione di un compito di equilibrio statico.

Nei soggetti del gruppo di controllo, cioè senza scoliosi, si sottolinea la presenza della mappa D, attiva durante i processi attenzionali, della mappa G, che rappresenta l'attivazione del network sensori-motorio, e della mappa F, simmetrica. L'attivazione del network sensori-motorio e l'attivazione delle aree cerebrali legate ai processi attenzionali è esattamente quello che ci si aspetta di trovare in soggetti coinvolti in compiti motori.

Nel gruppo dei soggetti con scoliosi con curva a destra si osserva, invece, la presenza della mappa E, lateralizzata, al posto della mappa F, simmetrica, osservata nei soggetti del gruppo di controllo e la presenza della mappa caratteristica C. La mappa E e la mappa C sono associate al *Default Mode Network (DMN)* che è legato ai processi mentali interni, ad esempio ai pensieri autoreferenziali, e dovrebbe avere una minore attivazione durante l'esecuzione di un compito. La presenza di questa mappa lateralizzata nei soggetti con scoliosi potrebbe indicare una maggiore difficoltà nell'esecuzione del compito di equilibrio statico rispetto ai soggetti senza scoliosi.

Nel gruppo con scoliosi con curva a sinistra, pur essendo troppo ridotto per poter sviluppare delle ipotesi, è presente la mappa *microstate* E mentre la mappa caratteristica, in base all'analisi dei parametri, risulta essere la mappa A.

Il numero ridotto di campioni a causa della complessità dello studio clinico e della minore età dei soggetti coinvolti rende difficile lo sviluppo di ipotesi aggiuntive. Sarebbe interessante in futuro svolgere questo tipo di analisi su un numero maggiore di campioni e con un sistema EEG ad alta densità in modo da localizzare meglio le aree cerebrali attive nei *microstes* durante i compiti posturali richiesti.

L'analisi dei *microstates* è, di conseguenza, un metodo promettente per studiare le dinamiche cerebrali nei soggetti affetti da scoliosi e potrebbe fornire nuovi strumenti per il rilevamento e il monitoraggio della malattia oltre che per sviluppare trattamenti terapeutici mirati e monitorarne l'efficacia.

Bibliografia

1. Allen PJ, Josephs O, Turner R., A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI, *Neuroimage*, 2000, 12:9-230.

2. Anna Custo, Dimitri Van De Ville, William M. Wells, Miralena I. Tomescu, Denis Brunet, and Christoph M. Michel, Electroencephalographic Resting-State Networks: Source Localization of Microstates, *Brain Connectivity*, 2017, 7:10.

3. Briggs RG, Lin YH, Dadario NB, Kim SJ, Young IM, Bai MY, Dhanaraj V, Fonseka RD, Hormovas J, Tanglay O, Chakraborty AR, Milligan TM, Abraham CJ, Anderson CD, Palejwala AH, Conner AK, O'Donoghue DL, Sughrue ME, Anatomy and White Matter Connections of the Middle Frontal Gyrus, *World Neurosurg*., 2021, 150:520-529.

4. Britz Juliane, Dimitri Van De Ville, Christoph M. Michel, BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics, *NeuroImage*, 2010, 52:1162-1170.

5. Brodbeck V, Kuhn A, von Wegner F, Morzelewski A, Tagliazucchi E, Borisov S, Michel CM, Laufs H., EEG microstates of wakefulness and NREM sleep. *NeuroImage*. 2012; 62:2129–2139.

6. Bush G, Vogt BA, Holmes J, Dale AM, Greve D, Jenike MA, Rosen BR., Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(1):523-528.

7. Cavanna AE, Trimble MR., The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates, *Brain*, 2006, 129(3):564-583.

8. Chaloupka R, Mikl M, Nováková M, Repko M, Rektor I., Modification of Brain Functional Connectivity in Adolescent Thoracic Idiopathic Scoliosis by Lower Extremities Position, *Symmetry.* 2022, 14(10):2068.

9. Chenji S, Jha S, Lee D, Brown M, Seres P, Mah D, Kalra S., Investigating Default Mode and Sensorimotor Network Connectivity in Amyotrophic Lateral Sclerosis, *PLoS One*. 2016, 11(6):0157443.

10. Conover William J., Practical Nonparametric Statistics, *John Wiley & Sons*, 1980, 225–226.

11. Deyoe Edgar A., Occipital Lobe, Encyclopedia of the Human Brain, *Academic Press*, 2002, 677-715.

12. Domenech, J., García-Martí, G., Martí-Bonmatí, L. et al., Abnormal activation of the motor cortical network in idiopathic scoliosis demonstrated by functional MRI, *Eur Spine J,* 2011, 20:1069–1078.

13. Formaggio, E., Bertuccelli, M., Rubega, M. et al., Brain oscillatory activity in adolescent idiopathic scoliosis, *Sci Rep,* 2022, 12:17266.

14. Fortin Carole, Jean-Philippe Pialasse, Inga Sophia Knoth, Sarah Lippé, Cyril Duclos, Martin Simoneau, Cortical dynamics of sensorimotor information processing associated with balance control in adolescents with and without idiopathic scoliosis, *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130:1752-1761.

15. Geissele, A. E., Kransdorf, M. J., Geyer, C., Jelinek, J. & Van Dam, B., Magnetic resonance imaging of the brain stem in adolescent idiopathic scoliosis, *Spine*, 1991, 16(7):761-763.

16. Hamed Ekhtiari, Padideh Nasseri, Fatemeh Yavari, Azarkhsh Mokri, John Monterosso, Chapter 7 - Neuroscience of drug craving for addiction medicine: From circuits to therapies, Progress in Brain Research, *Elsevier*, 2016, 223:115-141.

17. Hirsch, L.J. and Brenner, Atlas of EEG in Critical Care, 2010, https://doi.org/10.1002/9780470746707.ch1.

18. Hu W., Zhang Z., Zhang L., Huang G., Li L. and Liang Z., Microstate Detection in Naturalistic Electroencephalography Data: A Systematic Comparison of Topographical Clustering Strategies on an Emotional Database, *Front. Neurosci*, 2022, 16: 624-812.

19. Khanna A, Pascual-Leone A, Farzan F., Reliability of resting-state microstate features in electroencephalography, *PLoS One*, 2014, 9(12):114-163.

20. Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F., Microstates in resting-state EEG: current status and future directions, *Neurosci Biobehav*, 2015, 49: 13-105.

21. Koenig Thomas, Leslie Prichep, Dietrich Lehmann, Pedro Valdes Sosa, Elisabeth Braeker, Horst Kleinlogel, Robert Isenhart, and E. Roy John, Millisecond by Millisecond, Year by Year: Normative EEG Microstates and Developmental Stages, *NeuroImage*, 2002, 16:41–48.

22. Lanthier Julie, Martin Simoneau, Inga Sophia Knoth, Sarah Lippé, Catherine Bluteau, Carole Fortin, Increased EEG alpha peak frequency in adolescents with idiopathic scoliosis during balance control in normal upright standing, *Neuroscience Letters*, 2020, 722:134-836.

23. Leech R, Sharp DJ., The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*, 2014, 137:12-32.

24. Lehmann D, Skrandies W., Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1980, 48(6):609-621.

25. Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1987; 67:271–288.

26. Lehmann, D., Brain Electric Microstates and Cognition: The Atoms of Thought., *Birkhäuser,* 1990.

27. Lehmann D., W.K Strik, B Henggeler, T Koenig, M Koukkou, Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts, *International Journal of Psychophysiology*, 1998, 29(1):1-11.

28. Lehmann D, Faber PL, Galderisi S, Herrmann WM, Kinoshita T, Koukkou M, Mucci A, Pascual-Marqui RD, Saito N, Wackermann J, Winterer G, Koenig T., EEG microstate duration and syntax in acute, medication-naive, first-episode schizophrenia: a multi-center study, *Psychiatry Res.*, 2005, 138(2):141-156.

29. Lehmann D., Michel C. M., EEG-defined functional microstates as basic building blocks of mental processes, EEG-defined functional microstates as basic building blocks of mental processes, *Clinical Neurophysiology*, 2011, 122(6):1073-1074.

30. Logothetis, N., What we can do and what we cannot do with fMRI., *Nature,* 2008, 453:869–878.

31. Manning Kevin J., Steffens David C., Chapter 11 - Systems Neuroscience in Late-Life Depression, *Academic Press,* 2016, 325-340.

32. Michel, C. M., Koenig, T., Brandeis, D., and Gianotti, L. R., Electrical neuroimaging, *Cambridge University Press*, 2009.

33. M. Michel C, Koenig T., EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review., *Neuroimage*, 2018: 180:577-593.

34. Mukaka MM., Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research, *Malawi Med J*., 2012, 24(3):69-71.

35. Murray MM, Brunet D, Michel CM., Topographic ERP analyses: a step-by-step tutorial review., *Brain Topogr*., 2008, 20(4):249-264.

36. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, Czaprowski D, Schreiber S, de Mauroy JC, Diers H, Grivas TB, Knott P, Kotwicki T, Lebel A, Marti C, Maruyama T, O'Brien J, Price N, Parent E, Rigo M, Romano M, Stikeleather L, Wynne J, Zaina F., 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. Scoliosis Spinal Disord., 2018, 13:23.

37. Nunez, Paul L., and Ramesh Srinivasan, Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG, *Oxford Academic,* 2009.

38. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D., Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation., *IEEE Trans Biomed Eng.*, 1995, 42(7):658-665.

39. Piorecka Vaclava, Marek Piorecky, Jan Strobl, Marie Nezbedova, Hana Schaabova, Vladimir Krajca, EEG microstates analysis in patients with epilepsy, *Lekar a technika – Clinician and Technology*, 2018, 48(3):96–102.

40. Seitzman BA, Abell M, Bartley SC, Erickson MA, Bolbecker AR, Hetrick WP., Cognitive manipulation of brain electric microstates., *Neuroimage*, 2017, 146:533-543.

41. Seghier ML., The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions, *Neuroscientist*, 2013, 19(1):43-61.

42. Shulman, G. L., Fiez, J. A., Corbetta, M., Buckner, R. L., Miezin, F. M., Raichle, M. E., and Petersen, Common blood flow changes across visual tasks. 2. Decreases in cerebral cortex, *J. Cogn. Neurosci*, 1997, 9:648–663.

43. Smallwood, J., Bernhardt, B.C., Leech, R. et al., The default mode network in cognition: a topographical perspective., 2021, *Nat Rev Neurosci*, 22:503–513.

44. Youssofzadeh, Vahab & Roy, Sujit & Chowdhury, Anirban & Izadysadr, Aqil & Parkkonen, Lauri & Raghavan, Manoj & Prasad, Girijesh, Imaging cortical engagement during motor imagery, mental arithmetic, and silent word generation using MEG beta rhythm, 2022.

45. Wackermann J., D. Lehmann, C.M. Michel and W.K. Strik, Adaptive segmentation of spontaneous EEG map series into spatially defined microstates, *International Journal of Psychophysiology*, 1993, 14:269-283.

46. Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JC, Danielsson A, Morcuende JA., Adolescent idiopathic scoliosis, *Lancet*, 2008, 371(9623):1527-1537

47. Wei Li, Wen Qin, Huaigui Liu, Lingzhong Fan, Jiaojian Wang, Tianzi Jiang, Chunshui Yu, Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections, *NeuroImage*, 2013, 78:46-58.