



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria

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

Laureando

FRANCESCO PICCOLO

Relatrice

**PROF. GIANNA MARIA
TOFFOLO**

Correlatrice

ING. ELISA SARTORI

ANNO ACCADEMICO 2011/2012

Ai miei genitori

"A thousand miles begins with a step"

Indice

Introduzione	1
1 Il segnale elettrico corticale	5
1.1 Generazione del segnale elettrico corticale	5
1.1.1 La corteccia e i neuroni corticali	5
1.1.2 Il segnale EEG	6
1.2 Registrazione con l'EEG	8
1.2.1 EEG convenzionale	10
1.2.2 Localizzazione delle sorgenti	11
Il problema diretto	12
Il problema inverso	13
1.2.3 EEG ad alta risoluzione	14
2 Il modello MVAR e gli indici di connettività	19
2.1 Modelli autoregressivi multivariati	19
2.1.1 Definizione del modello	20
2.1.2 MVAR nel dominio della frequenza	23
2.2 Causalità	24
2.2.1 Causalità di Granger	25
2.2.2 Coefficienti del modello MVAR	27
2.3 Indici di connettività in frequenza	28
2.3.1 Coerenza ordinaria	28
2.3.2 Coerenza parziale	29
2.3.3 Fully Frequency Directed Transfer Function	31
2.3.4 Direct Directed Transfer Function	31
2.3.5 Partial Directed Coherence	31
3 Dati	35
3.1 Modello di generazione dei dati - Neural Mass Model	36
3.2 Analisi delle reti di simulazione	39
4 Aspetti implementativi	41
4.1 Identificazione e Validazione del modello	41
4.1.1 Scelta dell'ordine ottimo	42
4.1.2 Test di bianchezza	43
4.1.3 Analisi spettrale	45
4.2 Analisi della significatività	47

4.2.1	Coefficienti del modello	47
4.2.2	Causalità di Granger	48
4.2.3	Indici di connettività in frequenza	51
5	Risultati	55
5.1	Scelta dell'ordine ottimo sulle 100 realizzazioni	56
5.2	Analisi dei coefficienti del modello	56
5.3	Analisi della causalità di Granger	61
5.3.1	Studio sulle singole realizzazioni	61
5.3.2	Studio sulle 100 realizzazioni	62
5.4	Analisi degli indici di connettività in frequenza	65
5.4.1	Indici di connettività	65
5.4.2	Studio della soglia di significatività	68
5.5	Analisi di altre reti	73
5.5.1	Rete a catena aperta	73
	Analisi dei coefficienti del modello	73
	Analisi della causalità di Granger	74
	Analisi degli indici connettività in frequenza	74
5.5.2	Rete a catena aperta con connessioni reciproche	75
	Analisi dei coefficienti del modello	76
	Analisi della causalità di Granger	76
	Analisi degli indici connettività in frequenza	77
5.5.3	Rete a ciclo	78
	Analisi dei coefficienti del modello	78
	Analisi della causalità di Granger	79
	Analisi degli indici connettività in frequenza	79
6	Discussione	81
6.1	Analisi dei coefficienti del modello	81
6.2	Analisi della causalità di Granger	85
6.3	Analisi degli indici di connettività in frequenza	89
	Conclusioni	95
	Bibliografia	101

Introduzione

L'uomo è da sempre considerato una macchina perfetta nella quale ogni cosa trova un preciso e unico compito. A capo di tutti i meccanismi, dai più semplici ai più complessi che in ogni istante avvengono nel nostro corpo, c'è una fitta e complessa rete di comunicazione nervosa controllata attentamente dal più importante organo vitale: il cervello. Come il cervello lavora e come le diverse regioni che lo costituiscono comunicano tra loro rappresenta tuttora un problema aperto di grande interesse scientifico nel campo delle neuroscienze.

Negli ultimi 20 anni, infatti, le varie tecniche e metodiche sviluppate per lo studio dell'attività cerebrale hanno dimostrato ampiamente che le diverse regioni neuronali del cervello non operano in isolamento ma interagiscono tra loro formando così una complessa rete di connessioni. Lo studio di queste relazioni/connessioni esistenti tra le diverse regioni corticali è generalmente denominato come studio della *connettività*.

La definizione di connettività può essere classificata in tre principali categorie : anatomica, funzionale ed effettiva [1, 2, 3]. La *connettività anatomica* è strettamente associata alla presenza di connessioni assoniche tra i vari neuroni; la *connettività funzionale* è definita come la correlazione temporale tra eventi neurofisiologici appartenenti a diverse regioni neuronali; la *connettività effettiva* è definita come l'influenza che una regione neuronale esercita attraverso una relazione causa-effetto su un'altra regione, quindi come un neurone influisce su un altro.

Le informazioni dell'attività corticale dei vari neuroni, utilizzate per la stima della connettività, sono oggi fornite attraverso diverse tecniche di imaging non invasive sulla base di misure emodinamiche (functional magnetic resonance imaging, fMRI), metaboliche (position emission tomography, PET), elettriche (electroencephalography, EEG) o elettromagnetiche (magnetoencephalography, MEG).

Lo studio della connettività corticale, quindi, gioca un ruolo cruciale per la comprensione dei meccanismi alla base della rete neuronale e per la conoscenza delle funzioni che le differenti regioni corticali ricoprono in specifici compiti cognitivi.

Nel caso dell'elettroencefalografia, ad esempio, i segnali EEG registrati dagli elettrodi permettono di ottenere informazioni sull'attività elettrica corticale associata ai vari stati di coscienza o a specifici compiti cognitivi. Queste informazioni sono di fondamentale importanza per la descrizione e l'analisi dell'attività corticali in situazioni di normalità e situazioni di anomalie e/o patologie. Di conseguenza, lo sviluppo di metodi capaci di estrarre informazioni sulla connettività dai vari segnali a disposizione offrono un potente strumento di analisi e soprattutto di diagnosi di patologie come l'epilessia [4].

Mentre i metodi di stima della connettività funzionale sono "model-free", l'analisi della connettività effettiva, richiede la formulazione di un modello causale delle connessioni tra le diverse regioni neuronali di interesse, comunemente dette regioni d'interesse (ROI). In letteratura, i modelli utilizzati per lo studio della connettività effettiva sono: SEM (structural equation modelling), MVAR (multivariate autoregressive model), DCM (Dynamic causal modelling) e PPIs (psycho-physiological interactions) [5].

In questa tesi, l'analisi della connettività (effettiva) corticale è stata effettuata utilizzando dati EEG simulati in modo tale da essere il più realistici possibili e impiegando metodi di analisi basati sui modelli autoregressivi multivariati (MVAR). Gli approcci utilizzati per lo studio della connettività in questo lavoro sono principalmente classificabili in tre gruppi: metodi basati sui coefficienti del modello, metodi basati sulla causalità di Granger e metodi basati su indici di connettività in frequenza (coerenza, DTF, PDC).

L'obiettivo finale di questo lavoro è quello di suggerire una risposta adeguata alle seguenti domande:

- avendo a disposizione più segnali EEG simulati e interconnessi tra loro a formare una rete neuronale, quanto bene i metodi che si basano sui modelli MVAR riconoscono queste connessioni?
- utilizzando le informazioni fornite da tali metodi è possibile ricostruire correttamente la rete di partenza?
- con quale accuratezza e precisione questi metodi permettono di inferire sulla topologia della rete e sulle intensità delle connessioni?

Lo scopo di questo lavoro è anche quello di fornire una visione generale, ma al contempo dettagliata, dei limiti, punti di forza e range di applicabilità delle principali metodiche presenti in letteratura per la stima della connettività corticale, suggerendo anche un metodo opportuno per l'analisi della significatività dei risultati ottenuti.

Questa tesi si sviluppa in sei capitoli di seguito brevemente riassunti:

Nel **capitolo 1** si descrivono le caratteristiche principali del segnale elettrico corticale mettendo in evidenza come i meccanismi alla base dell'attività elettrica corticale si riflettono poi nei tracciati di elettroencefalogramma (EEG). Successivamente, partendo dai limiti legati all'acquisizione con EEG convenzionale, si descrivono le nuove metodologie di acquisizione basate su EEG ad alta risoluzione che invece permettono di ottenere informazioni molto più accurate in termini di risoluzione spaziale.

Nel **Capitolo 2** si forniscono i concetti teorici alla base delle analisi presentate nei capitoli successivi. Si definisce il modello autoregressivo multivariato sia nel dominio del tempo sia in quello della frequenza, analizzando il significato dei parametri da esso derivati: coefficienti del modello, funzione di trasferimento e matrice spettrale. Successivamente, si descrivono le principali metodologie presenti in letteratura per la stima della connettività tra più segnali all'interno di una rete. Si definiscono in dettaglio, dunque, gli

strumenti di analisi della connettività utilizzati in questo lavoro: coefficienti del modello, causalità di Granger e indici di connettività in frequenza.

Nel **Capitolo 3** si presenta il modello utilizzato per la generazione dei dati simulati analizzati in questa tesi e si descrivono, le caratteristiche principali delle reti di simulazione considerate.

Nel **Capitolo 4** si presentano e si discutono i vari aspetti e scelte implementative alla base delle analisi effettuate e dei risultati discussi nei capitoli successivi. In particolare, si discutono gli approcci utilizzati per l'identificazione e la validazione del modello MVAR, allo scopo di ottenere stime accurate e affidabili. Successivamente, si analizzano in dettaglio i metodi impiegati per la valutazione in termini di significatività dei vari stimatori di connettività utilizzati in questa tesi.

Nel **Capitolo 5** si presentano i principali risultati dello studio della connettività corticale ottenuti in questo lavoro organizzati a seconda del metodo utilizzato. Alla fine del capitolo sono mostrati i risultati ottenuti considerando reti con diversa topologia e pesatura delle connessioni.

Nel **Capitolo 6** si discutono i risultati presentati nel capitolo 5 evidenziando i pro e i contro dei vari metodi e il loro range di applicabilità al fine di fornire una visione completa delle prestazioni di ognuno nell'ottenere informazioni corrette sulla topologia della rete considerata e sull'intensità delle connessioni esistenti in essa.

Capitolo 1

Il segnale elettrico corticale

Il cervello umano è il più importante e complesso organo del nostro organismo capace di gestirne le più importanti funzioni vitali. Numerosi studi hanno ormai dimostrato come alla base del controllo cerebrale ci sia una complessa attività elettrica. Già nel 1875, Richard Caton dimostrava che i segnali elettrici nel range dei microvolt potevano essere registrati sulla corteccia cerebrale di cani e conigli. Diversi anni dopo, nel 1924 Hans Berger registrava per la prima volta le forme d'onda del segnale elettrico cerebrale applicando degli elettrodi sullo scalpo umano. Durante i suoi studi, Berger aveva osservato che le varie forme d'onda dei segnali registrati erano differenti sia a seconda della posizione di registrazione sullo scalpo sia tra soggetti sani e patologici; ed inoltre che le varie forme d'onda erano dipendenti dallo stato mentale del soggetto (attenzione, rilassamento, sonno). L'esperimento di Berger gettò le basi dell'attuale *elettroencefalografia*, una delle tecniche più largamente utilizzate per la misura dell'attività elettrica nel cervello.

In questo capitolo saranno descritte le caratteristiche principali del segnale elettrico corticale e le metodologie di acquisizione tramite elettroencefalogramma. In § 1.1 verranno brevemente descritti i meccanismi coinvolti nella generazione e propagazione del segnale elettrico nella corteccia. Poi saranno descritte le caratteristiche più importanti del segnale EEG mettendo in evidenza come i meccanismi alla base dell'attività elettrica corticale, si riflettono poi nei tracciati EEG. Successivamente, in § 1.2 saranno descritti gli aspetti legati all'acquisizione del segnale corticale tramite EEG. Partendo dai punti di forza, saranno a fondo analizzati i limiti dell'EEG convenzionale. Infine, saranno esaminate i principali metodi di EEG ad alta risoluzione in grado di migliorare le prestazioni del sistema elettroencefalografico convenzionale soprattutto nella localizzazione delle sorgenti elettriche.

1.1 Generazione del segnale elettrico corticale

1.1.1 La corteccia e i neuroni corticali

La corteccia cerebrale è la più importante parte del sistema nervoso centrale e le diverse regioni che la compongono sono responsabili dei più importanti processi vitali quali ad esempio l'apprendimento, i movimenti volontari, la percezione. Essa costituisce la parte periferica degli emisferi cerebrali ed è caratterizzata da numerosi giri e solchi che ne incrementano così la superficie. In media è composta da 10^{10} cellule nervose, i neuroni

corticali, fortemente interconnessi tra loro, tant'è che la superficie di ognuno di essi può essere ricoperta da 10^4 a 10^5 sinapsi che trasmettono input provenienti da altri neuroni.

Gli input sinaptici verso un neurone possono essere di due tipi: quelli che producono potenziali postsinaptici eccitatori (PPSE) e quelli che inducono potenziali postsinaptici inibitori (PPSI). I primi, provocano una depolarizzazione nella membrana postsinaptica del neurone, aumentando così la probabilità che venga generato un potenziale d'azione; i secondi agiscono in modo contrario, iperpolarizzando la membrana del neurone e abbassando così la probabilità che quest'ultimo scarichi un potenziale d'azione. Ogni neurone è raggiunto sia da terminazioni eccitatorie e sia inibitorie, pertanto la somma temporale e spaziale di tutti i PPSE e PPSI determina se l'effetto finale sarà eccitatorio o inibitorio.

I neuroni corticali possono essere classificati in due principali categorie: cellule piramidali e cellule non piramidali. Le *cellule piramidali* costituiscono la parte preponderante della corteccia cerebrale e giocano un ruolo fondamentale nella generazione dell'EEG. Esse proiettano sia lunghi assoni ad altre regioni, sia all'interno dell'area tramite collaterali assoniche che decorrono anche per molti millimetri in piani paralleli agli strati corticali. La caratteristica principale di queste cellule che, grazie alla loro morfologia, concorrono alla buona integrazione dei segnali afferenti è dovuta all'orientazione perpendicolare alla corteccia dei loro dendriti.

Le *cellule non piramidali* sono caratterizzate da forma ovale e in genere i loro assoni non lasciano la corteccia, ma terminano su neuroni vicini. Il loro orientamento spaziale rispetto alla corteccia non è ordinato come per le cellule piramidali: alcuni sono orientati orizzontalmente altri verticalmente [6], pertanto non partecipano in modo importante alla generazione dell'EEG.

1.1.2 Il segnale EEG

Il segnale elettroencefalografico (EEG) è una misura del flusso di corrente extracellulare che viene generato dalla somma delle attività di un elevato numero di neuroni [7]. Il contributo elettrico del singolo neurone corticale non può essere misurato sullo scalpo a causa dell'attenuazione provocata dai tessuti (fluidi, ossa, pelle) interposti tra la sorgente (la corteccia) e l'area di rilevazione (l'elettrodo). Il segnale EEG, perciò, riflette la somma delle attività elettriche di milioni e milioni di neuroni che hanno una orientazione spaziale simile.

I potenziali di superficie captati dagli elettrodi sono principalmente il risultato dell'attività dei neuroni corticali piramidali. Data la loro organizzazione corticale e la struttura intrinseca, la loro attivazione simultanea genera campi elettrici aperti che, se sincroni, si sommano generando un segnale più intenso e rilevabile dagli elettrodi sullo scalpo.

Le attività elettriche descritte dai tracciati EEG derivano quasi totalmente da potenziali post sinaptici (eccitatori e inibitori) e non dai potenziali d'azione, sebbene quest'ultimi siano i più ampi potenziali generati dai neuroni. Questo è dovuto alla loro breve durata, dell'ordine di 1 ms , a differenza dei potenziali postsinaptici che nonostante la loro minore ampiezza, sono più lenti e quindi possono sommarsi più efficacemente.

L'intera attività elettrica corticale presenta oscillazioni caratterizzate diversamente da ampiezza e frequenza e indicate col termine *ritmi*. L'ampiezza del segnale EEG dipende soprattutto dal grado di sincronia col quale i neuroni corticali interagiscono. L'eccitazione asincrona di un gruppo di neuroni genera un segnale EEG irregolare e con oscillazioni di bassa ampiezza. Un'eccitazione sincrona, invece, produce un segnale di grande ampiezza

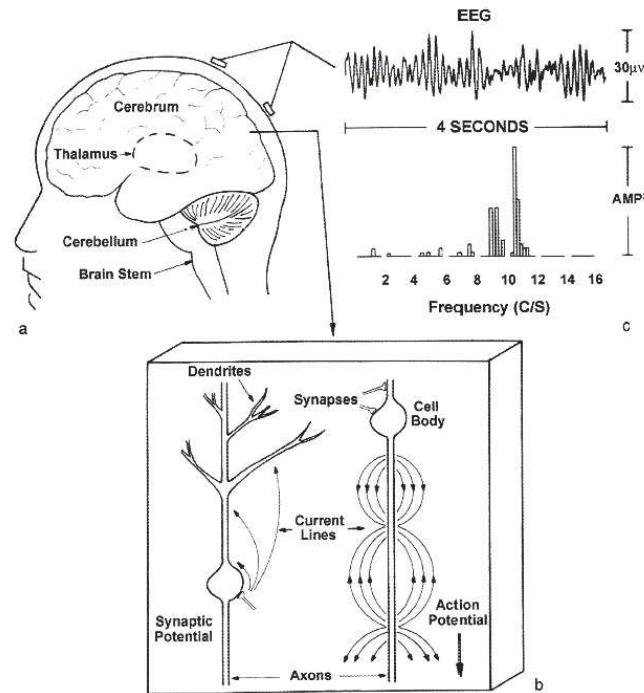


Figura 1.1: (a) Il cervello umano. (b) Sezione della corteccia cerebrale e schema della generazione delle microcorrenti causate da potenziali d'azione e sinaptici. (c) Ciascun elettrodo EEG sullo scalpo registra l'attività media generata da sorgenti corticali presenti in diversi centimetri quadri. Rappresentazione di un'epoca di 4 secondi del ritmo alfa e il corrispondente spettro di potenza [8].

dovuto alla sommazione temporale dei singoli contributi elettrici. La frequenza delle oscillazioni nell'EEG è correlata alle proprietà pacemaker dei neuroni del talamo e a meccanismi di feedback che avvengono nel circuito neuronale.

Come si vede in Figura 1.2, i tracciati EEG sono caratterizzati da fluttuazioni di voltaggio spontanee associabili a diversi stati mentali, di livelli di coscienza o disturbi patologici [6]. I ritmi con alta frequenza e bassa ampiezza riflettono attività cerebrali associati allo stato di sogno o di allerta, mentre ritmi con bassa frequenza e maggiore ampiezza si registrano durante lo stato di sonno profondo. Infatti, quando la corteccia è attivamente occupata nel processo di informazioni, o nella generazione di input sensoriali come avviene nello stato di allerta, il livello di attività neuronale è relativamente alto ma anche asincrono. Questo perché ogni singolo neurone, o un piccolo gruppo di neuroni, è occupato in uno specifico aspetto del complesso compito cognitivo; si attiva rapidamente ma con poca sincronia rispetto ai neuroni adiacenti. Durante lo stato di sonno profondo, invece, un gran numero di neuroni corticali, non essendo occupati in un'intensa elaborazione di informazioni, viene eccitato in fase da un input comune, generando una risposta altamente sincrona e producendo così un segnale EEG dotato di una maggiore ampiezza. [9].

Le oscillazioni hanno caratteristiche bande di frequenza, distribuzioni spaziali e sono associate a differenti stati cerebro-funzionali. I ritmi dell'EEG sono classificati in ritmo δ , θ , α , β e γ . Il *ritmo delta* (δ) ha oscillazioni a frequenze inferiori di $4Hz$; tipicamente non è presente in condizioni fisiologiche ed è pertanto associato a stati patologici. Il *ritmo theta* (θ) presenta oscillazioni nella banda $4 - 7Hz$ ed è presente durante stati di sonno

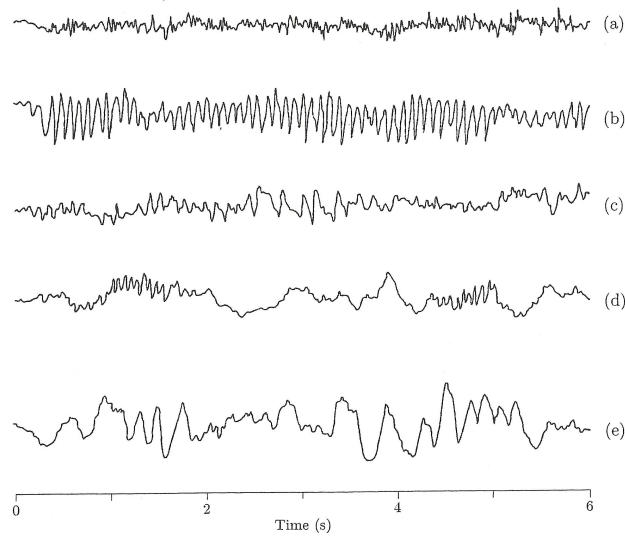


Figura 1.2: Ritmi EEG osservati durante vari stati di coscienza: (a) eccitazione, (b) relax, (c) sonnolenza, (d) sonno (e) sonno profondo [9].

profondo. Il *ritmo alfa* (α) è caratterizzato da oscillazioni nella banda $8 - 13Hz$, ha un'ampiezza media di $30\mu V$ e viene registrato ad occhi chiusi in un soggetto sveglio; viene tipicamente correlato a stati di rilassamento mentale. Il *ritmo beta* (β) è un ritmo molto veloce, con oscillazioni tra 14 e $30Hz$. Ha una ampiezza piccola ($1 - 20\mu V$) ed è associato a aree attive della corteccia e livelli di coscienza come l'attenzione e la concentrazione. Infine, il *ritmo gamma* (γ) ha oscillazioni con frequenze superiori a $30Hz$ e con bassa ampiezza; è legato a stati di elaborazione attiva delle informazioni della corteccia ed è tipicamente osservato durante il movimento delle dita.

Nell'uomo, in condizioni di normalità, l'ampiezza dei potenziali registrati sullo scalpo varia da 10 a $100\mu V$ e viene distinta in bassa ($< 30\mu V$), media ($30 - 70\mu V$) e alta ($> 70\mu V$). Le oscillazioni invece hanno frequenze comprese tra $0.5 - 1$ e $50 - 60Hz$.

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

1.2 Registrazione con l'EEG

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

- tecnica non invasiva,

- costi hardware significativamente bassi,
- la registrazione è effettuata tramite sensori e non con ingombranti strumentazioni immobili. Questo permette un maggiore range di applicabilità dell'EEG,
- alta risoluzione temporale, nell'ordine dei millisecondi,
- la misura può essere effettuata anche su soggetti in movimento,
- la strumentazione impiegata è silenziosa, questo permette un migliore studio della risposta a stimoli uditivi,
- non provoca o aggrava sensazioni di claustrofobia nei soggetti durante l'acquisizione del segnale,
- non espone il soggetto a campi magnetici ad alta intensità, come avviene nell'MRI o a radioligandi come nella PET [10].

I tracciati EEG descrivono in modo dettagliato e preciso l'attività elettrica temporale, permettendo di individuare variazioni di potenziale con risoluzione temporale nell'ordine dei *ms*. A fronte dell'ottima risoluzione temporale, l'EEG non ha una buona risoluzione spaziale che consenta una corretta localizzazione delle sorgenti elettriche corticali. Essa, infatti, è nell'ordine circa del centimetro quadro e corrisponde all'attività media di circa 10 milioni di neuroni corticali.

Gli artefatti riscontrabili in un tracciato EEG possono essere classificati in base alla sorgente principale che li causa: il soggetto o la tecnologia. Gli artefatti *soggetto-dipendenti* derivano da qualsiasi piccolo movimento del corpo, movimento degli occhi, dalla sudorazione; gli artefatti *tecnologia-dipendenti* riguardano le componenti a 50 - 60 *Hz*, le fluttuazioni di impedenza, il movimento dei cavi e il materiale usato come gel conduttore tra gli elettrodi e lo scalpo.

Schema di acquisizione

Le principali tecniche di misurazione del segnale EEG sono l'EEG convenzionale e l'EEG ad alta risoluzione. Quest'ultimo è stato studiato e sviluppato per migliorare e superare alcuni dei problemi e limiti correlati all'uso dell'EEG convenzionale. Gli elementi base che compongono i sistemi di registrazione comprendono elettrodi con mezzi di conduzione, amplificatori e filtri, un convertitore analogico – digitale e un dispositivo di registrazione.

In Figura 1.3 sono rappresentate le componenti principali di un sistema di registrazione EEG. La scelta degli elettrodi impiegati nell'acquisizione rappresenta una caratteristica fondamentale per la qualità dei dati ottenuti. Spesso gli elettrodi sono in oro o argento e possono essere di diverse forme: a disco, placchette fissate mediante una cuffia ad aghi ipodermici inseriti sottocute o elettrodi a base di soluzione salina. Gli elettrodi sono collegati a un'amplificatore differenziale con alta impedenza di ingresso e con rapporto di reiezione di modo comune. Lo scopo di questi amplificatori è quello di amplificare il voltaggio rilevato dalla differenza di potenziale tra l'elettrodo attivo e quello di riferimento (dell'ordine dei μV) di circa 1000 volte per poter visualizzare il segnale. Per ridurre gli artefatti, il segnale viene filtrato successivamente con un filtro analogico passa alto e uno

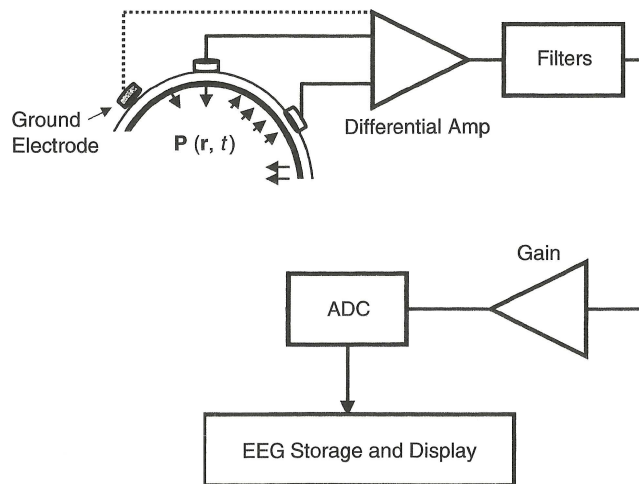


Figura 1.3: Schema generale di acquisizione di un elettroencefalogramma [8].

passa basso con frequenze di taglio a $0.5 - 1 \text{ Hz}$ e $35 - 70 \text{ Hz}$ rispettivamente. Per filtrare le componenti spettrali dovute dalla rete a 50 Hz viene utilizzato un filtro notch. Il segnale viene ulteriormente amplificato attraverso un'amplificatore a guadagno prima di essere digitalizzato per mezzo di un convertitore ADC, memorizzato e visualizzato [8].

Le differenti modalità di disposizione delle derivazioni (registrazione da ciascuna coppia di elettrodi) costituiscono i cosiddetti montaggi e conferiscono una diversa chiave di lettura al segnale EEG visualizzato. Nel *montaggio bipolare*, ciascun elettrodo rappresenta la differenza tra due elettrodi adiacenti; nel *montaggio referenziale* ciascun elettrodo rappresenta invece la differenza tra un certo elettrodo e uno di riferimento che può essere in linea mediana o sull'orecchio. Il *montaggio a riferimento medio* prevede che tutti gli output degli amplificatori siano sommati e mediati e che tale segnale medio venga poi usato come canale di riferimento per le misurazioni. Infine, nel *montaggio laplaciano* il segnale proveniente da ciascun elettrodo rappresenta la differenza tra quell'elettrodo e la media ponderata degli elettrodi circostanti [10].

1.2.1 EEG convenzionale

Nell'EEG convenzionale la registrazione è ottenuta applicando elettrodi sullo scalpo usando un gel conduttore, di solito dopo aver adeguatamente preparato la superficie dello scalpo con una leggera abrasione per ridurre l'impedenza elettrodo-scalpo. Ciascun elettrodo è collegato a un singolo filo. Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo segue le direttive specificate dal sistema internazionale 10-20 che assicura una denominazione coerente degli elettrodi tra i vari studi. 10 e 20 indicano il valore percentuale della distanza dai quattro siti di repere anatomici: inion, nasion e i meati acustici esterni (Figura 1.4). Nella maggior parte delle applicazioni sono usati 19 elettrodi più uno di riferimento a massa con configurazione tipicamente bipolare.

L'EEG convenzionale, come accennato precedentemente, non permette una corretta localizzazione delle sorgenti corticali. La bassa risoluzione spaziale del segnale è dovuta sia all'alta resistività del cranio e dei tessuti cerebrali, che distorce la distribuzione spaziale delle sorgenti elettriche corticali agendo da filtro passa basso spaziale; e sia al basso

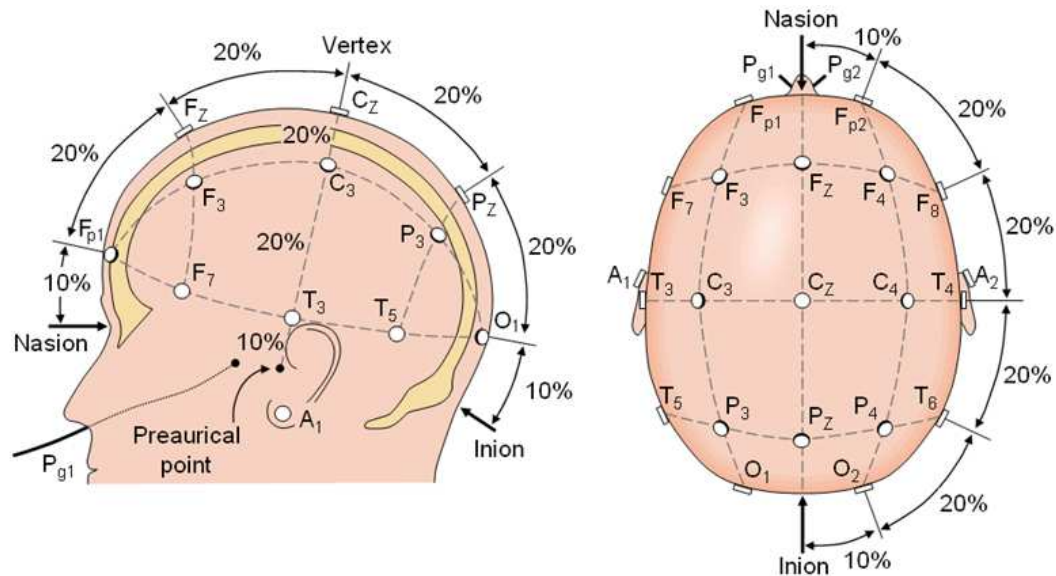


Figura 1.4: Schema del sistema internazionale 10/20. La testa è divisa in distanze proporzionali dai punti di repere anatomici del cranio (nasion, meati acustici esterni, inion) per fornire una copertura adeguata di tutte le regioni del cervello. La marcatura 10-20 indica la distanza proporzionale in percentuale tra orecchie e naso, dove vengono scelti i punti per gli elettrodi. A ciascun elettrodo è assegnata una nomenclatura che prevede una lettera e un numero. Le lettere indicano le aree dello scalpo: F (frontale), C (centrale), T (temporale), P (posteriore) e O (occipitale). I numeri sono dispari: per il lato sinistro della testa e pari per il lato destro.

rapporto segnale rumore dei dati. Tale distorsione è incrementata dalle orecchie e dalle cavità oculari che rappresentano percorsi di deviazione per le correnti intracraniche [11].

Il segnale ricevuto è generato dalla somma dei campi elettrici (in direzione perpendicolare allo scalpo) prodotti da una grande popolazione di neuroni. La risoluzione spaziale di un singolo elettrodo è dell'ordine di un centimetro quadro di corteccia, che contiene centinaia di migliaia di neuroni. Di conseguenza l'attività elettrica registrata su un elettrodo non registra solo l'attività dell'area sottostante, ma raccoglie anche il contributo dell'area adiacente. Il segnale EEG, quindi, non è utile per individuare l'esatta origine dell'attività, e non permette di distinguere tra le sorgenti di attività elettriche vicine tra loro. Infatti, le variazioni dei riferimenti elettrici potrebbero attenuare le componenti spaziali della distribuzione del potenziale sullo scalpo agendo così come filtro spaziale dei generatori corticali. Per queste ragioni, l'aggiunta di più elettrodi non è sufficiente di per sé a portare un miglioramento significativo della risoluzione spaziale nella registrazione EEG.

1.2.2 Localizzazione delle sorgenti

La scarsa risoluzione spaziale dei tracciati EEG ottenuti per mezzo dell'EEG convenzionale non permette una corretta localizzazione delle sorgenti corticali. Per molti anni questa caratteristica dei segnali elettroencefalografici ha supportato l'idea che solo poche (e spesso una sola) sorgenti nel cervello generino fenomeni spontanei (ad esempio, i ritmi) o potenziali evocati. Di conseguenza ciascuna sorgente genererebbe una distribuzione di

potenziale ampiamente diffusa sullo scalpo. In realtà, l'utilizzo di tecniche di neuroimaging e di EEG ad alta risoluzione ha permesso di osservare che le sorgenti di attività elettriche spontanee o indotte sono molte di più e sono localizzabili se si applicano metodi ad alta risoluzione spaziale.

La trasmissione dell'attività elettrica neuronale dall'interno del cervello ai sensori EEG esterni riguarda il cosiddetto problema diretto, mentre la localizzazione della sede cerebrale delle correnti elettriche a partire dalla distribuzione dei segnali EEG misurati sullo scalpo rappresenta il problema inverso (Figura 1.5).

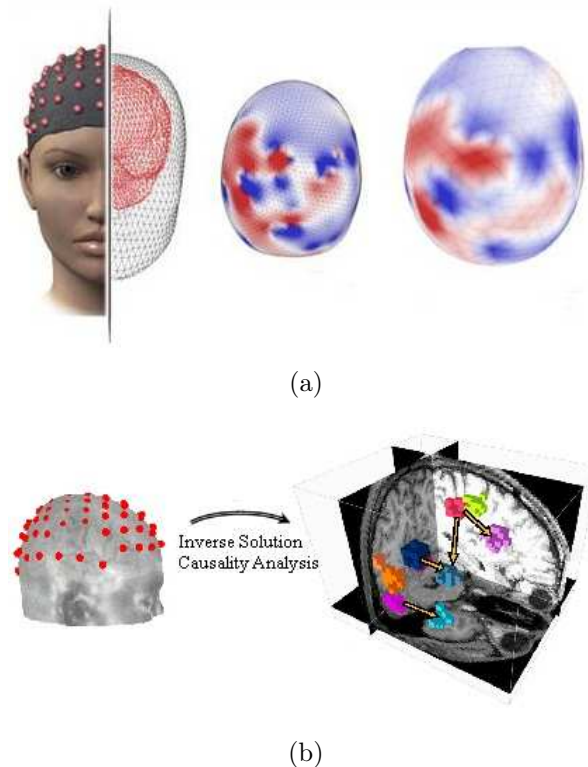


Figura 1.5: Schema rappresentativo del problema (a) diretto, (b) inverso.

Il problema diretto

Il *problema diretto* consiste nel fornire la distribuzione del potenziale elettrico sullo scalpo per una data sorgente elettrica (l'area corticale attivata) localizzata in un volume conduttore (il capo). Date le proprietà della sorgente e del volume conduttore, la soluzione delle equazioni di Maxwell forniscono i valori del campo elettrico e magnetico generate da qualsiasi tipo di sorgente. Tuttavia, data l'enorme complessità anatomica, per poter risolvere il problema diretto, è necessario fare alcune assunzioni riguardo il tipo di sorgente elettrica e formulare delle semplificazioni e delle ipotesi sull'anatomia del capo e dell'area corticale attiva.

Un modello molto semplice per la descrizione della sorgente elettrica è rappresentato dal dipolo elettromagnetico che è un tipo semplice di sorgente che produce campi molto simili a quelli originati da un gruppo di neuroni piramidali. L'attività generata da un'area corticale viene quindi descritta e modellizzata da un singolo "*dipolo equivalente*";

definito come quel dipolo che meglio approssima il fenomeno elettrico e minimizza l'errore quadratico medio tra la distribuzione del potenziale osservata e quella ottenuta con un modello. Quindi, i generatori elettrici nella corteccia cerebrale sono spesso approssimati da più dipoli equivalenti di corrente (Figura 1.6).

Per quel che riguarda l'anatomia, il modello più semplice è rappresentato da una serie di sfere concentriche alle quali si assegna conduttività e suscettibilità diverse. Il livello di ciascuna sfera rispetto alle altre rappresenta una specifica struttura anatomica del capo. Modelli più complessi e realistici utilizzano dati di risonanza magnetica per modellizzare le varie strutture più accuratamente.

Ottenuti i modelli della sorgente e dell'anatomia del volume conduttore, è possibile determinare i valori dei campi elettrici e magnetici la cui accuratezza dipende quindi dalla scelta dei modelli utilizzati [6].

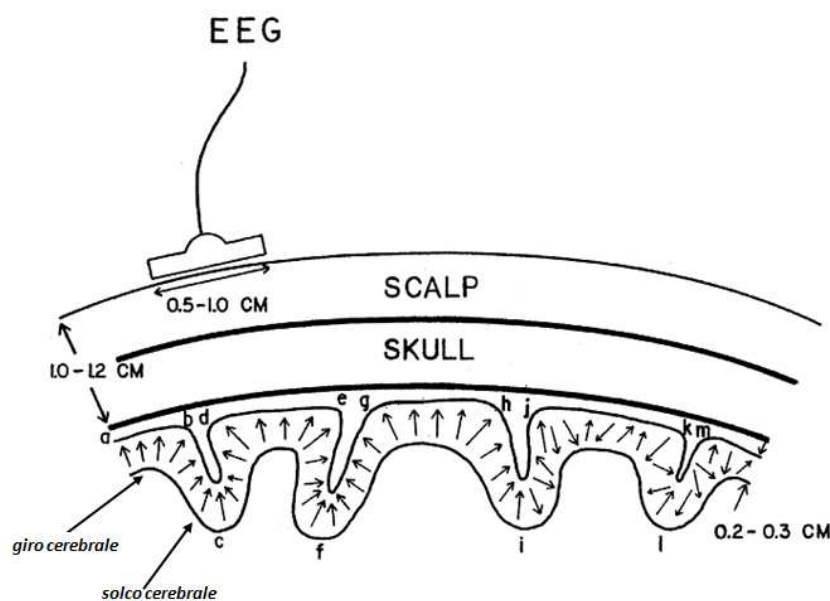


Figura 1.6: Le sorgenti neocorticali possono essere generalmente schematizzate come uno strato di dipoli equivalenti. L'EEG è molto più sensibile ai dipoli correlati ai giri corticali (regioni ab, de, gh) e meno ai dipoli dei solchi cerebrali (regioni bcd, efg) e delle regioni random (regione ijklm) [8]

Il problema inverso

Uno degli aspetti fondamentali nello studio dell'attività elettrica corticale è la necessità di identificare le sorgenti neuroelettiche (posizione, orientamento e intensità del dipolo equivalente), a partire dalla misura della distribuzione superficiale del campo elettrico sullo scalpo. Pertanto, il *problema inverso* consiste nel determinare la funzione densità di corrente relativa alle sorgenti corticali attivate, conoscendo i valori di potenziale elettrico sui vari elettrodi e la posizione sullo scalpo. Poiché è un problema non risolvibile in modo univoco, è necessario introdurre delle ipotesi restrittive sulle sorgenti, riducendo il problema ad un processo di stima dei parametri. L'ipotesi più stringente riguarda l'estensione dell'area corticale attivata che viene ipotizzata sufficientemente piccola, tale da poter essere approssimata con una sorgente dipolare. Inoltre, è richiesto, inoltre, un mo-

dello conduttore le cui caratteristiche regolino la distribuzione topografica del potenziale generato dalle sorgenti.

La modellizzazione dell'attività elettrica corticale con dei dipoli equivalenti non è sempre affidabile e accurata nella stima della soluzione del problema inverso. Data la scarsa risoluzione spaziale che caratterizza l'EEG convenzionale, il problema inverso risulta essere un problema con infinite soluzioni, cioè si possono trovare infinite distribuzioni di cariche dipolari che spiegano un certo campo superficiale. Ad esempio, una tipica distribuzione elettrica prodotta dall'attività di un'area corticale all'interno di un solco cerebrale può essere descritta da un singolo dipolo tangente, ma anche da due dipoli disposti radialmente e opposti come orientamento. Un'altra ambiguità si ha nel caso in cui il presunto dipolo potrebbe facilmente riflettere il centro di massa di attività elettriche distribuite in regioni multiple del cervello. È anche possibile che i dipoli che meglio approssimano i pattern spaziali dell'EEG, non abbiano nessuna relazione con le sorgenti autentiche che li generano; ciò accade in genere per i tessuti profondi, quando le sorgenti che occupano la superficie corticale ricoprono vaste aree che vanno da pochi a centinaia di centimetri quadrati [8].

Dunque, sebbene nel caso di potenziali evocati brevi o scariche epilettiche l'ipotesi che l'attività elettrica registrata in una regione corticale approssimabile con un singolo dipolo sia giustificabile, nel caso di attività su aree più vaste tale modellizzazione non è più affidabile, perché l'interpretazione di dipoli equivalenti dipende in modo critico dall'estensione spaziale delle sorgenti.

Questi limiti hanno spinto a cercare metodi alternativi in grado di migliorare sostanzialmente la risoluzione spaziale dell'EEG senza la necessità di assumere a priori, ipotesi sul numero o sulla natura delle sorgenti elettriche in esame.

1.2.3 EEG ad alta risoluzione

L'EEG ad alta risoluzione (HREEG, High Resolution EEG) consiste in un alto campionamento spaziale, effettuato per mezzo di un numero elevato di elettrodi (fino a 256) molto vicini tra loro e, nell'impiego di algoritmi di stima delle sorgenti elettriche, come il laplaciano superficiale, la deconvoluzione spaziale e l'imaging corticale.

Gli algoritmi di stima della superficie Laplaciana [8, 11, 12, 13] forniscono una stima dei flussi di corrente radiali che attraversano il cranio localmente. Queste correnti locali sono strettamente correlate al potenziale di superficie corticale descritto come la conseguenza diretta del rapporto di conducibilità tra cervello e cranio. La superficie Laplaciana è la derivata seconda spaziale del potenziale dello scalpo .

Questo metodo richiede di specificare la superficie esterna del volume conduttore, tipicamente usando un modello a forma sferica e ottiene stime in modo indipendente dalla scelta degli elettrodi di riferimento. Questo è un importante aspetto perché uno dei fattori critici nell'interpretazione dell'EEG sullo scalpo è dato dagli effetti dell'elettrodo di riferimento, in quanto in ogni istante di tempo il potenziale registrato sull'elettrodo di riferimento è sottratto al potenziale registrato su tutti gli elettrodi. Poiché il potenziale comune a tutti gli elettrodi è automaticamente rimosso nella superficie Laplaciana, l'elettrodo di riferimento può essere spostato in qualsiasi posizione sullo scalpo senza influire sulla stima. La superficie Laplaciana agisce come un filtro passa banda che tende a isolare gli effetti dovuti alle sorgenti di corrente primaria localizzate sulla corteccia. Si mettono



Figura 1.7: EEG ad alta densità a 256 elettrodi.

così in evidenza le attività elettriche principalmente superficiali e localizzate, trascurando le attività provenienti da sorgenti profonde o diffuse superficialmente [8].

Come si vede in Figura 1.8, la distribuzione del potenziale ottenuto con questo metodo risulta più accurato e dettagliato rispetto alla distribuzione di potenziale ottenuto con una semplice registrazione sullo scalpo [14].

I metodi basati su deconcoluzione spaziale o imaging corticale [8, 15, 16] stimano il potenziale senza usare ipotesi sulle sorgenti ma esplicitando solo l'uso di un modello del volume conduttore, solitamente rappresentato con un modello a 3 o 4 sfere. Le basi di questo metodo si fondano sul concetto che: se qualunque potenziale sulla superficie del volume conduttore è perfettamente conosciuto, il potenziale su una qualsiasi superficie interna vicina potrebbe essere calcolato in modo univoco, senza conoscenza sul numero di posizione delle sorgenti, purché nessuna sorgente esista tra le due superfici, in questo caso quindi tra lo scalpo e l'interno del sistema nervoso centrale.

In particolare, il metodo della deconvoluzione spaziale, elaborando opportunamente la distribuzione di potenziale sullo scalpo riesce a fornire una rappresentazione molto più accurata dell'attività delle sorgenti corticali. L'ipotesi fondamentale che distingue questo metodo da tutti gli altri metodi di risoluzione del problema inverso è che esso fornisce direttamente una rappresentazione di ciò che avviene nella corteccia cerebrale, essendo legato fortemente alle informazioni circa le proprietà elettriche e geometriche della testa (modello dipendente). Per ottenere dei buoni risultati, tutte le micro sorgenti di corrente situate nella corteccia sono ipotizzate assimilabili a dei dipoli orientati normalmente alla superficie cerebrale. In questo modo è possibile costruire uno strato di sorgenti di test al quale è associata una funzione armonica di potenziale, in modo tale da assicurare che il potenziale sullo scalpo, generato dai dipoli di test, sia più possibile vicino al potenziale registrato realmente. Poiché la funzione di potenziale relativa alla superficie di test è nota, diventa possibile, attraverso i dati registrati sullo scalpo, calcolare il potenziale

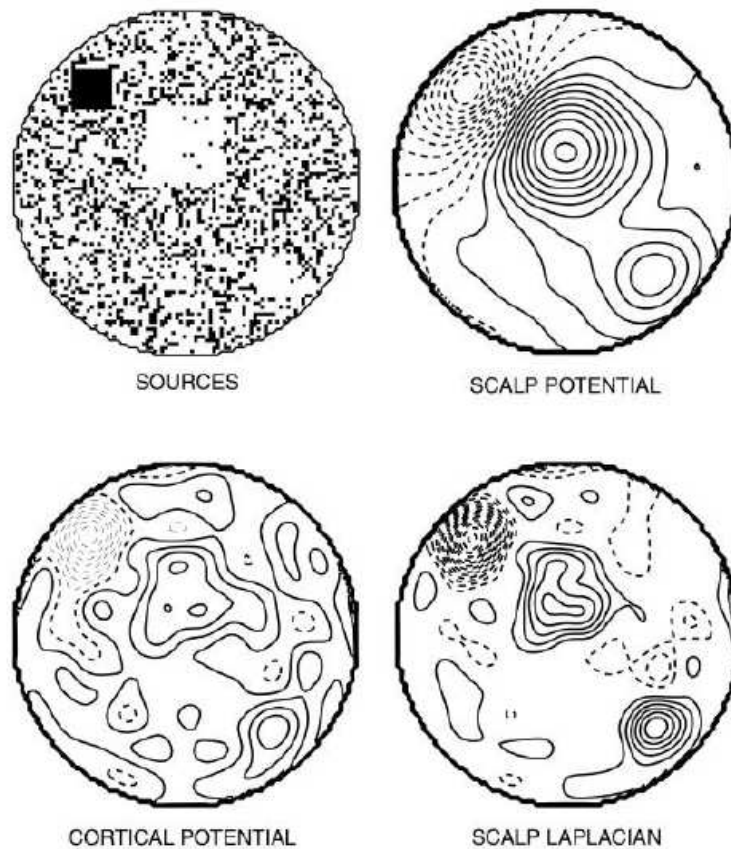


Figura 1.8: Esempio di una complessa distribuzione di sorgenti. In alto a sinistra: le sorgenti. I punti neri indicano sorgenti negative mentre gli spazi bianchi rappresentano sorgenti positive. In alto a destra: il potenziale sullo scalpo mentre in basso a sinistra: il potenziale della superficie corticale. In basso a destra infine, è raffigurato il potenziale Laplaciano calcolato da 111 elettrodi distribuiti su tutto lo scalpo (2.7 cm di separazione tra gli elettrodi) usando un algoritmo spline-Laplacian tridimensionale [8].

in qualsiasi punto all'interno della testa eccetto che in prossimità dei dipoli stessi. Il maggior vantaggio delle metodiche basate su deconvoluzione spaziale è che esiste una corrispondenza uno a uno tra la distribuzione di potenziale spaziale deblurred e i solchi principali della corteccia. Di conseguenza, si ottiene un'informazione più diretta sulle sorgenti corticali dei potenziali evento correlati dello scapo rispetto a quella fornita da tecniche di deblurring spaziale che dipendono in maniera minore dal modello di testa, come il metodo della superficie Laplaciana.

L'EEG ad alta risoluzione dunque applica un filtraggio spaziale fornendo risultati che possono essere valutati oggettivamente in maniera robusta, dato che le tecniche con cui sono stati ottenuti non dipendono da ipotesi sulle sorgenti.

Nell'EEG convenzionale il segnale registrato su ciascun elettrodo è una media spaziale delle sorgenti di corrente attive distribuite sullo spazio del volume cerebrale. La grandezza e la forma di questo volume dipendono da molti fattori, incluse le proprietà del volume conduttore dello scalpo e la scelta della posizione dell'elettrodo di riferimento. Quando due elettrodi sono molto vicini, questi registreranno lo stesso segnale poiché registrano

l'attività media su un volume tessutale ampiamente sovrapposto ottenendo così una bassa risoluzione spaziale. I metodi EEG ad alta risoluzione, attraverso un aumento del numero di canali e algoritmi di filtraggio, riescono a ridurre il volume effettivo sul quale l'elettrodo rileva il segnale medio migliorando così la risoluzione spaziale.

Nonostante le stime fornite da entrambi i metodi siano robuste, queste possono essere distorte da variazioni nelle proprietà locali del cranio a causa delle ipotesi di proprietà uniformi per i tessuti [8].

Più recentemente, sono state sviluppate nuove metodiche che migliorano le prestazioni dell'EEG ad alta risoluzione usando un modello realistico della testa del soggetto ricostruito attraverso informazioni provenienti dalla MRI.

Capitolo 2

Il modello MVAR e gli indici di connettività

L'analisi multivariata di serie temporali è un approccio largamente usato per caratterizzare il grado di interdipendenza tra più segnali correlati a sistemi fisiologici dinamici, quali ad esempio l'EEG. L'applicazione di modelli multivariati oltre a fornire informazioni sulla presenza o meno di interazioni tra le serie temporali considerate, permette anche di identificare la relazione driver-response (o causa effetto) che sussiste tra loro [17].

Sebbene una definizione unica e standard del concetto di casualità non esista, nell'analisi di serie temporali, per descrivere la relazione causa-effetto si fa riferimento al concetto di causalità introdotto da Clive Granger (1969).

Date due serie temporali stazionarie x e y , se considerando i valori passati di y la stima (e quindi la predizione) di x migliora rispetto alla predizione ottenuta utilizzando solamente i valori passati di x , allora è possibile affermare che y causa x .

Questo capitolo si sviluppa in tre principali sezioni. In § 2.1 si definisce il modello autoregressivo multivariato nel dominio del tempo e in quello della frequenza, analizzando il significato di coefficienti del modello, funzione di trasferimento e matrice spettrale, utilizzati in diverse metodologie per l'analisi della connettività. Nelle sezioni successive si descrivono le principali metodologie presenti in letteratura per la stima della connettività tra più segnali all'interno di un sistema. In particolare, in § 2.2 si presentano i metodi che stimano la connettività utilizzando direttamente i parametri del modello (analisi dei coefficienti del modello e causalità di Granger). Infine, in § 2.3 si descrivono i principali indici di connettività nel dominio della frequenza, i quali forniscono informazioni sulla connettività basandosi sulla funzione di trasferimento e sulla trasformata di Fourier dei coefficienti del modello.

2.1 Modelli autoregressivi multivariati

Un modello autoregressivo multivariato è un modello a tempo discreto, lineare e tempo invariante, descritto da equazioni alle differenze. L'etimologia del nome di questi modelli matematici deriva dalla capacità di predire l'istante futuro di più ingressi (da cui multivariato) attraverso una regressione lineare (da cui autoregressivo). Quindi, i modelli

MVAR riescono a ricostruire l'evoluzione discreta dei segnali di ingresso tenendo conto delle loro reciproche connessioni, descritte dai parametri del modello stesso.

L'utilizzo dei modelli MVAR per la stima della connettività corticale del segnale EEG multicanale permette di ottenere informazioni sulle interconnessioni tra le varie sorgenti (o canali nel caso di EEG superficiale).



Figura 2.1: Rappresentazione ingresso-uscita del modello MVAR.

2.1.1 Definizione del modello

In generale, sia \mathbf{y}_n , vettore di processi stocastici stazionari in senso lato ed ergodici¹ di dimensione $m \times N$, con N numero di campioni di ciascun processo e m numero di processi stocastici. Un modello autoregressivo multivariato di ordine p , MVAR(p) è definito come:

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

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

Dunque, per un modello di ordine p la matrice \mathbf{A} è una matrice tridimensionale di dimensione $m \times m \times p$. Infine, $\mathbf{u}(n) = [u_1(n), u_2(n), \dots, u_m(n)]^T$ rappresenta l' n -esimo campione degli m ingressi di rumore bianco gaussiano, con media nulla e matrice di covarianza Σ .

¹Un processo aleatorio è stazionario in senso lato se vale:

- valor medio $m_x = E[x(t)] = m$ costante nel tempo
- autocorrelazione $R_x(t_1, t_2) = E[x(t_1)x(t_2)] = E[x(t_1)x(t_1 + \tau)] = R_x(\tau)$ che dipende da $\tau = t_2 - t_1$.

Un processo stazionario in senso lato si dice anche ergodico se le sue proprietà statistiche possono essere ricavate da una sua qualsiasi realizzazione del processo, in quanto la media temporale di ogni realizzazione coincide col valor medio del processo.

$$\mathbf{A}(1) = \begin{bmatrix} a_{11}(1) & \dots & a_{1m}(1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1}(1) & \dots & a_{mm}(1) \end{bmatrix} \quad \dots \quad \mathbf{A}(p) = \begin{bmatrix} a_{11}(p) & \dots & a_{1m}(p) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1}(p) & \dots & a_{mm}(p) \end{bmatrix} \quad (2.2)$$

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_{11}^2 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & \sigma_{ii}^2 & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \sigma_{mm}^2 \end{bmatrix} \quad (2.3)$$

Per avere un'idea delle dimensioni effettive degli elementi che definiscono il modello MVAR, l'equazione (2.1) può essere riscritta nella seguente forma matriciale:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{A} \cdot \mathbf{X} + \mathbf{U}. \quad (2.4)$$

dove, come si può osservare in Figura 2.2 la matrice \mathbf{Y} delle uscite e la matrice degli ingressi \mathbf{U} sono matrici $m \times N$; mentre la matrice dei coefficienti del modello è di dimensione $m \times m \times p$. I parametri totali del modello da stimare sono quindi: gli $m \cdot m \cdot p$ coefficienti della matrice \mathbf{A} più le m varianze della matrice $\mathbf{\Sigma}$.

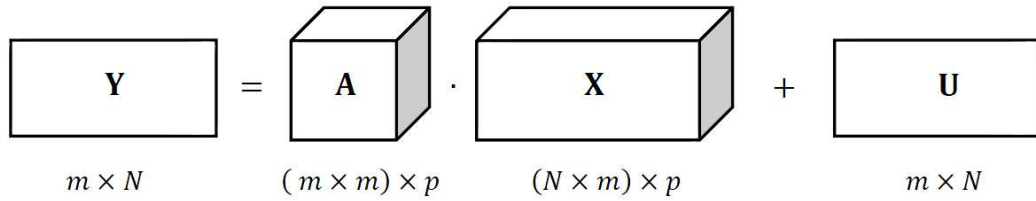


Figura 2.2: Schema dell'equazione (2.4), rappresentazione grafica delle dimensioni dei componenti del modello MVAR.

Il modello MVAR descrive il valore di ciascuna serie temporale all'istante n come somma lineare pesata degli $n-1, \dots, n-p$ valori precedenti di tutti gli ingressi al modello, con pesi dati dai coefficienti a_{ij} (2.2) (Figura 2.3). I coefficienti sulla diagonale riflettono il peso che ciascun segnale ha nella descrizione futura di se stesso ("autoinfluenza"), mentre gli elementi fuori dalla diagonale invece descrivono le "cross-influenze". In altre parole, il coefficiente a_{ij} rappresenta il peso che ciascun processo j ha sull'evoluzione temporale del processo i , di coseguenza $a_{ij} \neq a_{ji}$. Queste proprietà intrinseche dei modelli autoregressivi multivariati rappresentano l'elemento chiave per lo studio della connettività corticale.

Supposto noto l'ordine p , identificare il modello significa associare, attraverso metodi opportuni, dei valori numerici ai coefficienti della matrice \mathbf{A} e alle varianze della matrice $\mathbf{\Sigma}$. Dall'equazione (2.1) si può facilmente definire l'errore di predizione del modello come differenza tra il valore vero $\mathbf{y}(n)$ e il valore predetto $\tilde{\mathbf{y}}(n)$:

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

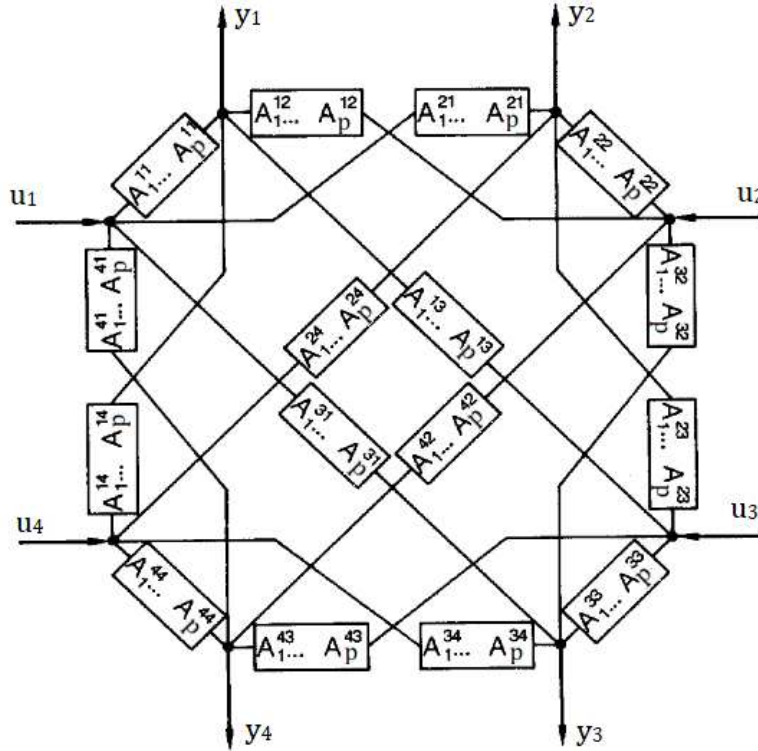


Figura 2.3: Rappresentazione di un modello MVAR con 4 processi. u_i sono i rumori bianchi di ingresso, y_i sono gli serie temporali di uscita e gli A_k^{ij} , sono i coefficienti del modello.

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

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

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

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

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

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

dove $\mathbf{A}(0) = \mathbf{I}$ è la matrice identità di dimensione $m \times m$ e $\mathbf{A}(k) = -\mathbf{A}(k)$. Le matrici $\mathbf{R}(k) = E[\mathbf{y}(n)\mathbf{y}(n-k)]$ rappresentano le matrici di autocorrelazione $p \times p$ dei processi $\mathbf{y}(n)$ e hanno sulla diagonale principale le correlazioni degli m processi e fuori dalla diagonale le cross-correlazioni.

Per determinare le stime dei parametri del sistema (2.8), considerate note le $p + 1$ matrici di autocorrelazione², si usano metodi come l'algoritmo ricorsivo Levinson-Durbin per risolvere il sistema.

2.1.2 MVAR nel dominio della frequenza

L'impiego di modelli MVAR oltre a fornire un importante strumento per l'analisi temporale dei processi stocastici, permette anche di ricavare informazioni riguardanti il loro comportamento in frequenza.

Considerando la definizione del un modello MVAR (2.1) e portando la parte autoregressiva dal secondo al primo membro, si ha:

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

Passando alle trasformate z , la (2.9) diventa:

$$\mathbf{Y}(z) + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)\mathbf{Y}(z)z^{-k} = \mathbf{U}(z)$$

da cui,

$$\left(\mathbf{I} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)z^{-k}\right)\mathbf{Y}(z) = \mathbf{U}(z) \quad (2.10)$$

Si può quindi definire la funzione di trasferimento totale del modello MVAR come:

$$\begin{aligned} \mathbf{H}(z) &= \frac{\mathbf{Y}(z)}{\mathbf{U}(z)} \\ &= \frac{1}{\mathbf{I} + \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)z^{-k}} \\ &= \frac{1}{\mathbf{I} + \mathbf{A}(z)} \\ &= \frac{1}{\bar{\mathbf{A}}(z)} \end{aligned} \quad (2.11)$$

²Per stimare la funzione di autocorrelazione si può usare lo stimatore:

$$\mathbf{R}(k) = \frac{1}{N - |k|} \sum_{n=0}^{N-|k|-1} \mathbf{y}(n)\mathbf{y}(n-k)$$

che fornisce una stima consistente (la varianza della stima tende a zero per N grande) e non polarizzata (l'aspettazione della stima coincide con la funzione di autocorrelazione).

Nel dominio della frequenza, la funzione di trasferimento è

$$\mathbf{H}(f) = \mathbf{H}(z) \Big|_{z=e^{j2\pi fT}} = \bar{\mathbf{A}}(z) \Big|_{z=e^{j2\pi fT}} = \bar{\mathbf{A}}^{-1}(f) \quad (2.12)$$

dove

$$\bar{\mathbf{A}} = \mathbf{I} + \mathbf{A} \quad (2.13)$$

con $\bar{\mathbf{A}}(0) = \mathbf{I}$ e $\bar{\mathbf{A}}(k) = -\mathbf{A}(k)$ con $k = 1, \dots, p$. Dunque, $\bar{\mathbf{A}}(f)$ rappresenta la trasformata di Fourier dei coefficienti del modello, definiti secondo la (2.13), e

$$\bar{A}_{ij}(f) = \sum_{k=0}^p \bar{a}_{ij}(k) e^{-j2\pi fTk} \quad (2.14)$$

$\mathbf{H}(f)$ e $\bar{\mathbf{A}}(f)$ sono matrici $m \times m$. L'elemento $\mathbf{H}_{ij}(f)$ rappresenta la funzione di trasferimento tra l' i -esimo ingresso e la j -esima uscita del filtro generatore MVAR alla frequenza f con $H_{ij}(f) \neq H_{ji}(f)$. Invece, l'elemento $\bar{A}_{ij}(f)$ è la funzione di trasferimento tra l' i -esimo ingresso e la j -esima uscita del predittore lineare MVAR alla frequenza f , con $\bar{A}_{ij}(f) \neq \bar{A}_{ji}(f)$ [18].

Lo spettro delle serie temporali descritte col modello MVAR è dato dal prodotto del modulo al quadrato della funzione di trasferimento multivariata \mathbf{H} con la matrice di covarianza dell'errore di predizione Σ . (2.3).

$$\mathbf{S}(f) = |\mathbf{H}(f)|^2 \Sigma = \mathbf{H}(f) \Sigma \mathbf{H}^H(f) \quad (2.15)$$

dove $(*)^H$ indica il trasposto hermitiano della matrice.

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

$$\mathbf{S}(f) = \begin{bmatrix} S_{11}(f) & \dots & S_{1m}(f) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{m1}(f) & \dots & S_{mm}(f) \end{bmatrix} \quad (2.16)$$

Gli elementi sulla diagonale principale rappresentano gli autospettri dei processi $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_m$, mentre fuori dalla diagonale sono presenti i cross-spettri.

2.2 Causalità

L'analisi della connettività tra sorgenti all'interno di uno stesso sistema (o rete) riguarda la misura del loro grado di relazione in termini di legame, influenza o *causalità*. La causalità tra diverse serie temporali interconnesse tra loro, può essere classificata in causalità diretta o causalità indiretta, considerando la direzionalità e la tipologia della interdipendenza [17].

Dato un set di processi \mathbf{y}_l con $l = [1, \dots, m]$, la causalità da \mathbf{y}_j a \mathbf{y}_i è detta:

causalità diretta quando l'interdipendenza tra i due segnali non coinvolge altri segnali.

A sua volta può essere:

- Connessione diretta $\mathbf{y}_j \rightarrow \mathbf{y}_i$, se la predizione di $y_i(n)$ basata sui i valori passati di tutti gli \mathbf{y}_l compreso anche \mathbf{y}_j , è migliorata rispetto alla predizione di \mathbf{y}_i ottenuta considerando i valori passati di tutti gli \mathbf{y}_k escluso \mathbf{y}_j .
- Connessione reciproca $\mathbf{y}_j \leftrightarrow \mathbf{y}_i$, se esiste $\mathbf{y}_j \rightarrow \mathbf{y}_i$ e $\mathbf{y}_i \rightarrow \mathbf{y}_j$.

causalità indiretta quando l'interdipendenza tra i due segnali è dovuta a percorsi secondari, cioè coinvolgendo altri segnali. Può essere:

- Connessione diretta $\mathbf{y}_j \Rightarrow \mathbf{y}_i$, se esiste una cascata di connessioni causali dirette $\mathbf{y}_j \rightarrow \mathbf{y}_z \cdots \rightarrow \mathbf{y}_i$ per almeno un valore $z \in [1, \dots, m]$.
- Connessione reciproca $\mathbf{y}_j \Leftrightarrow \mathbf{y}_i$, se esiste $\mathbf{y}_j \Rightarrow \mathbf{y}_i$ e $\mathbf{y}_i \Rightarrow \mathbf{y}_j$.

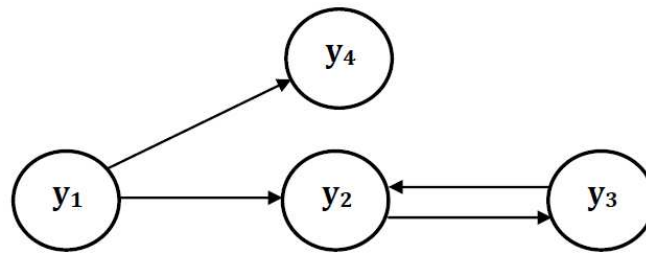


Figura 2.4: Esempio di una rete di interconnessioni tra più processi.

In Figura 2.4, è schematizzato un'esempio di rete con $m = 4$ processi che interagiscono tra di loro. In base alle tipologie di causalità definite precedentemente, questa rete contiene: $\mathbf{y}_1 \rightarrow \mathbf{y}_2$, $\mathbf{y}_2 \leftrightarrow \mathbf{y}_3$ poiché $\mathbf{y}_2 \rightarrow \mathbf{y}_3$ e $\mathbf{y}_3 \rightarrow \mathbf{y}_2$, $\mathbf{y}_1 \rightarrow \mathbf{y}_4$ e infine la cascata di casualità dirette $\mathbf{y}_1 \rightarrow \mathbf{y}_2 \rightarrow \mathbf{y}_3$, determina un effetto di causalità indiretta di \mathbf{y}_1 su \mathbf{y}_3 , cioè $\mathbf{y}_1 \Rightarrow \mathbf{y}_3$.

Di seguito verranno descritti i principali stimatori di connettività presenti in letteratura mettendo in evidenza le caratteristiche che li contraddistinguono, fornendo una visione generale e al contempo dettagliata delle loro prestazioni.

2.2.1 Causalità di Granger

Nel 1969, Granger formalizzò il concetto di "causalità" introdotto da Wiener (1956), dandone una formulazione matematica e fornendo un potente strumento di analisi delle relazioni tra serie temporali stazionarie [19]. Wiener aveva così definito la causalità in senso statistico per due segnali misurati simultaneamente:

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

Partendo da questa idea di causalità e dal fatto che le cause precedono sempre gli effetti, Granger formulò il concetto di causalità in termini matematici per un modello autoregressivo di serie temporali.

Modelli bivariati

Il concetto di causalità formalizzato da Granger considera il caso di un modello autoregressivo bivariato. Date due serie temporali stazionarie \mathbf{x} e \mathbf{y} se includendo i valori passati di \mathbf{x} e di \mathbf{y} in un modello autoregressivo bivariato, la predizione di \mathbf{x} migliora rispetto alla predizione ottenuta con un modello autoregressivo univariato di \mathbf{x} solamente, allora \mathbf{y} causa \mathbf{x} .

Pertanto significa che, la varianza dell'errore di predizione è minore rispetto alla varianza dell'errore di predizione ottenuto stimando \mathbf{x} utilizzando solo i suoi valori precedenti.

Modelli multivariati

Nell'analisi della connettività, il cui scopo è individuare le relazioni tra i vari segnali registrati, si tratta in genere un numero di segnali superiore a due. Diversi studi hanno provato ad applicare la causalità di Granger bivariata a un modello multivariato, considerando due serie temporali per volta. I risultati hanno dimostrato che questo metodo produce molti falsi positivi dovuti all'incapacità di considerare l'effetto causale condizionato dalla presenza di altri segnali contemporaneamente [20].

Il concetto di causalità formalizzato da Granger nel caso di solo due serie temporali, è stato successivamente esteso da Geweke al caso multivariato introducendo, il concetto di causalità condizionata [21, 22]. Date m serie temporali stazionarie \mathbf{y}_k , con $k = [1, \dots, m]$, si può affermare che \mathbf{y}_j causa \mathbf{y}_i (con $i \neq j$) se l'errore di predizione di \mathbf{y}_i stimato con un modello autoregressivo multivariato includendo tutti gli ingressi \mathbf{y}_k , risulta ridotto rispetto all'errore di predizione di \mathbf{y}_i stimato con un modello autoregressivo multivariato includendo tutti gli ingressi \mathbf{y}_k tranne \mathbf{y}_j .

Indicando con $\mathbf{y} = \{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_m\}$ e con $\hat{\mathbf{y}} = \{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_m\}$ escluso \mathbf{y}_j , la causalità di Granger del segnale j rispetto a i (con $i \neq j$) condizionata a tutti gli altri m segnali, può essere misurata come:

$$GC_{y_j \rightarrow y_i | y} = \ln \frac{\text{var}(y_i | \hat{y})}{\text{var}(y_i | y)} \quad (2.17)$$

La (2.17) fornisce una misura dell'influenza che il segnale \mathbf{y}_j ha su \mathbf{y}_i dando informazioni sulla presenza di connettività. L'indice di Granger è sempre definito non negativo ed è pari a zero quando nessun legame causale esiste tra i segnali sotto analisi. Viceversa, un valore significativamente diverso da zero indica la presenza di una connessione, influenza, causalità tra \mathbf{y} e \mathbf{x} . L'importanza e la robustezza di questa misura è legata anche alla capacità di distinguere la direzione della causalità: quindi se $\mathbf{y} \rightarrow \mathbf{x}$ o $\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{y}$.

Per dare una visione pratica della stima $GC_{y_j \rightarrow y_i | y}$, inseguito si riporta un esempio della causalità di Granger nel caso multivariato.

Senza perdere in generalità, si considerino tre serie temporali \mathbf{y}_1 , \mathbf{y}_2 e \mathbf{y}_3 . Il modello MVAR che descrive i tre segnali è dato da:

$$\begin{aligned}
y_1(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{1,1}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{1,2}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{1,3}(k)y_3(n-k) + c_1(n) \\
y_2(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{2,1}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{2,2}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{2,3}(k)y_3(n-k) + c_2(n) \\
y_3(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{3,1}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{3,2}(k)y_2(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{3,3}(k)y_3(n-k) + c_3(n)
\end{aligned} \tag{2.18}$$

con

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{bmatrix} \text{var}(\mathbf{y}_1) & \text{cov}(\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2) & \text{cov}(\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_3) \\ \text{cov}(\mathbf{y}_2, \mathbf{y}_1) & \text{var}(\mathbf{y}_2) & \text{cov}(\mathbf{y}_2, \mathbf{y}_3) \\ \text{cov}(\mathbf{y}_3, \mathbf{y}_1) & \text{cov}(\mathbf{y}_3, \mathbf{y}_2) & \text{var}(\mathbf{y}_3) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{11}^2 & \sigma_{12}^2 & \sigma_{13}^2 \\ \sigma_{21}^2 & \sigma_{22}^2 & \sigma_{23}^2 \\ \sigma_{31}^2 & \sigma_{32}^2 & \sigma_{33}^2 \end{bmatrix} \tag{2.19}$$

matrice di covarianza dell'errore di predizione. Si supponga di voler studiare l'influenza che il segnale \mathbf{y}_2 ha sul segnale \mathbf{y}_1 ; allora si consideri, il modello autoregressivo bivariato per i segnali \mathbf{y}_1 e \mathbf{y}_3 .

$$\begin{aligned}
y_1(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{1,1}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{1,3}(k)y_3(n-k) + c_1(n) \\
y_3(n) &= - \sum_{k=1}^p a_{3,1}(k)y_1(n-k) - \sum_{k=1}^p a_{3,3}(k)y_3(n-k) + c_3(n)
\end{aligned} \tag{2.20}$$

con

$$\mathbf{\Sigma} = \begin{bmatrix} \text{var}(\mathbf{y}_1) & \text{cov}(\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_3) \\ \text{cov}(\mathbf{y}_3, \mathbf{y}_1) & \text{var}(\mathbf{y}_3) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \rho_{11}^2 & \rho_{13}^2 \\ \rho_{31}^2 & \rho_{33}^2 \end{bmatrix} \tag{2.21}$$

matrice di covarianza dell'errore di predizione del modello ristretto ai segnali \mathbf{y}_1 e \mathbf{y}_3 .

Considerando i termini delle matrici (2.19) e (2.21), la causalità di Granger $\mathbf{y}_2 \rightarrow \mathbf{y}_1$ definita nella (2.17) è calcolata come:

$$GC_{2 \rightarrow 1|3} = \ln \frac{\text{var}(y_1|y_1, y_3)}{\text{var}(y_1|y_1, y_2, y_3)} = \ln \frac{\rho_{11}^2}{\sigma_{11}^2} \tag{2.22}$$

Come si può osservare nella (2.22), se il segnale \mathbf{y}_2 causa significativamente \mathbf{y}_1 si deve verificare che l'errore di predizione di \mathbf{y}_1 calcolato tenendo conto dell'informazione passata di tutti i segnali del sistema, compreso \mathbf{y}_2 , risulta ridotto (quindi la stima risulta migliore) rispetto all'errore di predizione di \mathbf{y}_1 ottenuto eliminando dal modello il segnale \mathbf{y}_2 . In altre parole, se $\rho_{11}^2 \ll \sigma_{11}^2$ allora $GC_{2 \rightarrow 1|3} \neq 0$ e si può affermare quindi, che la presenza di \mathbf{y}_2 permette di ottenere una stima migliore del segnale \mathbf{y}_1 e che \mathbf{y}_2 causa \mathbf{y}_1 .

2.2.2 Coefficienti del modello MVAR

Uno dei vantaggi dell'utilizzo di modelli MVAR per l'analisi della connettività è la possibilità di interpretare le relazioni (dirette o indirette) tra gli $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_m$ segnali sfruttando le stime dei coefficienti della matrice \mathbf{A} (2.1). Il coefficiente $a_{ij}(k)$ quantifica l'influenza lineare che \mathbf{y}_j esercita su \mathbf{y}_i al ritardo k con $k = 1, \dots, p$.

L'esistenza o meno di una interazione causale tra più segnali descritti da un modello MVAR può essere definita analizzando gli elementi fuori dalla diagonale della matrice $\mathbf{A}(k)$ significativamente diversi da zero [17]:

- $\mathbf{y}_j \longrightarrow \mathbf{y}_i$ se $a_{ij}(k) \neq 0$ per almeno un $k = 1, \dots, p$.
- $\mathbf{y}_j \longleftarrow \mathbf{y}_i$ se $a_{ij}(k_1) \neq 0$ e $a_{ji}(k_2) \neq 0$ per almeno un $k_1, k_2 \in [1, \dots, p]$.
- $\mathbf{y}_j \implies \mathbf{y}_i$ se $a_{z_s z_{s-1}}(k) \neq 0$ per almeno un insieme di $L \geq 2$ valori per z_s (con $z_0 = j$, $z_{L-1} = i$) e con $k \in [1, \dots, p]$.
- $\mathbf{y}_j \iff \mathbf{y}_i$ se $a_{z_s z_{s-1}}(k) \neq 0$ per almeno un insieme di $L \geq 2$ valori per z_s (o con $z_0 = j$, $z_{L-1} = i$ oppure con $z_0 = i$, $z_{L-1} = j$) e con $k \in [1, \dots, p]$.

2.3 Indici di connettività in frequenza

Oltre all'analisi della connettività mediante lo studio della causalità di Granger e ai coefficienti del modello, si possono ottenere importanti informazioni sull'interdipendenza tra segnali sfruttando la densità spettrale dei segnali stessi. Di seguito verranno descritti alcuni tra i più comuni indici di connettività in frequenza, evidenziando per ognuno di essi il range di applicabilità, i limiti e punti di forza.

Si considerino m segnali $\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_m$ ciascuno con N campioni e descritti con un modello MVAR di ordine p (2.1).

2.3.1 Coerenza ordinaria

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

$$|Coh_{ij}(f)|^2 = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)} \quad (2.23)$$

dove $S_{ij}(f)$ è l'elemento i, j della matrice spettrale $\mathbf{S}(f)$ alla frequenza f (2.16). $|Coh_{ij}(f)|^2$ rappresenta la coerenza dal segnale j a i alla frequenza f e descrive il contributo spettrale in comune tra i segnali i e j alla frequenza f . È una misura della correlazione lineare tra \mathbf{y}_i e \mathbf{y}_j in funzione della frequenza e assume valori nel range $[0, 1]$. Valori di coerenza pari a 0 indicano che i segnali i e j sono indipendenti, quindi non hanno componenti spettrali in comune e non sono presenti, dunque, relazioni casuali tra loro. Valori di coerenza pari a 1 invece, indicano massima correlazione tra i due segnali alla frequenza f . Tuttavia, valori elevati di coerenza non sono indice di una causalità diretta tra \mathbf{y}_i e \mathbf{y}_j poiché la coerenza ordinaria può essere affetta dalla presenza di sorgenti comuni o connessioni indirette. Il maggiore limite di questa misura nello studio della connettività, deriva dalle proprietà di simmetria della matrice $\mathbf{S}(f)$. Essendo, $|Coh_{ij}(f)|^2 = |Coh_{ji}(f)|^2$ non è possibile avere informazioni sulla direzione della connessione e quindi riuscire a definire la relazione driver-response. [17, 23, 24]

2.3.2 Coerenza parziale

Dati due segnali i e j , la coerenza parziale da \mathbf{y}_j a \mathbf{y}_i è definita come:

$$|pCoh_{ij}(f)|^2 = \frac{|g_{ij}(f)|^2}{g_{ii}(f)g_{jj}(f)} \quad (2.24)$$

dove $g_{ij}(f)$ è l'elemento i, j della matrice $\mathbf{g}(f) = \mathbf{S}^{-1}(f)$. Applicando la definizione di inversa di una matrice, la (2.24) può essere riscritta anche come:

$$|pCoh_{ij}(f)|^2 = \frac{|\det[M_{ij}(f)]|^2}{\det[M_{ii}(f)]\det[M_{jj}(f)]} \quad (2.25)$$

dove 'det' indica il determinante e $M_{ij}(f)$, il minore della matrice $\mathbf{S}(f)$ ottenuto eliminando la riga i -esima e la colonna j -esima.

La coerenza parziale di \mathbf{y}_j su \mathbf{y}_i descrive la quantità di componenti in fase tra i segnali i e j alla frequenza f quando l'influenza di tutti gli altri segnali agenti, è statisticamente rimossa. A differenza della coerenza ordinaria, la $|pCoh_{ij}(f)|^2$ non esprime la coerenza lineare tra \mathbf{y}_i e \mathbf{y}_j ma la coerenza condizionata rispetto a tutti gli altri segnali. Anche per questo stimatore il range di valori che può assumere è da 0 a 1 ma, valori di coerenza parziale diversi da 0 indicano un'influenza diretta da \mathbf{y}_j su \mathbf{y}_i .

Il vantaggio della coerenza parziale rispetto alla coerenza ordinaria sta nella possibilità di rimuovere gli effetti di altri segnali sulla coppia dei segnali in esame, individuando così solo le causalità dirette ($\mathbf{y}_j \rightarrow \mathbf{y}_i, \mathbf{y}_j \leftarrow \mathbf{y}_i$). Tuttavia, essendo una misura basata sempre sulla matrice spettrale \mathbf{S} , gli elementi della matrice $\mathbf{pCoh}(f)$ risultano simmetrici ($|pCoh_{ij}(f)|^2 = |pCoh_{ji}(f)|^2$) e, quindi, non forniscono informazioni sulla direzionalità della connettività tra i due segnali. ([17, 23])

Directed Transfer Function

Dati due segnali i e j , l'elemento (i, j) della matrice spettrale $\mathbf{S}(f)$ (2.15), può essere rappresentato in forma compatta come:

$$S_{ij}(f) = \mathbf{h}_i(f)\mathbf{\Sigma}\mathbf{h}_j^H(f) \quad (2.26)$$

dove $\mathbf{h}_i(f)$ è l' i -esima riga della matrice di trasferimento $\mathbf{H}(f) = [\mathbf{h}_1(f), \dots, \mathbf{h}_m(f)]^T$ (2.12), mentre $(*)^H$ indica la trasposta hermitiana della matrice. Sotto l'ipotesi che i rumori bianchi $\mathbf{u}(n) = [u_1(n), u_2(n), \dots, u_m(n)]^T$ del modello MVAR siano scorrelati, la matrice di covarianza $\mathbf{\Sigma}$ si riduce a una matrice diagonale $\mathbf{\Sigma} = \text{diag}(\sigma_i^2)$ con σ_i^2 varianza di \mathbf{u}_i [17]. In questo caso, la (2.26) può essere fattorizzata in:

$$S_{ij}(f) = \sum_{k=1}^m \sigma_k^2 H_{ik}(f)H_{jk}^*(f) \quad (2.27)$$

dove $(*)^*$ indica il complesso coniugato.

La fattorizzazione (2.27) permette di decomporre nel dominio della frequenza, le misure di connessione diretta o reciproca fornendo informazioni sulla direzionalità della connessione stessa. Sostituendo (2.27) e (2.26) nella (2.23), la coerenza ordinaria da \mathbf{y}_j a \mathbf{y}_i può essere fattorizzata come:

$$|Coh_{ij}(f)|^2 = \frac{|\mathbf{h}_i(f)\Sigma\mathbf{h}_j^H(f)|^2}{(\mathbf{h}_i(f)\Sigma\mathbf{h}_i^H(f))(\mathbf{h}_j(f)\Sigma\mathbf{h}_j^H(f))} = \sum_{k=1}^m \frac{|\sigma_k H_{ik}(f)|^2}{S_{ii}(f)} \frac{|\sigma_k H_{jk}^*(f)|^2}{S_{jj}(f)} \quad (2.28)$$

che sotto l'ipotesi $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_m^2 = \sigma^2$ diventa:

$$\begin{aligned} |Coh_{ij}(f)|^2 &= \sum_{r=1}^m \frac{|H_{ir}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m H_{ik}(f)H_{ik}^*(f)} \frac{|H_{jr}^*(f)|^2}{\sum_{k=1}^m H_{jk}(f)H_{jk}^*(f)} \\ &= \sum_{r=1}^m \frac{|H_{ir}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |H_{ik}(f)|^2} \frac{|H_{jr}^*(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |H_{jk}(f)|^2} \end{aligned} \quad (2.29)$$

Il primo fattore presente nell'equazione finale della (2.29) rappresenta la definizione della Directed Transfer Function introdotta da Kaminski e Blinowska in [25]:

$$|DTF_{ij}(f)|^2 = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |H_{jk}(f)|^2} \quad (2.30)$$

La $DTF_{ij}(f)$ è una misura della influenza causale del segnale j sul segnale i calcolata come rapporto tra il flusso da \mathbf{y}_j a \mathbf{y}_i , normalizzato rispetto a tutti i flussi che entrano in \mathbf{y}_i [24]. In altre parole, l'influenza di \mathbf{y}_j su \mathbf{y}_i viene normalizzata rispetto all'influenza che tutti gli altri segnali hanno sul segnale i . A differenza della coerenza, poiché la causalità tra una coppia di segnali nella (2.30) è descritta in termini di funzione di trasferimento ed essendo $H_{ij}(f) \neq H_{ji}(f)$, la $DTF_{ij}(f)$ fornisce informazioni sulla direzionalità della relazione con $DTF_{ij}(f) \neq DTF_{ji}(f)$. Questo stimatore derivando direttamente dalla matrice spettrale, può essere interpretato in termini di densità spettrale: la $DTF_{ji}(f)$ descrive la frazione di potenza nello spettro totale del segnale i originata dal segnale j alla frequenza f .

Il termine al denominatore nella (2.30) ha la proprietà di rendere la somma di tutti i valori di DTF diretti verso uno stesso segnale, pari a 1:

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

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

2.3.3 Fully Frequency Directed Transfer Function

Nel 2003, Korzeniewska et al. [26] introdussero una nuova misura dell'interdipendenza tra due segnali in una rete, la fully frequency DTF:

$$|\text{ffDTF}_{ij}(f)|^2 = \frac{|H_{ij}(f)|^2}{H_j^{\text{tot}}} \quad (2.32)$$

dove H_j^{tot} è il fattore di normalizzazione definito come:

$$H_j^{\text{tot}} = \sum_f \sum_{k=1}^m |H_{jk}(f)|^2 \quad (2.33)$$

La $|\text{ffDTF}_{ij}(f)|^2$ modifica la normalizzazione della $\text{DTF}_{ij}(f)$ (2.30) in modo che sia indipendente dalla frequenza, preservando però la robustezza della stima di partenza. Infatti, come si può osservare nella (2.33) il fattore di normalizzazione è indipendente dalla frequenza. Eliminando la dipendenza del denominatore dalla frequenza, questo stimatore permette una maggiore interpretazione dell'influenza di \mathbf{y}_j su \mathbf{y}_i alle differenti frequenze [23]. La ffDTF generalmente non è adottata di per sé come indice di connettività ma viene utilizzata per calcolare la dDTF di seguito descritta.

2.3.4 Direct Directed Transfer Function

Al fine di caratterizzare solo le connessioni dirette, Korzeniewska et al. [26], proposero anche di moltiplicare la ffDTF (2.32) con la $p\text{COH}$ (2.24)

$$|\text{dDTF}_{ij}(f)|^2 = |\text{ffDTF}_{ij}(f)|^2 |p\text{Coh}_{ij}(f)|^2 \quad (2.34)$$

L'idea alla base della $|\text{dDTF}_{ij}(f)|^2$ è quella di combinare le prestazioni dei due stimatori per ottenere una stima che possa essere diversa da zero solo quando la connessione tra i due segnali è diretta (proprietà della $|p\text{Coh}_{ij}(f)|^2$). Quindi, la dDTF non risente di influenze indirette e permette di distinguere la direzionalità della connessione (proprietà della $|\text{ffDTF}_{ij}(f)|^2$) [23, 24].

2.3.5 Partial Directed Coherence

Dati due segnali i e j , l'elemento (i, j) della matrice $\mathbf{g}(f) = \mathbf{S}^{-1}$ può essere rappresentato in forma compatta come:

$$g_{ij}(f) = \bar{\mathbf{a}}_i^H(f) \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \bar{\mathbf{a}}_j(f) \quad (2.35)$$

dove $\bar{\mathbf{a}}_i(f)$ è l' i -esima colonna della matrice $\bar{\mathbf{A}}(f) = [\bar{\mathbf{a}}_1(f), \dots, \bar{\mathbf{a}}_m(f)]$ definita nella (2.14), mentre $(*)^H$ indica la trasposta hermitiana della matrice. Sotto l'ipotesi di rumori bianchi $\mathbf{u}(n)$ scorrelati, la matrice di covarianza $\boldsymbol{\Sigma}$ si riduce a una matrice diagonale e la sua inversa $\boldsymbol{\Sigma}^{-1} = \text{diag}(1/\sigma_i^2)$, risulta essere ancora una matrice diagonale, con σ_i^2 varianza di \mathbf{u}_i . In questo caso, la (2.35) può essere fattorizzata in:

$$g_{ij}(f) = \sum_{k=1}^m \frac{1}{\sigma_k^2} \bar{A}_{ki}^*(f) \bar{A}_{kj}(f) \quad (2.36)$$

dove $(*)^*$ indica il complesso coniugato [17].

Sostituendo la (2.35) e la (2.36) nella definizione della coerenza parziale nella (2.24), Baccalá e Sameshima nel 2001 [26] proposero la seguente fattorizzazione:

$$|pCoh_{ij}(f)|^2 = \frac{|\bar{\mathbf{a}}_i^H(f)\Sigma^{-1}\bar{\mathbf{a}}_j(f)|^2}{(\bar{\mathbf{a}}_i^H(f)\Sigma^{-1}\bar{\mathbf{a}}_i(f))(\bar{\mathbf{a}}_j^H(f)\Sigma^{-1}\bar{\mathbf{a}}_j(f))} = \sum_{k=1}^m \frac{|\frac{1}{\sigma_k}\bar{A}_{ki}^*(f)|^2}{P_{ii}(f)} \frac{|\frac{1}{\sigma_k}\bar{A}_{kj}(f)|^2}{P_{jj}(f)} \quad (2.37)$$

che sotto l'ipotesi $\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_m^2 = \sigma^2$ diventa:

$$\begin{aligned} |pCoh_{ij}(f)|^2 &= \sum_{r=1}^m \frac{|\bar{A}_{ri}^*(f)|^2}{\sum_{k=1}^m \bar{A}_{ki}^*(f)\bar{A}_{ki}(f)} \frac{|\bar{A}_{rj}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m \bar{A}_{kj}^*(f)\bar{A}_{kj}(f)} \\ &= \sum_{r=1}^m \frac{|\bar{A}_{ri}^*(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |\bar{A}_{ki}(f)|^2} \frac{|\bar{A}_{rj}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |\bar{A}_{kj}(f)|^2} \end{aligned} \quad (2.38)$$

Dall'ultimo termine della (2.38) si ottiene la Partial Directed Coherence (PDC) definita in [26] come:

$$|PDC_{ij}(f)|^2 = \frac{|\bar{A}_{ij}(f)|^2}{\sum_{k=1}^m |\bar{A}_{kj}(f)|^2} \quad (2.39)$$

La $|PDC_{ij}(f)|^2$ misura il grado di relazione tra due segnali i e j fornendo informazioni sull'influenza che il segnale j ha sul segnale i alla frequenza f . La stima viene espressa come rapporto tra il flusso da \mathbf{y}_j a \mathbf{y}_i , normalizzato rispetto a tutti i flussi che escono da \mathbf{y}_j [24].

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

$$\sum_{k=1}^m |PDC_{kj}(f)|^2 = 1 \quad (2.40)$$

ed essendo una misura normalizzata si ha: $0 \leq |PDC_{ij}(f)|^2 \leq 1$.

Come per la DTF, poiché i termini che compongono la stima della $|PDC_{ij}(f)|^2$ sono gli elementi della matrice $\bar{\mathbf{A}}(f)$, anche la matrice $\mathbf{PDC}(f)$ risulta essere non simmetrica, $|PDC_{ij}(f)|^2 \neq |PDC_{ji}(f)|^2$, fornendo così informazioni sulla direzione della relazione tra due segnali.

Quando $i = j$, la $|PDC_{ij}(f)|^2$ descrive la frazione dell'evoluzione temporale di y_i dovuta solo ai suoi valori passati e non descrivibile dagli altri segnali; in altre parole quantifica il contributo che i valori passati di y_i hanno sullo stato presente del segnale

stesso. Per questo motivo la PDC può essere considerata l'estensione della causalità di Granger in frequenza.

Il vantaggio principale della PDC rispetto a tutti gli stimatori descritti finora sta nella sua capacità di rilevare solo le influenze dirette. La $|PDC_{ij}(f)|^2$ è diversa da zero solo quando y_j influenza in modo diretto y_i . Questa importante caratteristica è dovuta alla relazione $\mathbf{H}(f) = \bar{\mathbf{A}}^{-1}(f)$ (2.12). A causa dell'inversione della matrice $\bar{\mathbf{A}}(f)$, lo stimatore DTF rappresenta una combinazione lineare sia delle influenze dirette sia indirette, mentre la PDC, utilizzando direttamente la matrice $\bar{\mathbf{A}}(f)$, elimina il contributo delle influenze indirette sul segnale i e riflette solo quelle dirette da y_j a y_i [27].

Per comprendere meglio quanto appena descritto, si consideri il caso di tre segnali interconnessi tra loro e di cui si vuole analizzare l'influenza che il segnale 1 ha sul segnale 2. La DTF non normalizzata:

$$\begin{aligned} |DTF_{21}(f)|^2 &= |H_{21}(f)|^2 = |[\bar{\mathbf{A}}^{-1}(f)]_{21}|^2 \\ &= \frac{|\bar{A}_{21}(f)\bar{A}_{33}(f) - \bar{A}_{31}(f)\bar{A}_{23}(f)|^2}{|\det(\bar{\mathbf{A}}(f))|^2} \end{aligned} \quad (2.41)$$

mentre la PDC non normalizzata:

$$|PDC_{21}(f)|^2 = |\bar{A}_{21}(f)|^2 \quad (2.42)$$

Come si può osservare, se l'influenza diretta dal segnale 1 al segnale 2, $\bar{A}_{21}(f)$ è zero, la causalità calcolata con la (2.41) potrebbe essere diversa da zero a causa dell'influenza che il segnale 1 ha sul 3 ($\bar{A}_{31}(f)$) e che il segnale 3 ha sul 2 ($\bar{A}_{23}(f)$). Infatti, l'esistenza di causalità ($1 \rightarrow 3, 3 \rightarrow 2$) all'interno di percorsi secondari che collegano il segnale 1 col segnale 2 potrebbe contribuire alla formazione di una connessione indiretta tra i due segnali stessi ($1 \Rightarrow 2$) nel caso in cui queste casualità dirette 'secondarie' siano diverse da zero ($\bar{A}_{31}(f) \neq 0$ e $\bar{A}_{23}(f) \neq 0$). In tal caso, risulterebbe $|DTF_{21}(f)|^2 \neq 0$ pur non essendoci alcuna relazione diretta tra i segnali 1 e 2. Inoltre, osservando la (2.41) si può notare che la DTF potrebbe risultare zero anche in presenza di influenze causali tra i due segnali. Infatti, nel caso in cui i fattori $\bar{A}_{21}(f)\bar{A}_{33}(f)$ e $\bar{A}_{31}(f)\bar{A}_{23}(f)$ siano entrambi diversi da zero, la loro combinazione lineare tuttavia potrebbe risultare zero. Questo dimostra che valori di DTF pari a zero non assicurano una totale assenza di influenze causali tra due segnali [27, 28].

Il fatto di utilizzare direttamente gli elementi della matrice $\bar{\mathbf{A}}(f)$ costituisce allo stesso tempo sia il punto di forza (cioè riflettere solo le causalità dirette) sia il limite della partial directed coherence. La matrice $\bar{\mathbf{A}}(f)$ essendo legata all'inversa della matrice spettrale $\mathbf{S}(f)$ dalla relazione $\mathbf{g}(f) = \mathbf{S}^{-1}(f)$ (2.35), non permette un'interpretazione della PDC in termini di spettro perché descrive il flusso di informazioni attraverso gli elementi dell'inversa della matrice spettrale, la quale non trova facili interpretazioni in termini di densità spettrale di potenza [17].

Conclusioni

Riassumendo, le misure di coerenza offrono una scarsa quantità di informazioni utili per lo studio della connettività, non essendo in grado di distinguere la direzione della causalità tra due segnali. Lo stimatore ffDTF , raramente utilizzato di per sé come misura di connettività, viene inglobato invece nella stima con la dDTF . Quest'ultimo approccio, infatti, permette sia di avere informazioni sulla causalità diretta e sia di distinguerne la direzione. Tuttavia, gli indici di connettività in frequenza più robusti e più validati, rimangono DTF e PDC ; per i quali numerosi studi hanno ormai consolidato e dimostrato le caratteristiche. In conclusione quindi, la DTF permette una interpretazione fisica significativa della misura di causalità in termini di quantità di potenza trasferita da un segnale a un altro, ma è incapace di distinguere tra effetti causali diretti e indiretti. Al contrario, la PDC riflette chiaramente le interdipendenze all'interno di un sistema fornendo una rappresentazione delle causalità dirette, ma non permette una facile interpretazioni in termini di densità spettrale di potenza [17].

Nella tabella (2.1) sono riportate le prestazioni di ciascuno degli indici descritti in questo capitolo, mettendo in evidenza il tipo di causalità che ciascuno di questi riflette.

Nella parte sperimentale in questo lavoro di tesi, dopo aver valutato le caratteristiche di questi stimatori, la stima della connettività corticale nel dominio della frequenza è stata maggiormente approfondita per gli indici DTF e PDC .

Stimatore	Causalità			
	Diretta		Indiretta	
	$y_j \longrightarrow y_i$	$y_j \longleftrightarrow y_i$	$y_j \implies y_i$	$y_j \iff y_i$
$\text{Coh}_{ij}(f)$		•		•
$\text{pCoh}_{ij}(f)$		•		
$\text{DTF}_{ij}(f)$	•		•	
$\text{ffDTF}_{ij}(f)$	•		•	
$\text{dDTF}_{ij}(f)$	•			
$\text{PDC}_{ij}(f)$	•			

Tabella 2.1: Rappresentazione delle caratteristiche degli indici di connettività nel dominio della frequenza tra due processi \mathbf{y}_i e \mathbf{y}_j di un modello MVAR. Ciascun stimatore misura la causalità da \mathbf{y}_j a \mathbf{y}_i .

Capitolo 3

Dati

In letteratura, gli studi sull'analisi della connettività corticale utilizzano approcci lineari per la generazione del segnale corticale. Ad esempio, a partire da un segnale EEG corticale di un soggetto, i dati simulati della rete si ottengono mediante una sua combinazione lineare alla quale è aggiunto un rumore bianco. In altri casi, i dati sono generati per mezzo di un modello MVAR e poi utilizzati come ingressi al modello stesso per l'analisi della connettività.

In questa tesi, per caratterizzare i diversi stimatori di connettività, si è voluto utilizzare dati in *silico* simulati con specifici modelli matematici in modo da riprodurre il più realisticamente possibile la complessità del segnale corticale. In letteratura tali modelli si distinguono in microscopici e macroscopici, a seconda che le variabili di stato rappresentino l'attività dei singoli neuroni, descritte in dettaglio esplicitando anche le proprietà degli assoni, dei dendriti e dei canali ionici, o le dinamiche di intere popolazioni neuronali.

Sebbene i modelli microscopici rappresentino un ottimo strumento di analisi dei meccanismi alla base delle dinamiche neuronali, a livello mesoscopico sono computazionalmente pesanti e inefficienti per lo studio del comportamento di intere regioni corticali [29]. Per la tipologia di analisi condotta in questa tesi, pertanto, ci si è concentrati sui modelli macroscopici, in particolare sui Neural Mass Model (NMM), introdotti per la prima volta nel 1972 da Wilson e Cowan [30] e rielaborati successivamente in diversi studi [29, 31, 32, 33]. Questi modelli, assumendo l'ipotesi che neuroni all'interno di una stessa popolazione condividono input simili e sincronizzano la loro attività, sono in grado di descrivere le dinamiche di un'intera popolazione usando un modesto numero di variabili [29].

In § 3.1 verranno brevemente descritti gli aspetti più importanti e caratterizzanti del Neural Mass Model impiegato per la generazione dei dati utilizzati in questa tesi. Le reti di connettività simulate, analizzate nei prossimi capitoli, saranno descritte in § 3.2.

3.1 Modello di generazione dei dati - Neural Mass Model

I dati utilizzati in questa tesi sono stati simulati utilizzando una rete che si basa sul Neural Mass Model definito da Ursino et al. in [29].

Modello della singola regione

Il modello consiste in quattro popolazioni di neuroni: neuroni piramidali (p), interneuroni eccitatori (e), interneuroni inibitori con cinetica sinaptica veloce (f) e interneuroni inibitori con cinetica sinaptica lenta (s). Ognuna delle quali rappresenta un gruppo di neuroni dello stesso tipo, che condividono lo stesso potenziale di membrana. Il modello matematico che descrive ciascuna di queste popolazioni è raffigurato in Figura 3.1.

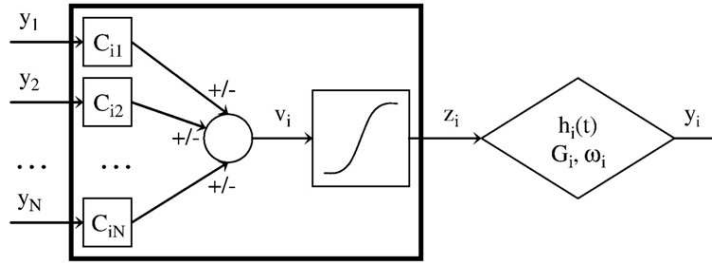


Figura 3.1: Schema del modello generale di una singola popolazione di neuroni [29].

Ciascuna popolazione riceve da tutte le altre popolazioni neuronali, un potenziale di membrana postsinaptico medio v_i :

$$v_i = \sum_j C_{ij} y_j \quad (3.1)$$

dove il pedice j si riferisce alla popolazione neuronale presinaptica, y_j è il cambiamento del potenziale postsinaptico indotto da una sinapsi unitaria, C_{ij} rappresenta la costante di connettività dalla popolazione j alla popolazione i .

Mediante una funzione sigmoide centrata sullo zero, il potenziale v_i è convertito in densità di scarica dei neuroni, z_i , tenendo conto della presenza di un effetto inibitorio (quando il potenziale è sotto una data soglia) e di saturazione (quando il potenziale è elevato).

$$z_i = S(v_i) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_i}} - e_0 \quad \text{con } i = p, e, s, d \quad (3.2)$$

dove e_0 e r sono parametri di settaggio della sigmoide, massima saturazione e pendenza rispettivamente. I loro valori sono impostati uguali per tutte le popolazioni.

Ciascuna popolazione viene descritta cinematicamente con un'equazione differenziale del secondo ordine:

$$\ddot{y}_i = G_i \omega_i z_i - 2\omega_i \dot{y}_i - \omega_i^2 y_i \quad (3.3)$$

G_i e ω_i descrivono il guadagno e la costante di tempo rispettivamente, della cinetica della popolazione. Assegnando diversi valori a G_i e ω_i con $i = p, e, s, f$ è possibile imitare la risposta impulsiva delle varie sinapsi (eccitatorie, $GABA_{A,slow}$ e $GABA_{A,fast}$).

Modello dell'interneurone inibitorio

Il modello di interneuroni inibitori a cinetica sinaptica veloce e isolati, è detto "modello ridotto" ed è descritto in Figura 3.2. Per avere dinamiche reali, il modello ridotto tiene conto di un'azione sinaptica degli interneuroni su loro stessi, introducendo un self-loop con risposta impulsiva $h_f(t)$. Il modello, inoltre, considera anche un'eccitazione di questi interneuroni tramite un input esterno (proveniente da popolazioni nella stessa area o da altre aree corticali). Questa eccitazione viene simulata con un rumore bianco (u_f).

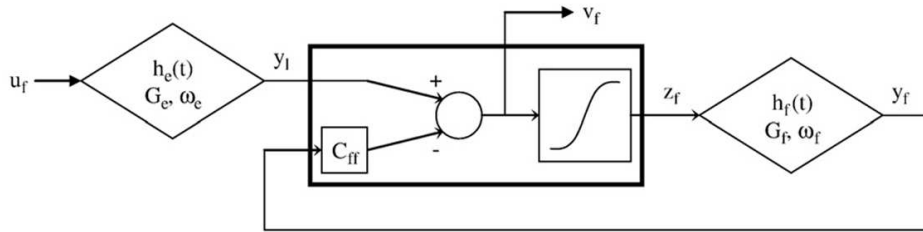


Figura 3.2: Schema del modello di interneuroni inibitori $GABA_{A,fast}$. L'elemento C_{ff} rappresenta la forza di connessione tra gli interneuroni inibitori [29].

Modello della singola area corticale

Una singola area corticale presenta connessioni tra più popolazioni di neuroni. Per ottenere il modello "completo" della singola area corticale, è necessario quindi connettere le quattro popolazioni (neuroni piramidali (p), interneuroni eccitatori (e), $GABA_{A,fast}$ (f) e $GABA_{A,slow}$ (s)) attraverso sinapsi eccitatorie e inibitorie, con le risposte impulsive $h_e(t)$, $h_f(t)$, $h_i(t)$. Il numero medio di contatti sinaptici tra le diverse popolazioni neurali, sono rappresentati da otto parametri, C_{ij} ; dove i indica la popolazione postsinaptica mentre j , quella presinaptica.

Il modello completo della singola regione corticale è schematizzato in Figura 3.3 e le equazioni differenziali che lo descrivono sono riportate in tabella 3.1.

Quindi, gli aspetti più importanti di questo modello, che lo differenziano dai Neural Mass Model precedenti sono due. In primo luogo, la possibilità da parte degli interneuroni inibitori a cinetica veloce di poter ricevere input esterni ($u_f(t)$) dai neuroni piramidali di altre popolazioni. Il secondo aspetto importante è che, gli interneuroni inibitori a cinetica veloce, esibiscono un self-loop negativo; di conseguenza possono non solo inibire i neuroni piramidali, ma anche se stessi.

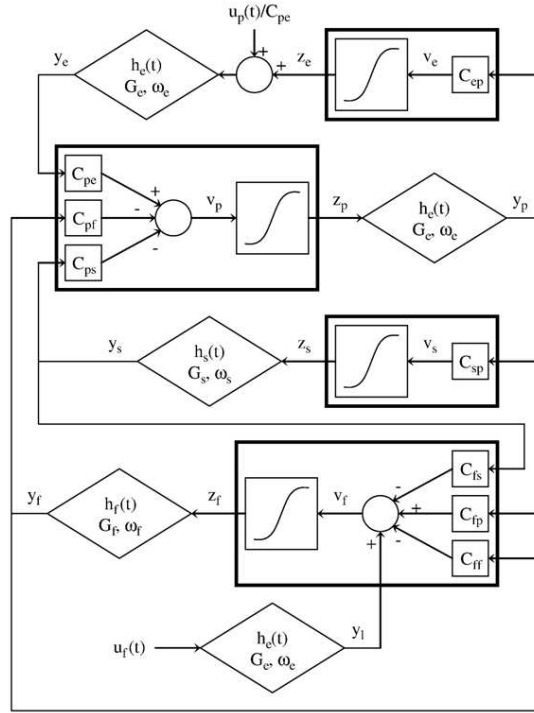


Figura 3.3: Rappresentazione del modello di una singola regione corticale: quattro popolazioni di neuroni (neuroni piramidali (p), interneuroni eccitatori (e), GABA_{A,fast} (f) e GABA_{A,slow} (s)) sono interconnesse tra loro attraverso sinapsi eccitatorie e inibitorie [29].

Interneuroni inibitori a cinetica lenta

$$\frac{dc_p(t)}{dt} = G_e \omega_e z_p(t) - 2\omega_e x_p(t) - \omega_e^2 y_p(t)$$

$$z_p(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_p}} - e_0$$

$$v_p(t) = C_{pe} y_e(t) - C_{ps} y_s(t) - C_{pf} y_f(t)$$

Interneuroni inibitori a cinetica lenta

$$\frac{y_e(t)}{dt} = x_e(t)$$

$$\frac{x_e(t)}{dt} = G_e \omega_e \left(z_e(t) + \frac{u_p(t)}{C_{pe}} \right) - 2\omega_e x_e(t) - \omega_e^2 y_e(t)$$

$$z_e(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_e}} - e_0$$

$$v_e(t) = C_{ep} y_p(t)$$

Interneuroni eccitatori

$$\frac{y_e(t)}{dt} = x_e(t)$$

$$\frac{x_e(t)}{dt} = G_e \omega_e \left(z_e(t) + \frac{u_p(t)}{C_{pe}} \right) - 2\omega_e x_e(t) - \omega_e^2 y_e(t)$$

$$z_e(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_e}} - e_0$$

$$v_e(t) = C_{ep} y_p(t)$$

Interneuroni inibitori a cinetica lenta

$$\frac{y_f(t)}{dt} = x_f(t)$$

$$\frac{x_f(t)}{dt} = G_f \omega_f z_f(t) - 2\omega_f x_f(t) - \omega_f^2 y_f(t)$$

$$\frac{y_i(t)}{dt} = x_i(t)$$

$$\frac{x_i(t)}{dt} = G_l \omega_l z_l(t) - 2\omega_l x_l(t) - \omega_l^2 y_l(t)$$

$$z_f(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_f}} - e_0$$

$$v_f(t) = C_{fp} y_p(t) - C_{fs} y_s(t) - C_{ff} y_f(t) + y_l(t)$$

Tabella 3.1: Equazioni differenziali del modello della singola area corticale.

Modello di connettività tra più aeree corticali

Per simulare la connettività tra una regione presinaptica k e una regione postsinaptica h , Ursino et al. hanno supposto che la media della densità di scarica dei neuroni piramidali di un'area presinaptica (z_p^k) influenzi un'altra regione (postsinaptica) attraverso un fattore peso, W_j^{hk} (dove $j = p$ o f a seconda che la sinapsi target sia di neuroni piramidali o interneuroni inibitori a cinetica sinaptica veloce). L'influenza della regione k sulla regione h viene quindi ottenuta modificando l'input u_p^h e/o u_f^h della regione target:

$$u_j^h(t) = n_j^h(t) + W_j^{hk} z_p^k(t - T) \quad \text{con } j = p, f \quad (3.4)$$

dove $n_j^h(t)$ rappresenta il rumore bianco Gaussiano che tiene conto di tutti gli altri input esterni non inclusi nel modello.

3.2 Analisi delle reti di simulazione

Le reti in esame sono state simulate utilizzando il modello di Ursino descritto in § 3.1 di questo capitolo. Ciascuna rete è costituita da tre elementi, ognuno rappresentante una singola regione corticale di interesse (Figura 3.3), ROI_A , ROI_B e ROI_C ; e interconnessi tra loro secondo uno schema specifico. In Figura 3.4 sono riportate le quattro reti analizzate in questa tesi; la rete in Figura 3.4(a) rappresenta la rete di partenza su cui sono stati analizzati in dettaglio tutti i metodi di connettività utilizzati in questo lavoro.

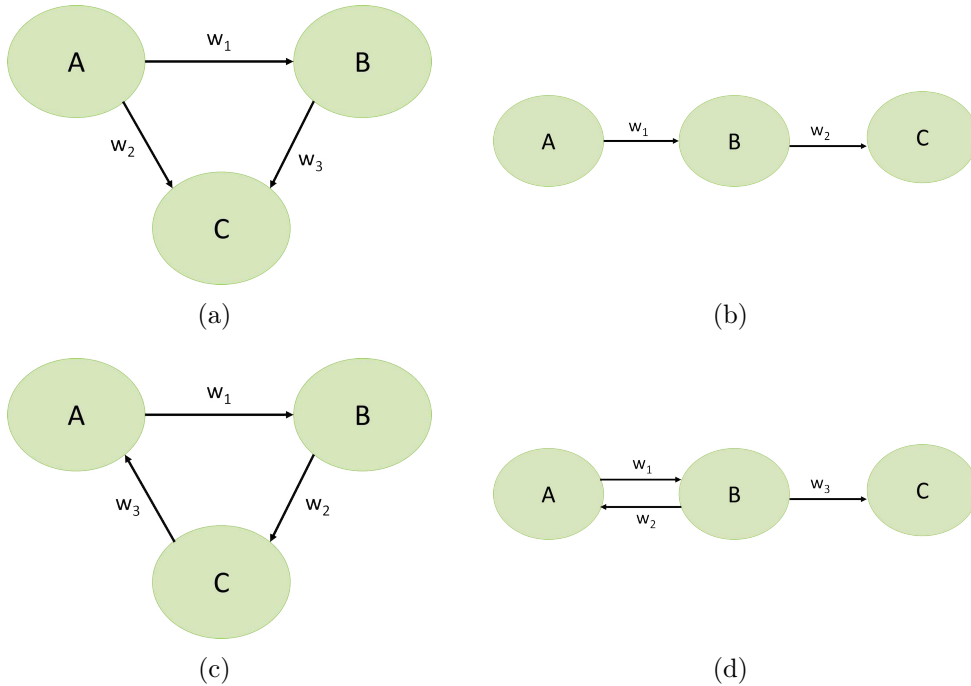


Figura 3.4: Reti di simulazione utilizzate per l'analisi della connettività. Gli elementi A, B e C rappresentano ognuno una singola ROI corticale, mentre w_1 , w_2 e w_3 indicano il peso di ciascuna connessione.

Il segnale di ciascuna ROI rappresenta una versione simulata molto realistica del segnale EEG in una regione corticale di interesse. Ciascun segnale è stato campionato con una frequenza pari a 1000 Hz per 30 secondi e successivamente sottocampionato a 200 Hz per migliorare la computazionalità dell'analisi. Inoltre, i tre segnali che compongono la rete sono stati generati in modo da avere ciascuno un picco a una frequenza caratteristica: il segnale A a 5 Hz , il segnale B a 16 Hz e infine, il segnale C presenta un picco alla frequenza 32 Hz .

Le varie regioni della rete simulata sono state connesse tra loro utilizzando l'equazione (3.4). Il segnale di ingresso (n^h di tale equazione) che alimenta ogni singola regione è un rumore bianco a media nulla e varianza $\sigma^2 = 5$. Il peso di ciascuna connessione è stato imposto assegnando un valore da 20 a 100 al parametro W della stessa equazione: W_1 rappresenta il peso tra la regione A e la regione B , W_2 il peso tra le regioni A e C , infine W_3 il peso tra B e C .

Un determinato set di W_1 , W_2 e W_3 rappresenta una specifica rete.

Assegnato un particolare set di pesi e impostata quindi una specifica rete, sono state ottenute 100 realizzazioni per ognuno dei tre segnali applicando in ingresso ad ogni regione, una diversa realizzazione di rumore bianco a media nulla e varianza $\sigma^2 = 5$. Come verrà discusso nei prossimi capitoli, lo studio della connettività effettuato è stato condotto in un primo momento su singole realizzazioni di diverse reti; in un secondo momento poi, utilizzando le 100 realizzazioni generate dalle stesse reti è stato possibile esaminare in modo più robusto il comportamento dei metodi adottati nella prima parte dello studio.

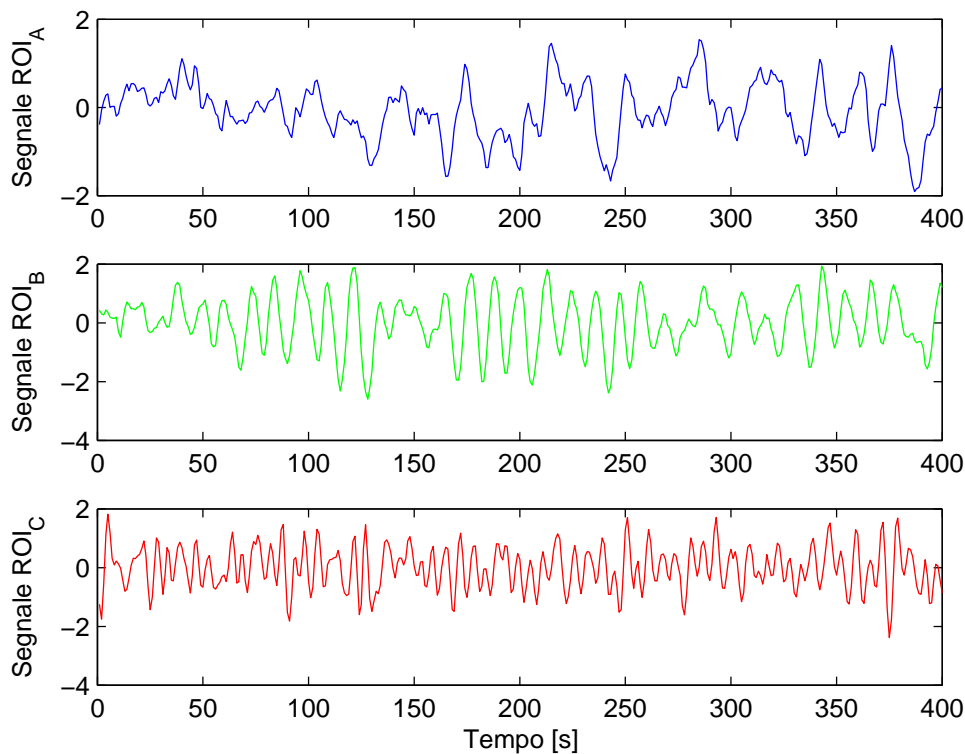


Figura 3.5: Esempio di segnali EEG simulati da ciascuna ROI della rete in Figura 3.4(a) con pesi $W_1 = W_2 = W_3 = 20$.

Capitolo 4

Aspetti implementativi

Questo capitolo ha lo scopo di presentare e discutere i vari aspetti e scelte implementative alla base delle analisi effettuate e dei risultati che saranno discussi nei prossimi capitoli. Il capitolo si sviluppa in due principali sezioni. In § 4.1 si discutono gli approcci utilizzati per l'identificazione e la validazione del modello MVAR, allo scopo di ottenere stime accurate e affidabili. In § 4.2 si analizzano in dettaglio i metodi impiegati per la valutazione in termini di significatività dei vari stimatori di connettività utilizzati in questa tesi.

4.1 Identificazione e Validazione del modello

L'identificazione di un modello autoregressivo multivariato, supposto noto l'ordine del modello, consiste nella stima dei coefficienti e della matrice di covarianza dei residui. In questa tesi, l'identificazione del modello MVAR, implementato per l'analisi della connettività, è stata effettuata utilizzando il tool 'ARFIT' di MATLAB fornito da Schneider e Neumaier [34, 35]. Esso consiste in una serie di moduli che, dati in ingresso i processi e l'ordine ottimo del modello, forniscono i valori dei parametri del modello basandosi su un algoritmo di stima ai minimi quadrati.

Uno degli aspetti più critici nell'identificazione dei modelli MVAR è la scelta dell'ordine del modello. Esso rappresenta il numero di istanti di ciascun processo coinvolto nel modello, precedenti all'istante attuale che si sta descrivendo. Poiché la scelta dell'ordine influisce pesantemente su tutta l'analisi successiva, è stato svolto un attento studio al fine di ottenere delle stime accurate e affidabili.

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

4.1.1 Scelta dell'ordine ottimo

In letteratura, la scelta dell'ordine ottimo del modello è fatta utilizzando i criteri di parsimonia e successivamente svolgendo un'analisi di bianchezza dell'errore di predizione per la sua validazione.

STIMATORE	FORMULA
Schwarz Bayes Criterion	$SBC(p) = \ln \Sigma(p) + \frac{\ln(N)}{N} pm^2$
Akaike Information Criterion	$AIC(p) = \ln \Sigma(p) + \frac{2}{N} pm^2$
Final Prediction Error	$FPE(p) = \Sigma(p) + \left(\frac{N + pm + 1}{N - pm - 1} \right)^m$

Tabella 4.1: Criteri di parsimonia per la scelta dell'ordine ottimo di un modello MVAR di m di processi, ciascuno costituito da N campioni. Il termine $|\Sigma(p)|$ rappresenta il determinante della matrice di covarianza dei residui.

In tabella 4.1 vengono definiti alcuni dei più comuni criteri di parsimonia che sono stati presi in considerazione in questa tesi e studiati per scegliere quello che meglio risponde alle caratteristiche del dataset. Ciascuno di questi criteri è la somma di due contributi: il primo dipende dalla matrice di covarianza dei residui; il secondo tiene conto della complessità e quindi del numero di parametri da stimare. L'ordine ottimo scelto con il criterio X , infine, è quello che si ottiene mediante un processo di minimizzazione:

$$\hat{p} = \arg \min_p X(p) \quad (4.1)$$

La differenza sostanziale tra i diversi criteri è rappresentata dal secondo termine presente nella loro definizione, quindi, dal modo con cui ognuno penalizza un incremento nell'ordine del modello, facendone così variare le prestazioni a seconda del dataset considerato. Nel caso di processi con un basso numero N di campioni, l'FPE e l'AIC sono equivalenti, anche se per N molto piccolo l'FPE fornisce migliori prestazioni. Generalmente, l'AIC e l'SBC sono i più ampiamente utilizzati ma la proprietà di consistenza di quest'ultimo, ovvero $\lim_{N \rightarrow \infty} Prob \{ \hat{p} = p_{true} \} = 1$ dove \hat{p} e p_{true} indicano rispettivamente, l'ordine selezionato e l'ordine vero, ne fa il criterio più affidabile.

Sulla base delle considerazioni fatte finora, il criterio di parsimonia utilizzato è stato l'SBC e l'ordine p che lo minimizza è stato scelto come ordine ottimo per la successiva validazione del modello.

In questo lavoro sono stati considerati ordini da 1 a 12 e per ognuno di essi sono stati calcolati gli indici di parsimonia per tutti i criteri considerati. Nella Figura 4.1 è riportato il plot dei tre criteri di parsimonia calcolati su una rete con pesi $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$.

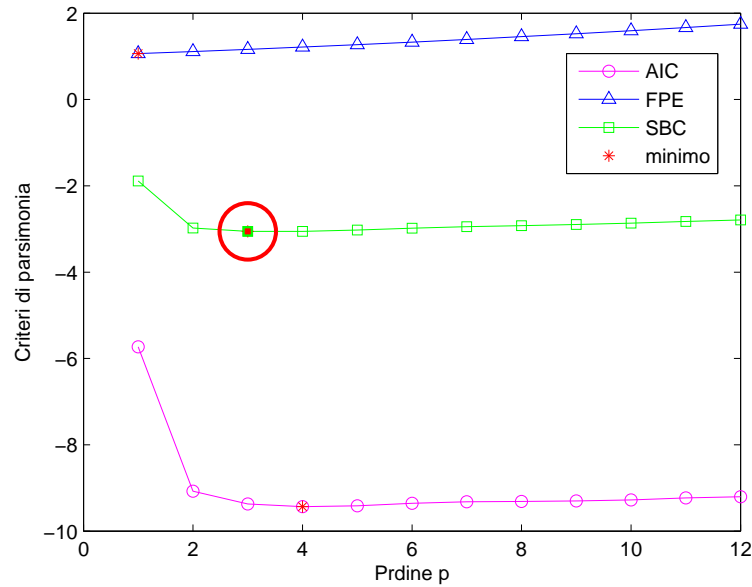


Figura 4.1: Plot dei criteri di parsimonia AIC, FPE e SBC calcolati sui segnali della rete con pesi $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$. Il criterio di riferimento scelto è stato SBC. L'ordine ottimo scelto è cerchiato in rosso.

4.1.2 Test di bianchezza

Per ottenere informazioni quantitative sulla bontà del modello identificato, sono state analizzate le caratteristiche dell'errore di predizione $\mathbf{e}(n)$ definito nella (2.5). Poiché l'errore di predizione è una stima del rumore bianco dato in ingresso, se il modello fornisce una rappresentazione adeguata dei dati allora $\mathbf{e}(n)$ approssima una realizzazione di rumore bianco $\mathbf{u}(n)$.

Il test utilizzato per la verifica della bianchezza dell'errore di predizione è stato il test di Anderson. Esso si basa sul concetto che se una sequenza è una realizzazione di rumore bianco, allora la sua funzione di autocorrelazione è non nulla solo nell'origine, e nel caso di m segnali ognuno contenente N campioni, si ha:

$$\text{se } \mathbf{e}(n) \text{ è bianco allora } \mathbf{R}_{\mathbf{e}}(k) = \begin{cases} \mathbf{\Sigma}_{\mathbf{e}} & \text{se } k = 0 \\ 0 & \text{se } k \neq 0 \end{cases} \quad \text{con } k = 0, 1, 2, \dots, k_{max} \quad (4.2)$$

dove $\mathbf{e}(n) = [e_1(n), \dots, e_m(n)]^T$ è l'errore di predizione di dimensione $m \times 1$ con $n = 1, \dots, N$; $\mathbf{\Sigma}_{\mathbf{e}}$ è la matrice di covarianza dell'errore di predizione; $\mathbf{R}_{\mathbf{e}}(k)$ è la matrice $m \times m$ di autocorrelazione dell'errore di predizione.

La statistica utilizzata è una stima della correlazione normalizzata alla correlazione nell'origine ed è definita come segue:

$$\hat{\rho}_e(k) = \frac{\sum_{n=0}^{N-k-1} \mathbf{e}(n)\mathbf{e}(n+k)}{\sum_{n=0}^{N-1} \mathbf{e}^2(n)} \quad \text{con } k = 0, 1, 2, \dots, k_{max} \quad (4.3)$$

dove $\hat{\rho}_e$ è una matrice di dimensione $m \times k_{max}$ che ha per ogni riga il vettore dei coefficienti di correlazione stimati per l' i -esimo processo.

Fissata l'ipotesi nulla H_0 : \mathbf{e}_i è rumore bianco e l'ipotesi alternativa H_1 : \mathbf{e}_i non è rumore bianco, dopo aver stimato i coefficienti di correlazione per tutti gli m errori di predizione, si è valutata la descrizione statistica dello stimatore $\hat{\rho}_{e_i}$, che in questo caso approssima una distribuzione normale con media nulla e varianza pari a $1/N$, ovvero:

$$\hat{\rho}_{e_i}(k) \in \mathcal{N}\left(0, \frac{1}{N}\right) \text{ per } k \neq 0$$

Si è fissato un livello di significatività $\alpha = 5\%$, dopodiché si è valutato l'intervallo $\pm\beta$ della distribuzione di $\hat{\rho}_{e_i}$ in cui cadono $(1 - \alpha)\%$ valori. L'ipotesi nulla H_0 accettata se al più di una frazione α dei valori $\hat{\rho}_{e_i}$ stimati cade fuori dalla fascia $\pm\beta$, è stata verificata su tutti gli m errori di predizione. Solo quando l'ipotesi H_0 veniva accettata per tutti gli m test allora si poteva concludere che gli errori di predizione di tutti i segnali descritti dal modello erano bianchi e, quindi, che il modello $MVAR(p)$ considerato era valido.

In questa tesi sono stati testati modello con ordini il cui range variava nell'intorno ± 2 rispetto all'ordine ottimo ottenuto con il criterio SBC. La scelta di testare anche ordini vicini a quello suggerito dal criterio di parsimonia nasce dall'osservazione che la variazione di SBC risulta molto piccola nei dintorni di p_{SBC} , quindi, dove possibile si è preferito ridurre la complessità del modello. Nella maggior parte dei casi il test di bianchezza ha individuato come ordine ottimo quello indicato dal criterio di parsimonia SBC, p_{SBC} . Questo risultato conferma dunque che per modelli multivariati autoregressivi applicati a segnali EEG (simulati) la scelta di utilizzare lo Schwarz Bayes Criterion come criterio di riferimento fornisce risultati affidabili e validi.

Ad esempio, considerata la rete di simulazione $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$, si possono confrontare i risultati forniti dai criteri di parsimonia presenti in Figura 4.1, con quelli dei test di bianchezza riportati in Figura 4.2. In questo caso il criterio FPE suggerisce un ordine $p = 1$ mentre SBC un $p = 3$. Il test di bianchezza effettuato sul modello $MVAR(1)$ (Figura 4.2(a)) rigetta l'ipotesi nulla di errori di predizione bianchi, invece, il test su $MVAR(3)$ (Figura 4.2(b)) accetta l'ipotesi nulla confermando, dunque, la scelta dell'ordine ottimo suggerita dal criterio di parsimonia SBC.

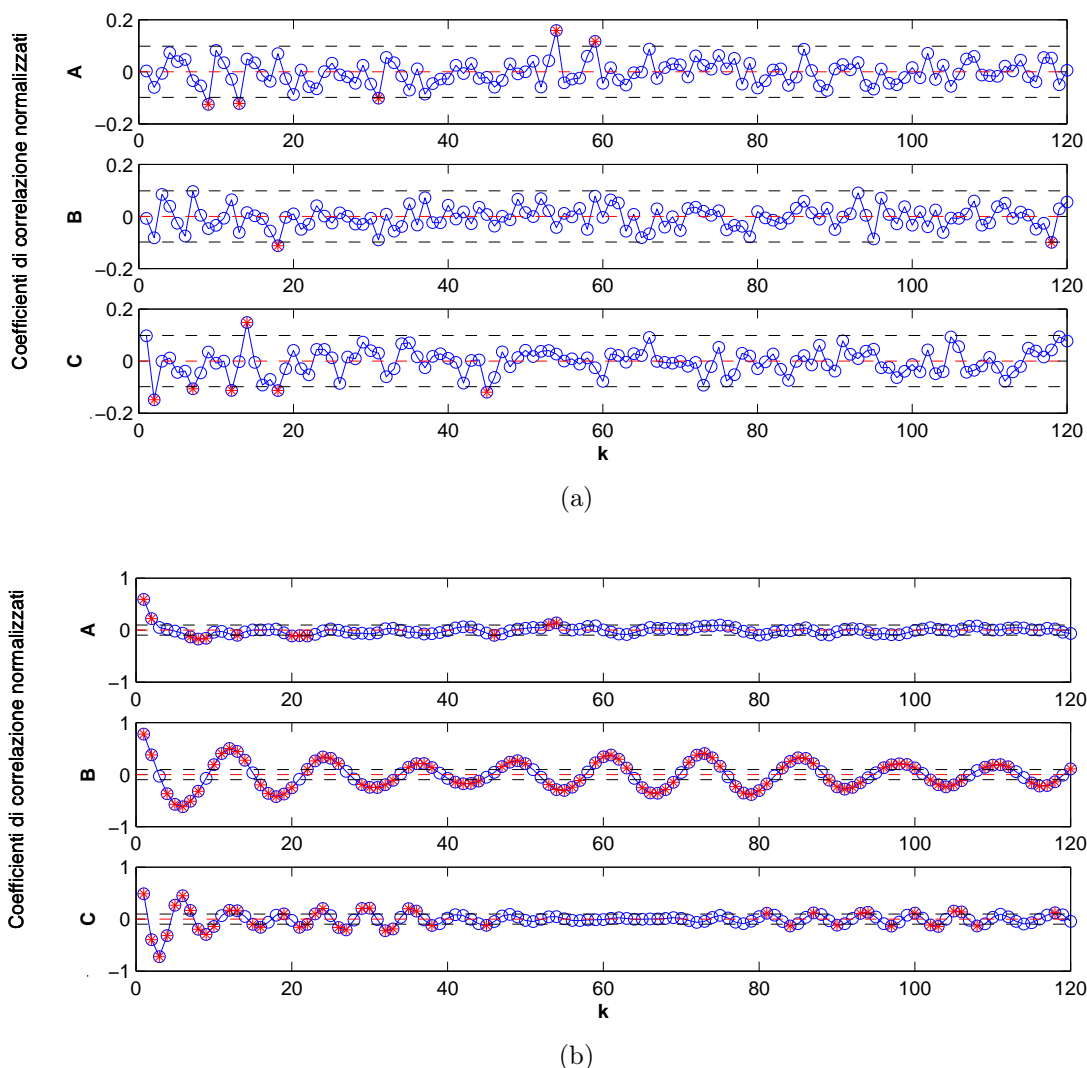


Figura 4.2: Test di Anderson applicato sulla rete con $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$. In rosso sono rappresentati i valori fuori soglia. (b) Test sul modello MVAR di ordine $p = 3$: H_0 accettata. (a) Test sul modello MVAR di ordine $p = 1$: H_0 rifiutata.

4.1.3 Analisi spettrale

La corretta identificazione permette di ottenere un modello MVAR in grado di riprodurre correttamente il sistema considerato. Pertanto, la migliore conferma dell'adeguatezza del modello si ha effettuando l'analisi dello spettro che si ottiene dal modello MVAR. I dati simulati e utilizzati per l'analisi della connettività sono stati generati in modo da presentare dei picchi a frequenze caratteristiche: il segnale A a 5 Hz , il segnale B a 16 Hz e il segnale C a 32 Hz .

Facendo riferimento alla rete $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$, in Figura 4.3 è raffigurata la matrice spettrale fornita dal modello MVAR(3). I plot sulla diagonale, che rappresentano gli autospettri, mostrano i picchi alle frequenze caratteristiche di ciascun segnale, pertanto questa verifica fornisce un'immediata conferma sulla bontà dell'ordine scelto (in questo caso pari a 3) applicando la procedura di analisi precedentemente descritta.

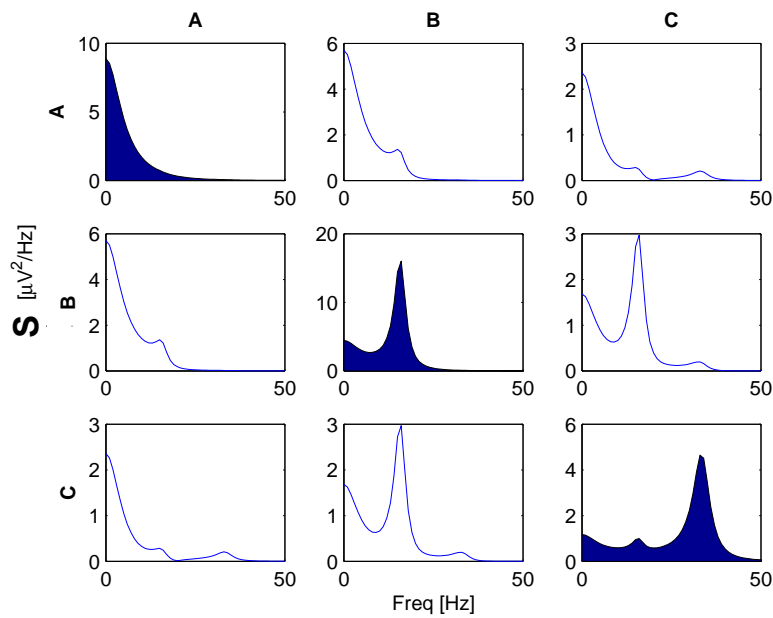


Figura 4.3: Plot della matrice spettrale di potenza del modello MVAR che descrive la rete $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$. I plot sulla diagonale principale rappresentano gli auto-spettri, mentre quelli fuori dalla diagonale, i cross-spettri.

4.2 Analisi della significatività

I metodi per l'analisi della connettività discussi nel capitolo 2 forniscono informazioni sull'esistenza e sulla tipologia dei legami presenti tra i vari segnali descritti da un modello MVAR. Tuttavia, per capire quali dei valori forniti da questi stimatori sono indici di connettività è stata effettuata una scrupolosa analisi sulla significatività di questi valori. La scelta di una soglia in grado di discriminare un valore piuttosto che un altro rappresenta un problema delicato e cruciale nell'interpretazione dei risultati. Poiché non esiste un metodo standard in grado di fornire una soluzione unica, lo scopo di questa analisi è quello di fornire una visione dettagliata degli approcci per lo studio della significatività attualmente presenti in letteratura, evidenziandone le prestazioni al fine di suggerire una procedura robusta per determinare la significatività delle connessioni individuate.

L'analisi della connettività corticale svolta in questa tesi è stata effettuata su un dataset contenente una singola realizzazione dei tre segnali per ogni specifica rete considerata. Successivamente per analizzare la variabilità degli stimatori di connettività applicati, sono stati utilizzati dataset contenenti 100 realizzazioni per ogni specifica rete di simulazione, (vedi capitolo 3). All'interno di ciascun dataset di 100 realizzazioni, per ottenere delle stime dei parametri del modello congruenti è stato applicato un unico ordine per tutte le realizzazioni. Per la scelta di questo ordine unico è stato individuato l'ordine più frequente tra tutti gli ordini ottimi scelti per le singole realizzazioni, ottenuti applicando l'analisi descritta in § 4.1.

4.2.1 Coefficienti del modello

Come già discusso in § 2.2 del capitolo 2, considerata la matrice \mathbf{A} dei coefficienti del modello, se almeno uno dei coefficienti $a_{ij}(k)$ con $k = 1, \dots, p$ è significativamente diverso da zero, allora è possibile dire che il segnale j causa il segnale i e quindi che esiste la connessione $j \rightarrow i$. In questo caso, lo studio della significatività dei valori dei coefficienti $a_{ij}(k)$ si riduce alla verifica di quanto essi siano significativamente diversi da zero. Avendo a disposizione 100 realizzazioni dei segnali per una specifica rete, la soglia di significatività dei coefficienti del modello è stata ottenuta applicando il *test di Student* (T-test). Ogni coefficiente $\mathbf{a}_{ij}(k)$ è un vettore di 100 elementi, contenente ciascuno il coefficiente $a_{ij}(k)$ stimato per ogni singola realizzazione. Per ognuna di queste distribuzioni di coefficienti è stato applicato il T-Test considerando le ipotesi statistiche:

- \mathbf{H}_0 : gli elementi di $\mathbf{a}_{ij}(k)$ appartengono a distribuzione normale a media nulla
- \mathbf{H}_1 : gli elementi di $\mathbf{a}_{ij}(k)$ non appartengono a distribuzione normale a media nulla

Fissato un livello di significatività α , l'ipotesi nulla è stata rigettata se al più una frazione di $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ elementi di $\mathbf{a}_{ij}(k)$ cadono all'interno dell'intervallo $[-\alpha/2 \quad \alpha/2]$. La scelta del valore di α rappresenta il punto critico in quanto esso quantifica l'errore di tipo I cioè la probabilità di rifiutare \mathbf{H}_0 quando invece è corretta. Di conseguenza è necessario trovare un compromesso tra ridurre al massimo la possibilità di riconoscere connessioni errate rischiando però di perdere informazioni sulle connessioni esistenti e accettare la possibilità di commettere qualche errore individuando falsi positivi cioè connessioni non esistenti, raccogliendo anche eventuali connessioni deboli.

Nei risultati presentati in questa tesi è stato scelto un $\alpha = 0.005$ e in Figura 4.4 è riportato un esempio esplicativo che giustifica questa scelta.

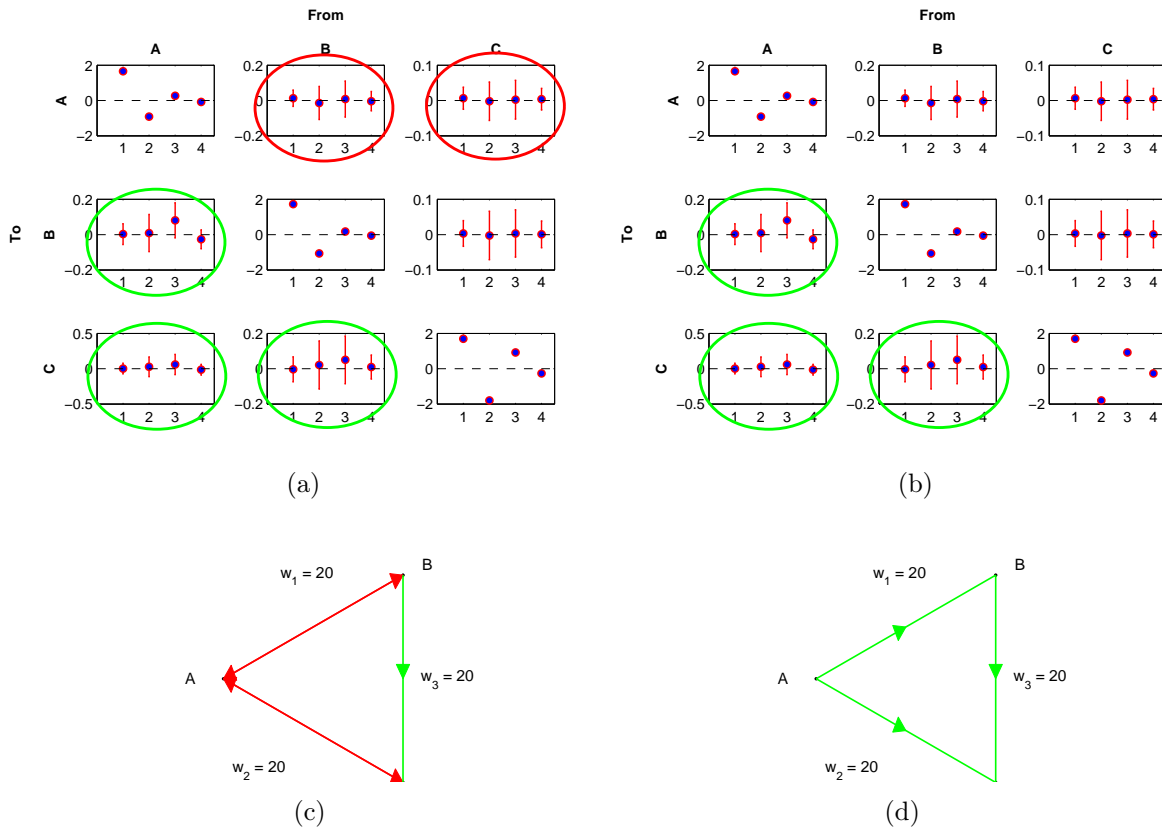


Figura 4.4: Risultati del T -test applicati per i coefficienti del modello $MVAR(4)$ sulle 100 realizzazioni della rete con $W_1 = W_2 = W_3 = 20$, con (a) $\alpha = 0.05$, (b) $\alpha = 0.005$. In ciascun plot sono riportati i valori medi e le deviazioni standard dei coefficienti. Tutte le connessioni significative riconosciute dal test sono state cerchiare in verde se corrette, in rosso se errate. In basso sono schematizzate le connessioni individuate all'interno della rete utilizzando un $\alpha = 0.05$ (c) e $\alpha = 0.005$ (d). Le connessioni errate sono state evidenziate in rosso.

4.2.2 Causalità di Granger

Lo stimatore GC della causalità di Granger, definito nella 2.17, misura la causalità che un segnale j ha su un segnale i analizzando le varianze degli errori di predizione relative a due modelli $MVAR$: il modello $MVAR$ completo che descrive tutti i segnali della rete e, il modello $MVAR$ ristretto, che non tiene conto del segnale j .

Il modello $MVAR$ completo ha un numero di parametri superiore al modello $MVAR$ ristretto, di conseguenza, sulla base di quanto discusso in § 4.1, il modello completo fornisce delle stime migliori e quindi un errore di predizione minore rispetto al modello non ristretto. Tuttavia, è necessario capire quanto significativamente migliori siano le stime fornite dal modello completo. Per valutare la significatività dei valori dello stimatore GC è stato applicato l' F -test, test statistico che permette di confrontare le varianze di due popolazioni o, come in questo caso, di due modelli.

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

Le ipotesi formulate per il test sono:

- \mathbf{H}_0 : $\sigma_r^2 = \sigma_u^2 \implies j$ non causa i
- \mathbf{H}_1 : $\sigma_r^2 < \sigma_u^2 \implies j$ causa i

La statistica F (o coefficiente di determinazione) del test è definita come:

$$F = \frac{\left(\frac{RSS_r - RSS_u}{\nu_1} \right)}{\left(\frac{RSS_u}{\nu_2} \right)} \quad (4.4)$$

dove RSS_r e RSS_u sono le somme dei residui quadrati relative al modello ristretto e al modello completo, rispettivamente. Fissata l'ipotesi nulla \mathbf{H}_0 , la statistica F appartiene a una distribuzione F (distribuzione di Fisher-Snedecor) con gradi di libertà $\nu_1 = p$ e $\nu_2 = N - 2p - 1$, dove N è il numero dei campioni di ciascun segnale e p l'ordine del modello.

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

$$p - value = 1 - Prob(F_{(\nu_1, \nu_2)} \leq F) < \alpha'$$

Per comprendere meglio quanto detto finora, si consideri una rete composta da 3 segnali e di cui si vuole testare la significatività della causalità del segnale 1 sul segnale 2, $GC_{1 \rightarrow 2|3}$. In questo caso la statistica da calcolare è:

$$F_{21} = \frac{\left(\frac{RSS_{21,r} - RSS_{2,u}}{\nu_1} \right)}{\left(\frac{RSS_{2,u}}{\nu_2} \right)} \quad (4.5)$$

dove $RSS_{2,u}$ è la somma dei residui quadrati del segnale 2 ottenuta dal modello autoregressivo trivariato di ordine p dei segnali 1, 2 e 3, mentre, $RSS_{21,r}$ è la somma dei residui quadrati del segnale 2 ottenuta dal modello autoregressivo bivariato dei segnali 2 e 3, con ordine p pari a quello del modello trivariato. In questo caso l'ipotesi nulla è $\sigma_{2,r}^2 = \sigma_{2,u}^2$, dove $\sigma_{2,r}^2$ e $\sigma_{2,u}^2$ sono le varianze degli errori di predizione sul segnale 2 stimati dal modello bivariato e trivariato rispettivamente. Infine, fissato $\alpha = 0.05$ e applicata la correzione di Bonferroni $\alpha' = \alpha / 6 = 0.0083$, l'ipotesi nulla è rigettata se $p - value < 0.0083$ e si può concludere che il segnale 1 causa il segnale 2.

Per ogni singola realizzazione di una specifica rete di simulazione è stato applicato l'F-test sull'intera matrice \mathbf{GC} e i risultati hanno dimostrato l'alta potenzialità e affidabilità di questo test statistico. Un esempio è presentato in Figura 4.5.

Nello studio della variabilità dello stimatore GC all'interno di un dataset di 100 realizzazioni è stato applicato l'F-test ad ogni singola realizzazione e successivamente è stato calcolato il valor medio e la deviazione standard dei risultati dei singoli test. In Figura 4.6 sono raffigurati i risultati dell'analisi di causalità di Granger sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = W_2 = W_3 = 20$ prima e dopo aver applicato l'F-test.

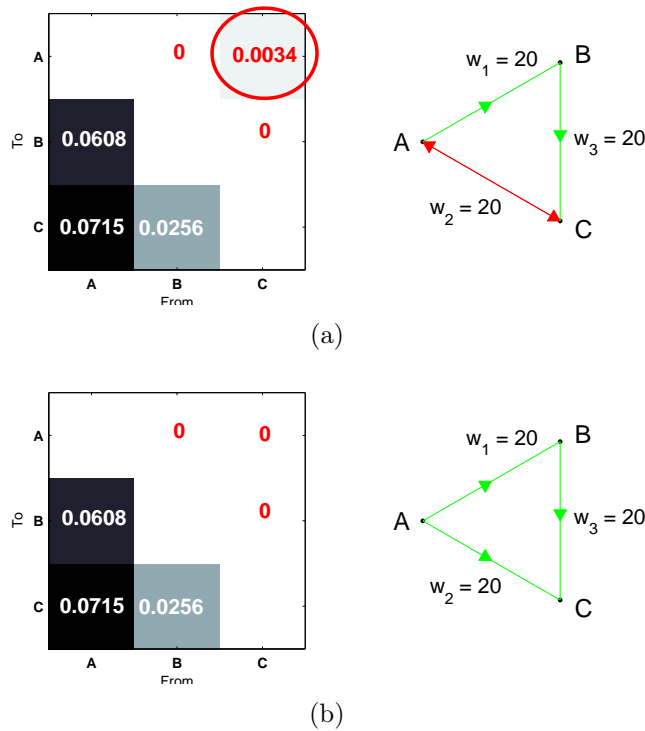


Figura 4.5: Causalità di Granger stimata su una singola realizzazione della rete $W_1 = W_2 = W_3 = 20$. (a) Valori dell'indice di causalità di Granger definito in 2.17. (b) Valori dell'indice di causalità di Granger (eq. 2.17) dopo aver eliminato le connessioni che risultano non statisticamente significative (F-test). Le immagini a sinistra rappresentano il plot della matrice 3 di Granger, mentre a destra sono schematizzate le connessioni individuate. Da notare la connessione errata cerchiata in rosso nella figura (a) a sinistra non presente invece nella figura (b).

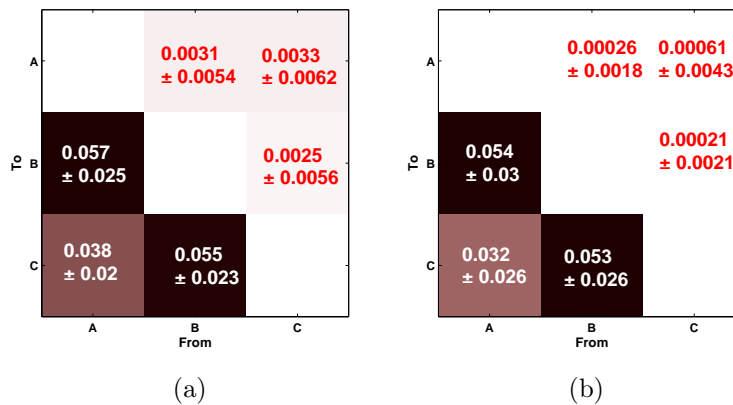


Figura 4.6: Indice di causalità di Granger (media \pm SD) stimata per 100 realizzazioni della rete $W_1 = W_2 = W_3 = 20$. (a) Risultati della stima senza applicare l'F-test. (b) Risultati dopo aver applicato l'F-test. È possibile osservare l'effetto del test statistico nel ridurre il valor medio di connessioni errate (valori $GC(1,2)$, $GC(1,3)$, $GC(2,3)$).

4.2.3 Indici di connettività in frequenza

Per gli indici di connettività presentati in § 2.3 del capitolo 2 non si hanno informazioni a priori sulla loro distribuzione statistica. Solo per la coerenza esistono diversi studi ormai consolidati che indicano come valore di soglia significativo 0.5, per tutti gli altri indici non esiste un metodo standard per la scelta della soglia.

Per poter proporre un metodo valido per testare la significatività dei risultati forniti dagli indici di connettività in frequenza, in questa tesi è stato svolto un intenso e profondo studio sui possibili approcci utilizzabili. Lo studio è stato effettuato sia su dataset di singole realizzazioni sia su dataset di 100 realizzazioni. Dopo aver stimato la soglia significativa per ogni singola realizzazione è stato analizzato l'intervallo di confidenza al 90% della distribuzione delle 100 soglie.

Prima di discutere in dettaglio tutte le tecniche sperimentate, di seguito si presenta il procedimento generale:

- a) formulazione dell'ipotesi nulla;
- b) generazione di dati surrogati sotto l'ipotesi nulla;
- c) stima della connettività sui dati creati utilizzando l'indice di connettività X (con $X = \text{COH}, \text{pCOH}, \text{DTF}, \text{fDTF}, \text{dDTF}, \text{PDC}$);
- d) creazione della distribuzione nulla;
- e) definizione del criterio di decisione per accettare o rifiutare l'ipotesi nulla.

a. Formulazione dell'ipotesi

L'ipotesi statistica formulata è valida per tutti i metodi che successivamente saranno descritti. Considerata una qualsiasi coppia di segnali i e j tra tutti gli m segnali presenti nella rete in esame, le ipotesi sono:

- \mathbf{H}_0 : i e j sono indipendenti \implies assenza di connessioni
- \mathbf{H}_1 : i e j non sono indipendenti \implies presenza di connessioni

b. Generazione dei dati surrogati

Per verificare se il valore di un indice di connettività appartiene alla distribuzione nulla dell'indice stesso, è necessario avere a disposizione dei dati con cui creare questa distribuzione. Poiché l'ipotesi nulla riguarda l'assenza di connessioni nella rete considerata, per distruggere le eventuali relazioni tra i segnali della rete sono stati applicati diversi metodi allo scopo di generare dati surrogati privi di qualsiasi connessione tra loro. I possibili metodi sono:

- i) *Permutazioni di posto*. I campioni di ciascun segnale sono permutati in modo random tra loro. Scambiando l'ordine dei campioni all'interno di ciascun segnale e permutando sia il modulo sia la fase dei campioni, eventuali relazioni esistenti tra loro vengono eliminate.

- ii) *Permutazioni di fase.* Ciascun segnale separatamente viene portato in frequenza attraverso la sua trasformata di Fourier. Successivamente, i campioni del segnale in frequenza vengono permutati casualmente tra loro e poi tramite anti-trasformata di Fourier riportati nel dominio del tempo. Questo metodo ha il vantaggio di lasciare inalterato il modulo di ciascun campione, modificandone solo la fase. In questo modo le proprietà statistiche di secondo ordine (media e funzione di autocorrelazione) di ogni segnale di partenza vengono conservate.
- iii) *Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale.* I segnali della rete vengono rigenerati utilizzando il filtro generatore del modello MVAR di partenza. Gli ingressi al filtro sono tre rumori bianchi a media nulla e matrice di covarianza Σ (pari a quella del modello di partenza) e la matrice dei coefficienti \mathbf{A} del modello di partenza nella quale è stato posto $a_{ij} = 0$ con $i \neq j$. Azzerando i coefficienti a_{ij} fuori dalla diagonale si azzerano anche le relazioni tra i segnali descritti dal modello stesso.
- iv) *Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e permutazioni di posto.* Dopo aver azzerato i coefficienti secondo il metodo descritto al punto iii), per eliminare altre eventuali connessioni ancora presenti è applicata la permutazione di posto descritta al punto a).
- v) *Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e permutazioni di fase.* Dopo aver azzerato i coefficienti secondo il metodo descritto al punto iii), per eliminare altre eventuali connessioni ancora presenti è applicata la permutazione di fase descritta al punto b).

c. Stima della connettività sui dati surrogati

Per creare la distribuzione nulla dell'indice di connettività X considerato si applica lo stimatore sui dati surrogati, in modo da ottenere la sua stima nel caso di una rete senza connessioni. Pertanto, i dati generati al punto 2) sono nuovamente descritti utilizzando un modello MVAR di ordine pari a quello dei dati di partenza. Identificati i nuovi parametri del modello e le informazioni da esso derivate, quali la matrice dei coefficienti, la matrice di trasferimento e lo spettro, l'indice X di connettività in esame viene stimato.

d. Creazione della distribuzione nulla

Gli step 2) e 3) vengono ripetuti per un numero N_{max} elevato di volte (in questa tesi $N_{max} = 1000$). Ad ogni iterazione $n = 1, \dots, N_{max}$, il valore dell'indice di connettività applicato viene utilizzato come ingresso $n - esimo$ nella distribuzione nulla costituita da N_{max} campioni. Ricordando che ogni stimatore di connettività in frequenza $\mathbf{X}(f)$ è una matrice $m \times m$ (con m numero di segnali della rete) e che gli elementi $X_{ij}(f)$ fuori dalla diagonale ($i \neq j$) forniscono informazioni sulle relazioni tra i vari segnali, in questo studio sono state valutate due possibili soglie di significatività:

- i) *Soglia locale:* per ogni possibile connessione tra i segnali i e j con $i \neq j$ della rete in esame viene utilizzata una soglia specifica. Viene scelto il valore massimo di X_{ij} tra tutti gli $X_{ij}(f)$ con $f = 0, \dots, f_{max}$ che l'indice di connettività assume data l'ipotesi nulla per ogni possibile connessione $j \rightarrow i$ con $i \neq j$. Tale valore X_{ij}^{max} calcolato all'iterazione n viene utilizzato come $n - esimo$ campione della distribuzione nulla

$\mathcal{D}^{X_{ij}}$. Di conseguenza si avrà una distribuzione nulla specifica per ogni possibile connessione.

- ii) *Soglia globale*: in questo caso viene scelta una soglia unica per tutte le possibili connessioni $j \rightarrow i$ con $i \neq j$ dell'indice di connettività X_{ij} a tutte le frequenze. Il valore di soglia scelto è il valore massimo di X tra tutti gli X_{ij} a tutte le frequenze. Inoltre, il valore X^{max} calcolato all'iterazione n viene utilizzato come $n - esimo$ campione della distribuzione nulla \mathcal{D}^X . Di conseguenza si avrà un'unica e sola distribuzione nulla per tutte le possibili connessioni tra i segnali.

e. Definizione del criterio di scelta

Fissato un livello di significatività $\alpha = 5\%$ e usando i percentili viene calcolato il valore τ per il quale il $(100 - \alpha)\%$ dei valori della distribuzione nulla si trova a sinistra di esso. Il valore τ rappresenta la soglia (costante a tutte le frequenze) da applicare all'indice di connettività in esame. Dalla stima di $\mathbf{X}(f)$ sui dati originali, ciascun $X_{ij}(f)$ può quindi essere testato rispetto alla soglia di significatività τ . Se $X_{ij}(f) > \tau$ l'ipotesi nulla può essere rifiutata e si può affermare che il segnale j ha una connessione col segnale i alla frequenza f .

Ovviamente, nel caso di una soglia globale si avrà un unico τ per tutte le connessioni, invece, nel caso di soglia locale verrà applicata una soglia τ_{ij} specifica per ciascuna connessione. In quest'ultimo caso, trattandosi di test multipli, il valore di α è stato corretto con il metodo statistico False Discovery Rate: $\alpha' = \alpha \cdot ((m_c + 1) / (2m_c))$ con $m_c = m(m - 1)$.

Come verrà discusso in dettaglio nei prossimi capitoli, i test di significatività applicati sulle 100 realizzazioni di diverse reti hanno dimostrato che per la generazione di dati surrogati, il metodo delle permutazioni di fase risulta essere il più appropriato. Inoltre, la scelta di una soglia globale per tutte le connessioni risulta essere più valida e permette un'interpretazione più precisa e confrontabile rispetto ad una soglia specifica per ogni possibile connessione. In Figura 4.7 sono riportati un esempio di risultati del test di significatività locale e globale per la DTF utilizzando le permutazioni di fase per generare i dati surrogati.

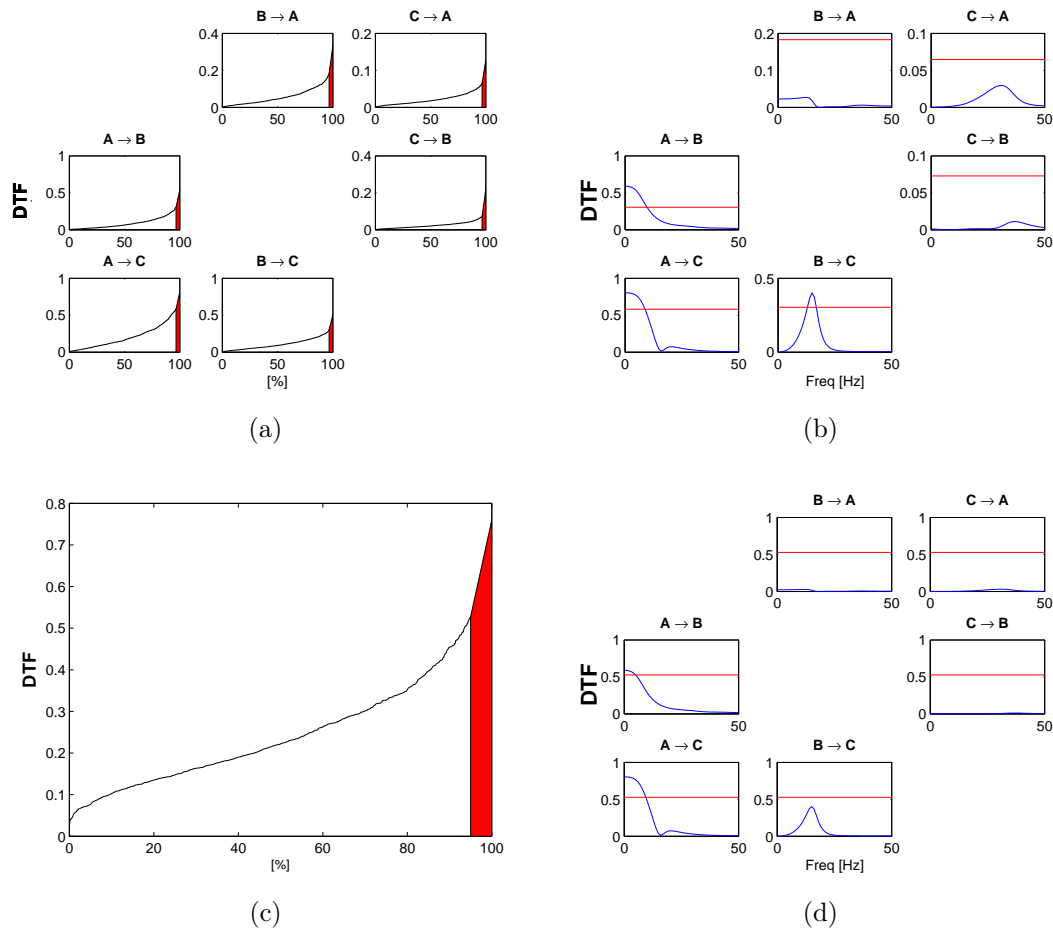


Figura 4.7: Studio della scelta della soglia dell'indice DTF su una singola realizzazione della rete $W_1 = W_2 = W_3 = 20$ utilizzando il metodo delle permutazioni di fase per generare i dati surrogati sotto l'ipotesi nulla. (a) Distribuzioni nulle delle soglie locali, in rosso sono rappresentati gli $(\alpha')\%$ valori che superano la soglia τ . (b) Applicazione delle soglie locali all'indice DTF stimato sui dati originali. (c) Distribuzione nulla della soglia globale, in rosso sono rappresentati gli $(\alpha')\%$ valori che superano la soglia τ . (d) Applicazione della soglia globale all'indice DTF stimato sui dati originali.

Capitolo 5

Risultati

In questo capitolo sono riportati i principali risultati dello studio della connettività corticale svolto in questa tesi. In § 5.1 è descritto il metodo di scelta dell'ordine ottimo utilizzato nel caso di dataset con 100 realizzazioni. In § 5.2, § 5.3 e § 5.4 sono presentati in dettaglio i risultati derivanti dall'analisi della rete in Figura 5.1 e già presentata in § 3.2. In particolare, in § 5.2 si mostrano i risultati dell'analisi basata sui coefficienti del modello MVAR, in § 5.3 quelli prodotti dall'analisi della causalità di Granger, in § 5.4, invece, sono presentate le prestazioni degli indici di connettività in frequenza. In questo capitolo, sono mostrate anche le performance dei metodi di studio della significatività discussi nel capitolo 4.

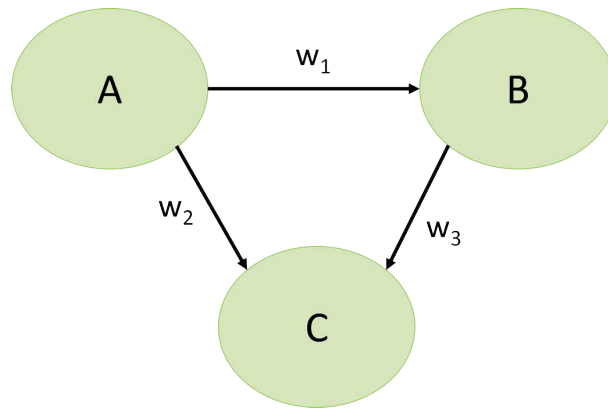


Figura 5.1: Rete di simulazione utilizzata per l'analisi della connettività. Gli elementi A , B e C rappresentano ognuno una singola ROI corticale, mentre W_1 , W_2 e W_3 indicano il peso di ciascuna connessione. La rete presenta tre connessioni dirette $A \rightarrow B$, $A \rightarrow C$ e $B \rightarrow C$ e una connessione indiretta $A \Rightarrow C$.

Per verificare la robustezza e la validità dei risultati ottenuti sulla rete in Figura 5.1, i metodi di stima della connettività utilizzati e analizzati sono stati applicati anche su reti con connessioni diverse. I risultati di questa ulteriore analisi sono mostrati in § 5.5.

5.1 Scelta dell'ordine ottimo sulle 100 realizzazioni

Nell'identificazione di modelli utilizzando dataset contenenti 100 realizzazioni, per ottenere stime dei parametri del modello confrontabili è stato scelto un ordine unico per tutte le realizzazioni sul quale poi applicare i metodi di stima della connettività. Per ciascuna realizzazione è stato stimato l'ordine ottimo applicando il metodo descritto in § 4.1, dopodiché è stato individuato l'ordine più frequente all'interno del dataset di 100 realizzazioni come mostrato in Figura 5.2. L'ordine con frequenza più elevata è stato scelto come ordine ottimo finale da applicare al dataset.

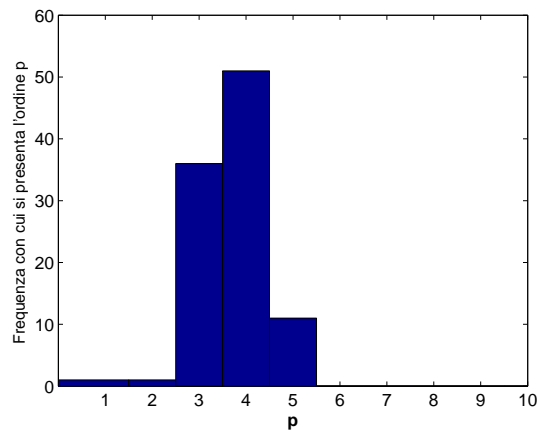


Figura 5.2: Istogramma degli ordini ottimi stimati su ogni singola realizzazione del dataset di 100 realizzazioni della rete in Figura 5.1 con pesi $W_1 = W_2 = W_3 = 20$. L'ordine con frequenza maggiore è stato scelto come ordine da applicare a tutte le realizzazioni del dataset per l'analisi della connettività. In questo caso l'ordine ottimo scelto è stato $p = 4$.

5.2 Analisi dei coefficienti del modello

In seguito si riportano i risultati relativi alle reti con pesi $W_2 = W_3 = 20$ e $W_1 \in [20, 40, 60]$. Per ogni rete di simulazione si mostrano le tabelle con media e deviazione standard dei coefficienti stimati nelle 100 realizzazioni e i plot con i valori che indicano le connessioni significative. Nelle tabelle, gli a_{ij} in grassetto rappresentano i coefficienti che hanno superato il T-test e che indicano quindi la presenza della connessione $j \rightarrow i$.

Rete di simulazione $W_1 = 20$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$

	1			2		
	A	B	C	A	B	C
A	1.655 ± 0.052	0.013 ± 0.046	0.006 ± 0.031	-0.915 ± 0.091	-0.014 ± 0.094	-0.002 ± 0.054
B	0.003 ± 0.059	1.724 ± 0.052	0.003 ± 0.036	0.009 ± 0.105	-1.067 ± 0.104	-0.002 ± 0.068
C	0.002 ± 0.076	-0.003 ± 0.071	1.695 ± 0.048	0.028 ± 0.139	0.021 ± 0.136	-1.787 ± 0.083
	3			4		
	A	B	C	A	B	C
A	0.265 ± 0.095	0.008 ± 0.102	0.002 ± 0.055	-0.081 ± 0.053	-0.0039 ± 0.055	0.004 ± 0.031
B	0.081 ± 0.099	0.172 ± 0.104	0.003 ± 0.067	-0.027 ± 0.054	-0.055 ± 0.051	0.000 ± 0.038
C	0.059 ± 0.143	0.050 ± 0.136	0.920 ± 0.080	-0.014 ± 0.076	0.009 ± 0.068	-0.263 ± 0.047

Tabella 5.1: Media e deviazione standard dei coefficienti stimati sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = W_2 = W_3 = 20$ con ordine dei modelli MVAR $p = 4$.

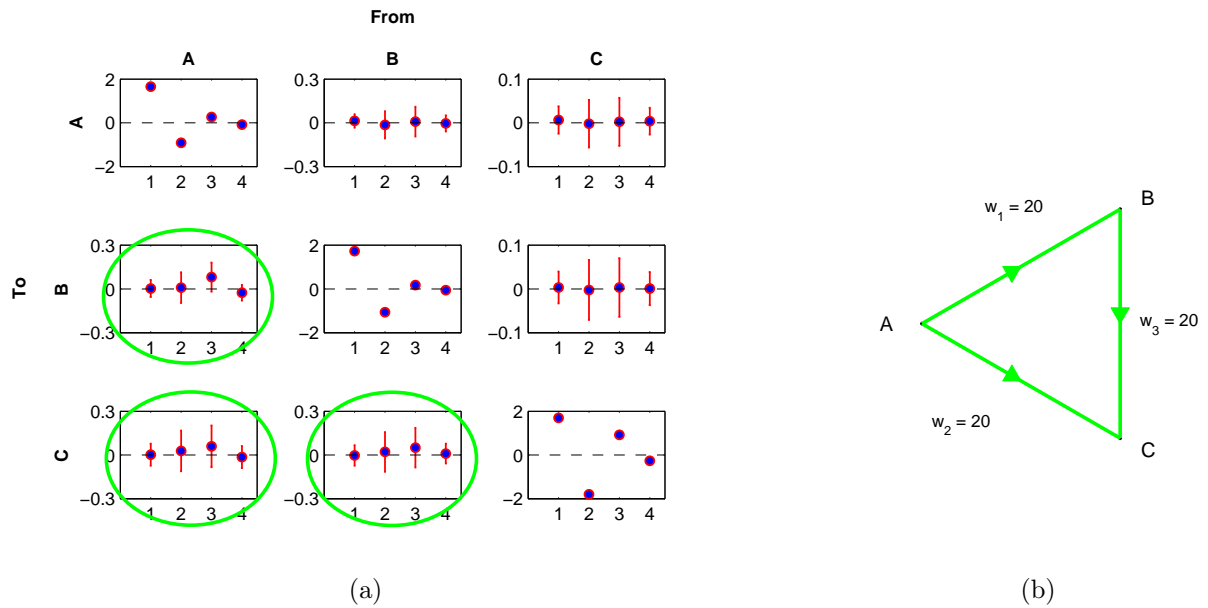


Figura 5.3: (a) Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello della tabella 5.1. I valori significativi che hanno superato il test e che, quindi, indicano una connessione significativa sono stati cerchiati. La rete ricostruita è raffigurata in (b).

Rete di simulazione $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$

	1			2		
	A	B	C	A	B	C
A	1.640 ± 0.054	0.008 ± 0.047	0.008 ± 0.035	-0.903 ± 0.101	-0.009 ± 0.089	-0.0006 ± 0.060
B	0.009 ± 0.056	1.730 ± 0.045	0.004 ± 0.034	0.027 ± 0.113	-1.066 ± 0.075	-0.002 ± 0.062
C	0.027 ± 0.079	-0.004 ± 0.069	1.699 ± 0.054	-0.012 ± 0.149	0.027 ± 0.143	-1.805 ± 0.093
	3			4		
	A	B	C	A	B	C
A	0.259 ± 0.098	0.012 ± 0.084	0.001 ± 0.058	-0.075 ± 0.057	-0.011 ± 0.042	0.005 ± 0.031
B	0.125 ± 0.121	0.176 ± 0.084	0.001 ± 0.063	-0.032 ± 0.063	-0.053 ± 0.050	0.003 ± 0.034
C	0.084 ± 0.141	0.047 ± 0.148	0.929 ± 0.092	-0.022 ± 0.077	0.005 ± 0.0717	-0.269 ± 0.048

Tabella 5.2: Media e deviazione standard dei coefficienti stimati sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$ con ordine dei modelli $MVAR$ $p = 4$.

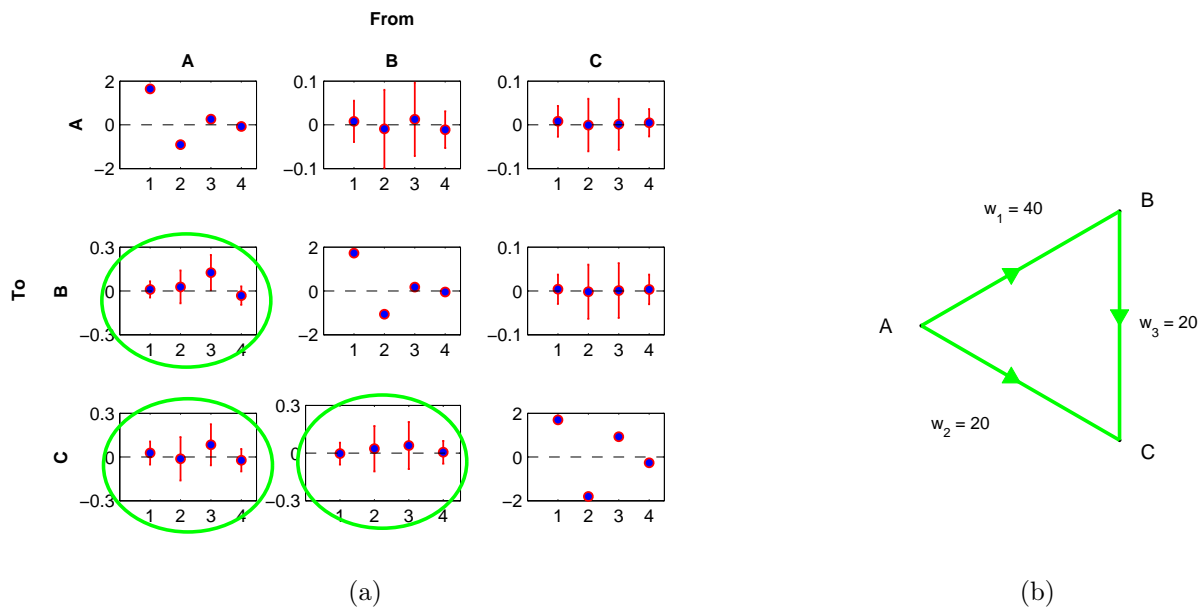


Figura 5.4: (a) Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello della tabella 5.2. I valori significativi che hanno superato il test e che, quindi, indicano una connessione significativa sono stati cerchiati. La rete ricostruita è raffigurata in (b).

Rete di simulazione $W_1 = 60$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$

	1			2		
	A	B	C	A	B	C
A	1.648 ± 0.049	0.015 ± 0.044	0.014 ± 0.036	-0.905 ± 0.097	-0.021 ± 0.089	-0.012 ± 0.065
B	0.011 ± 0.053	1.738 ± 0.046	0.012 ± 0.039	0.028 ± 0.097	-1.072 ± 0.090	-0.011 ± 0.065
C	0.019 ± 0.078	0.011 ± 0.066	1.710 ± 0.048	0.008 ± 0.147	0.008 ± 0.129	-1.819 ± 0.084
	3			4		
	A	B	C	A	B	C
A	0.259 ± 0.094	0.024 ± 0.089	0.009 ± 0.064	-0.077 ± 0.057	-0.018 ± 0.043	0.002 ± 0.035
B	0.208 ± 0.103	0.177 ± 0.089	0.009 ± 0.063	-0.062 ± 0.059	-0.048 ± 0.047	0.005 ± 0.033
C	0.069 ± 0.150	0.052 ± 0.131	0.939 ± 0.083	-0.024 ± 0.080	0.007 ± 0.068	-0.271 ± 0.047

Tabella 5.3: Media e deviazione standard dei coefficienti stimati sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$ con ordine dei modelli MVAR $p = 4$.

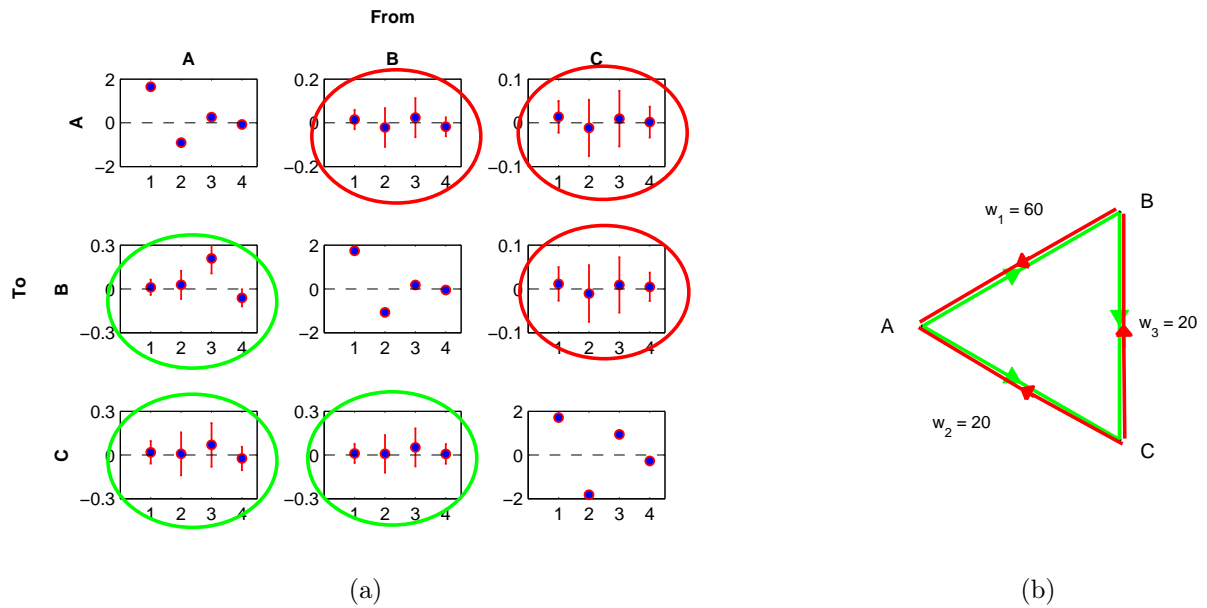


Figura 5.5: (a) Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello della tabella 5.3. I valori significativi che hanno superato il test e che, quindi, indicano una connessione significativa sono stati cerchiati di colore verde se corretti, o di rosso se errati. La rete ricostruita è raffigurata in (b). In rosso sono evidenziate le connessioni errate

Rete di simulazione $W_1 = 20$ $W_2 = 40$ $W_3 = 20$

	1			2		
	A	B	C	A	B	C
A	1.642 ± 0.048	0.007 ± 0.051	0.012 ± 0.032	-0.894 ± 0.097	-0.004 ± 0.102	-0.004 ± 0.056
B	0.009 ± 0.055	1.734 ± 0.051	0.003 ± 0.034	0.006 ± 0.106	-1.084 ± 0.107	0.001 ± 0.061
C	0.011 ± 0.079	0.004 ± 0.079	1.718 ± 0.059	0.040 ± 0.155	0.017 ± 0.164	-1.835 ± 0.097
	3			4		
	A	B	C	A	B	C
A	0.251 ± 0.101	0.001 ± 0.101	0.005 ± 0.058	-0.075 ± 0.054	-0.003 ± 0.049	0.003 ± 0.031
B	0.068 ± 0.111	0.168 ± 0.114	-0.003 ± 0.058	-0.021 ± 0.058	-0.047 ± 0.059	0.006 ± 0.033
C	0.115 ± 0.155	0.047 ± 0.166	0.956 ± 0.096	-0.018 ± 0.082	0.012 ± 0.083	-0.281 ± 0.048

Tabella 5.4: Media e deviazione standard dei coefficienti stimati sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$ $W_2 = 40$ $W_3 = 20$ con ordine dei modelli MVAR $p = 4$.

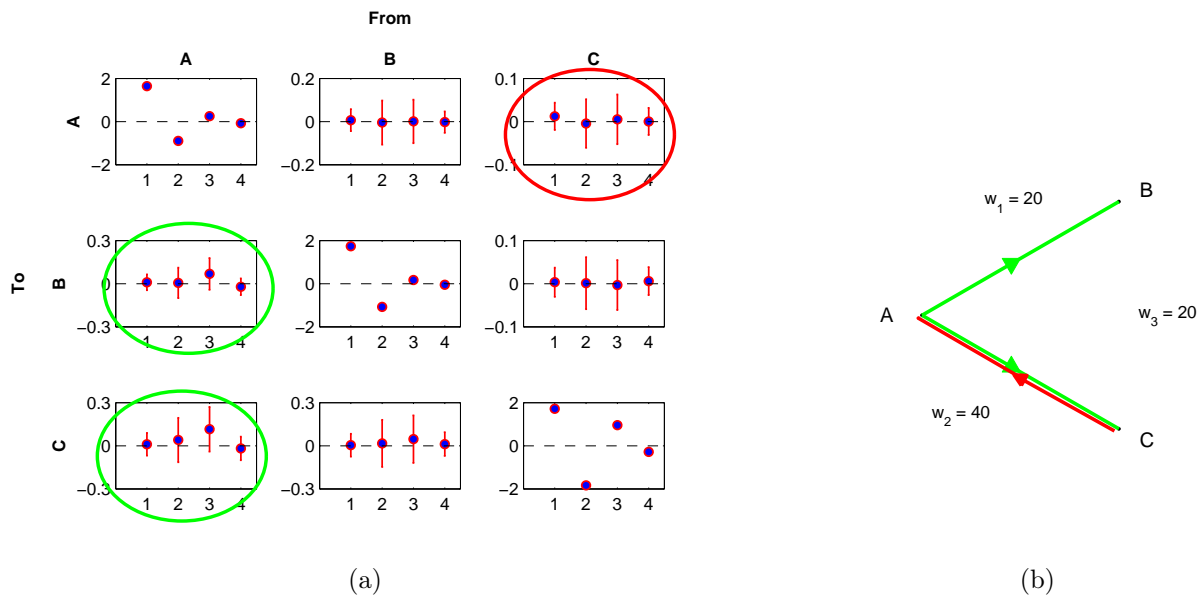


Figura 5.6: (a) Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello della tabella 5.4. I valori significativi che hanno superato il test e che, quindi, indicano una connessione significativa sono stati cerchiati. La rete ricostruita è raffigurata in (b).

Come si osserva dagli esempi appena riportati, con l'analisi dei coefficienti si ottengono informazioni qualitative sulle connessioni della rete, riportando anche eventuali connessioni errate.

5.3 Analisi della causalità di Granger

Come discusso nel capitolo 4, la causalità di Granger è stata analizzata sia sulle singole sia su 100 realizzazioni. Tutti i risultati mostrati riportano anche l'effetto del test di significatività (F-test) applicato per questo metodo di stima della connettività (vedi cfr. § 4.2).

5.3.1 Studio sulle singole realizzazioni

Nelle Figure 5.7, 5.8 e 5.9 è mostrato il comportamento dello stimatore GC al variare di un peso nelle connessioni, mantenendo costanti gli altri due. Inoltre, per ogni figura sono riportati i risultati di due realizzazioni ottenute dallo stesso set di dati.

In ogni figura, per ogni realizzazione sono rappresentati tre grafici. I plot in alto rappresentano la matrice dei valori della causalità di Granger testata con l'F-test, dove l'intensità del colore è proporzionale al valore assunto dallo stimatore per quella connessione. Al centro sono raffigurati gli schemi delle connessioni individuate, dove quelle di colore verde indicano una connessione corretta, mentre quelle di colore rosso connessioni errate; lo spessore della freccia è proporzionale all'intensità della connessione. I plot in basso rappresentano il valore che lo stimatore assume per le varie connessioni riconosciute significative.

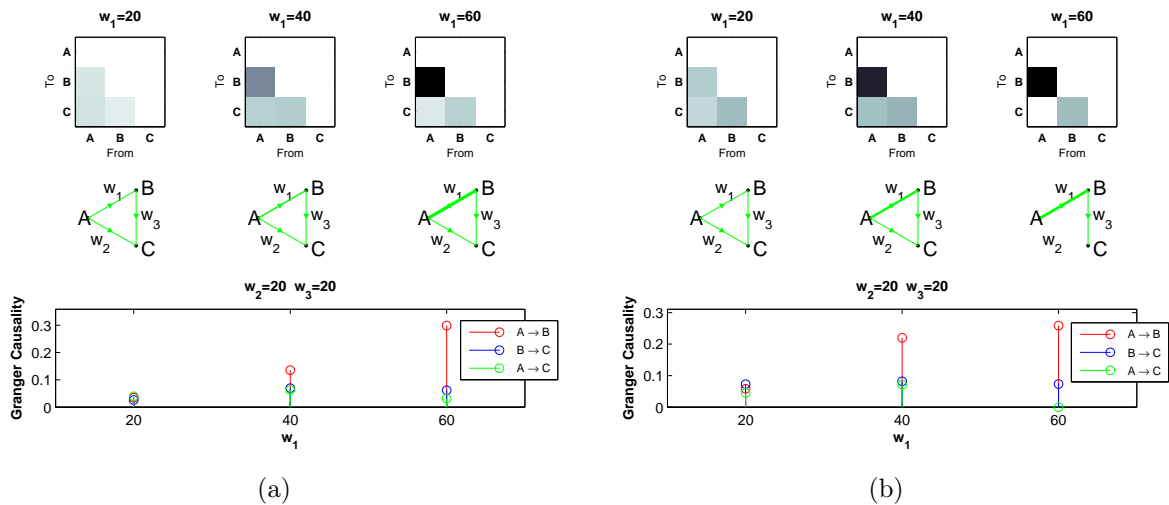


Figura 5.7: Causalità di Granger stimata per una singola realizzazione al variare del peso w_1 , tra A e B , nella rete in Figura 5.1. Le figure (a) e (b) rappresentano due realizzazioni diverse delle reti considerate.

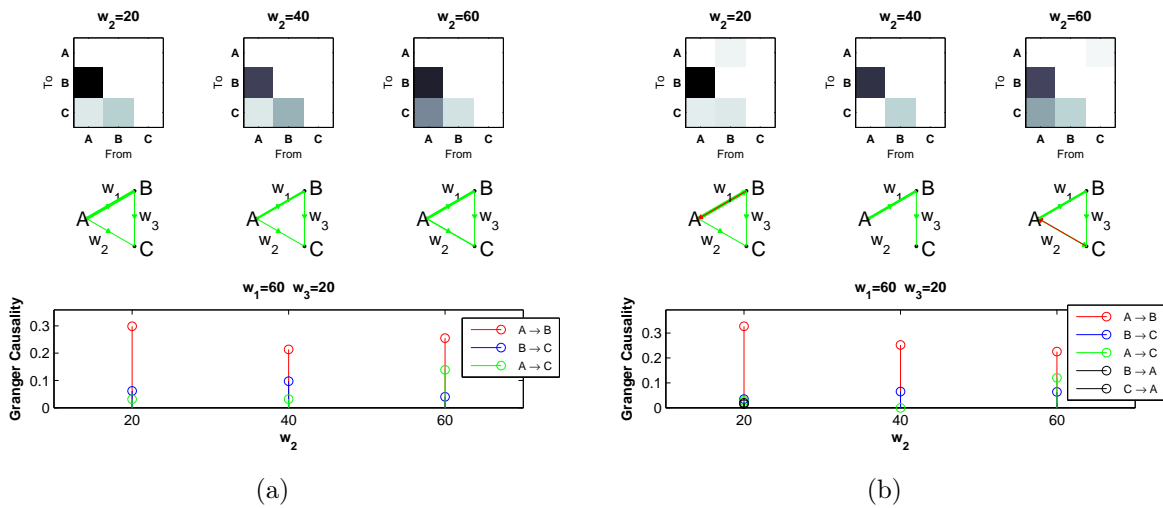


Figura 5.8: Causalità di Granger stimata per una singola realizzazione al variare del peso W_2 tra A e C, nella rete in Figura 5.1. Le figure (a) e (b) rappresentano due realizzazioni diverse delle reti considerate.

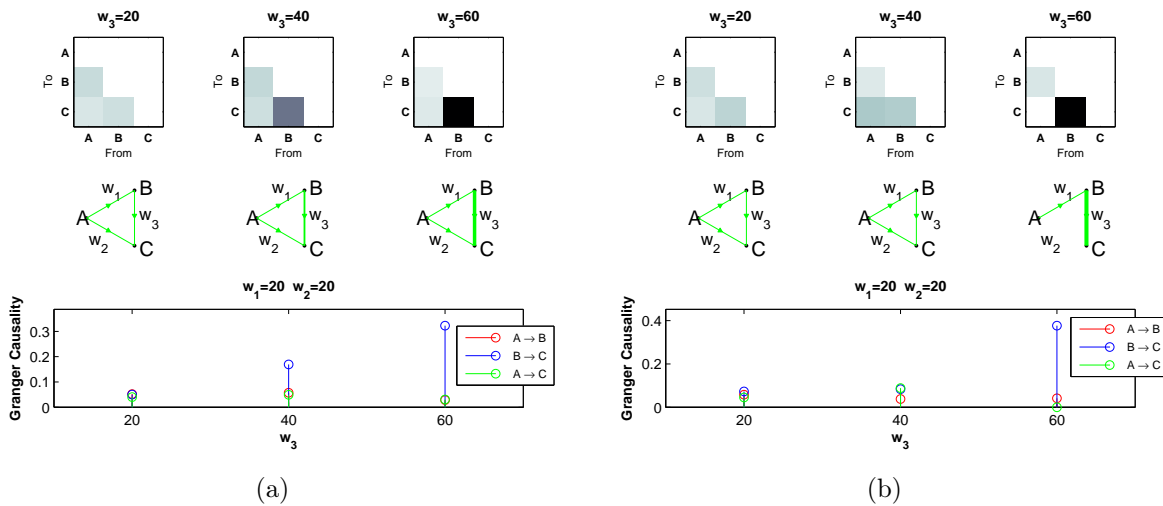


Figura 5.9: Causalità di Granger stimata per una singola realizzazione al variare del peso W_2 tra B e C, nella rete in Figura 5.1. Le figure (a) e (b) rappresentano due realizzazioni diverse delle reti considerate.

5.3.2 Studio sulle 100 realizzazioni

Per valutare la variabilità dello stimatore della causalità di Granger sono stati analizzati dataset contenenti 100 realizzazioni per ciascuna delle reti considerate. Nelle Figure 5.10, 5.11 e 5.12 sono riportati i risultati dello stimatore GC al variare di un singolo peso di una connessione all'interno della rete in Figura 5.1 applicando anche il test di significatività (F-test). In ciascuna delle figure i plot in alto raffigurano la matrice dei valori medi della causalità di Granger calcolata per le 100 realizzazioni e testata con l'F-test, dove l'intensità del colore è proporzionale all'intensità del valore assunto dallo stimatore per quella connessione. Al centro sono raffigurati gli schemi delle connessioni individuate,

dove quelle di colore verde indicano una connessione corretta, mentre quelle di colore rosso connessioni errate; lo spessore della freccia è proporzionale all'intensità della connessione. I plot in basso rappresentano il valore che lo stimatore assume per le varie connessioni riconosciute significative.

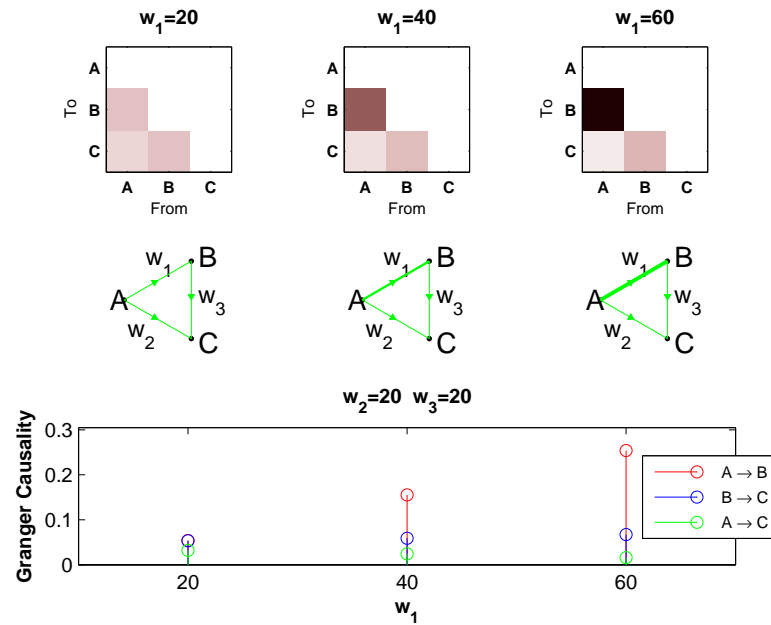


Figura 5.10: Valor medio della causalità di Granger stimata per 100 realizzazioni al variare del peso W_1 tra A e B, nella rete in Figura 5.1.

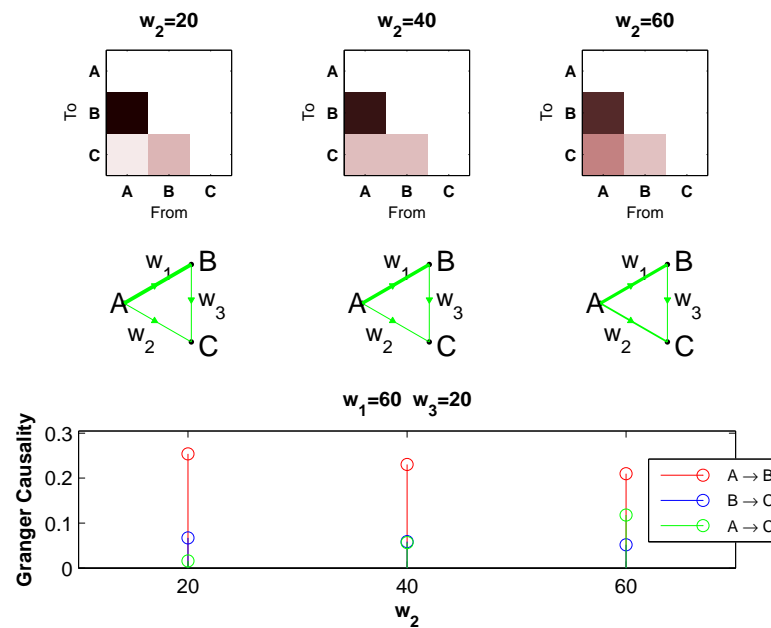


Figura 5.11: Valor medio della causalità di Granger stimata per 100 realizzazioni al variare del peso W_2 tra A e C, nella rete in Figura 5.1.

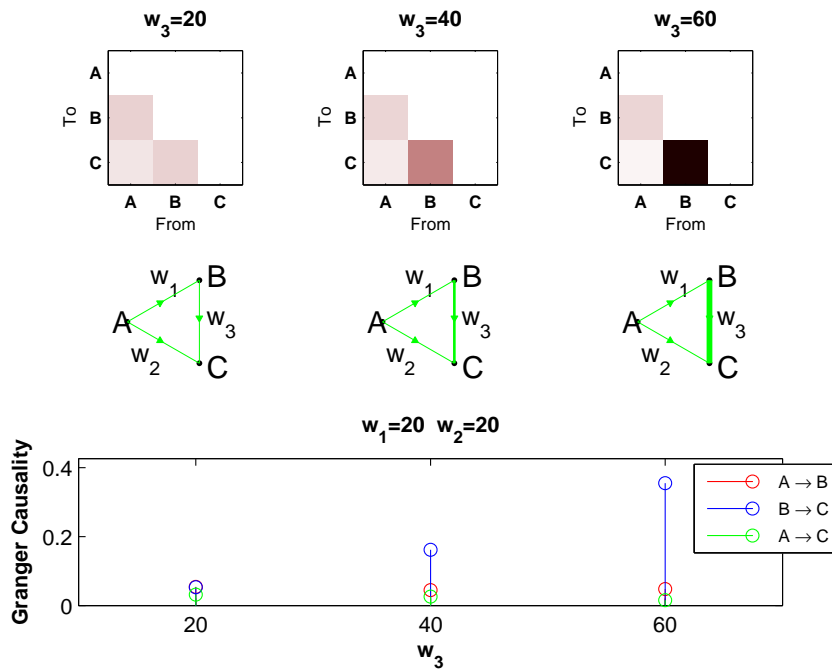


Figura 5.12: Valor medio della causalità di Granger stimata per 100 realizzazione al variare del peso W_3 tra B e C, nella rete in Figura 5.1.

Come si può osservare dalle Figure 5.10, 5.11 e 5.12, l'incremento del peso di una singola connessione si riflette in un aumento della causalità relativa solo ai segnali coinvolti nella connessione diretta considerata. Pertanto, lo stimatore di Granger non tiene conto delle connessioni indirette.

Nelle Figure 5.13, 5.14 e 5.15 sono mostrati in dettaglio i risultati dell'F-test applicato alle 100 realizzazioni per le diverse reti. Si evidenzia l'effetto che il test di significatività ha sul valor medio e deviazione standard della causalità di Granger: mantiene pressoché inalterati i valori ottenuti per le connessioni vere, mentre abbassa ulteriormente quelle per le altre connessioni.

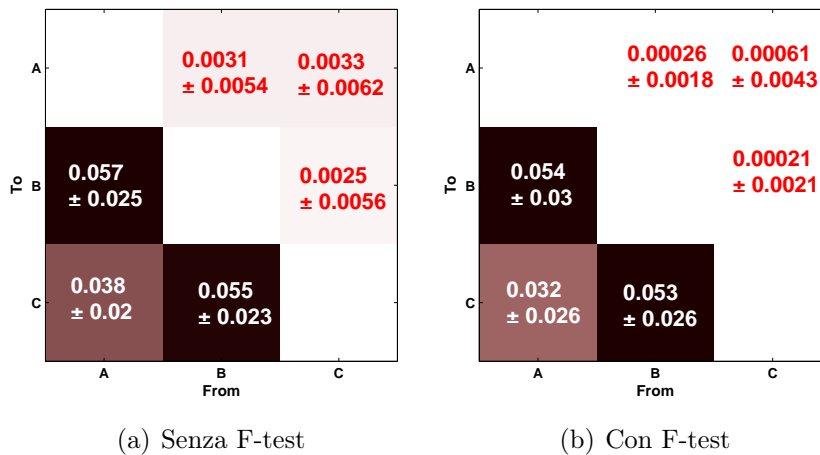


Figura 5.13: Plot con valore medio e deviazione standard della causalità di Granger stimata su 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$.

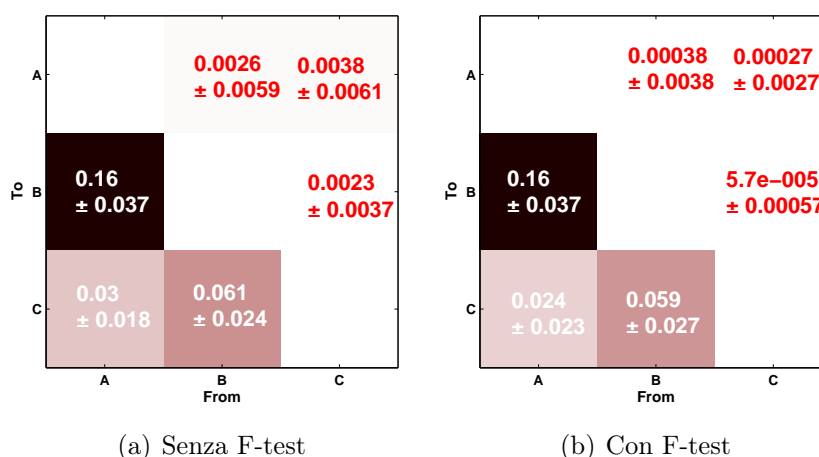


Figura 5.14: Plot con valore medio e deviazione standard della causalità di Granger stimata su 100 realizzazioni della rete $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$.

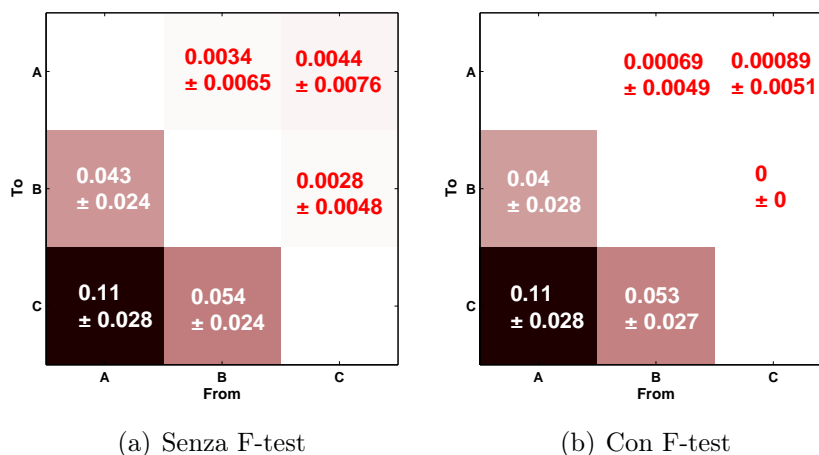


Figura 5.15: Plot con valore medio e deviazione standard della causalità di Granger stimata su 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$ $W_2 = 40$ $W_3 = 20$.

5.4 Analisi degli indici di connettività in frequenza

In questa tesi, gli indici di connettività in frequenza descritti in § 2.3 sono stati analizzati dapprima sulle singole realizzazioni e successivamente sulle 100 realizzazioni per verificarne il comportamento a livello globale. Di seguito si riportano i valori ottenuti dagli stimatori per due set diversi di pesi e l'analisi sulla soglia di significatività.

5.4.1 Indici di connettività

Nelle figure 5.16 e 5.17 sono riportate le distribuzioni degli indici COH, pCOH, DTF, fDFTF, dDFTF e PDC stimati sulle 100 realizzazioni delle reti $W_1 = W_2 = W_3 = 20$ e $W_1 = 40$ $W_2 = W_3 = 20$, rispettivamente.

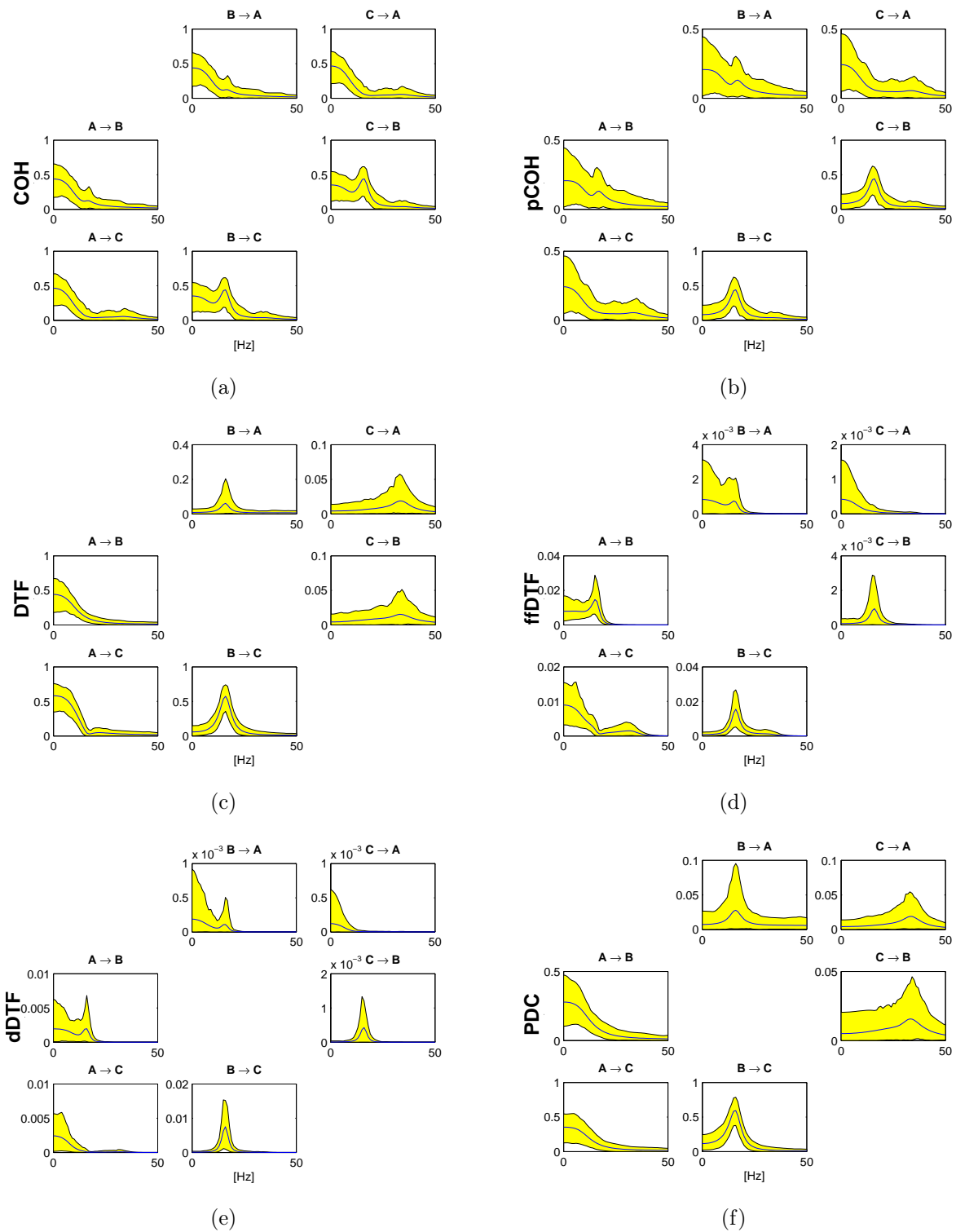


Figura 5.16: Prestazioni degli indici di connettività in frequenza stimati sulle 100 realizzazioni della rete in Figura 5.1 con pesi $W_1 = 20$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$. L'elemento (i, j) di ciascun plot rappresenta la connessione $j \rightarrow i$. La linea centrale indica il valor medio, mentre, la fascia gialla rappresenta l'intervallo di confidenza al 90%.

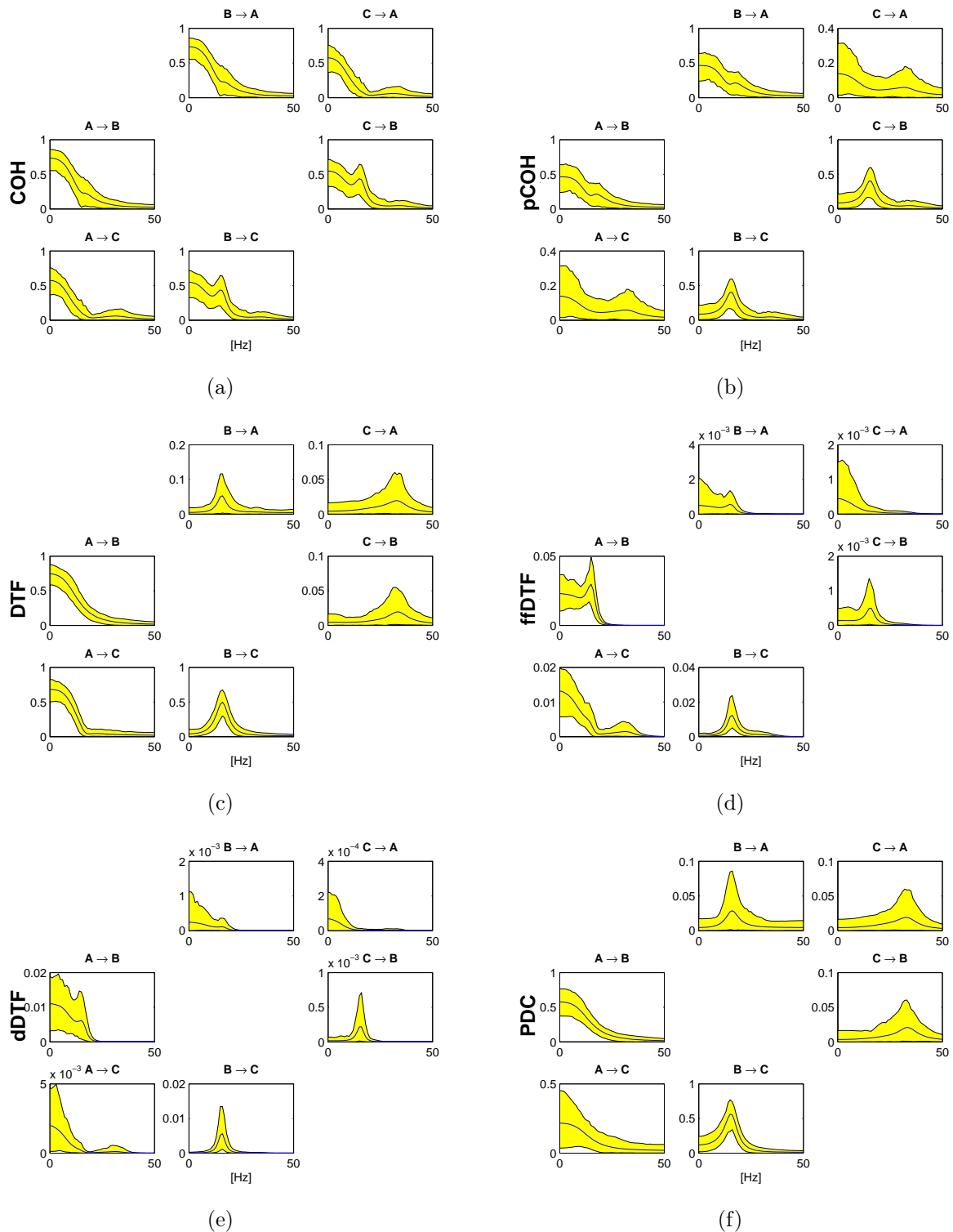


Figura 5.17: Prestazioni degli indici di connettività in frequenza stimati sulle 100 realizzazioni della rete in Figura 5.1 con pesi $W_1 = 40$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$. L'elemento (i, j) di ciascun plot rappresenta la connessione $j \rightarrow i$. La linea centrale indica il valor medio, mentre, la fascia gialla rappresenta l'intervallo di confidenza al 90%.

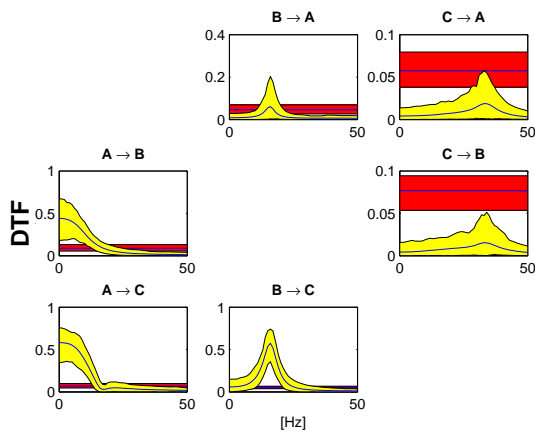
5.4.2 Studio della soglia di significatività

Come si è descritto nel capitolo 4, anche per i metodi di stima della connettività in frequenza è stato effettuato uno studio sulla significatività delle informazioni fornite da ciascuno degli stimatori riportati nelle Figure 5.16 e 5.17.

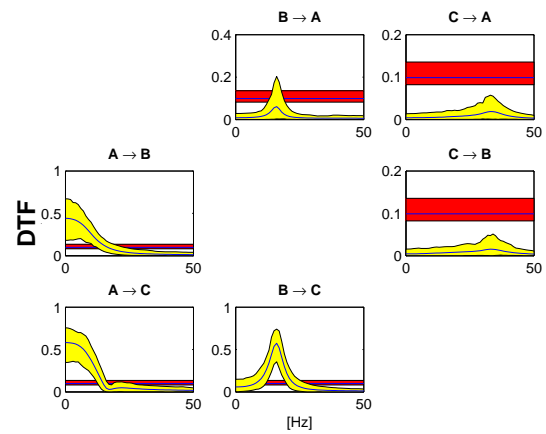
I diversi metodi applicati e analizzati per la scelta della soglia in frequenza possono essere riassunti come segue:

- a) permutazioni di posto e soglia locale;
- b) permutazioni di posto e soglia globale;
- c) permutazioni di fase e soglia locale;
- d) permutazioni di fase e soglia globale;
- e) azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e soglia locale;
- f) azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e soglia globale;
- g) azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di posto e soglia locale;
- h) azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di posto e soglia globale;
- i) azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di fase e soglia locale;
- j) azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di fase e soglia globale.

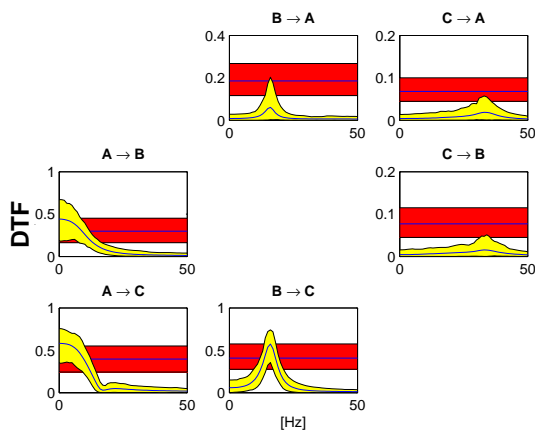
Per avere un'idea degli effetti sull'individuazione delle connessioni applicando i suddetti metodi, in Figura 5.18 sono presentati i risultati delle loro prestazioni nel caso dello stimatore DTF applicato sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$, $W_2 = 20$ e $W_3 = 20$. La fascia gialla di ciascun grafico corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF; a fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia; la linea centrale delle due fasce indica il valor medio.



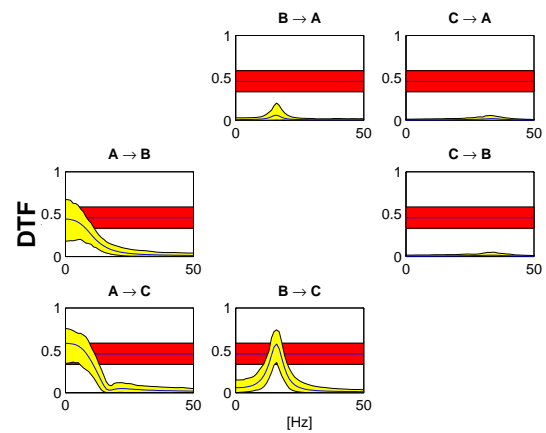
(a) Permutazioni di posto e soglia locale.



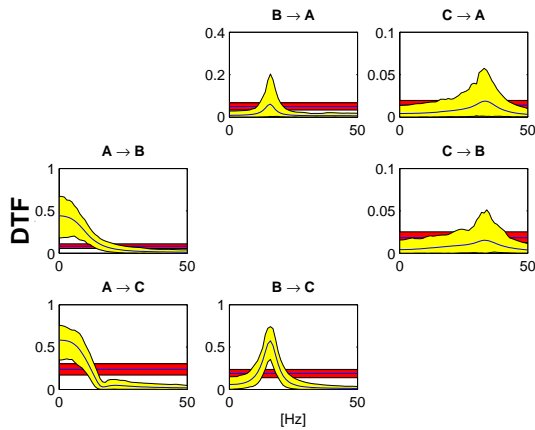
(b) Permutazioni di posto e soglia globale.



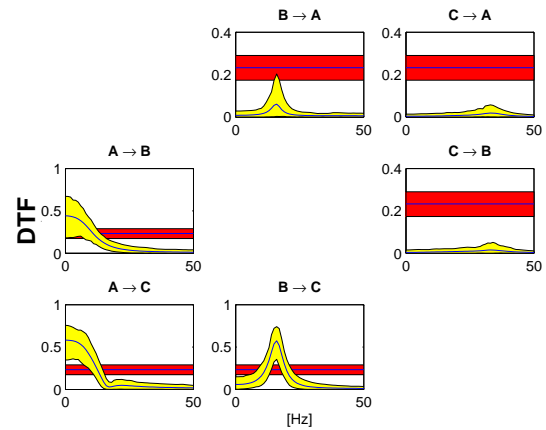
(c) Permutazioni di fase e soglia locale.



(d) Permutazioni di fase e soglia globale.

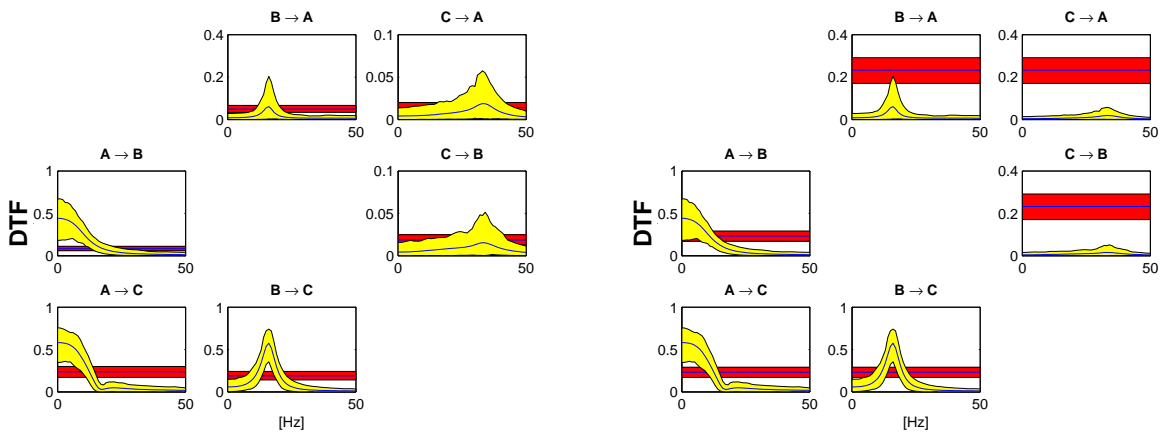


(e) Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e soglia locale.



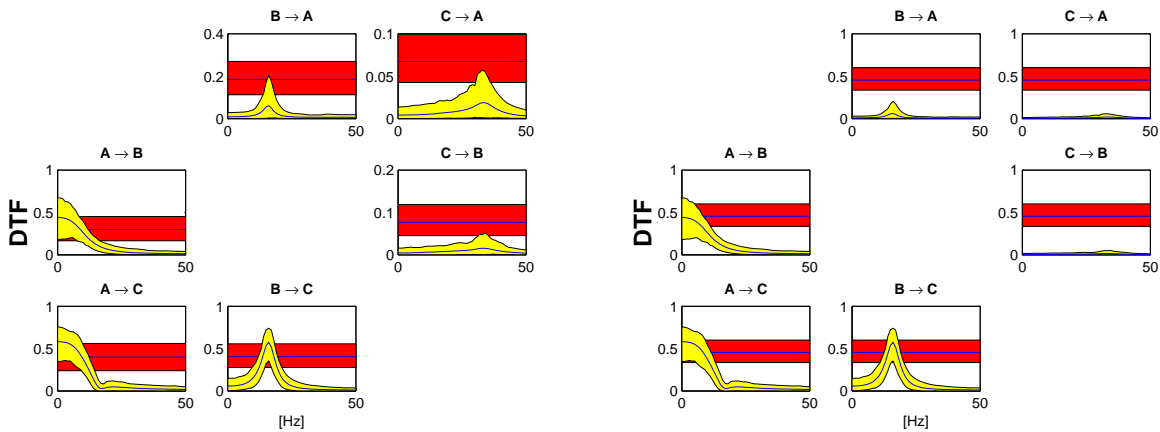
(f) Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e soglia globale.

Figura 5.18: Studio della significatività dello stimatore DTF sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$ di Figura 5.1. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF , mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.



(g) Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di posto e soglia locale.

(h) Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di posto e soglia globale.



(i) Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di fase e soglia locale.

(j) Azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con permutazioni di fase e soglia globale.

Figura 5.18: Studio della significatività dello stimatore DTF sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$ $W_2 = 20$ $W_3 = 20$ di Figura 5.1. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

A partire dall'analisi dei risultati dello studio di significatività degli indici di connettività in frequenza, il metodo scelto e applicato in dettaglio è stato quello delle permutazioni di fase con soglia globale.

In questa tesi, tra tutti gli indici di connettività in frequenza, l'analisi di connettività è stata focalizzata maggiormente su DTF e PDC. Pertanto, di seguito verranno mostrate le prestazioni di questi due stimatori nel caso di reti con pesi diversi nelle connessioni tra le coppie di segnali, riferiti sempre allo schema in Figura 5.1, riportando anche la soglia di significatività individuata per mezzo delle permutazioni di fase con soglia globale.

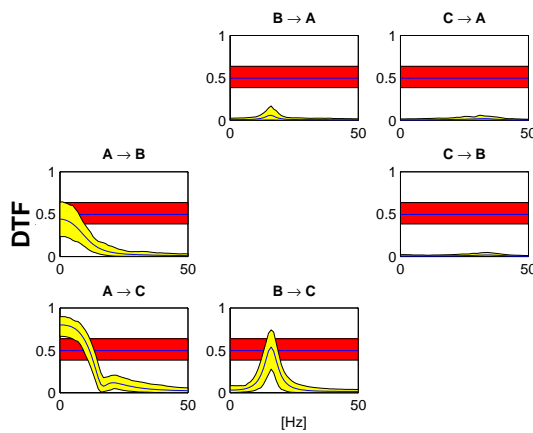
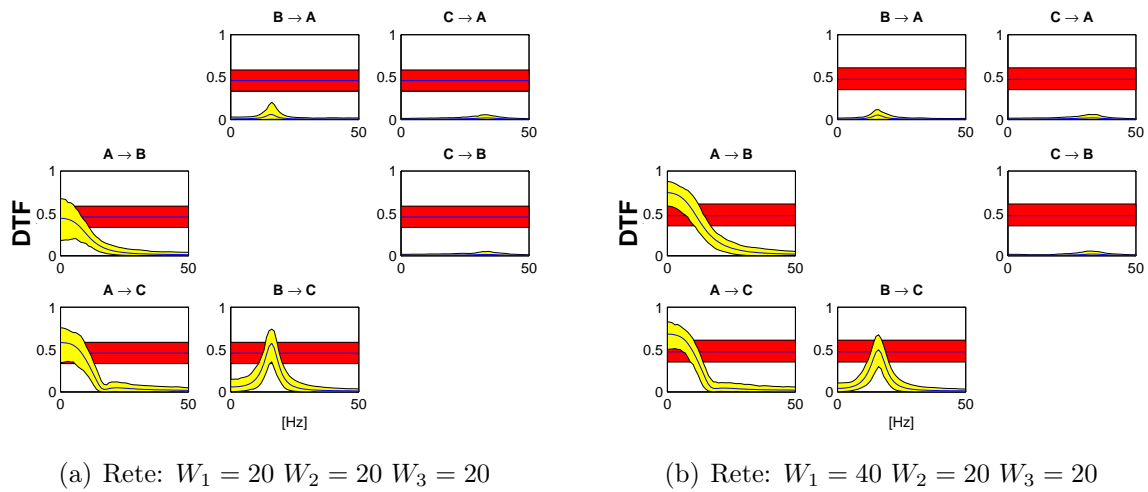
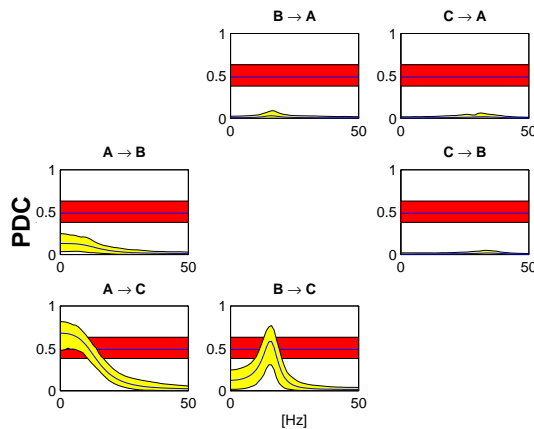
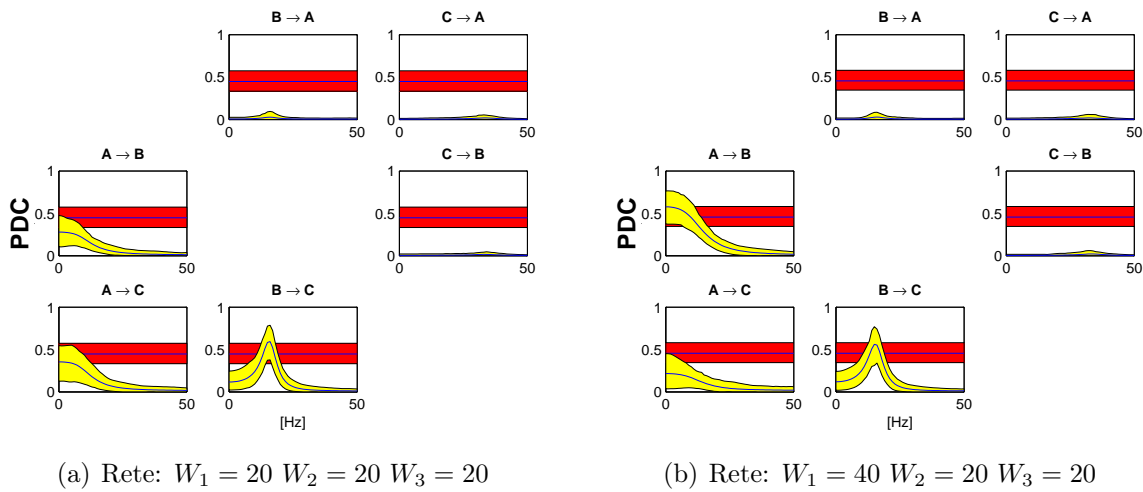


Figura 5.19: Prestazioni dell'indice DTF su 100 realizzazioni al variare dei pesi della rete di Figura 5.1. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.



(c) Rete: $W_1 = 20$ $W_2 = 40$ $W_3 = 20$

Figura 5.20: Prestazioni dell'indice PDC su 100 realizzazioni al variare dei pesi della rete di Figura 5.1. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice PDC, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

Dalle Figure 5.19 e 5.20 si può osservare che il metodo scelto per la sogliaatura discrimina correttamente la presenza o meno delle connessioni tra gli elementi della rete.

5.5 Analisi di altre reti

Di seguito sono riportati i risultati dell'analisi della connettività corticale applicata a tre nuove reti composte sempre da tre segnali, uno per ogni ROI, derivanti ciascuno da un Neural Mass Model. Le reti sono state costruite secondo tre diverse tipologie: una catena aperta, due connessioni reciproche e un ciclo.

Di seguito per ogni nuova rete si presentano lo schema, l'analisi dei coefficienti del modello, l'analisi della causalità di Granger e degli indici in frequenza scelti in precedenza.

5.5.1 Rete a catena aperta

La seguente rete presenta due connessioni dirette $A \rightarrow B$ e $B \rightarrow C$ e di conseguenza la connessione indiretta $A \Rightarrow C$

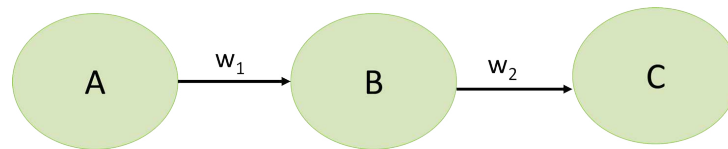


Figura 5.21: Schema della rete a catena aperta

Analisi dei coefficienti del modello

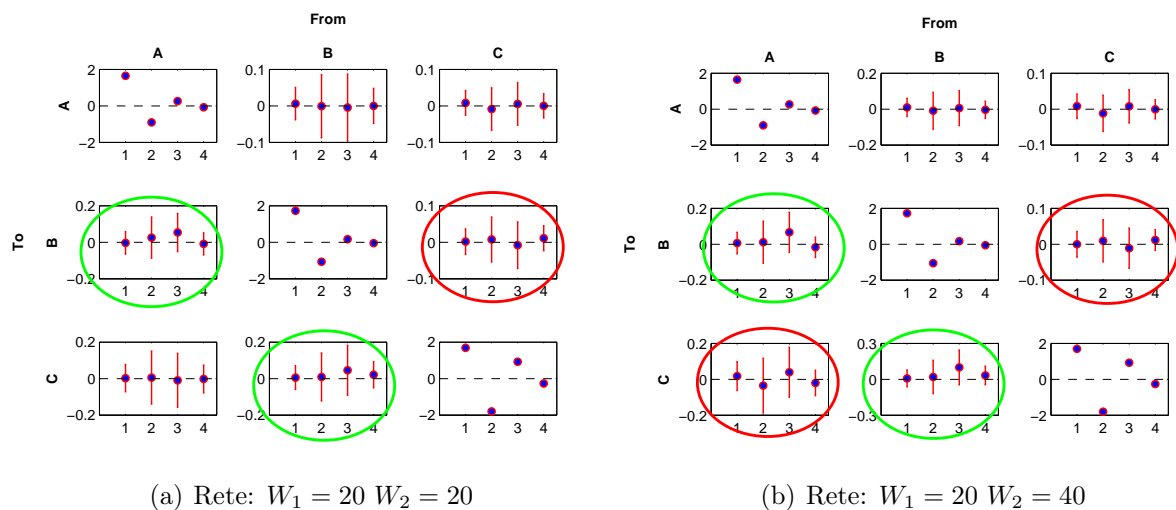


Figura 5.22: Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello delle 100 realizzazioni per la rete 5.21. I valori significativi (che hanno superato il T-test) sono cerchiati di colore verde se corretti, o di rosso se errati

Analisi della causalità di Granger

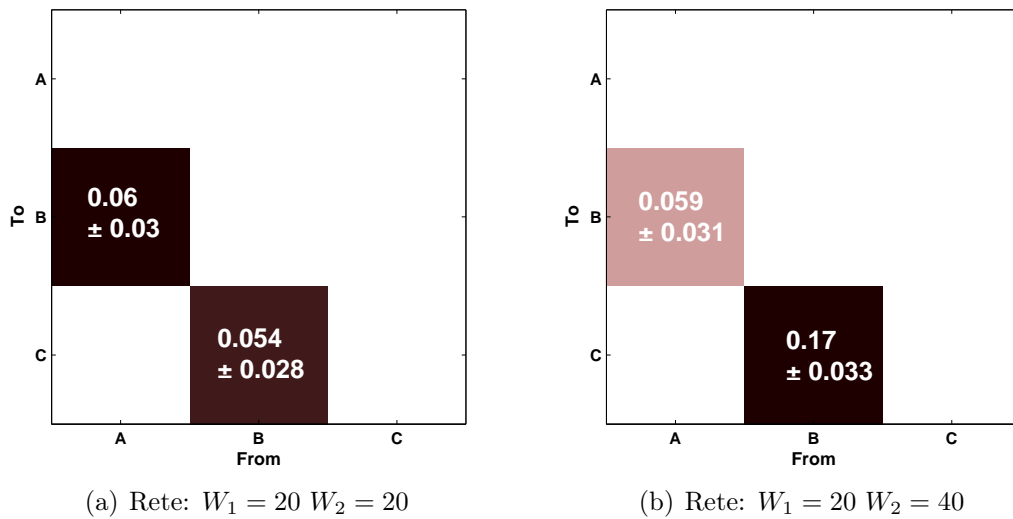


Figura 5.23: Plot dei valor medi e deviazione standard delle causalità di Granger stimate su 100 realizzazioni della rete in Figura 5.21. Sono riportati solo i valori significativi che hanno superato l' F -test.

Analisi degli indici connettività in frequenza

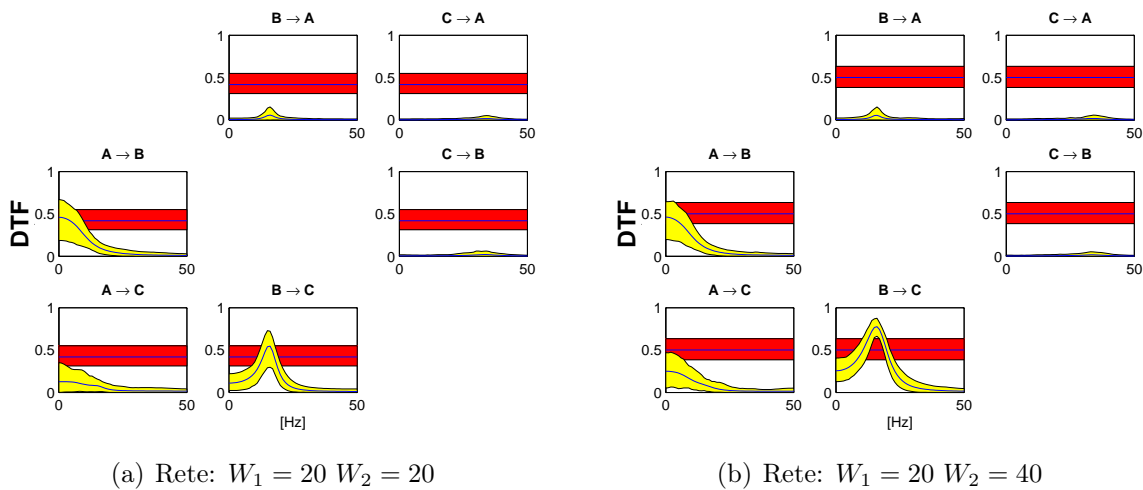


Figura 5.24: Prestazioni dell'indice DTF su 100 realizzazioni relative alla rete in Figura 5.21 con diversi pesi. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

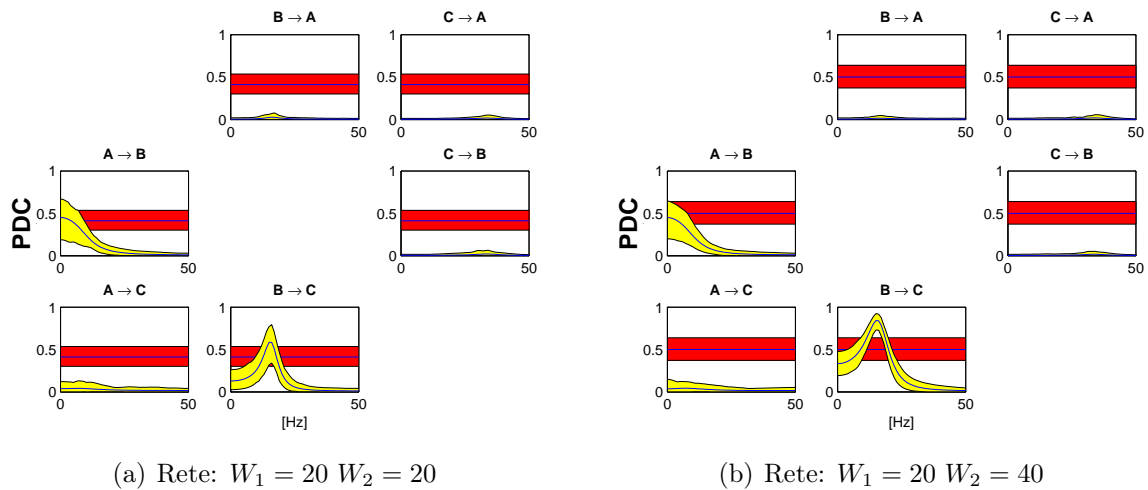


Figura 5.25: Prestazioni dell'indice PDC su 100 realizzazioni relative alla rete in Figura 5.21 con diversi pesi. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice PDC, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

5.5.2 Rete a catena aperta con connessioni reciproche

La seguente rete presenta due connessioni dirette reciproche $A \rightarrow B$ e $B \rightarrow A$, una connessione diretta semplice $B \rightarrow C$ e una connessione indiretta $A \Rightarrow C$

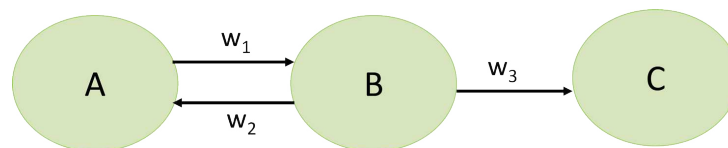


Figura 5.26: Schema della rete a catena aperta con connessioni reciproche.

Analisi dei coefficienti del modello

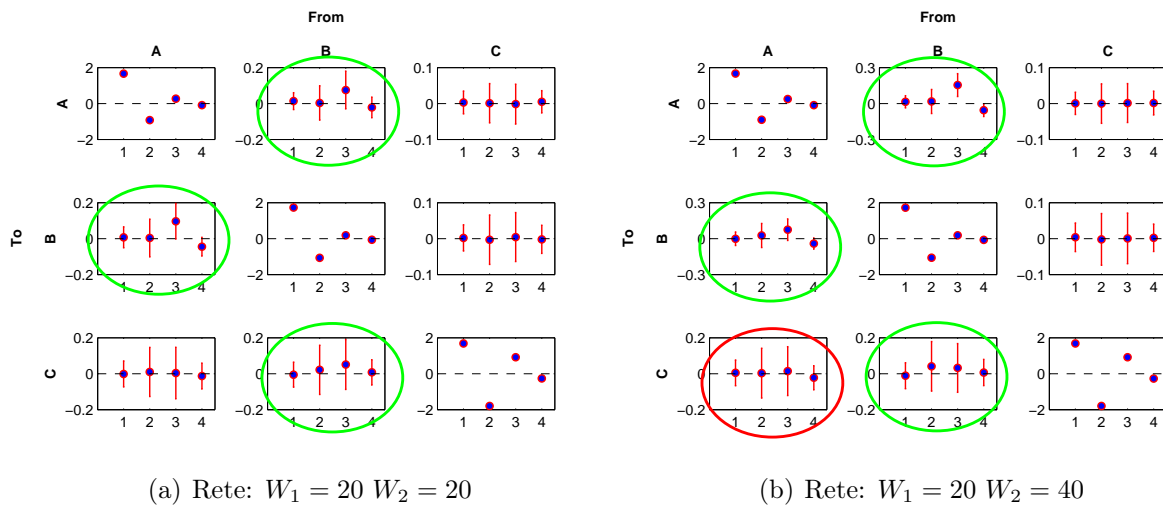


Figura 5.27: Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello delle 100 realizzazioni per la rete 5.26. I valori significativi (che hanno superato il T-test) sono cerchiati di colore verde se corretti, o di rosso se errati.

Analisi della causalità di Granger

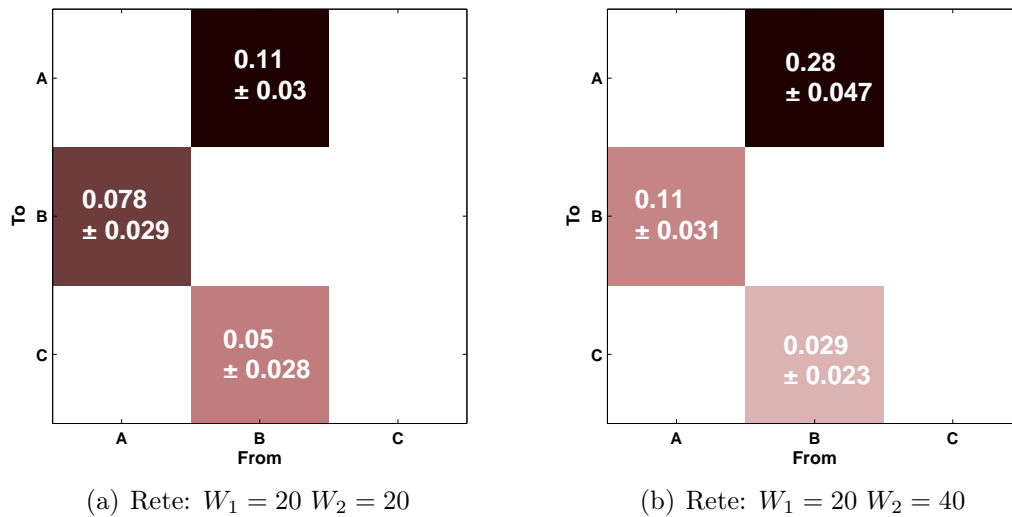


Figura 5.28: Plot del valore medio e deviazione standard della causalità di Granger stimata su 100 realizzazioni della rete in Figura 5.26. Sono riportati solo i valori che hanno superato l’F-test.

Analisi degli indici connettività in frequenza

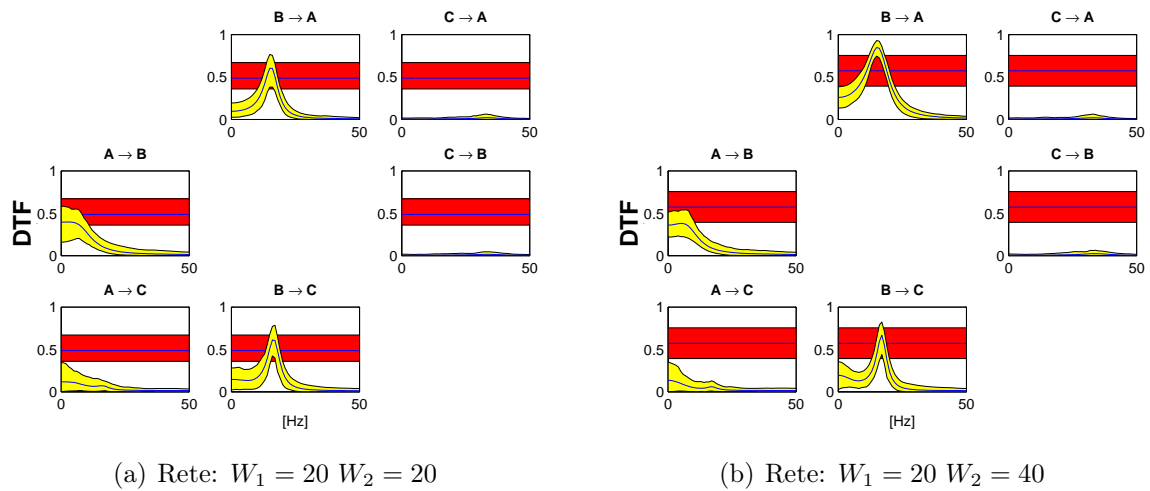


Figura 5.29: Prestazioni dell'indice DTF su 100 realizzazioni di reti con pesi diversi di Figura 5.26. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

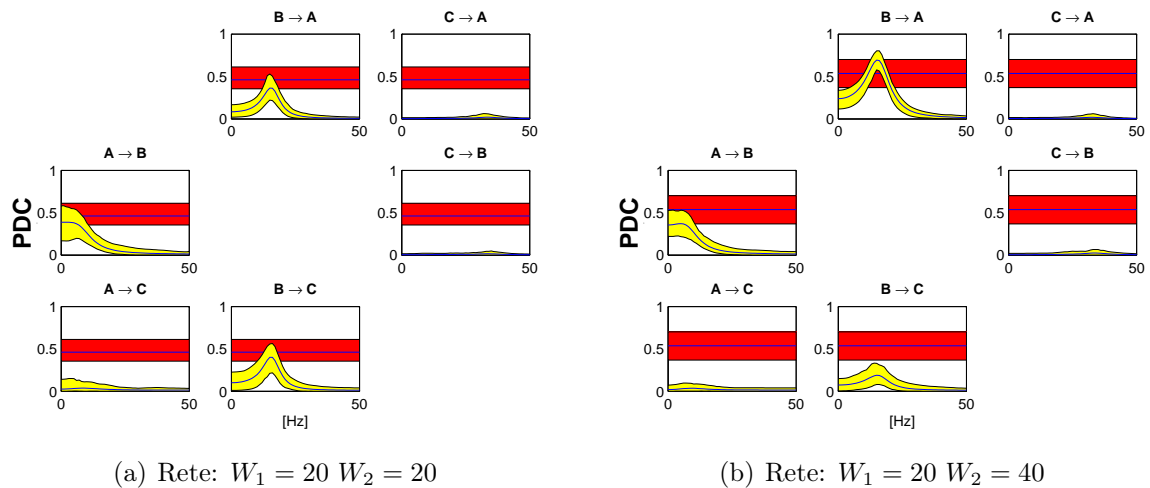


Figura 5.30: Prestazioni dell'indice PDC su 100 realizzazioni di reti con pesi diversi di Figura 5.26. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice PDC, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

5.5.3 Rete a ciclo

La seguente rete risulta essere la più complessa in quanto presenta sia tre connessioni dirette $A \rightarrow B$ e $B \rightarrow C$ e $C \rightarrow A$ sia tre connessioni indirette $A \Rightarrow C$ e $B \Rightarrow A$ e $C \Rightarrow B$.

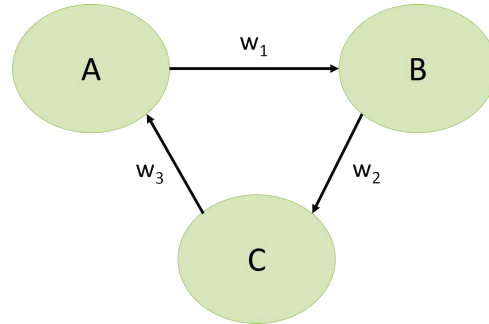


Figura 5.31: Schema della rete a catena aperta con connessioni reciproche.

Analisi dei coefficienti del modello

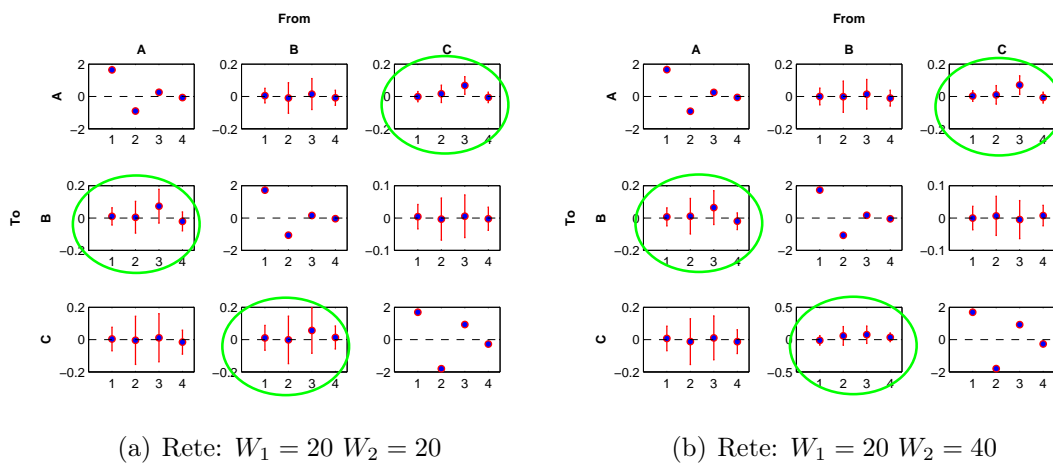


Figura 5.32: Plot dei valori medi e deviazioni standard dei coefficienti del modello delle 100 realizzazioni per la rete 5.31. I valori significativi (che hanno superato il T-test) sono cerchiati di colore verde se corretti, o di rosso se errati.

Analisi della causalità di Granger

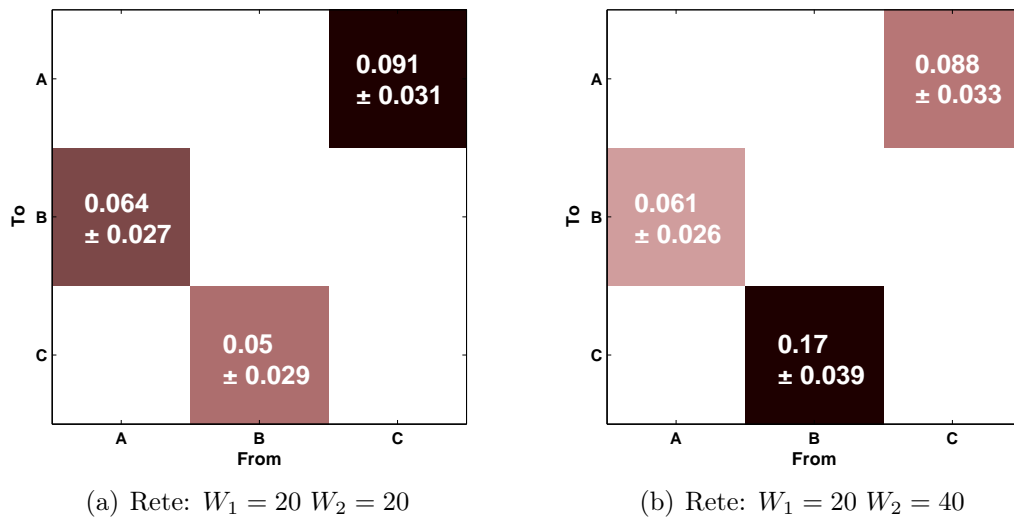


Figura 5.33: Plot del valore medio e deviazione standard della causalità di Granger stimata su 100 realizzazioni della rete in Figura 5.31. Sono riportati solo i valori che hanno superato l' F -test.

Analisi degli indici connettività in frequenza

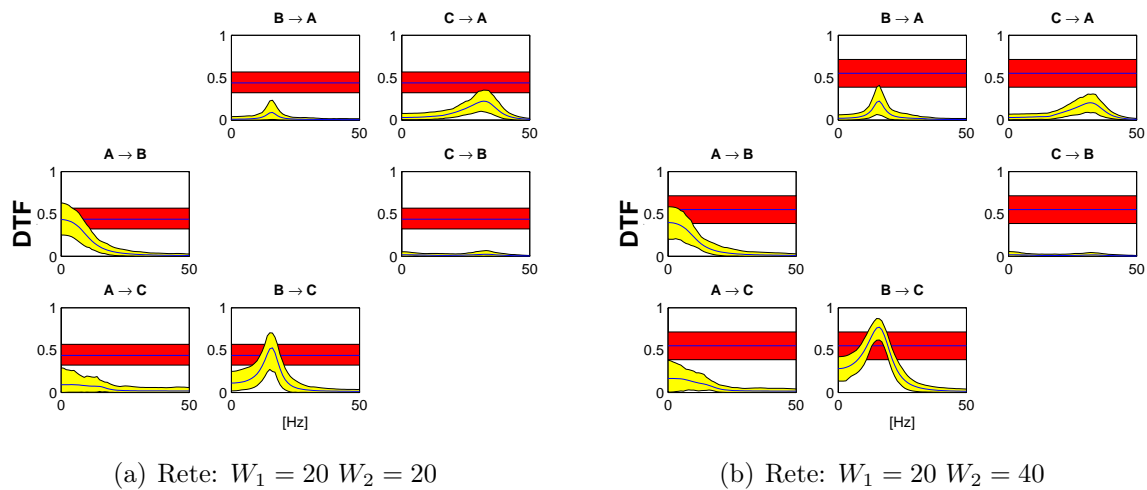


Figura 5.34: Prestazioni dell'indice DTF su 100 realizzazioni di reti con pesi diversi di Figura 5.31. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

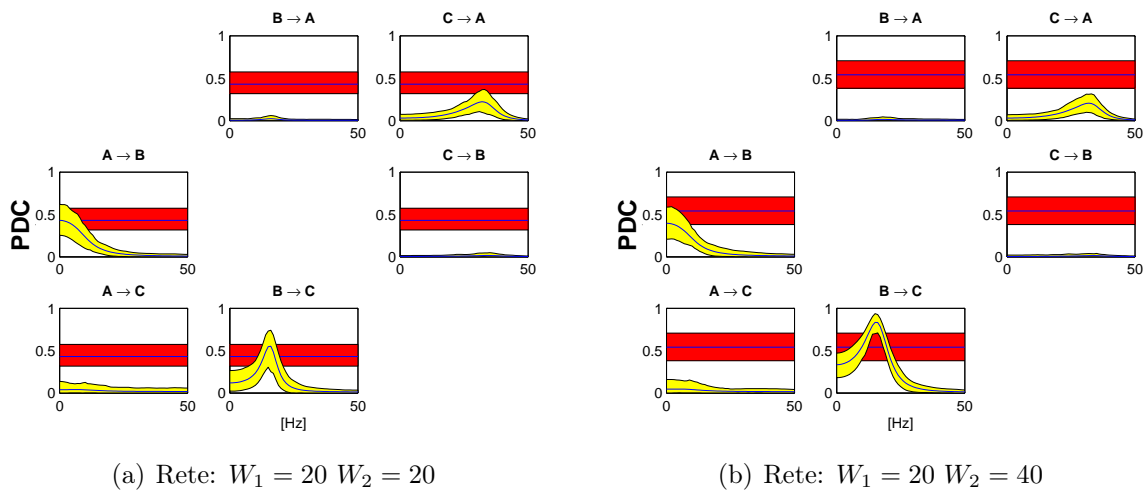


Figura 5.35: Prestazioni dell'indice PDC su 100 realizzazioni di reti con pesi diversi di Figura 5.31. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice PDC, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fascie indica il valor medio.

Capitolo 6

Discussione

Avendo a disposizione più segnali EEG simulati interconnessi tra loro per formare una rete neuronale, quanto bene i metodi che si basano sui modelli MVAR riconoscono queste connessioni? Utilizzando le informazioni fornite da tali metodi è possibile ricostruire correttamente la rete di partenza? Con quale accuratezza e precisione questi metodi permettono di inferire sulla topologia della rete e sulle intensità delle connessioni?

A partire da questi problemi, in questa tesi è stato effettuato un complesso lavoro di analisi delle metodiche presenti in letteratura per lo studio della connettività corticale utilizzando dati simulati in modo da essere il più realistici possibili. I principali metodi di analisi possono essere classificati in tre categorie: analisi dei coefficienti del modello, analisi della casualità di Granger e analisi degli indici di connettività in frequenza.

Dapprima sono stati analizzati e testati tutti i metodi su una stessa rete al fine di studiarne in dettaglio le prestazioni e, così, individuare quelli più interessanti. Successivamente, le quattro metodiche scelte, analisi dei coefficienti e della casualità di Granger, DTF e PDC, sono state applicate ai dati, ottenuti da reti con topologia e pesature diverse.

In questo capitolo si discutono i risultati presentati nel capitolo 5 evidenziando i pro e i contro dei vari metodi. In § 6.1 si discutono i risultati ottenuti dall'analisi dei coefficienti del modello; in § 6.2 si analizzano le informazioni fornite dallo stimatore della casualità di Granger, soffermandosi sull'interpretabilità dei risultati; in § 6.3 si discutono le prestazioni ottenute dall'analisi degli indici di connettività in frequenza DTF e PDC, mettendoli a confronto e evidenziando il range di applicabilità di entrambi.

6.1 Analisi dei coefficienti del modello

I coefficienti di un modello MVAR rappresentano il peso che i valori precedenti di un segnale hanno nella descrizione temporale dell'istante attuale degli altri segnali del modello, quindi, possono essere interpretati in termini di influenza di un segnale su un altro.

Come presentato nel capitolo 5, l'analisi dei coefficienti del modello è stata svolta su un dataset di 100 realizzazioni per ciascuna rete considerata, valutandone il valor medio e la deviazione standard. Di seguito, in Figura 6.1 si riportano i risultati relativi alle

diverse reti considerate in questo studio, tutte con pesi pari a 20, mentre, in Figura 6.2 i risultati relativi alle stesse reti ma con il peso W_2 incrementato da 20 a 40.

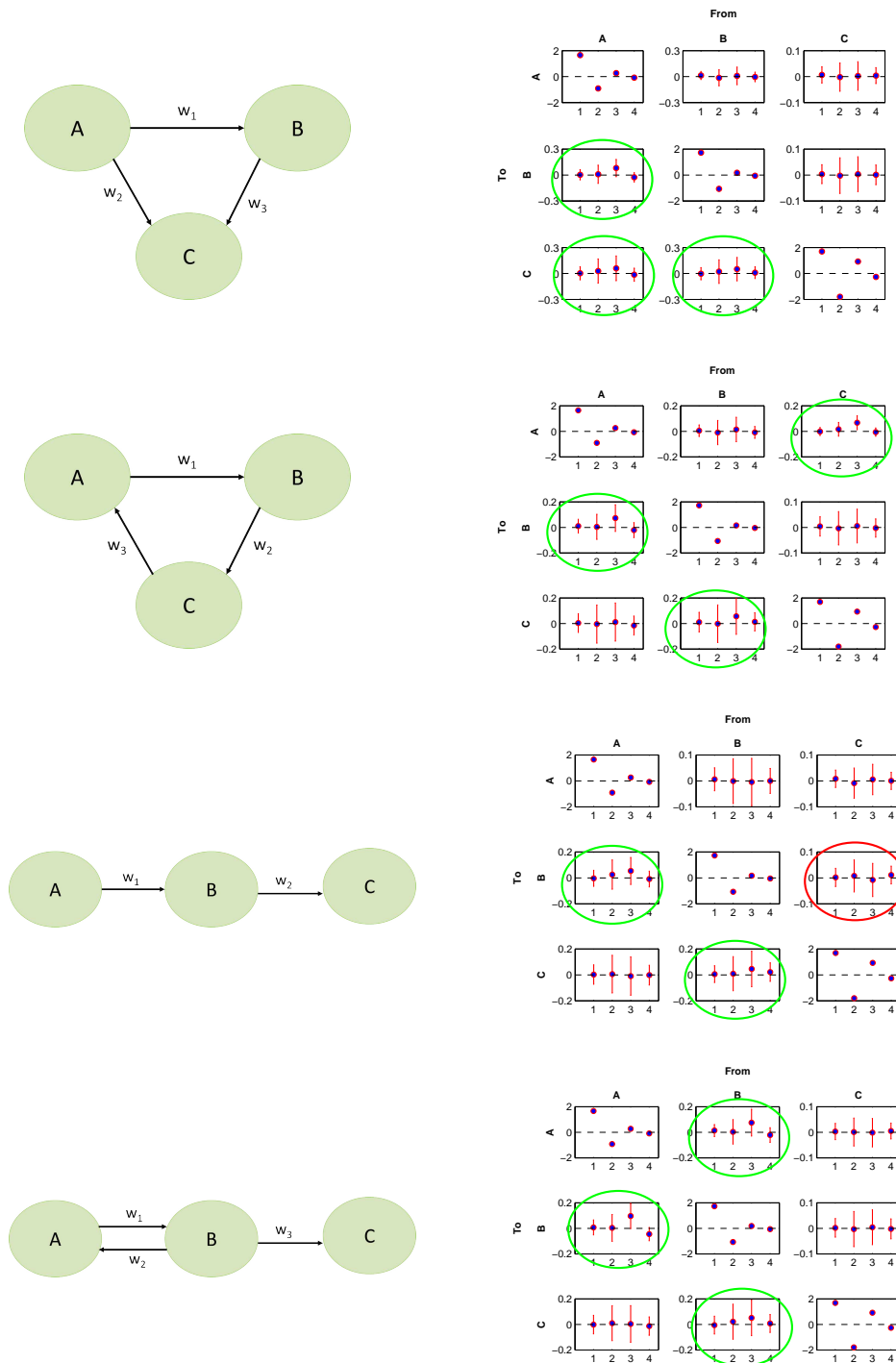


Figura 6.1: Prestazioni dell'analisi dei coefficienti del modello applicate alle 100 realizzazioni dei dati derivati da reti diverse e con pesi $W_1 = 20$, $W_2 = 20$ e $W_3 = 20$. In verde sono cerchiato le connessioni corrette, in rosso quelle errate.

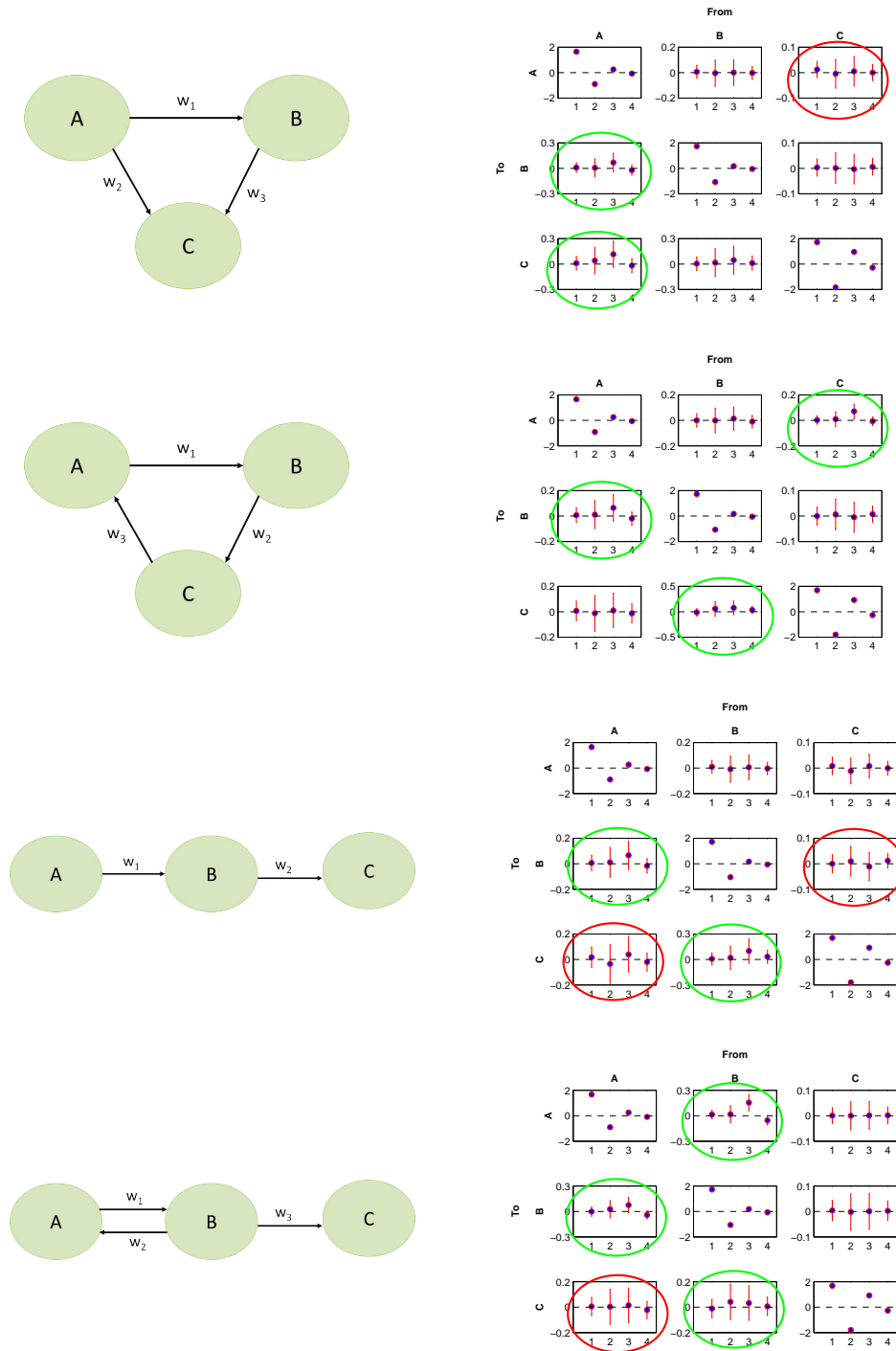


Figura 6.2: Prestazioni dell'analisi dei coefficienti del modello applicate alle 100 realizzazioni dei dati derivati da reti diverse e con pesi $W_1 = 20$, $W_2 = 40$ e $W_3 = 20$. In verde sono cerchiate le connessioni corrette, in rosso quelle errate.

Questo metodo è generalmente sfruttato per ricavare informazioni di tipo qualitativo per individuare principalmente la topologia della rete considerata. In questo studio, si è rivelato molto debole in quanto non sempre le connessioni considerate significative corrispondono a quelle realmente impostate nella rete simulata.

In Figura 6.2, infatti, dove si presenta la stessa rete al variare del peso W_2 , quindi con grado di complessità crescente, si osserva come il metodo fallisce nel distinguere le connessioni presenti all'interno delle reti considerate.

In questa analisi si è cercato inoltre di capire quando questa metodologia sia in grado di fornire informazioni circa la forza e l'intensità delle connessioni stesse.

Confrontando le Figure 6.1 e 6.2, e osservando i valori nelle tabelle 5.1 e 5.4, si può notare che un aumento del peso di una singola connessione si riflette, generalmente, anche in un aumento del valore dei coefficienti relativi a quella connessione. Tuttavia, per ottenere informazioni quantitative sull'intensità delle connessioni è necessario analizzare ciascun coefficiente, determinandone la significativa differenza da zero. Questo aspetto è pesantemente influenzato dal test statistico utilizzato e in questo dataset si è osservato che il T-student non è sufficientemente robusto. Nei risultati ottenuti, infatti, vengono considerate significative anche alcune connessioni errate, come si può vedere in Figura 6.2 evidenziate con un cerchio rosso, caratterizzate da deviazione standard molto ampia e di conseguenza bassa precisione e affidabilità.

Sulla base di quanto detto, l'analisi dei coefficienti del modello MVAR per lo studio della connettività corticale non permette di ottenere informazioni affidabili e precise sulla topologia e intensità delle connessioni all'interno della rete considerata, possono al più fornire informazioni esplorative iniziali. È, inoltre, importante individuare il test di significatività più robusto per poter discriminare meglio le connessioni vere da quelle non vere, anche se, le informazioni riguardanti la forza delle connessioni risultano difficilmente deducibili.

6.2 Analisi della causalità di Granger

Nel capitolo 5 sono stati presentati in dettaglio i risultati dello studio della casualità di Granger sia sulle singole sia sulle 100 realizzazioni. Come si può osservare dai risultati riportati, generalmente lo stimatore GC applicato alle singole realizzazioni (Figure 5.7(a), 5.8(a) e 5.9(a)) riesce a descrivere correttamente la direzionalità tra i segnali presenti all'interno della rete anche se, per alcune di esse questo non sempre è risultato essere vero (Figure 5.7(b), 5.8(b) e 5.9(b)). Per ottenere informazioni più robuste sulle prestazioni della causalità di Granger, è stata analizzata la variabilità dello stimatore all'interno di un dataset di 100 realizzazioni (Figure 5.10, 5.11 e 5.12).

Già dai primi risultati, l'analisi della causalità di Granger come indice di connettività ha dato promettenti risultati sia nell'individuazione della topologia della rete considerata sia nel fornire informazioni quantitative riguardo le connessioni presenti. Lo studio sulle 100 realizzazioni ha evidenziato la robustezza di questo stimatore e l'adeguatezza del test statistico utilizzato (F-test) per lo studio della significatività.

Nella Figura 6.3 sono schematizzate le prestazioni dello stimatore GC al variare delle reti considerate e del peso critico W_2 al suo interno. Per ogni Figura, i plot a sinistra indicano lo schema della rete considerata. I plot al centro e a destra sono relativi alla rete con pesi $W_1 = W_2 = W_3 = 20$ e $W_1 = 20$, $W_2 = 40$ e $W_3 = 20$, rispettivamente e rappresentano la matrice dei valori significativi della causalità di Granger rilevati con l'F-test, dove l'intensità del colore è proporzionale al valore assunto dallo stimatore per quella connessione rispetto al valore massimo per la rete considerata. Come si può osservare, le informazioni fornite in tutti i casi presenti in figura sono congruenti con i dati considerati ed evidenziano la capacità dello stimatore GC di distinguere la direzionalità delle connessioni e di individuare solo le connessioni dirette.

Quindi, sulla base della matrice di Granger fornita dallo stimatore, si può ricostruire esattamente la rete di partenza sia in termini di topologia sia di intensità delle connessioni con un basso margine di errore.

Infine, si consideri l'ultima rete di Figura 6.3, nella quale sono presenti la connessione reciproca diretta tra A e B ($A \rightarrow B, B \rightarrow A$), la connessione diretta $B \rightarrow C$ e la connessione indiretta $A \Rightarrow C$. Lo stimatore di Granger oltre a descrivere correttamente la topologia della rete, fornisce una misura quantitativa dell'intensità delle connessioni al suo interno. Infatti, è possibile rilevare numericamente l'aumento di causalità da 0.11 a 0.28 registrato nella connessione $B \rightarrow A$, elemento (1, 2) della matrice di Granger, quando si incrementa di un fattore 20 il peso W_2 della connessione stessa. Considerando ancora i valori delle due matrici di Granger relative alla stessa figura, si osserva che l'incremento del peso della connessione $B \rightarrow A$ (peso W_2) provoca un aumento anche della causalità diretta di A su B. Questo può essere giustificato in termini topologici, vista la reciprocità diretta della relazione tra i due segnali A e B.

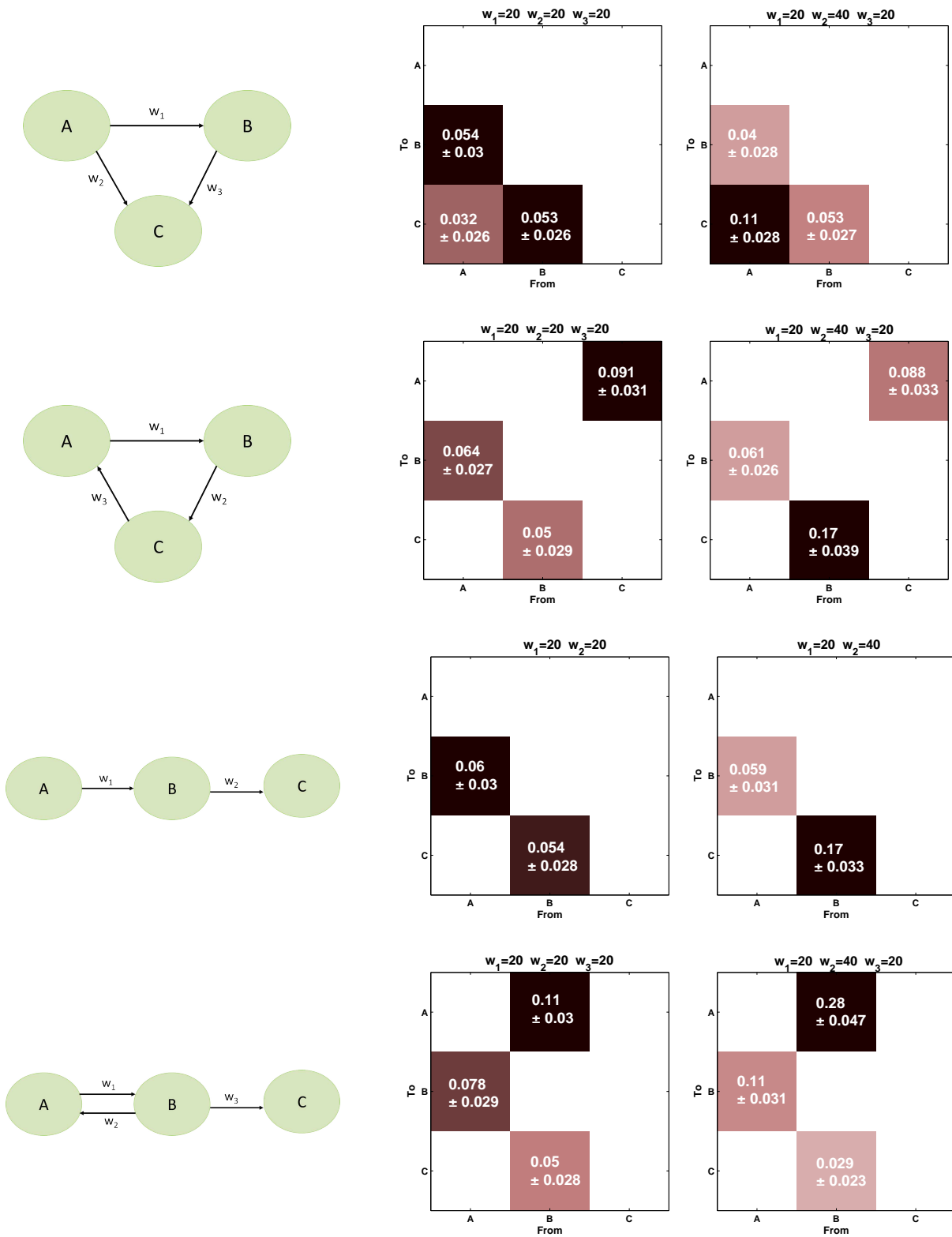


Figura 6.3: Prestazioni dell'analisi della causalità di Granger applicate sulle 100 realizzazioni di diverse reti e con diversi pesi.

Dai risultati delle altre reti presenti in figura 6.3, nelle quali non esistono connessioni reciproche ma solo connessioni dirette e indirette, confrontando le matrici di Granger prima e dopo l'incremento del peso W_2 , si può riscontrare un aumento di causalità esclusivamente tra i segnali coinvolti nella connessione con peso W_2 .

A tal proposito è interessante osservare i risultati relativi alla rete a ciclo (seconda rete della Figura 6.3) nella quale sono presenti tre connessioni dirette e tre indirette. L'aumento del peso W_2 relativo alla connessione $B \rightarrow C$ si riflette in termini di causalità di Granger in un aumento solo della causalità di B su C. Le altre causalità significative rimangono pressoché invariate, nonostante la topologia ciclica della rete. Questo fatto permette di confermare un'importante risultato già riscontrato nel capitolo 5, circa la proprietà dello stimatore della causalità di Granger di distinguere non solo la direzionalità delle relazioni, ma anche di individuare solo i contributi delle connessioni dirette.

Come già detto nei capitoli precedenti, l'analisi della connettività corticale svolta in questa tesi è stata valutata a fondo sulla rete in Figura 6.4. I risultati dell'analisi di Granger per questa rete sono riportati in dettaglio in § 5.3 e qui riassunti brevemente nella Figura 6.5 nella quale è riportato il comportamento dello stimatore di Granger al variare dei pesi della rete.

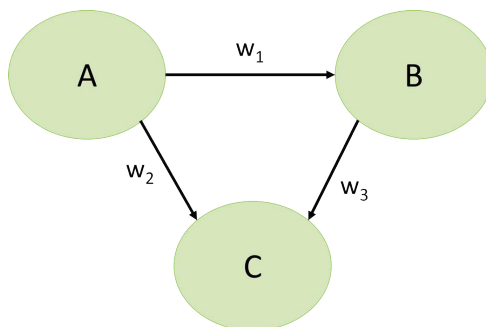


Figura 6.4: Rete di partenza per l'analisi della connettività corticale.

Dalla Figura 6.5(a) si può osservare che aumentando il peso W_1 , connessione tra A e B, il valore della causalità del segnale A sul segnale B aumenta in modo proporzionale passando da circa 0.8 quando $W_1 = 20$ a circa 0.28 quando $W_1 = 60$ e lasciando pressoché costanti i valori corrispondenti alle altre causalità considerate significative. La stessa osservazione può essere fatta per la Figura 6.5(c) nella quale viene fatto variare il peso da 20 a 60 della connessione tra B e C lasciando pari a 20 gli altri pesi. Per la Figura 6.5(b), invece, si osserva un singolare comportamento dello stimatore GC . All'aumentare del peso W_2 , la causalità del segnale A su C aumenta con un'intensità ridotta rispetto agli altri due casi precedentemente discussi. Questo può essere spiegato dalla presenza di una connessione con forte intensità tra A e B ($W_1 = 60$), che in qualche modo inibisce l'effetto di un aumento del peso W_2 sulla causalità tra A e C.

Quindi, quando nella rete esiste una connessione con un'intensità molto elevata rispetto alle altre, l'aumento di una connessione critica, come può essere quella tra A e C, è rilevato in termini di causalità, con minore intensità.

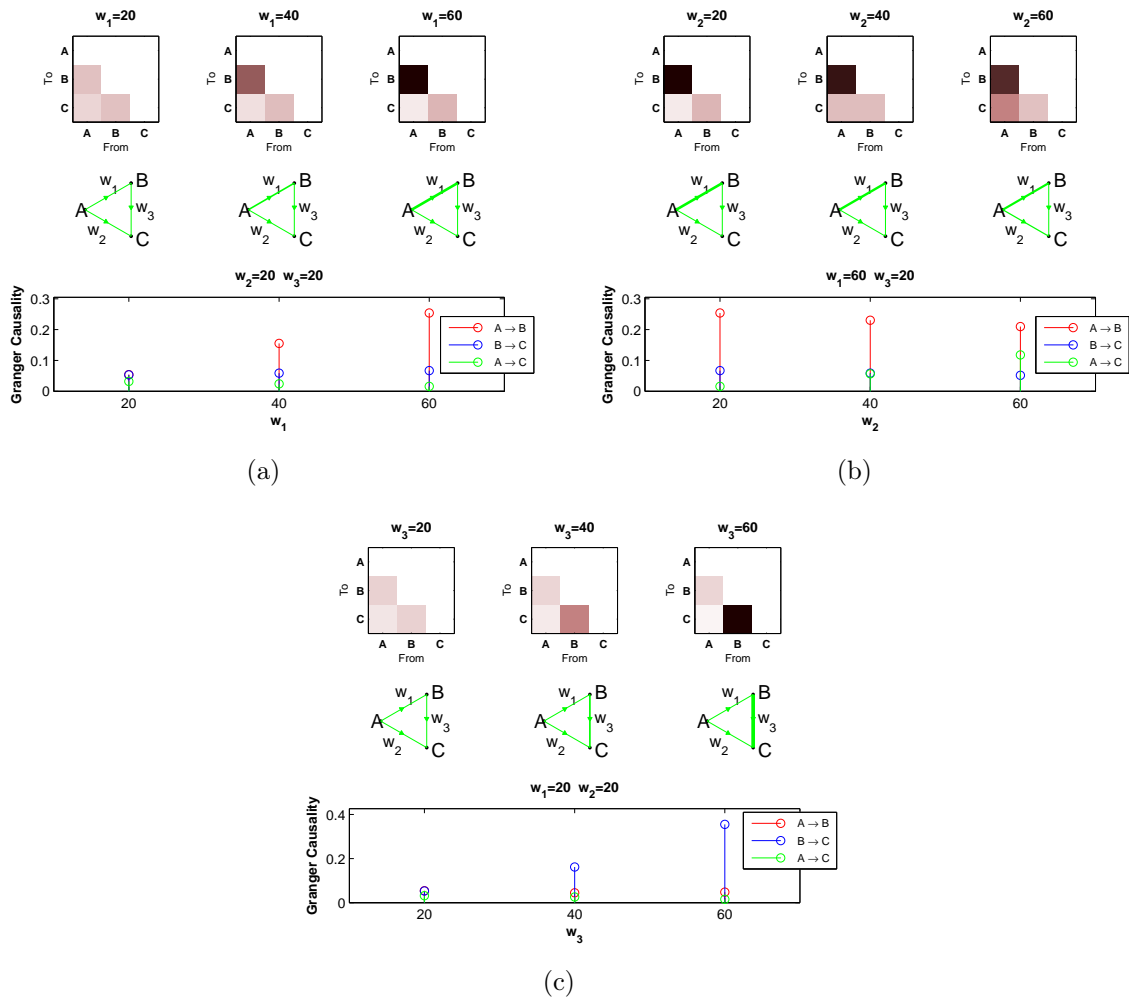


Figura 6.5: Valor medio della causalità di Granger stimata per 100 realizzazioni al variare del peso (a) di W_1 , (b) di W_2 e (c) di W_3 , mantenendo costanti le altre connessioni nella rete in Figura 6.4.

6.3 Analisi degli indici di connettività in frequenza

Come riportato in § 5.4, tutti i metodi di analisi della connettività in frequenza sono stati applicati alla rete in Figura 6.4 per valutarne i punti di forza e i limiti.

I risultati ottenuti hanno subito evidenziato i limiti delle misure basate sugli spettri, già definiti matematicamente in § 2.2: coerenza ordinaria (COH) e coerenza parziale (pCOH). Infatti, come si può osservare nelle Figure 5.16 e 5.17, le informazioni fornite, da ciascuno dei due stimatori, essendo simmetriche non permettono di distinguere la direzionalità delle connessioni. Inoltre, i risultati mostrano l'incapacità della coerenza ordinaria di distinguere le connessioni dirette da quelle indirette. Per quel che riguarda lo stimatore fDFTF, raramente viene applicato di per sé come misura di connettività ma è generalmente utilizzato per l'applicazione del metodo dDFTF il quale, richiede ancora studi ulteriori circa la sua applicabilità. Per tali motivi, in questa tesi, l'analisi della connettività basata sugli indici in frequenza è stata approfondita solo per i metodi DTF e PDC.

Dato che la modalità per discriminare i valori corretti da quelli errati rappresenta un punto cruciale per l'interpretabilità dei risultati, in questo lavoro sono stati esaminati approfonditamente due aspetti per individuare l'approccio migliore per l'analisi della significatività: il metodo di generazione dei dati surrogati e la scelta della soglia. In Figura 5.18 sono stati presentati i risultati dei vari metodi di significatività nel caso dello stimatore DTF applicato sulle 100 realizzazioni della rete $W_1 = 20$, $W_2 = 20$ e $W_3 = 20$.

Per ciò che riguarda la scelta del metodo di generazione dei dati surrogati per la costruzione della distribuzione nulla, i risultati mostrano come il metodo basato sulle semplici permutazioni di posto sia il meno adatto, in quanto indica come significative, diverse connessioni errate. Anche il metodo dell'azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale con o senza permutazioni di posto non ha fornito risultati positivi. Il metodo che meglio discrimina i valori dell'indice considerato è stato quello delle permutazioni di fase. Confrontando quest'ultimo metodo con i risultati ottenuti dai dati generati con l'azzeramento dei coefficienti fuori dalla diagonale e con permutazioni di fase, è stato osservato che le due prestazioni sono identiche.

Per quanto riguarda la scelta della soglia, si osserva che una soglia locale, specifica per ogni connessione, risulta inadeguata, in quanto considera significative diverse connessioni errate. Viceversa, l'impiego di una soglia globale riduce i falsi positivi e permette una maggiore possibilità di confronto tra le diverse possibili connessioni all'interno della rete. Inoltre, i risultati con questo approccio, hanno mostrato un valor medio della distribuzione della soglia pari a 0.5 ed essendo questo un valore già riscontrato in letteratura per la significatività della coerenza [36], si è concluso che il miglior metodo per annullare le connessioni tra i segnali di partenza per la costruzione della distribuzione nulla è il metodo delle permutazioni di fase applicando una soglia globale per tutte le connessioni.

Nella Figura 6.6 sono stati riassunti i risultati forniti dagli indici DTF, riportati dettagliatamente nel capitolo 5, e applicati alle diverse reti nel caso di pesi tutti pari a 20.

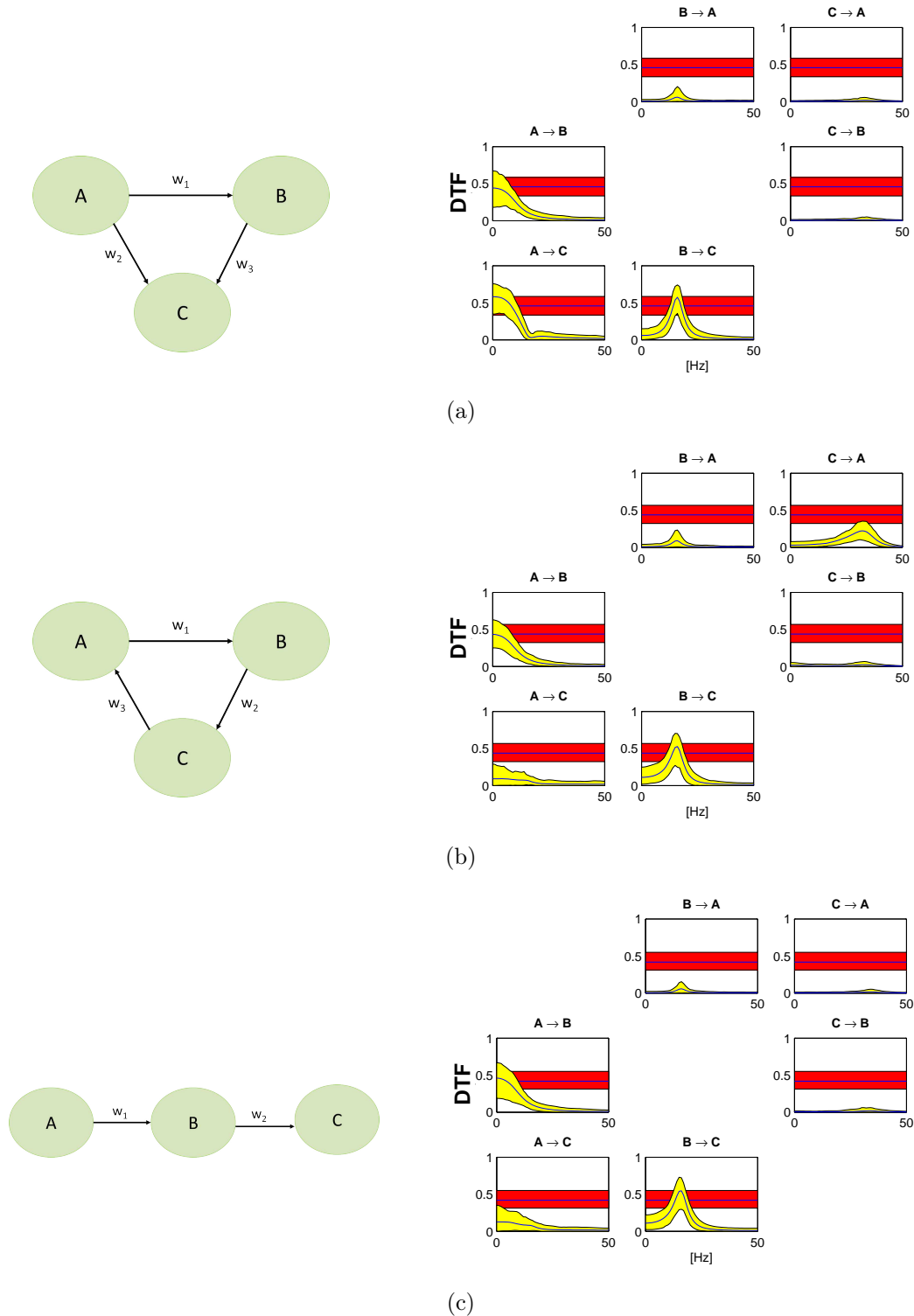


Figura 6.6: Prestazioni dell'indice DTF al variare della topologia della rete considerata con pesi costanti e tutti pari a 20. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

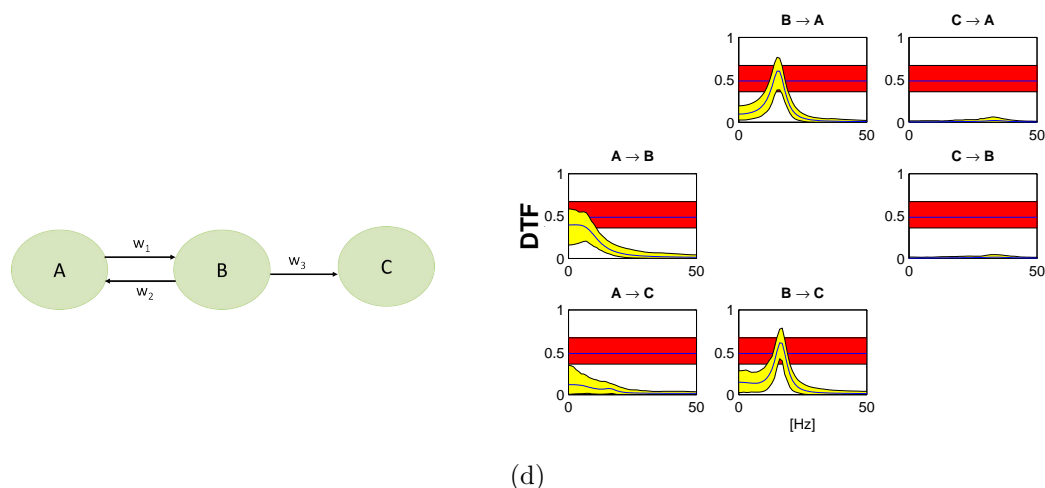


Figura 6.6: Prestazioni dell'indice DTF al variare della topologia della rete considerata con pesi costanti e tutti pari a 20. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice DTF, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

Come si può osservare dalla Figura 6.6 le informazioni ottenute dalla DTF permettono di distinguere la direzionalità della connessione e di osservarne il contributo in termini spettrali. Questo significa che per ogni connessione $j \rightarrow i$ considerata significativa è possibile conoscere l'effetto nell'uscita del segnale j causato dall'ingresso i ad ogni frequenza. Le immagini riportate, evidenziano la capacità di questo metodo di riuscire a individuare correttamente le connessioni presenti all'interno delle varie reti e confermano l'adeguatezza del metodo scelto per la significatività dei valori. Inoltre, osservando i risultati riportati nelle § 5.4 e § 5.5 relativi alla variazione di un singolo peso all'interno delle reti, si può notare che all'aumentare del peso di una connessione, il valore della DTF riflette un aumento nella connettività dei segnali associati a tale connessione sia in modo diretto che indiretto.

Questo limite della DTF, già descritto nella § 2.3, è visibilmente riscontrabile nel plot della connessione $A \rightarrow C$ presente nelle matrici DTF delle Figure 6.6(c) e 6.6(d). Pur non essendo riconosciuta come significativa, lo stimatore DTF mostra l'influenza del segnale A su C dovuta alla presenza di una connessione indiretta nella topologia delle due reti.

L'altro indice scelto per l'analisi della connettività in frequenza è stato il PDC, i cui risultati, ottenuti su dati di diverse reti con pesi tutti pari a 20, sono riportati nella Figura 6.7.

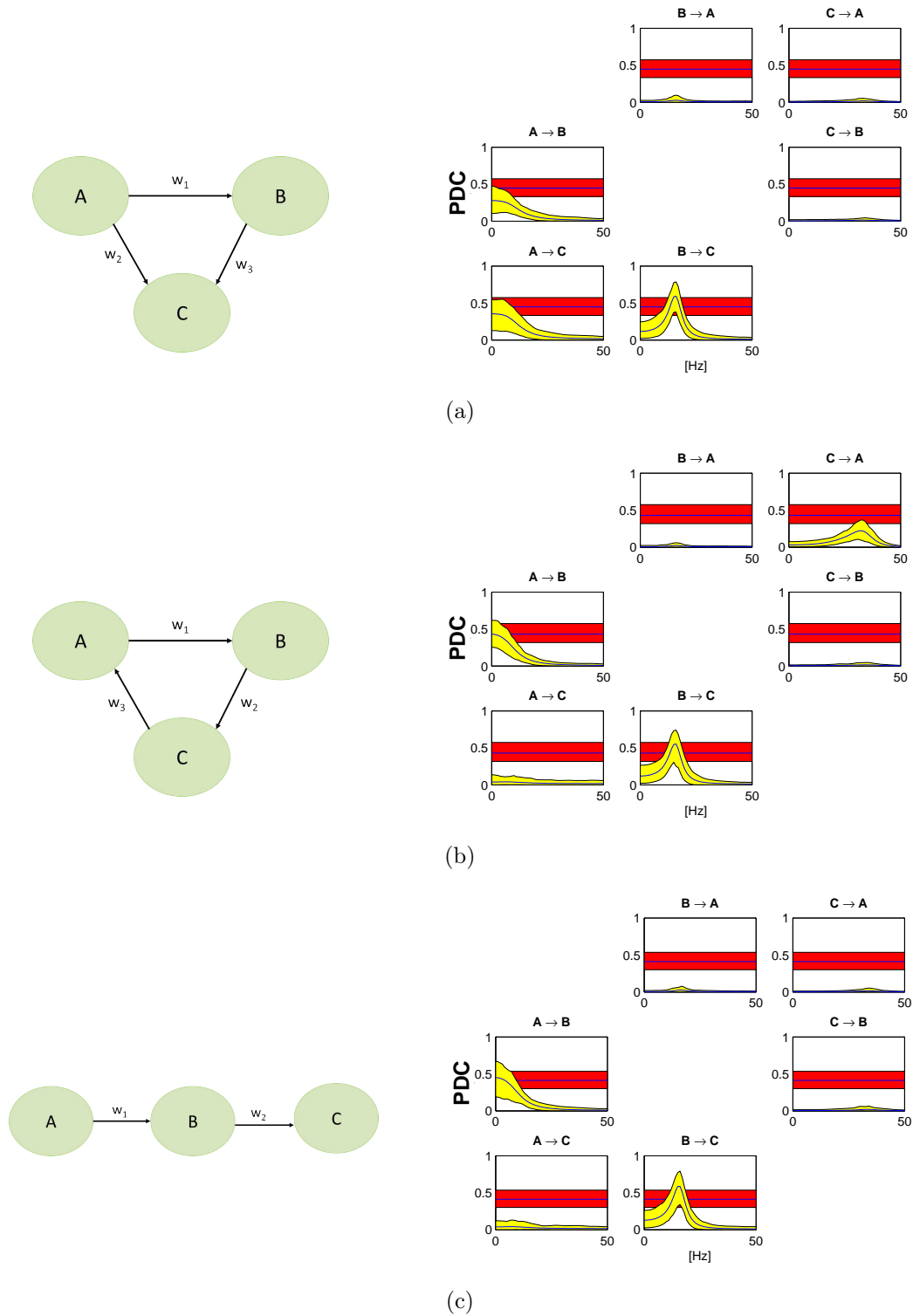


Figura 6.7: Prestazioni dell'indice PDC al variare della topologia della rete considerata con pesi costanti e tutti pari a 20. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice PDC, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

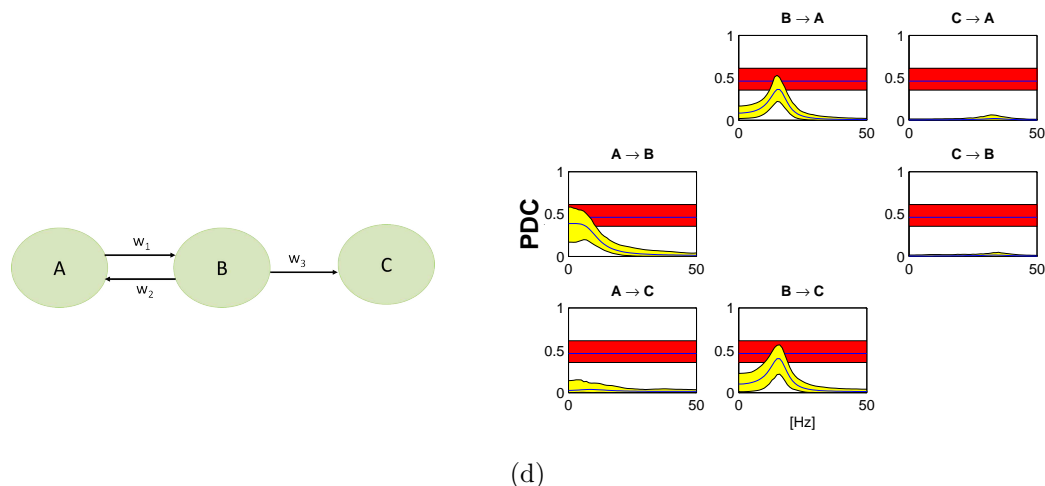


Figura 6.7: Prestazioni dell'indice PDC al variare della topologia della rete considerata con pesi costanti e tutti pari a 20. La fascia gialla corrisponde all'intervallo di confidenza al 90% dell'indice PDC, mentre, la fascia rossa rappresenta l'intervallo di confidenza al 90% della soglia, stimata col metodo delle permutazioni di fase globale. La linea centrale delle due fasce indica il valor medio.

L'analisi della connettività utilizzando la PDC offre informazioni più affidabili in termini di topologia rispetto alla DTF. Come si osserva dai grafici in Figura 6.7, oltre a distinguere la direzionalità delle connessioni, la PDC è in grado di discriminare anche le connessioni dirette da quelle indirette. Infatti, in riferimento sempre alle reti di Figura 6.6(c) e 6.6(d), il contributo dovuto alla connessione indiretta $A \implies C$ risulta decisamente attenuato nel caso dello stimatore PDC (cfr. Figure 6.7(c) e 6.7(d)).

Come si osserva dai risultati riportati dalle Figure nelle § 5.4 e § 5.5, la stima della connettività fornita dalla PDC porta con sé anche le informazioni sull'intensità delle connessioni dirette, anche se in alcuni casi, come per la rete con connessioni reciproche (Figure 5.30 e 6.7(d)), all'aumentare della connessione tra B ed A, la connettività tra i segnali B e C si indebolisce al punto da essere non considerata significativa.

Quindi, sia DTF che PDC hanno mostrato di essere in grado di fornire informazioni sulla topologia della rete e sull'intensità delle connessioni presenti. In particolare, la DTF permette di ottenere buoni risultati, con minore probabilità di errore solo nel caso di connessioni dirette. Nel caso di connessioni indirette, le prestazioni della DTF e l'affidabilità dei risultati dipendono fortemente dal metodo utilizzato per la scelta della soglia di significatività. La PDC, invece, permette di ricostruire correttamente la rete di partenza in termini qualitativi e quantitativi nella maggior parte dei casi considerati, sia quando sono presenti connessioni dirette sia connessioni indirette, con un basso margine di errore, generalmente riscontrato quando si è in presenza di reti cicliche e di connessioni reciproche.

Conclusioni

In questa tesi la stima della connettività corticale è stata analizzata mediante modelli autoregressivi multivariati. Partendo da dei dati generati attraverso un modello complesso in grado di simulare in modo realistico, i meccanismi neuronali alla base della generazione dei segnali corticali, sono state imposte delle specifiche relazioni in modo da rappresentare una rete di connettività. Conoscendo a priori la topologia e le caratteristiche della rete, lo scopo è stato quello di analizzare i metodi per la stima della connettività presenti in letteratura e basati su modelli autoregressivi multivariati, al fine di ottenere delle informazioni utili per la ricostruzione della rete di partenza.

Le reti utilizzate sono state composte da tre segnali, ciascuno corrispondente ad una specifica regione di interesse e generate mediante l'impiego di un Neural Mass Model. Le connessioni all'interno della rete sono state imposte in modo da rappresentare diverse topologie e pesature.

Dopo aver implementato, identificato e validato il modello MVAR che descrive i segnali considerati, sono stati utilizzati principalmente tre approcci per la stima della connettività dei segnali descritti dal modello: analisi dei coefficienti, analisi della causalità di Granger e indici di connettività in frequenza. Per ognuno di essi sono stati proposti diversi metodi per la significatività dei valori forniti: test di Student per l'analisi dei coefficienti, F-test per la causalità di Granger e infine metodi basati sui dati surrogati per gli indici di connettività in frequenza.

I metodi di analisi sono stati applicati dapprima alle singole realizzazioni dei segnali considerati e successivamente, per valutare il comportamento generale di ciascun metodo, l'analisi è stata effettuata su un dataset di 100 realizzazioni per ciascuna rete considerata.

I risultati ottenuti dall'analisi dei coefficienti del modello, applicati al variare sia della topologia sia dei pesi delle connessioni della rete, pur essendo in grado di individuare eventuali connessioni all'interno della rete considerata, si sono dimostrati poco robusti, affidabili e difficilmente interpretabili in termini quantitativi. Tuttavia, l'osservazione dei singoli valori numerici dei coefficienti del modello nelle varie reti considerate, ha individuato il test statistico utilizzato per la significatività dei valori, come una delle possibili cause dei risultati negativi ottenuti soprattutto nell'individuazione errata delle connessioni.

Ottimi risultati, invece, si sono ottenuti applicando la causalità di Granger in tutte le reti considerate. Lo studio sulle 100 realizzazioni ha rivelato come la causalità di Granger, possa essere uno strumento potente e affidabile. Per tutte le reti considerate,

tutte le causalità significative sono state correttamente individuate e, inoltre, le informazioni ottenute hanno permesso di osservare particolari interessanti nelle diverse reti. Le informazioni fornite da questo metodo permettono di ricostruire sia dal punto di vista topologico che dal punto di vista dell'intensità delle connessioni, la rete considerata, con un tasso di errore pressoché nullo (1-2%). Gli ottimi risultati hanno anche confermato la validità dell'utilizzo dell'*F*-test come test significativo per questo metodo. La robustezza, l'affidabilità e l'immediatezza nell'interpretazione ci permettono di definire la causalità di Granger come uno dei metodi migliori, tra quelli considerati, utilizzabili per la stima della connettività corticale.

Il terzo e ultimo approccio utilizzato per la stima della connettività in questa tesi ha riguardo l'utilizzo di indici di connettività in frequenza. I risultati hanno mostrato sin da subito l'inefficacia per questo tipo di studio dei metodi basati sugli spettri. La coerenza ordinaria, COH, essendo simmetrica non permette di ottenere informazioni sulla direzionalità delle connessioni, inoltre, non riesce a riconoscere la presenza di connessioni indirette tra i segnali, ad esempio se si considera una rete a ciclo. La coerenza parziale, pCOH, pur risolvendo il problema delle connessioni indirette rimane sempre una misura simmetrica e quindi non utilizzabile per ricostruire la rete di partenza. I metodi ffDTF e dDTF sono stati analizzati e descritti sommariamente non essendo tra i più utilizzati in letteratura. In questo lavoro ci si è concentrati maggiormente sulle prestazioni e sull'analisi della Directed Transfer Function (DTF) e della Partial Directed Coherence (PDC). Per entrambi i metodi è stato svolto un attento lavoro sulla scelta della soglia di significatività, in quanto si ritiene di cruciale importanza l'applicazione di un metodo di significatività adeguato per una corretta interpretazione dei risultati. I risultati ottenuti applicando diversi approcci hanno dimostrato che la scelta di una soglia unica per tutte le connessioni, ottenuta da dati surrogati generati per mezzo di permutazioni di fase, si è dimostrata un metodo affidabile, preciso e numericamente in linea con la soglia di significatività ormai consolidata nel caso della coerenza pari a 0.5 [36].

I risultati ottenuti applicando gli indici DTF e PDC alle diverse reti considerate hanno dimostrato la capacità di entrambi gli stimatori di distinguere correttamente la direzionalità delle connessioni significative e di riflettere anche l'intensità delle connessioni stesse. Tuttavia, la DTF, a differenza della PDC, non è in grado di discriminare il contributo proveniente da relazioni indirette piuttosto che dirette anche se ha il vantaggio di essere interpretabile in termini di densità spettrale di potenza. La capacità di individuare solo connessioni dirette, come avviene per la PDC, rappresenta una qualità importante in quanto consente di inferire sulla topologia della rete in modo più preciso.

In generale, si può affermare che DTF e PDC rappresentano due metodi potenti e significativi per l'analisi in frequenza della connettività. Il suggerimento di questo lavoro di confronto dunque è di utilizzare in modo combinato entrambi i metodi in quanto così facendo il margine di errore nella ricostruzione esatta della rete di connettività alla base dei dati analizzati risulta pressoché minimo.

In conclusione, i metodi di analisi della connettività basati su modelli autoregressivi multivariati forniscono un potente set di strumenti per la stima della connettività tra i segnali EEG simulati sia in termini temporali (causalità di Granger) sia spettrali e di

frequenza (DTF e PDC).

Lo scopo di questo lavoro è stato anche quello di voler fornire uno studio dettagliato e approfondito sui metodi di analisi della connettività corticale, che rappresenti un punto di partenza per il miglioramento delle tecniche qui presentate.

Come più volte discusso all'interno di questa tesi, il criterio di scelta di una soglia significativa è un punto critico in grado di influire pesantemente sull'interpretazione dei risultati ottenuti. È pertanto necessario approfondire ulteriormente la validità del metodo di significatività suggerito per l'analisi dei metodi in frequenza, analizzando reti con complessità superiore (in termini di connessioni e di numero di segnali) e con un diverso set di pesi. Ulteriori studi dovrebbero essere indirizzati verso analisi dei coefficienti del modello soprattutto per lo studio dei test di significatività per garantirne una maggiore robustezza. Inoltre, andrebbe analizzato più dettagliatamente il comportamento dello stimatore di Granger rispetto alle ultime reti considerate in questo lavoro utilizzando però un variazione di pesi ulteriore, approfondendo il caso in cui una connessione all'interno della rete sia di intensità fortemente superiore rispetto alle altre.

Alla luce di quanto descritto in questo lavoro si può dire che i metodi basati sui modelli MVAR in questa fase di simulazione hanno dato buoni risultati in termini di affidabilità e precisione delle stime della topologia della rete. Il prossimo passo sarà l'applicazione a dati reali confrontando le performance sia con l'EEG superficiale sia con il source imaging.

Bibliografia

- [1] Bartolomei F. Wendling F. et al. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired gabaergic dendritic inhibition. *European Journal of Neuroscience*, 2002.
- [2] Harrison LM. Lee L. and Mechelli A. Areport of the functional connectivity workshop. *Neuroimage*, 2002.
- [3] Harrison LM. Lee L. and Mechelli A. The functional brain connectivity workshop: report and commentary. *Network*, 2002.
- [4] Bellanger J. Chauvel P. Wendling F., Bartolomei F. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the eeg. *Elsevier Clinical Neurophysiology*.
- [5] Klaas Enno Stephan. On the role of general system theory for functional neuroimaging. 2004.
- [6] Basi fisiologiche dei segnali biologici complessi. <http://fc.units.it/ppb/Segnali/Segnali1.html>.
- [7] Niedermeyer E. and da Silva F.L. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. 2004.
- [8] Paul L. Nunez and Ramesh Srinivasan. *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press, 2nd edition, 2006. New York.
- [9] Leif Sörnmo and Pablo Laguna. *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Elsevier, 2005.
- [10] Electroencephalography. <http://en.wikipedia.org/wiki/Electroencephalography>.
- [11] Paul L. Nunez. *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford University Press, 1995. New York.
- [12] Paul L. Nunez. Spatial filtering and experimental strategies in eeg. In *Functional Brain Imaging*, pages 196–209. Elsevier, 1988.
- [13] Carducci F. Babiloni F., Babiloni C. et al. A method for simulating intracerebral potential fields: the cortical imaging method. In *Journal of Clinical Neurophysiology*. 1996.
- [14] Ramesh Srinivasan. Methods to improve the spatial resolution of eeg. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 1991. San Diego, USA.

-
- [15] Sidman RD. Spline laplacian estimate of eeg potentials over a realistic magnetic resonance-constructed scalp surface model. In *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 8. 1991.
- [16] Le J. and Gevins A. Ieee transactions on biomedical engineering. In *A method to reduce blur distortion from EEG's using a realistic head model.*, 40. 1993.
- [17] Luca Faes and Giandomenico Nollo. Multivariate frequency domain analysis of causal interactions in physiological time series. 2011.
- [18] Astolfi L. Modelli autoregressivi per la connettività tra i segnali biologici. Slides - Corso di Modelli di Sistemi Biologici. Università di Roma - La Sapienza.
- [19] GRANGER C.W.J. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral method. *Econometrica*.
- [20] Steven L. Bressler Yonghong Chen and Mingzhou Ding. Frequency decomposition of conditional granger causality and application to multivariate neural field potential data. *Journal of Neuroscience Methods*, 2005.
- [21] John F. Geweke. Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series. *Journal of the American Statistical Association*, 1982.
- [22] John F. Geweke. Measures of conditional linear dependence and feedback between time series. *Journal of the American Statistical Association*, 1984.
- [23] Filippo Zappasodi Camillo Porcaro et al. Choice of multivariate autoregressive model order affecting real network functional connectivity estimate. 2009.
- [24] Alois Schlo and Gernot Supp. Analyzing event-related eeg data with multivariate autoregressive parameters. 2006.
- [25] Kaminski M. J. and Blinowska. A new method of the description of the information flow in the brain structures. In *Biological Cybernetics*. 1991.
- [26] Mańczak M. Korzeniewska A. and other. Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (ddtf) method. 2003.
- [27] Baccalà L.A. and Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. 2001.
- [28] W. A. Truccolo Kamiński M., Ding M. and S. L. Bressler. Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. 2001.
- [29] Filippo Cona Mauro Ursino and Melissa Zavaglia. The generation of rhythms within a cortical region: Analysis of a neural mass model. 2010.
- [30] H.R. Wilson and J.D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. 1972.

-
- [31] W.J. Freeman. Models of the dynamics of neural populations. *electroencephalogr.* 1978.
 - [32] Friston K.J. *Models of brain function in neuroimaging.* 2005.
 - [33] Babajani A. and Soltanian-Zadeh H. *Integrated meg/eeg and fmri model based on neural masses.* 2006.
 - [34] T. Schneider and A. Neumaier. *Estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models.*
 - [35] T. Schneider and A. Neumaier. *Algorithm 808: Arfit - a matlab package for the estimation of parameters and eigenmodes of multivariate autoregressive models.*
 - [36] Bendat J.S. and Piersol A.G. *Random data: Analysis and measurement procedures.* 2010.