



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea Magistrale in Psicologia Clinica

Tesi di Laurea Magistrale

**Analisi delle componenti periodiche e aperiodiche dello
spettro EEG: uno studio sulle differenze di genere in
condizioni di riposo**

*Analysis of periodic and aperiodic EEG power spectrum components: a
study on gender differences in resting state*

Relatrice

Prof.ssa Chiara Spironelli

Correlatore esterno

Dott. Marco Marino

Laureanda: Giorgia Cammarata

Matricola: 2020921

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

1. DIFFERENZE DI GENERE NELLA LETTERATURA NEUROSCIENTIFICA.....	5
1.1 Paradigmi <i>Task-related</i>	7
1.2 Paradigmi <i>Resting-state</i>	21
2. ELETTROENCEFALOGRAMMA E COMPONENTI PERIODICHE E APERIODICHE.....	35
2.1 Elettroencefalogramma.....	35
2.2 La componente aperiodica 1/f.....	39
2.3 Algoritmo per la parametrizzazione degli spettri di potenza neuronali in componenti periodiche e aperiodiche.....	43
3. STUDIO EEG IN CONDIZIONE DI RIPOSO.....	49
3.1 Scopi e ipotesi sperimentali.....	50
3.2 Partecipanti.....	51
3.3 Procedura sperimentale.....	54
3.4 Analisi dei dati.....	57
3.4.1 <i>Pre-processing dei dati</i>	57
3.4.2 <i>Procedura di estrazione delle componenti periodiche e aperiodiche del segnale</i>	58
3.5 Risultati.....	61

4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	71
4.1 Discussione.....	71
4.2 Studi futuri.....	75
4.3 Conclusioni.....	76
5. Bibliografia.....	79

CAPITOLO 1

DIFFERENZE DI GENERE NELLA LETTERATURA NEURO- SCIENTIFICA

Da molti anni la ricerca scientifica si è interessata alla valutazione delle differenze tra donne e uomini in una pluralità di ambiti, molto diversi tra loro. Tale interesse nasce dalla necessità di analizzare se le differenze di genere portino con sé differenze nel modo in cui donne e uomini cambiano, funzionano e si relazionano con il mondo. Uno degli ambiti che ha raccolto una grande letteratura riguarda lo studio di differenze e somiglianze nell'organizzazione cerebrale nei due generi (Bell, Willson, Wilman, Dave & Silverstone, 2006; Cave & Barry, 2021; Filippi et al., 2013). Le ricerche che si sono susseguite nel tempo hanno permesso di evidenziare come già a livello strutturale esistono differenze significative tra il cervello femminile e quello maschile: gli uomini hanno cervelli circa il 10% più grandi e circa l'11-12% più pesanti di quelli delle donne (Ho et al, 1980) ma, mentre gli uomini sembrano avere volumi maggiori nella corteccia frontomediale, nell'amigdala e nell'ipotalamo, le donne sembrano averlo nelle cortecce paralimbiche e mediali (Goldstein et al, 2001). Gli uomini, inoltre, hanno circa 6.5 volte più materia grigia, costituita da neuroni attivi, rispetto alle donne, che hanno invece circa 10 volte più materia bianca, responsabile della comunicazione tra le diverse aree del cervello (Ho et al, 1980). Queste discrepanze e altre ancora tra il cervello femminile e quello maschile, come vedremo, sono associate a differenze anche a livello funzionale e di connettività: è quindi importante soffermarsi su studi che ci permettano di comprendere meglio le differenze di genere in tal senso.

Al fine di approfondire queste differenze, è possibile ricorrere a paradigmi che si servono di compiti di *performance* attivi (*task-related*) che includono, ad esempio, la visualizzazione di alcuni stimoli o l'esecuzione di un compito. Qui l'attivazione cerebrale dipende strettamente dal tipo di compito in cui si è impegnati, permettendo di valutare non solo le differenti aree attive durante il suo svolgimento, e quindi strettamente connesse alle capacità usate in quella tipologia di compito, ma anche di misurare il livello di *performance* che donne e uomini mostrano nel compito prefissato, confrontandolo.

È possibile, inoltre, usare anche un altro tipo di analisi, ovvero quello in condizione di riposo (*resting-state*) nella quale ai partecipanti viene chiesto di rilassarsi, chiudendo gli occhi, oppure restando ad occhi aperti a fissare un punto definito, lasciando vagare la mente senza che essa si focalizzi su un pensiero in particolare. In questa condizione l'attivazione non deriverà da un compito specifico, ma sarà un'attivazione originata intrinsecamente. La rilevanza di questo tipo di paradigma sta nel fatto che, secondo la letteratura, lo studio a riposo risulta essere fondamentale per comprendere l'attività *task-related* in quanto la nostra attività cerebrale spontanea è la più grande fonte di consumo metabolico di attività neurale, superiore all'80% dell'energia cerebrale disponibile (Raichle & Mintun, 2006), a fronte del 5% consumato dal metabolismo cerebrale in un compito (Raichle, 2010). Per di più, è stato ipotizzato che le aree che generalmente si attivano simultaneamente in un compito tendono a sincronizzarsi anche nelle condizioni a riposo (Rosazza, 2011) indicando che vi sia una connettività e una relazione funzionale tra quelle aree che si mantengono anche in assenza di un compito, per cui sono generalmente attivate. Riassumiamo quindi di seguito alcuni dei risultati presenti in letteratura per quanto riguarda gli studi *task-related* e *resting-state* che ci hanno permesso

di approfondire le conoscenze relative a come il cervello femminile e maschile differiscono nel loro funzionamento.

1.1 Paradigmi *task-related*

Diversi sono i compiti sperimentali che è possibile utilizzare in un paradigma *task-related*, cercheremo qui di presentare una rassegna diversificata al fine di riportare una più varia esemplificazione delle differenze di genere nelle principali aree di funzionamento.

Ad esempio, analizzando le prestazioni in un compito di riconoscimento delle emozioni a partire dalle espressioni facciali, uno studio in risonanza magnetica funzionale (fMRI) ha osservato che le donne avevano un'attivazione maggiore degli uomini nel giro frontale inferiore destro e nel solco temporale superiore destro, nonché una maggiore attivazione del sistema dei neuroni a specchio (Figura 1); i maschi mostravano, invece, una maggiore attivazione nella giunzione temporo-parietale soprattutto durante il riconoscimento delle proprie emozioni in risposta allo stimolo.

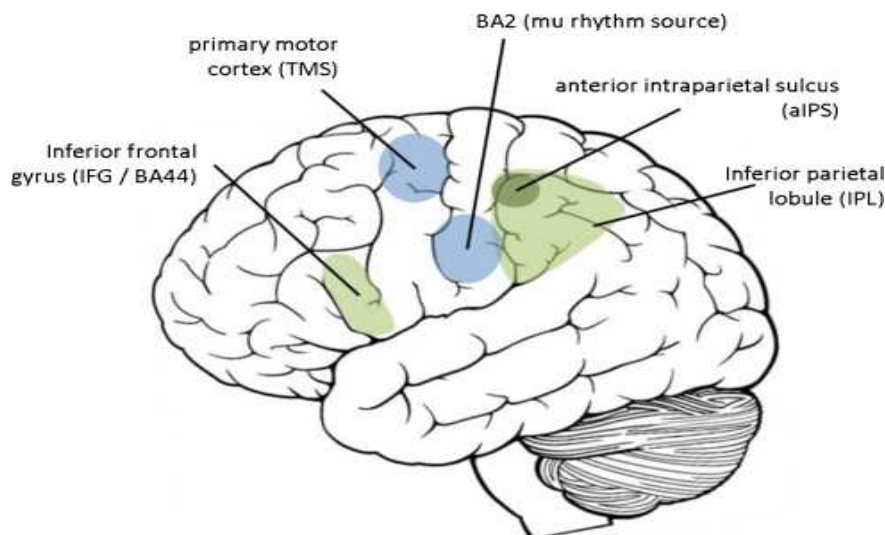


Figura 1. Sistema dei neuroni a specchio che comprende: Giro frontale inferiore (IFG), lobulo parietale inferiore (IPL) compreso il solo intraparietale anteriore (aIPS). Si osserva, inoltre, eccitabilità della corteccia motoria primaria, mentre il ritmo mu è stato considerato come un indice della funzione dei neuroni specchio (Fonte: Hamilton, 2013).

Gli autori hanno infine individuato una lateralizzazione dell'attivazione a destra nelle donne e a sinistra negli uomini durante compiti di valutazione dell'empatia (Schulte-Ruther et al., 2008). McRae e colleghi (2008) invece, sempre tramite fMRI, si sono soffermati sulla valutazione delle emozioni negative usando un compito che prevedeva di sottoporre i partecipanti alla visione di immagini emozionali. Il paradigma sperimentale era così organizzato: inizialmente era presentata un'istruzione (per esempio "Diminuisci" oppure "Guarda") che era poi seguita dalla visione di un'immagine negativa se la parola era "Diminuisci" o da una neutra/negativa se la parola era "Guarda". Dopo la presentazione dell'immagine avveniva quindi il periodo di valutazione, in cui veniva chiesto ai partecipanti di indicare quanto si fossero sentiti negativi su una scala *Likert* da 1 a 4 punti, per poi seguire un periodo di rilassamento. I risultati di questo studio hanno mostrato come l'affettività negativa auto-riferita e la capacità nell'usare la rivalutazione cognitiva per ridurre la regolazione delle risposte affettive (*down-regulation*) era comparabile in entrambi i sessi (Figura 2).

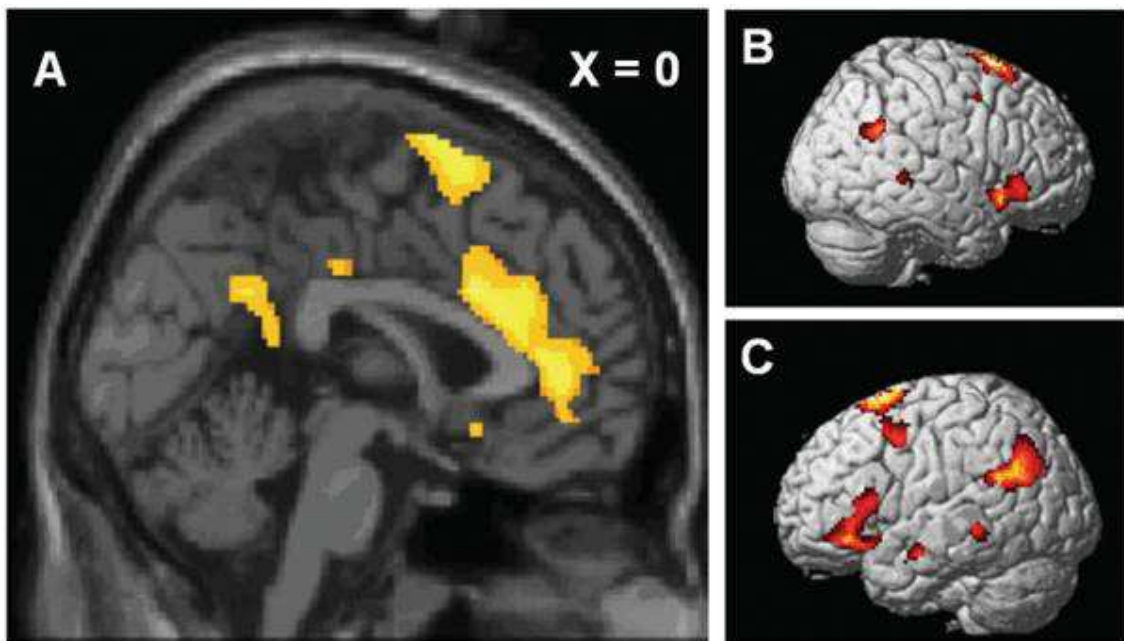


Figura 2. Attivazione comune negli uomini e nelle donne durante il processo di *down-regulation*. Si osserva l'attività del cingolato anteriore della linea mediana a sinistra, con una rappresentazione a destra rispettivamente dei lati destro e sinistro del cervello (Fonte: McRae et al., 2008).

A livello neuronale sia le donne che gli uomini mostravano un'attivazione dell'amigdala equivalente: tuttavia gli uomini hanno mostrato una maggiore diminuzione dell'attività dell'amigdala durante la rivalutazione, e presentavano un'attività significativamente inferiore rispetto alle donne nelle regioni prefrontali, che in precedenza erano state osservate più attive durante la regolazione cognitiva delle emozioni. Le donne, invece, mostravano una maggiore attività striatale ventrale durante la *down-regulation* delle emozioni negative (Figura 3).

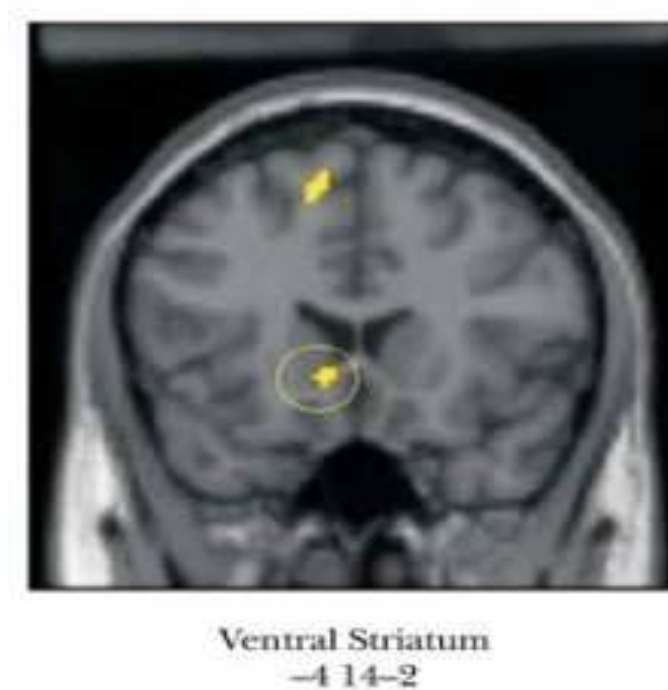


Figura 3. Maggiore attività dello striato ventrale nelle donne rispetto agli uomini durante la *down-regulation* di emozioni negative (Fonte: McRae et al, 2008)

Questi due studi ci permettono di evidenziare come donne e uomini attivino aree diverse e/o mostrino diverse modulazione degli stessi circuiti cerebrali durante l'esposizione a stimoli emozionali, nonché durante compiti di valutazione empatica. Oltre agli studi in fMRI, è possibile valutare l'attivazione emozionale tramite altre strumentazioni, quali ad esempio l'elettroencefalogramma (EEG), che permette di valutare la modulazione delle

frequenze cerebrali durante lo svolgimento di un compito. Una piccola premessa relativa agli studi EEG permette di definire quali sono i principali ritmi (o frequenze) cerebrali che è possibile osservare, e che sono dominanti in momenti e attività diverse:

- onde Delta: sono quelle più lente (1-4 Hz), caratteristiche di sonno e coma, possono essere presenti anche durante compiti di *problem solving*;
- onde Theta: sono lente (4-8 Hz), di ampiezza elevata, generalmente associate, per quanto riguarda la componente alta della banda (6-8 Hz), agli stati di veglia in cui la focalizzazione è verso l'interno, ma anche alla creatività, mentre la componente bassa (4-6 Hz) corrisponde ad uno stato di sonnolenza e distraibilità, evidenti anche durante la fase di movimenti oculari rapidi (*Rapid eye movement* o REM) del sonno;
- onde Alpha: hanno moderata ampiezza e media frequenza (8-13 Hz), prevalentemente visibili nella parte posteriore dello scalpo, e sono associate alla chiusura degli occhi, a stati di calma, rilassatezza e sogno a occhi aperti; secondo alcuni autori, durante compiti attivi rappresentano il processo di inibizione attiva di aree non rilevanti per l'attività richiesta;
- onde Beta: sono veloci (13-30 Hz) e di ridotta ampiezza, caratteristiche di stati di attenzione, concentrazione, pensiero analitico rivolto verso l'esterno, risoluzione di compiti e, più in generale, altri processi cognitivi;
- onde Gamma: sono molto veloci (30-80 Hz) e di ridottissima ampiezza; generalmente sono visibili in momenti di massima *performance* fisica e mentale, in uno stato di profonda concentrazione, e sembrano rappresentare la comunicazione tra aree spazialmente molto distanti tra loro, in uno stesso *network*.

Recentemente Goshvarpour e Goshvarpour (2019) hanno utilizzato il *software* sLORETA (*Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*; Pascual-Marqui, 2002) per indagare le potenze spettrali delle bande EEG e localizzarne la sorgente durante la visione di video musicali a contenuto affettivi nei due generi. I dati ottenuti hanno rivelato che la potenza media di tutte le bande di frequenza nelle donne era significativamente superiore a quella del gruppo degli uomini, ed è emerso un maggior coinvolgimento del sistema limbico nelle donne durante la visione degli stimoli. In particolare, per gli stimoli deprimenti le differenze significative erano nelle bande alpha2 (10-12 Hz), beta2 (18.5-21 Hz) e beta3 (21.5-30 Hz), principalmente a livello del giro postcentrale destro, del giro cingolato destro e della regione del precuneo. Per i video musicali divertenti le differenze ricadevano in alpha2 e beta2, nel giro cingolato destro e nell'insula destra. Infine, per i video tristi le differenze ricadevano in alpha2, beta3 e gamma (30.5-44 Hz), a livello di giro sopramarginale sinistro e giro fusiforme sinistro. Pertanto, le differenze di genere più significative sono emerse principalmente a livello parietale per i video musicali deprimenti e tristi, e nelle aree limbiche per quello divertente; vi era, inoltre, una differenza di genere significativa per tutte le categorie di emozioni nei livelli di potenza spettrale dell'attività alpha2.

Un altro studio fMRI (Koch et al., 2007) si è focalizzato sul controllo cognitivo delle emozioni negative usando una stimolazione olfattiva negativa mentre i partecipanti eseguivano un compito di memoria di lavoro verbale *n-back*, valutando così come le emozioni possono interferire durante un altro compito sperimentale. È emerso che sia donne che uomini avevano prestazioni compromesse nella memoria di lavoro a causa dell'induzione di emozioni negative. Tuttavia l'fMRI ha evidenziato differenze distinte nell'attivazione neuronale tra il gruppo maschile, che presentava una risposta

significativamente maggiore nelle regioni prefrontali e parietali superiori, e quello femminile, la cui risposta era significativamente maggiore nell'amigdala e nella corteccia orbitofrontale. Ciò sembra suggerire che l'interazione di memoria di lavoro verbale ed emozioni negative nelle donne è associata ad aree più emotive, mentre negli uomini ad aree più legate a cognizione e controllo cognitivo.

Argomento di elevato interesse è quello che riguarda la valutazione dell'intelligenza e, prendendo qui in considerazione il quoziente intellettivo e l'intelligenza fluida, è stato osservato (Jiang et al., 2020a) come i modelli di connettività funzionale specifici per le donne non permettevano di prevedere efficacemente nessuna delle metriche di intelligenza o tratti di temperamento per i maschi, e viceversa, mostrando quindi delle differenze significative nella connettività dei due sessi. Nello specifico, i nodi maggiormente predittivi per le donne risultavano essere concentrati nelle reti fronto-parietali, mentre negli uomini oltre a queste aree emergevano anche il giro linguale e aree sottocorticali, come amigdala, gangli della base e talamo. Ulteriore conferma del fatto che il quoziente intellettivo vede un'attivazione e una connettività di aree differenti tra i due sessi è lo studio di Jiang e colleghi (2020b) in cui il quoziente intellettivo degli uomini mostrava correlazioni più elevate con lo spessore corticale nel lobulo parietale inferiore sinistro, e con la connettività funzionale nel paraippocampo sinistro e nel *Default Mode Network* (DMN); nelle donne ciò avveniva nel lobulo parietale inferiore destro per lo spessore corticale, e nel putamen e nelle reti cerebellari per la connettività funzionale. L'attivazione di aree differenti può spiegare le differenze presenti tra i due generi per quanto concerne la loro prestazione in diversi compiti cognitivi: infatti, come avremo modo di vedere più avanti, le donne mostrano prestazioni migliori nei compiti di fluidità verbale, memoria verbale, velocità manuale e memoria degli oggetti, mentre gli uomini

hanno una migliore *performance* nell'elaborazione visuo-spaziale e nei compiti matematici (Bell et al., 2006; Kimura, 1996; Lejbak et al., 2011).

Long e collaboratori (2021) ad esempio, si sono concentrati sull'analisi delle capacità visuo-spaziali, e hanno preso in considerazione un compito di rotazione mentale, nella quale al partecipante veniva presentata una figura *target*: questi doveva scegliere, tra quattro alternative, due figure che, se ruotate mentalmente, permettevano di ricreare la figura *target*. I risultati della misurazione tramite fMRI ha evidenziato delle prestazioni significativamente migliori negli uomini rispetto alle donne in tale compito. Per di più, i punteggi ottenuti all'interno del compito correlavano con la connettività funzionale tra due delle reti neurali più studiate: nel DMN e nella rete di salienza. Anche in questa correlazione si è osservato un primato degli uomini, soprattutto nei nodi della corteccia parietale laterale, nell'insula e nella corteccia cingolata posteriore. Una valutazione tramite EEG della stessa tipologia di compito (Rescher, & Rappelsberger, 1999) ha mostrato una coerenza locale – ovvero l'indice che permette di misurare la relazione funzionale tra aree cerebrali – aumentata in entrambi i sessi nelle bande theta (4.0-7.5 Hz), beta1 (13-18 Hz) e beta2 (18.5-24 Hz) negli elettrodi temporo-parietali e temporo-occipitali, indicando che queste aree associative visive fossero coinvolte durante compiti di rotazione mentale. È inoltre emersa una dominanza emisferica in beta1 per l'emisfero destro: la frequenza beta risulta avere un ruolo importante nell'elaborazione delle funzioni cognitive superiori, e l'emisfero destro sembra essere impegnata nel processo di trasformazione rotazionale. Tuttavia, solo le donne mostravano un aumento significativo in tutte e tre le bande di frequenza tra due elettrodi, e presentavano anche un'associazione più forte tra i due lobi occipitali in theta: questi dati suggeriscono che le donne non solo hanno maggiore coerenza locale, ma trasferiscono anche le informazioni tra i due emisferi

più intensamente durante il compito di rotazione mentale. Gli uomini, invece, sembrano mostrare un coinvolgimento più bilaterale in entrambe le bande alpha negli elettrodi fronto-centro-parietali, dato che sembra riflettere un coinvolgimento più significativo durante un compito di rotazione mentale di queste aree, e una maggiore lateralizzazione a sinistra in theta, che si ipotizza essere responsabile dei processi di memoria, nelle aree frontali, temporali centrali e parietali solo negli uomini. Altri risultati ottenuti riguardano la differenza tra i generi nelle frequenze alpha e beta: nella banda alpha le donne avevano una diminuita α_1 (8.0- 10 Hz) nelle aree visive di sinistra durante il compito rispetto alla condizione di riposo; gli uomini, invece, mostravano una diminuita α_2 (10.5-12.5 Hz). Quanto alla banda beta, gli autori hanno determinato una coerenza diminuita in β_1 a livello fronto-centrale e fronto-temporale in entrambi gli emisferi solo per le donne, indicando che le parti anteriori dell'emisfero sinistro potrebbero avere una funzione più specializzata nel compito di rotazione più nelle femmine che nei maschi. Da questi risultati gli autori hanno dedotto che, sebbene vi sia una diminuzione di coerenza locale nelle donne e negli uomini, questa era indipendente dal tipo di prestazione risultante dal compito mostrato dai due gruppi, in quanto non sono state rivelate differenze significative nelle risposte corrette, riportando quindi risultati che sono in contrasto con le aspettative relative a studi precedenti.

Tra gli argomenti di maggior interesse per la ricerca vi è anche lo studio della memoria: riportiamo di seguito esemplificazioni di studi per le principali tipologie di memoria. Ad esempio, una valutazione EEG di un'attività di memoria a breve termine somministrata a quattro gruppi di donne e uomini divisi in due gruppi ciascuno per età (Kober et al., 2016) ha riscontrato che le donne di mezza età avevano prestazioni inferiori rispetto a quelle più giovani, e tale risultato era associato ad una diminuzione della potenza delta e theta e da

un aumento della connettività cerebrale inter-emisferica e intra-emisferica con l'età; gli uomini non hanno evidenziato né cambiamenti nella prestazione nel compito, né cambiamenti nei parametri EEG associati all'età. Si può quindi ipotizzare che, nelle donne, l'avanzamento d'età abbia un impatto più significativo sulla memoria a breve termine rispetto agli uomini. Diversamente dallo studio precedentemente citato, in una meta-analisi sulla memoria di lavoro (Hill et al., 2014), sono state evidenziate reti specifiche per genere, in quanto le donne tendevano ad attivare strutture più limbiche, come amigdala e ippocampo, e aree prefrontali, come il giro frontale inferiore destro, mentre gli uomini attivavano una rete comprensiva di più regioni parietali, adibite maggiormente all'elaborazione spaziale (Figura 4). Ciò suggerisce che uomini e donne possono usare strategie diverse per risolvere compiti complessi che richiedono un'elaborazione mnestica, con un primato delle donne nelle aree maggiormente legate alle emozioni, e un primato maschile in quelle più cognitive, come già visto in alcuni studi citati precedentemente.

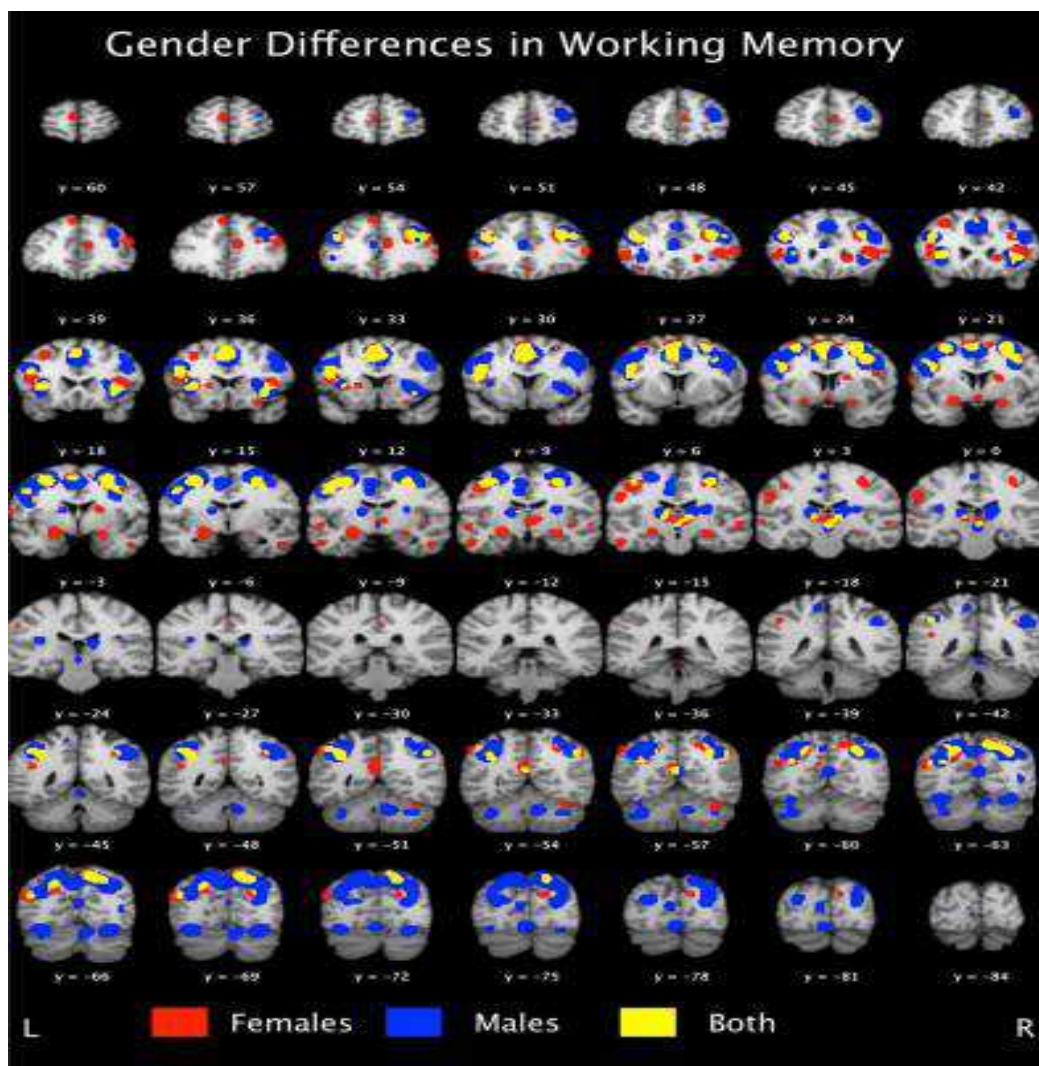


Figura 4. Risultati della meta-analisi sulla memoria di lavoro. In rosso vengono evidenziate le aree attivate esclusivamente dalle donne, in blu quelle attivate esclusivamente dagli uomini e in giallo le aree attivate da entrambi i generi (Fonte: Hill et al., 2014).

Ulteriore conferma di ciò è osservabile in uno studio sulla memoria autobiografica dove St. Jacques e colleghi (2011) si sono serviti di una *SenseCam* che permetteva di scattare un gran numero di immagini visive dinamiche durante gli eventi quotidiani, sottoponendole poi come stimoli ai partecipanti, al posto dei segnali verbali. I risultati hanno rivelato che non c'erano differenze di genere nel rivivere l'evento, nell'emozione suscitata, nell'importanza riconosciuta, nella vividezza del ricordo e nell'unicità degli eventi. Tuttavia, i risultati della fMRI hanno rivelato che i maschi mostravano una

maggiore differenza nell'attività funzionale associata all'esperienza ricca di segnali visuospatiali rispetto all'attivazione funzionale associata a segnali verbali. In particolare, sono emersi (a) una maggiore sensibilità al rivivere il ricordo a livello dell'ippocampo, area associata alla memoria spaziale e ai processi di ricordo, (b) una maggiore sensibilità degli uomini a rivivere i ricordi quando sono stati stimolati dai segnali visuospatiali nella corteccia retrospleniale, area sensibile al recupero del ricordo quando lo si sta rivivendo, e (c) una maggiore sensibilità a rivivere l'evento nella corteccia occipitale, associata alle immagini visive. Un'altra meta-analisi si è soffermata, infine, sulla memoria a lungo termine (Spets & Slotnick, 2020) rivelando maggiore probabilità di attivazione negli uomini rispetto alle donne nella corteccia prefrontale laterale, nelle regioni di elaborazione visiva, nella corteccia paraippocampale e nel cervelletto (Figura 5).

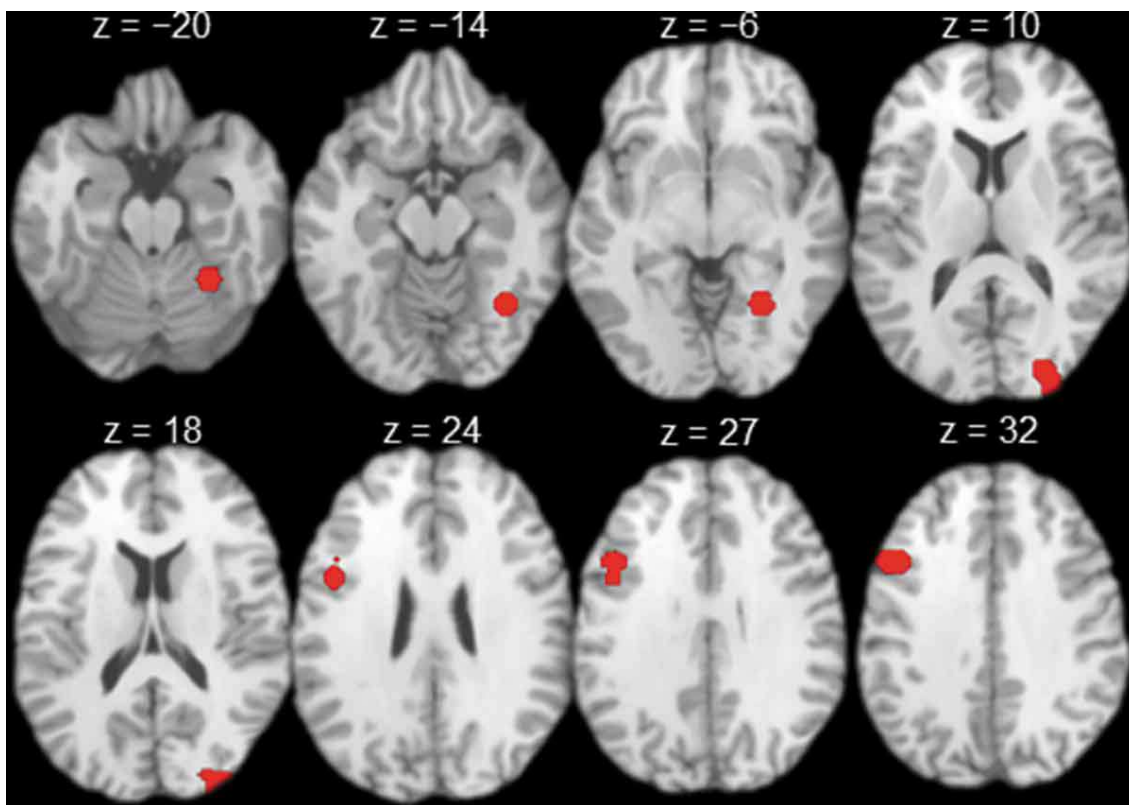


Figura 5. Risultati della meta-analisi sulla memoria a lungo termine. In rosso, l'attività significativa mostrata dagli uomini rispetto alle donne (Fonte: Spets & Slotnick, 2020).

Per quanto riguarda il linguaggio, lo studio tramite risonanza magnetica funzionale di Xu e collaboratori (2020) ha riscontrato che le donne svolgevano un compito di decisione semantica più velocemente dei maschi; evidenze differenti sono state ottenute a livello delle connessioni dinamiche durante il linguaggio, con gli uomini che mostravano una connessione più inibitoria dal giro frontale inferiore al giro temporale superiore sinistro, mentre nelle donne la connessione inibitoria si sviluppava dal lobulo parietale superiore sinistro al giro temporale superiore. Questi dati sembrano quindi riflettere un uso di strategie neurali differenti nell'analisi del compito semantico. Un altro risultato significativo consisteva nel fatto che gli uomini mostravano un grado più elevato di segregazione funzionale e più basso di integrazione funzionale, che, come ipotizzato dagli autori, può riflettere una maggiore tendenza del cervello maschile a formare comunità neurali fortemente connesse durante l'elaborazione del linguaggio. Le donne, tuttavia, mostravano livelli maggiori di equilibrio tra segregazione e integrazione per supportare un trasferimento efficiente delle informazioni linguistiche.

In un compito in cui veniva valutata la capacità di inibire una risposta durante un'attività di segnale di arresto (Li et al., 2006) è stata osservata una maggiore attivazione negli uomini in un'ampia gamma di aree corticali e sottocorticali, inclusi il globo pallido e il talamo, durante l'inibizione del segnale di arresto. In particolare, gli uomini attivavano corteccia cingolata mediale superiore frontale e anteriore, mentre le donne attivavano la coda caudata per mediare l'inibizione della risposta. Sembra quindi che, davanti ad un compito di inibizione della risposta, gli uomini attivino circuiti più motori, mentre le donne coinvolgano aree di associazione visiva o di apprendimento delle abitudini. Nessuna regione del cervello però ha dimostrato una maggiore attivazione nelle donne.

Duregger e colleghi (2006) si sono invece serviti dell'EEG per valutare la variazione contingente negativa (CNV), ovvero l'onda che si produce nel periodo di attesa tra un primo stimolo di avvertimento e un secondo stimolo imperativo, a cui il soggetto deve rispondere. In questo esperimento con stimoli acustici, il primo stimolo era coerente durante tutto l'esperimento, mentre il secondo era o un tono ad alta frequenza, o uno a bassa frequenza e, a seconda dello stimolo, ai partecipanti era stato richiesto di premere un pulsante. Sono state riscontrate differenze nelle regioni frontali: le donne hanno mostrato maggiore attività cerebrale rispetto agli uomini; al contrario, gli uomini mostravano un aumento dell'attività nelle aree temporo-parietali. Queste differenze, tuttavia, erano evidenti solo nella condizione in cui i partecipanti dovevano premere il pulsante, mentre non erano presenti quando dovevano astenersi dal farlo.

Una più ampia visione delle funzioni esecutive, di cui il paradigma sopracitato fa parte, emerge dalla revisione di Gaillard e collaboratori (2021) che ha preso in analisi 21 studi comprendenti 10 studi con fMRI e PET (Tomografia a emissione di positroni), otto con EEG e tre con NIRS (*Near Infrared Spectroscopy*) per restituire un panorama più ampio delle differenze tra donne e uomini nelle funzioni esecutive in compiti come *Tower of London*, *N-back Task*, *Oddball Task*, compiti di inibizione della risposta (*Stop Signal Paradigm*, *Go/No-go Task*, *Eriksen Flanker Task* e *Continuous Performance Task*) e compiti di *shifting* cognitivo (*Wisconsin Card Sorting Test* e *Iowa Gambling Task*). I risultati dei diversi studi considerati hanno rivelato che le differenze più significative tra donne e uomini si rintracciano in una maggiore attivazione nei maschi di aree parietali in tutte le attività di monitoraggio delle prestazioni, mentre le donne attivavano aree principalmente frontali, con una modalità *top down*. Un'altra differenza è rintracciabile nella P300, una componente ERP (potenziale evento-correlato) elicitata da stimoli

rilevanti improvvisi o infrequenti, nel compito *Oddball*, in cui, però, si sono ottenuti risultati contraddittori, in quanto in uno studio l'ampiezza della P300 era maggiore nelle donne, rispetto agli uomini (Yuan et al, 2008), mentre in un altro era l'opposto (Bourisly & Pothen, 2016). Nel dominio di inibizione della risposta sono state osservate differenze di attivazione tra i generi a livello di giro frontale medio, giro frontale superiore, corteccia orbitofrontale e giro frontale inferiore: le donne mostravano una maggiore attivazione nelle regioni temporali, mentre i maschi hanno attivato la corteccia cingolata e le regioni sottocorticali; entrambi i sessi, inoltre, mostravano un'attivazione della regione frontale. Queste aree sono spesso correlate con le prestazioni dell'attività, in particolare l'attività del segnale di arresto, tuttavia una loro attivazione non era evidente nell'attività associata all'esecuzione dell'*Eriksen Flanker task*, mentre in un solo studio *Go/no-Go* è stata riscontrata una maggiore attivazione nel cingolato anteriore bilaterale nei maschi. Per di più, i dati EEG mostravano che mentre in un'attività visiva *Go/No-Go* i maschi avevano un'ampiezza di picco dell'N200 – un'altra componente ERP negativa che raggiunge la massima ampiezza generalmente 200 millisecondi dopo l'*onset* dello stimolo – maggiore rispetto alle femmine, ciò non avveniva nella versione uditiva del compito, in cui le femmine presentavano una N200 con ampiezza maggiore rispetto ai maschi. Un altro studio con paradigma *Go/no-Go* ha invece evidenziato che l'N200 aveva maggiore latenza nelle donne in entrambe le prove, e che la P300 presentava maggiore ampiezza e latenza. In conclusione, questa meta-analisi mostra che ci sono prove a favore delle differenze tra i due sessi nelle reti neurali alla base di tutti i compiti di controllo esecutivo, ad eccezione dell'attività *2-Back*: ciò suggerisce che maschi e femmine intraprendono strategie diverse a seconda delle richieste del compito.

La letteratura qui considerata, sebbene spesso con risultati contrastanti, ci permette di osservare che esiste una netta discrepanza tra l'attivazione, il funzionamento e la connettività cerebrale femminile e maschile in compiti sperimentali di natura diversa. Questi risultati non solo possono aiutarci a comprendere le differenze nelle loro prestazioni, ma ci danno informazioni significative per quanto riguarda il maggior rischio di insorgenza di specifici disturbi neuro-cognitivi nell'uno o nell'altro sesso.

1.2 Paradigmi *Resting state*

Come spiegato nella parte iniziale di questo capitolo, lo studio in *resting state* permette di indagare il funzionamento cerebrale in una condizione di riposo che dovrebbe essere più informativa a livello del funzionamento durante un compito del cervello umano, sapendo che questo rimane sempre neuro-elettricamente e metabolicamente attivo. Un'ipotesi sul funzionamento cerebrale in assenza di un compito è che noi tendiamo naturalmente a pensare al passato recente, a immaginare il futuro o semplicemente a vagare con i nostri pensieri (Rosazza, 2011). Di seguito vengono riportati i risultati di alcuni studi che hanno permesso di avere maggiori informazioni sulla differente attività, in condizione di riposo, di donne e uomini.

Uno studio in fMRI (Tian et al., 2011) ha evidenziato come i maschi tendevano ad essere più efficienti localmente nelle loro reti emisferiche destre, mentre le donne lo erano nelle reti emisferiche di sinistra; tuttavia, a livello globale, entrambi i generi risultavano essere più efficienti nell'emisfero destro, e non vi erano differenze legate all'emisfero o al genere nell'efficienza globale delle reti emisferiche indicando, a differenza dei risultati di studi *task-related* citati nel precedente paragrafo, che non vi sono differenze nel

trasferimento di informazioni tra le regioni cerebrali. Infine, sono stati rintracciati sei nodi nelle reti emisferiche maschili (quali il giro occipitale medio, il giro precentrale, il giro cingolato posteriore, l'insula, il giro sopramarginale e il giro temporale superiore) e dodici nodi nelle reti femminili (quali il giro occipitale medio, il giro cingolato posteriore, il giro frontale superiore mediale, il giro retto, la corteccia frontale orbitale media, il giro precentrale, il giro cingolato medio, il giro temporale superiore, l'area motoria supplementare, l'insula, il polo temporale superiore e il cuneo) che erano significativamente asimmetrici (Figura 6).

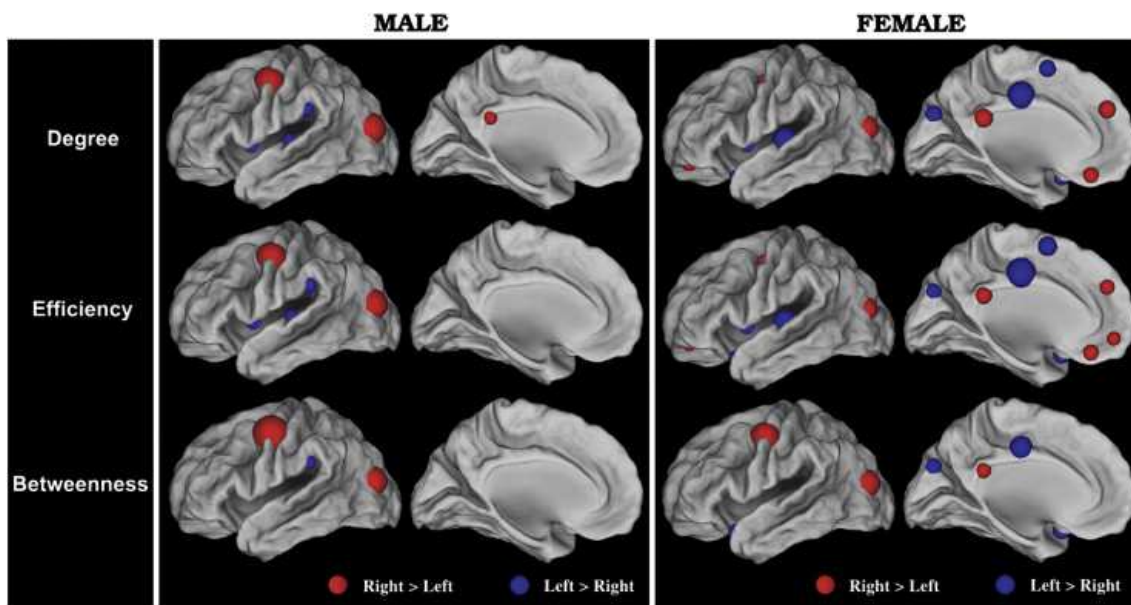


Figura 6. Regioni con punteggi di asimmetria significativi nei maschi e nelle femmine. Il colore rosso rappresenta le asimmetrie verso destra mentre il blu mostra le asimmetrie a sinistra (Fonte: Tian et al., 2011).

Ahmadi e colleghi (2013), ricorrendo ad un EEG a 31 canali, hanno osservato una dimensione frattale e una complessità cerebrale maggiore nelle donne rispetto agli uomini nei lobi prefrontali, frontali, fronto-centrali, centrali, centro-parietali e parietali, indicando quindi una maggiore complessità di funzionamento o interazione nelle donne in queste aree, mentre non vi erano differenze rilevanti nei lobi laterali e occipitali. Un'altra

informazione rilevante era che l'emisfero sinistro lavorava in maniera più complessa, con una specializzazione emisferica maggiore nelle donne. Tutte queste differenze si basavano esclusivamente su differenze di genere biologiche e neurofisiologiche intrinseche, e facevano riferimento in maniera specifica alle bande delta, alpha e beta.

Un altro studio (Jaušovec & Jaušovec, 2010) ha utilizzato sia l'elettroencefalografia che la spettroscopia ad infrarossi (NIRS) riscontrando differenze significative a livello delle bande più alte (gamma e beta) con potenza maggiore per le donne: in particolare, ciò si osservava in tutte le aree considerate (frontali, centrali e parietali) ma soprattutto nelle aree parieto-occipitali. In aggiunta, i dati indicavano che nelle bande di frequenza più basse, ovvero da delta ad alpha1, le donne avevano valori di coerenza e dell'*approximate entropy* (ApEn) - che misura la probabilità che serie di modelli vicini in alcune osservazioni rimangano tali nei seguenti confronti incrementali - maggiori rispetto agli uomini, che mostravano un aumento nelle frequenze superiori, cioè beta e gamma. Infine, lo studio ha dimostrato che quando si utilizzano bande di frequenza strette le differenze rilevanti si osservano solo nella banda alpha1, con le donne che mostrano maggiore potenza rispetto agli uomini, ma non si osservano differenze rilevanti nelle due bande alpha superiori.

Tomasi e Volkow (2011) hanno evidenziato tramite fMRI come le partecipanti donne avessero una densità di connettività funzionale locale superiore del 14% rispetto agli uomini, suggerendo che tali differenze riflettevano le differenze di organizzazione cerebrale tra i sessi piuttosto che gli effetti della materia grigia. Le differenze di organizzazione cerebrale erano massime a livello del talamo anteriore bilaterale e non c'erano pattern di lateralità significativi nella densità di connettività funzionale locale. Inoltre, il ridimensionamento della potenza negativa della densità di connettività

funzionale locale era più accentuata per gli uomini che per le donne, suggerendo che l'equilibrio tra nodi cerebrali fortemente e debolmente connessi è diverso tra i sessi. L'analisi, infine, ha rivelato che le donne avevano una densità di materia grigia maggiore rispetto agli uomini nella corteccia prefrontale occipitale, parietale, temporale e ventrale e nel talamo.

Un altro studio fMRI (Wang et al., 2012) si è servito della densità della materia grigia e dell'omogeneità regionale per mappare la struttura del cervello e il funzionamento in condizione di riposo. Ciò che è stato evidenziato dall'analisi del *pattern* multivariato è che gli uomini mostravano un'omogeneità regionale maggiore nell'emisfero destro, specificamente in aree come il giro frontale centrale e medio, il caudato e il giro sopramarginale; le donne mostravano tale aumento nell'emisfero sinistro, in aree come il giro frontale inferiore e medio. Gli uomini, inoltre, avevano maggiore densità di materia grigia nel caudato destro e nel giro frontale destro, e valori minori nel giro frontale medio sinistro, mentre le donne avevano maggiore omogeneità nell'ippocampo e nell'amigdala bilaterale, ma solo in un sottogruppo di partecipanti tra di loro abbinati. Per di più, circa il 50% delle aree cerebrali che presentavano differenze di genere a livello funzionale mostravano correlazioni positive tra densità di materia grigia ed omogeneità regionale, mentre non vi era alcuna correlazione negativa, indicando quindi che le differenze nell'omogeneità non possono essere completamente spiegate dalla densità della materia grigia, anche se molte sono associate ad essa. In contrasto con questi risultati, Xu e collaboratori (2015) hanno evidenziato un'omogeneità regionale più alta, per gli uomini, nel precuneo sinistro, e nel giro cingolato centrale destro, nel giro fusiforme, nel lobulo parietale inferiore sinistro, nel giro precentrale, nel giro sopramarginale e nel giro postcentrale per le donne. Inoltre si riscontravano differenze di genere significative nelle

reti visiva primaria, nel DMN, sensomotoria, esecutiva, dell'attenzione sinistra e prefrontale mediale dorsale.

Cave e Barry (2021) hanno preso in considerazione le frequenze EEG in una condizione *resting-state* a occhi chiusi e a occhi aperti, e hanno osservato che le donne avevano ampiezze complessive maggiori in delta, alpha e beta, maggiore attività della linea mediana in theta, e attività parietale e mediana nelle bande alpha e beta. Anche l'attività delta frontale sembrava essere maggiore nelle donne. Nel passaggio da occhi chiusi ad aperti, la reattività era evidente attraverso le bande, con riduzioni significative soprattutto nella regione parietale, in particolare la riduzione di delta, beta e theta della linea mediana parietale e dell'alpha parietale erano significativamente maggiore nelle donne. Riassumendo, questi risultati mostrano una maggiore attività EEG per le femmine in tutte le bande nella condizione a occhi chiusi, che può essere indicativa di un'eccitazione inferiore per le femmine rispetto ai maschi; i risultati di reattività suggeriscono una maggiore reattività in uno stato a occhi aperti per le femmine, in tutte le bande (Figura 7 e Figura 8).

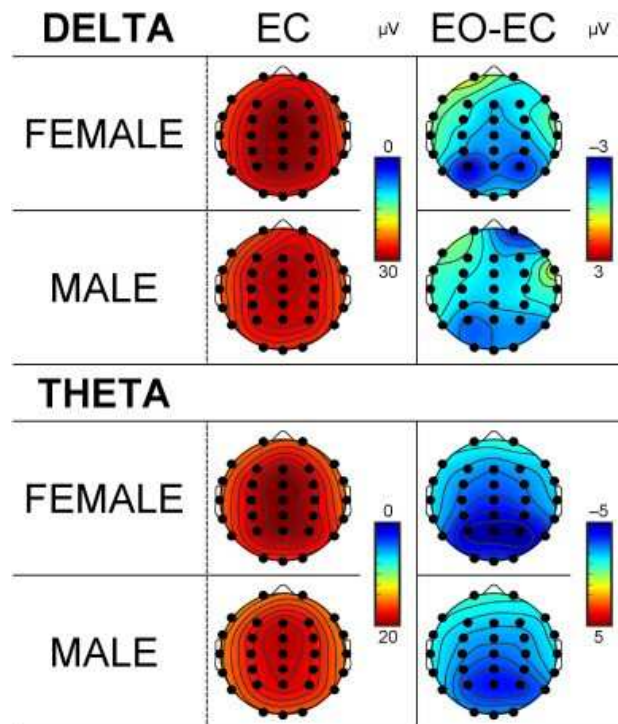


Figura 7. Mappe topografiche per le bande delta e theta che descrivono l'attività EEG nei gruppi femminili e maschili durante la condizione a occhi chiusi (EC) e nella reattività nel passaggio tra occhi chiusi a occhi aperti (EO-EC) (Fonte: Cave & Barry, 2021).

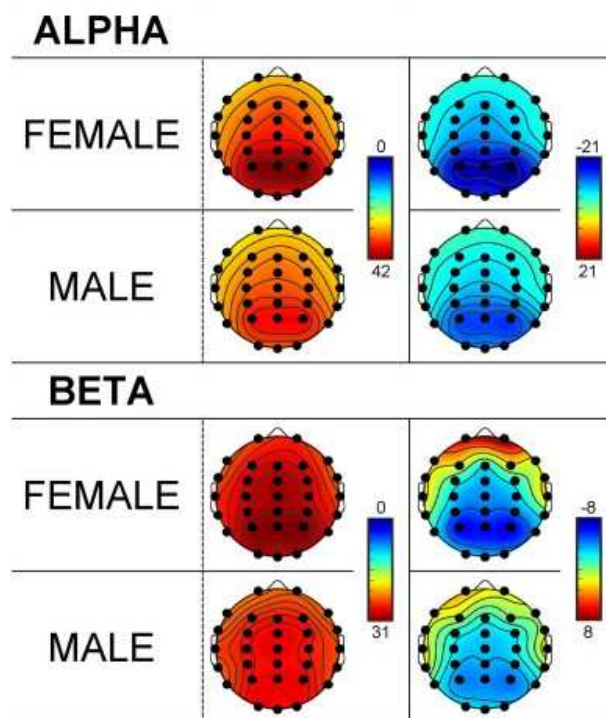


Figura 8. Mappe topografiche per le bande alpha e beta che descrivono l'attività EEG nei gruppi femminili e maschili durante la condizione a occhi chiusi (EC) e nella reattività nel passaggio tra occhi chiusi a occhi aperti (EO-EC) (Fonte: Cave & Barry, 2021).

Brière e colleghi (2003) hanno osservato le variazioni dello spettro di potenza EEG a occhi chiusi in due misurazioni, una mattutina e una serale, per indagare sia le differenze di genere che le differenze associate ad una misurazione in un diverso momento della giornata, e l'interazione tra le variabili. I dati mostravano valori più elevati per le donne nelle derivazioni centrali, frontali, parietali e temporali di sinistra. Un'interazione fra il genere e il momento della giornata è stata trovata nell'area frontale destra. Ciò indica che, fatta eccezione per il sito frontale, le donne hanno valori spettrali maggiori a prescindere dal momento del giorno considerato.

Un altro disegno di ricerca interessante è stato quello di Hjelmervik e collaboratori (2014) che hanno valutato le differenze sessuali nelle reti di controllo cognitivo a riposo, considerando l'influenza che il ciclo mestruale può avere su di queste, interessandosi in particolare modo alle reti fronto-parietali. Sono stati confrontati i dati di sedici donne durante tre diverse fasi del ciclo (mestruale, follicolare e luteale) con quelli di quindici uomini misurati in tre sessioni in intervalli di tempo corrispondenti. Due reti hanno mostrato differenze tra i generi: la rete dorsale destra e la rete anteriore, in cui le donne hanno mostrato una connettività funzionale più elevata, in particolare nelle regioni prefrontali, al fronte di un'assenza di regioni di maggiore connettività negli uomini (rispetto alle donne). Il più grande *cluster* di connettività nelle donne era nel giro frontale medio sinistro per la rete anteriore, e nel giro frontale medio destro per quella dorsale. Inoltre si osservava una connettività funzionale più forte tra rete fronto-parietale e precuneo nelle donne, a riprova di una maggiore connettività femminile nel DMN. Tuttavia, i risultati non hanno riscontrato effetti delle fasi del ciclo mestruale sugli stati di riposo.

A livello dell'alta flessibilità della connettività funzionale, che indica frequenti interazioni tra le regioni, Mao e colleghi (2017) hanno trovato 12 regioni del cervello con differenze significative di flessibilità. Le donne avevano flessibilità minore nell'amigdala, nell'ippocampo e nel giro fusiforme, ciò sembra suggerire che i maschi possono affrontare meglio lo stress rispetto alle donne avendo una maggiore flessibilità nell'amigdala, mentre hanno una maggiore abilità nell'elaborazione visiva avendo maggiore flessibilità nel giro fusiforme. Gli uomini, invece, avevano minore flessibilità nel precuneo, nel giro cingolato medio, fusiforme, nel giro occipitale superiore e inferiore e nel talamo. Questi risultati sono in linea con precedenti studi che mostravano maggiore connettività funzionale delle donne nel precuneo ventrale e in altre regioni del DMN che, insieme a maggiore flessibilità nel giro cingolato, può essere associata a maggiore emotività nelle donne. In aggiunta, maggiore flessibilità nelle donne nel lobo occipitale rende le donne più sensibili nel riconoscimento delle emozioni in volti e voci, mentre maggiore flessibilità nel talamo potrebbe essere la causa di una maggiore sensibilità delle donne del sistema nocicettivo, e quindi sensibilità al dolore, con una maggiore prevalenza nelle donne di stati di dolore cronico. Infine, si osservava che la flessibilità delle donne nel giro temporale inferiore sinistro era inferiore; tale *pattern* era invertito nell'emisfero destro.

Miraglia e colleghi (2015) hanno utilizzato un EEG a 19 canali prendendo in considerazione quattro reti neuronali a riposo: quella attenzionale, frontale, sensomotoria e il DMN. Gli autori sono giunti alla conclusione che gli uomini mostravano valori più alti dello *small-world coefficient* - che misura l'equilibrio tra la connessione locale e l'integrazione globale di una rete - nella banda alpha2, e inferiori nella banda gamma nell'emisfero sinistro. Sempre nell'emisfero sinistro, la rete frontale ha presentato valori

più bassi in delta e più alti in alpha2 negli uomini, nei quali sono stati anche riscontrati, nell'emisfero destro, valori più bassi dello *small-world coefficient* nella banda gamma della rete attentiva, nella banda delta della rete sensorimotoria e nelle bande gamma e delta nel DMN. Si sono quindi osservate differenze significative all'interno delle bande delta, alpha e gamma tra i sessi, mentre non vi erano alterazioni nelle bande beta e theta.

Un'analisi che ha preso in considerazione un gruppo di giovani con disturbo dello spettro autistico e un gruppo di controllo con sviluppo tipico ha studiato le differenze sessuali tra i due gruppi nella connettività funzionale del DMN, della rete di salienza e della rete esecutiva centrale. Ciò che gli autori (Lawrence et al., 2020) hanno determinato è che le ragazze con disturbo dello spettro autistico avevano una maggiore connettività funzionale tra DMN e rete esecutiva centrale, rispetto ai ragazzi con lo stesso disturbo, che può spiegare non solo la maggiore abilità di camuffare i sintomi nelle pazienti con questo disturbo, ma anche le prestazioni alterate di individui autistici in compiti di valutazione delle funzioni esecutive e del QI, associate alla connettività delle due reti sopracitate. Ragazze e ragazzi del gruppo di controllo, invece, differivano tra di loro nella connettività funzionale della rete di salienza, con i ragazzi caratterizzati da una connettività significativamente maggiore delle ragazze. Inoltre, sempre nel gruppo di controllo, i ragazzi mostravano un modello di connettività tra le reti più negativa sia tra la rete di salienza e il DMN, sia tra la rete di salienza e la rete esecutiva centrale, mentre le ragazze mostravano una maggiore connettività positiva tra la rete di salienza e la rete esecutiva centrale.

Weissman-Fogel e collaboratori (2010), sempre tramite uno studio in risonanza magnetica, hanno evidenziato, al contrario, che non vi sono differenze significative tra i

due sessi nella connettività funzionale delle aree cerebrali all'interno del DMN, della rete di salienza o della rete di controllo esecutivo.

Filippi e colleghi (2013) hanno utilizzato la risonanza magnetica funzionale in condizione di riposo per studiare sia la connettività funzionale che la connettività di rete funzionale del cervello a riposo di uomini e donne. Il loro studio ha evidenziato che gli uomini sperimentavano un aumento della connettività funzionale nelle regioni parietali e occipitali nella maggior parte delle RSN trovate, mentre le donne avevano un aumento solo nelle regioni frontali, temporali e nel cervelletto (Figura 9). Le donne mostravano anche un aumento della connettività funzionale tra reti attentive e di memoria di lavoro, gli uomini invece la mostravano in diverse reti cognitive e sensoriali.

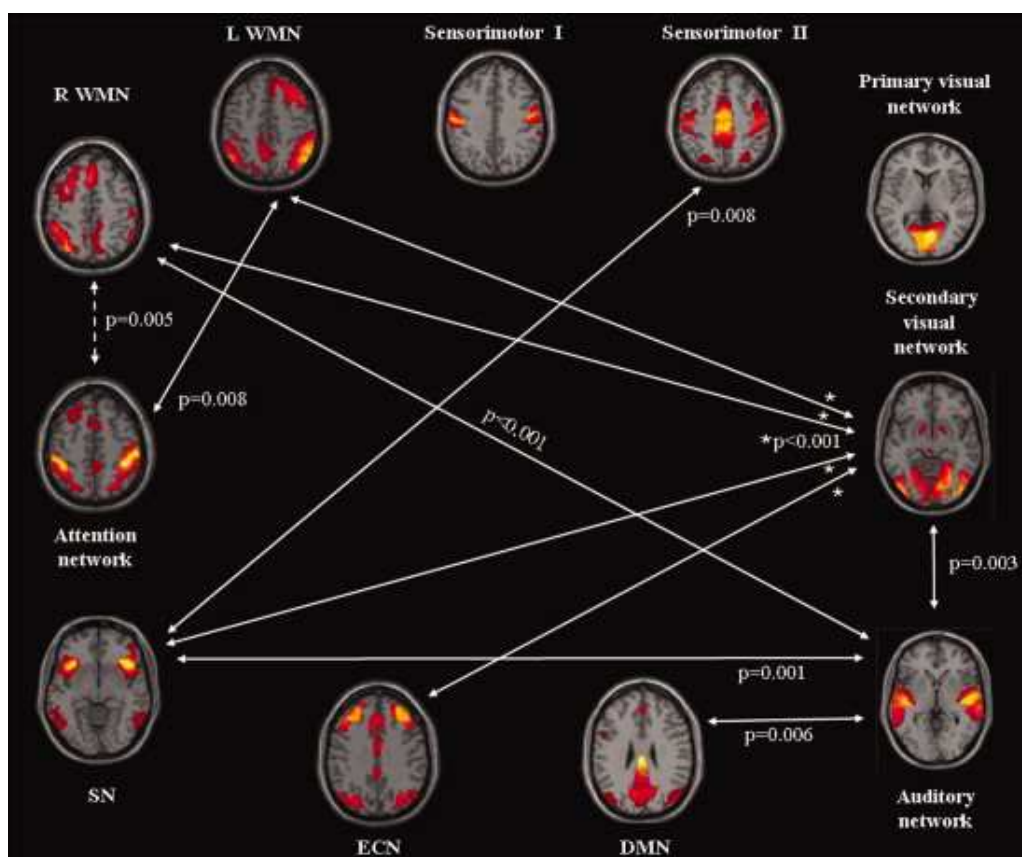


Figura 9. Diagramma che mostra le RSN con una connettività di rete più forte negli uomini rispetto alle donne (frecche continue) e quelle che mostrano una connettività di rete più debole negli uomini rispetto alle donne (frecche tratteggiate) (Fonte: Filippi et al., 2013).

Alcuni autori (Allen et al., 2011), sempre tramite fMRI, hanno valutato la potenza spettrale dell'andamento temporale, l'intensità della mappa spaziale e la connettività di rete funzionale. I loro risultati mostravano che, mentre l'età mostrava forti effetti su tutte e tre le misure, gli effetti del sesso erano di entità minore e limitate a un numero inferiore di aree cerebrali. In particolare, vi era una maggiore connettività nelle donne all'interno di regioni del DMN, anche se gli effetti non erano così significativi come quelli trovati nel giro frontale inferiore, dove è stato osservato un aumento della concentrazione locale di materia grigia nelle donne, che potrebbe convalidare una maggiore abilità delle donne nei compiti linguistici, o nei gangli della base. A livello della connettività di rete funzionale e della potenza spettrale sono state determinate delle differenze all'interno di sistemi motori e sensoriali a favore degli uomini, che potrebbe essere correlata alla maggiore abilità degli uomini in compiti motori e visuo-spaziali.

Weis e collaboratori (2020) hanno mostrato come esistono gruppi di aree cerebrali altamente predittivi per il sesso: nello specifico, sono state individuate aree correlate al DMN quali la corteccia cingolata, nella corteccia cingolata medio-anteriore destra, nella corteccia cingolata posteriore sinistra, nella corteccia frontale mediale bilaterale, nel precuneo bilaterale, nell'insula, nelle regioni temporo-parietali sinistre e nella corteccia frontale laterale sinistra. I risultati di questo studio mostravano nelle donne una connettività più forte nella corteccia cingolata posteriore, nel lobo parietale inferiore e nella corteccia prefrontale mediale, mentre una connettività più debole emergeva a livello di corteccia cingolata dorsale anteriore, insula, giro temporale superiore, giro marginale superiore e regioni occipitali. Quanto sopra ha mostrato come la classificazione basata su regioni specifiche permetta di poter effettuare una previsione accurata del sesso; questo

studio tuttavia ignorava le reti cerebrali funzionali, cosa che non permette di dichiarare che esiste un vero e proprio dimorfismo sessuale del cervello umano.

Infine, concludiamo l'analisi della letteratura con alcuni studi effettuati durante una condizione di sonno. Una valutazione EEG (Campbell et al., 2005), prendendo in considerazione due gruppi di bambini, uno di 9 e uno di 12 anni, voleva indagare la riduzione fisiologica che avviene durante l'adolescenza delle onde lente, caratteristico della tarda maturazione cerebrale. Le misurazioni sono state effettuate durante il sonno per tutta la notte, e sono poi state ripetute di nuovo dopo 6 mesi. I risultati dello studio hanno determinato che nella coorte di 12 anni la potenza delta era superiore del 37% nei ragazzi rispetto alle ragazze, mentre la coorte di 9 anni non ha mostrato differenze, e la misurazione 6 mesi dopo ha prodotto risultati simili. Gli autori quindi spiegano come ciò mostri come le ragazze iniziano a ridurre le onde lente prima dei ragazzi, ipotizzando che ciò rifletta un esordio precoce della maturazione sinaptica adolescenziale.

Dijk e colleghi (1989) hanno effettuato un'analisi spettrale e uno *scoring* visivo di dati elettroencefalografici durante il sonno: i risultati ottenuti non hanno mostrato differenze significative nella quantità di sonno a onde lente e nel sonno a movimenti oculari rapidi (REM), mentre si è osservata una più elevata densità di potenza durante il sonno non REM su un'ampia gamma di frequenze (0.25-11.0 Hz) nelle donne. Anche nel sonno REM, la densità di potenza era maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Queste differenze persistevano per tutto l'episodio di sonno. Gli autori ipotizzano che le differenze negli spettri di potenza non siano da ricondurre a differenze sessuali nei meccanismi di regolazione del sonno, ma che potrebbero invece venir attribuite a differenze sessuali nelle caratteristiche del cranio.

Per quanto riguarda, invece, il confronto tra individui dopo sonno normale o dopo privazione del sonno, Dai e collaboratori (2012), in uno studio fMRI, hanno rilevato che il gruppo con privazione di sonno maschile ha mostrato omogeneità significativamente più alta nel lobo posteriore del cervelletto sinistro, nel lobo parietale sinistro, nei lobi frontali bilaterali, e omogeneità inferiore nel lobo occipitale destro e nel lobo frontale destro, rispetto al gruppo con privazione di sonno femminile. A livello di gruppo di controllo, invece, quello maschile ha mostrato omogeneità regionale più alta nel lobo occipitale sinistro, nel lobo temporale sinistro, nel lobo frontale sinistro, e omogeneità inferiore nell'insula destra e nel lobo parietale sinistro. Questi dati ci permettono di evidenziare una netta differenza in condizione di sonno normale o di deprivazione in donne e uomini nell'attività cerebrale.

Infine, in uno studio sull'insonnia (Dai et al., 2016) è stato osservato come sia le donne che gli uomini con insonnia hanno mostrato ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza più elevate nel lobo temporale e nel loro occipitale: ciò avveniva specialmente nell'insonnia femminile. Nelle donne con insonnia si osservava un'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza inferiore nel lobo posteriore del cervelletto bilaterale, nella corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e nel lobo limbico bilaterale. Le partecipanti, inoltre, hanno mostrato un'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza più alta nel giro temporale medio bilaterale e inferiore nel lobo limbico sinistro; i maschi con insonnia, invece, hanno mostrato un'ampiezza delle fluttuazioni a bassa frequenza inferiore nel giro occipitale sinistro. Il valore medio del segnale del cervelletto nell'insonnia femminile ha mostrato correlazioni negative con emozioni negative. Sebbene, quindi, sia donne che uomini con insonnia abbiano un meccanismo omologo di ipereccitazione eccessiva,

possiamo comunque osservare differenze di genere in una varietà di regioni centrali, quali il sistema limbico, il cervelletto, la corteccia prefrontale dorsolaterale e il giro occipitale.

Anche i risultati degli studi in *resting state*, sebbene a volte contrastanti, ci permettono di dedurre che quando non siamo in presenza di un compito specifico, aree diverse del cervello femminile e maschile comunicano, si attivano in maniera diversa e con differente intensità.

CAPITOLO 2

ELETTROENCEFALOGRAMMA E COMPONENTI PERIODICHE E APERIODICHE

Come osservato nel capitolo precedente, un numero consistente di studi sulle differenze di genere ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale che, misurando il livello di ossigeno nel sangue (BOLD), permette di ottenere delle immagini cerebrali con fluttuazione del segnale a riposo generalmente tra gli 0.01 e 0.1 Hz (Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton & Hyde, 1995; Cordes et al., 2000; Lowe, Mock & Sorenson, 1998). Arzate-Mena e colleghi (2021) sottolineano, però, come l'fMRI ha la caratteristica di riuscire a valutare i processi neuronali solo su scale temporali lunghe, di alcuni secondi, a causa della lenta risposta emodinamica (Cordes et al., 2000). Tuttavia, la maggior parte dell'attività cerebrale e delle funzioni cognitive si verifica in frazioni di secondo che potrebbero essere registrati meglio dall'elettroencefalografia, che permette di studiare componenti spettrali più veloci. Riportiamo di seguito una breve descrizione delle caratteristiche metodologiche e applicative dell'elettroencefalogramma.

2.1 Elettroencefalogramma

L'Elettroencefalogramma (EEG) è una tecnica di indagine neurofisiologica, nata intorno al 1929 grazie a Hans Berger, che ci consente un'esplorazione funzionale, dinamica e in tempo reale del cervello, amplificando il voltaggio dell'attività elettrica cerebrale generata dai neuroni corticali o piramidali. Il risultato finale è un tracciato costituito da onde di frequenze e ampiezze diverse, da cui è possibile ricavare una rappresentazione grafica della distribuzione spaziale dell'attività cerebrale. Nello specifico, i segnali EEG, quindi, derivano dai campi elettrici dendritici negli strati superficiali della corteccia, che

fluiscono perpendicolari rispetto allo scalpo: questi campi sono generati dagli alberi dendritici delle cellule, e sono composti dalla sommatoria di potenziali postsinaptici eccitatori (EPSP) e inibitori (IPSP). Poiché il campo di ogni cellula può avere una fase opposta a quella della cellula vicina, la sommatoria potrebbe tendere a zero, ma ciò non accade perché vi sono gruppi di cellule coinvolte in attività sincronizzate: da questa sincronizzazione si ottiene il segnale EEG. I principali sistemi neuronali coinvolti in questa sincronizzazione sono: il sistema di proiezione non specifico, che risiede nel talamo e ha collegamenti diffusi nella corteccia, e il sistema caratterizzato da fibre sensoriali, che terminano nella corteccia (Payne, 1991).

La misurazione EEG si ottiene mediante l'utilizzo di: un'unità di acquisizione dei segnali misurati sullo scalpo, un'unità di elaborazione dei segnali e un'unità di visualizzazione/memorizzazione dei dati. L'unità di acquisizione dei segnali utilizza elettrodi, che possono essere fissati alla cute con l'ausilio di composti adesivi speciali, o di una cuffia, e che verranno posizionati secondo il Sistema Internazionale 10-20 (Figura 10).

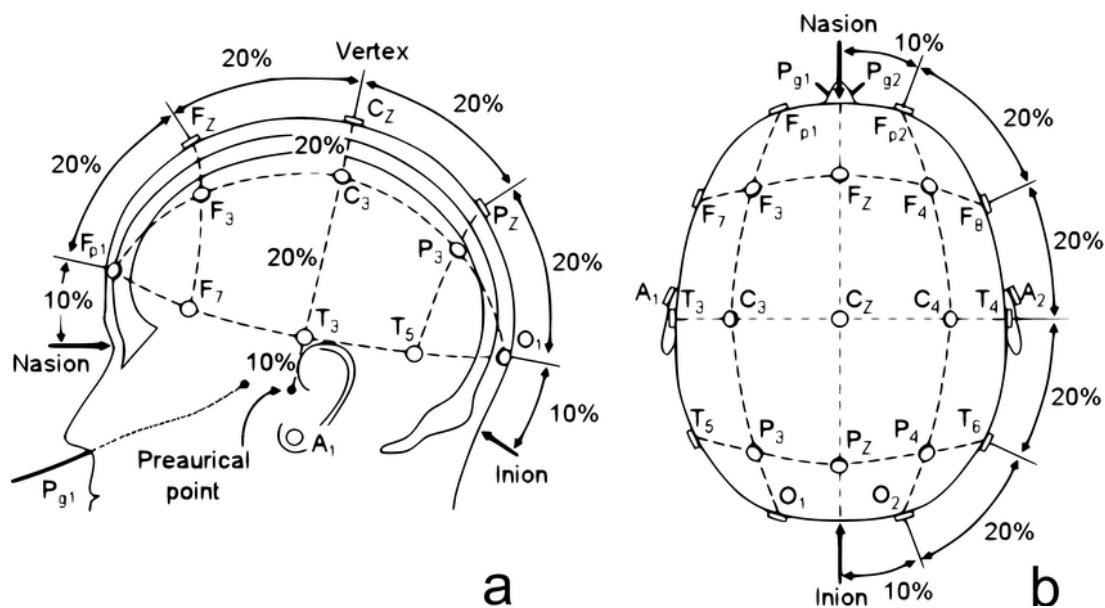


Figura 10. Posizionamento standard degli elettrodi secondo il Sistema Internazionale 10-20 (Fonte: Malmivuo & Plonsey, 1995; ridisegnato da Sharbrough et al., 1991).

Dopo aver preparato il partecipante, si passa alla rilevazione del segnale, raccomandando al partecipante di evitare di effettuare movimenti muscolari o facciali improvvisi durante la registrazione per quanto possibile, così da evitare anomalie nel tracciato (Degabriele & Lagopoulos, 2008). Verrà, quindi, utilizzato un metodo di rilevazione del segnale di tipo singolo differenziale, che prevede di fare riferimento ad una sola differenza tra il potenziale misurato da un elettrodo ed un potenziale di un altro elettrodo preso a riferimento, posto generalmente fuori dalla superficie cerebrale. Un'alternativa è considerare la differenza tra il potenziale di ogni elettrodo e la media di tutti gli elettrodi a nostra disposizione.

Le caratteristiche principali del segnale EEG che verrà rilevato possono essere così riassunte (Mesin, 2017):

- Ampiezza del segnale: generalmente per una misurazione sullo scalpo può essere tra i 30 e i 70 μV .

- Morfologia del segnale: la modalità con cui il segnale si ripete quando osserviamo un tracciato.

- Topografia del segnale: area cerebrale da cui il segnale viene acquisito. Le lettere corrispondenti alla posizione degli elettrodi ci permettono di comprendere meglio la localizzazione del segnale rispetto allo scalpo.

- Simmetria/Asimmetria del segnale: si riferisce al fatto che le caratteristiche del segnale siano assunte solo su un emisfero oppure su entrambi.

- Sincronia/Asincronia del segnale: se i potenziali osservati avvengono contemporaneamente oppure con tempi diversi.

- Frequenza del segnale: equivalente alla banda del segnale, si estende da circa 1 a 80 Hz e oltre.

Il tracciato EEG, quindi, mostrerà delle onde complesse che sono rappresentative dell'attività cerebrale, e che potranno presentarsi in modo differente: occasionale e sporadica, cioè a intervalli di tempo incostanti, in intervalli approssimativamente regolari, costituita da attività periodiche, o in maniera parossistica, ovvero onde che compaiono e spariscono improvvisamente, nettamente distinte dall'attività di fondo - ovvero l'andamento di base di un tracciato. Le onde maggiormente studiate sono quelle rappresentative dell'attività cerebrale continua, detta anche ritmo, caratterizzata da onde con una certa costanza nel periodo, nella forma, nella frequenza e nell'intervallo di tempo tra l'inizio e la fine dell'onda (Kandel, Schwartz & Jessell, 2003; Pennisi & Sarlo, 1998). Qui rientrano i ritmi osservati nei risultati degli studi EEG analizzati nel capitolo precedente, che riflettono diversi stati cognitivi, emozionali, comportamentali e percettivi: ritmo Delta, Theta, Alpha, Beta e Gamma (Figura 11).

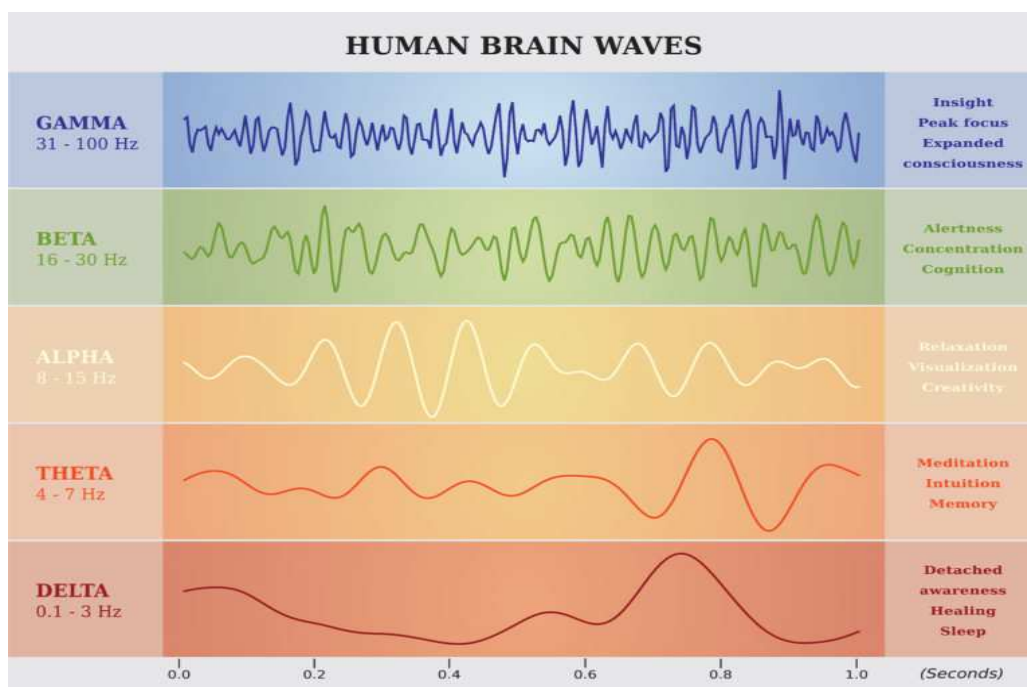


Figura 11. Principali onde cerebrali studiate (Fonte: RARE-Net).

L'analisi spettrale di queste bande avviene tramite la trasformata di Fourier, ovvero la rappresentazione dell'immagine EEG come un insieme di oscillazioni sinusoidali che differiscono in frequenza, ampiezza e potenza spettrale – che corrisponde all'area sotto la curva EEG, e dipende sia dall'ampiezza che dall'indice del ritmo corrispondente. Questi ritmi, inoltre, risultano essere quelli più facilmente identificabili nel dominio della frequenza, dato che i loro spettri di potenza contengono picchi nelle gamme di frequenza corrispondenti (He, 2014).

2.2 La componente aperiodica 1/f

Analizzando la letteratura che si è servita dell'EEG, Donoghue e colleghi (2020) hanno osservato come la valutazione delle oscillazioni di queste bande non è riuscita a valutare se sia realmente presente un'oscillazione, intesa come un'attività ritmica all'interno di un intervallo di frequenza a banda stretta. Gli autori spiegano che, all'interno di una banda stretta o nell'esame di frequenze predefinite nello spettro di potenza, le oscillazioni si manifestano come picchi di potenza a banda stretta che possono essere erroneamente interpretati, in quanto possono riflettere processi differenti: riduzione della vera potenza oscillatoria, spostamenti della frequenza centrale di oscillazione, riduzioni della potenza della banda larga o variazioni dell'esponente aperiodico (Figura 12, pannello C).

La spiegazione che, generalmente, viene attribuita al cambiamento della potenza della banda è che essa rappresenta una variazione di potenza specifica della frequenza, mentre le altre ipotesi vengono per lo più ignorate, nonostante tutte possano dare origine a risultati equivalenti. Per superare tale limitazione, gli autori suggeriscono la necessità di effettuare un'attenta parametrizzazione dei risultati elettroencefalografici ottenuti.

Un altro problema rintracciato da Donoghue e i suoi colleghi riguarda il fatto che le oscillazioni ottenute sono incorporate nell'attività aperiodica: ciò fa sì che le bande di frequenza scelte stimeranno sempre una potenza diversa da zero, anche quando non è presente alcuna oscillazione rilevabile (Figura 12, pannello D).

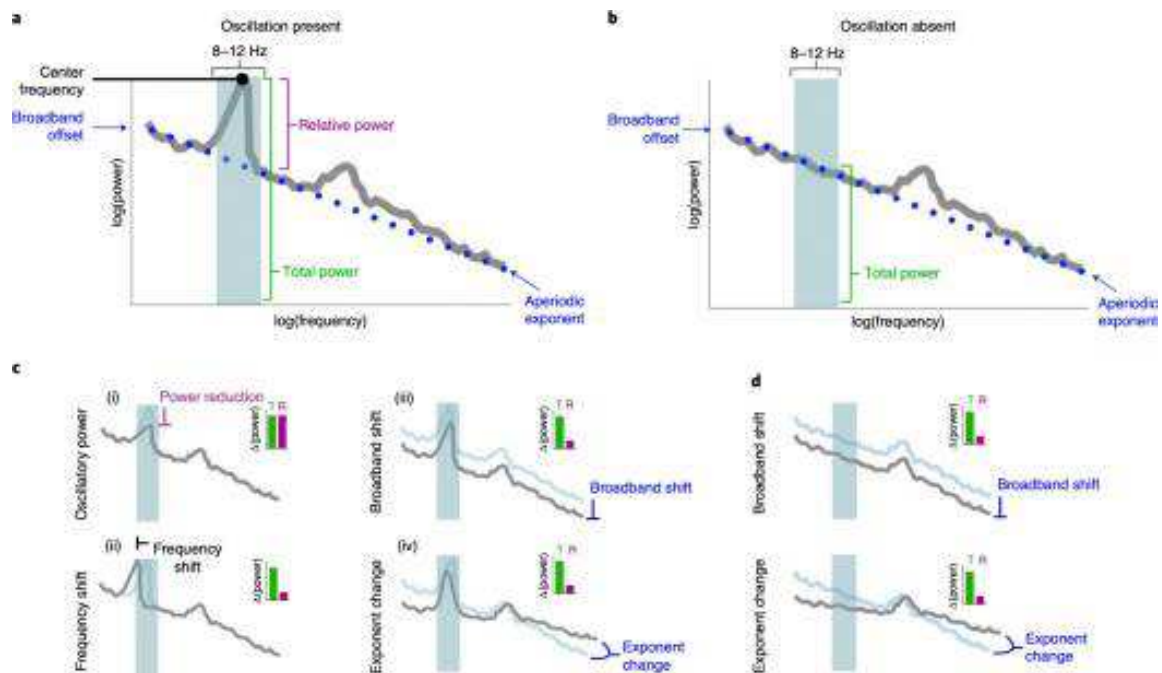


Figura 12. Sovrapposizione tra oscillazioni periodiche e aperiodiche. (a) Esempio di spettro di potenza con un forte picco alfa nell'intervallo di frequenza 8-12 Hz e picco beta secondario. (b) Spettro di potenza senza il picco alfa. (c) Cambiamenti misurati, con un picco presente: (i) riduzione della potenza oscillatoria; (ii) spostamento della frequenza del centro di oscillazione; (iii) *power shift* a banda larga; (iv) variazione aperiodica dell'esponente. In ogni caso, la potenza totale a banda stretta viene modificata in modo simile (banda verde), mentre solo nel primo caso (i) di riduzione della potenza reale la potenza oscillatoria relativa alla componente aperiodica è cambiata (barra viola). (d) Cambiamenti misurati senza picco presente (Fonte: Donoghue et al., 2020).

L'attività aperiodica corrisponde al rumore neurale di fondo, ovvero l'attività cerebrale aritmica - priva di periodicità - che viene prodotta spontaneamente e che molti neuroscienziati ritengono possa contenere nuovi indizi sul funzionamento interno dell'individuo. Mentre il rumore bianco ha un'intensità del segnale più o meno uguale a tutte le frequenze, riportando quindi una pendenza della curva dello spettro di potenza pari a zero, il rumore aperiodico vede la sua intensità diminuire a frequenze più alte a una

certa velocità, con una distribuzione simile a $1/f$ - riferendosi con questa formula alla relazione inversa tra frequenza e ampiezza. Tale fenomeno è stato quindi definito “pendenza $1/f$ ” o “attività senza scala”; in seguito fu ribattezzato da Bradley Voytek “segnale aperiodico” o “attività aperiodica” (Landau, 2021). Nel suo lavoro, He (2014) spiegò che, mentre inizialmente si pensava che l’attività aperiodica fosse una forma di rumore proveniente dagli strumenti scientifici utilizzati, esperimenti di controllo di questo rumore in seguito sfatarono questa ipotesi; inoltre, venne osservato che il rumore proveniente dalla strumentazione era di entità significativamente inferiore rispetto all’attività aperiodica. L’autore affermò, dunque che:

“[...] Per decenni, l’attività cerebrale contenuta nella pendenza ‘ $1/f$ ’ è stata ritenuta non importante ed è stata spesso rimossa dalle analisi per enfatizzare le oscillazioni cerebrali. Tuttavia, negli ultimi anni, prove crescenti suggeriscono che l’attività cerebrale senza scala contribuisce attivamente al funzionamento del cervello”.

Infatti, sebbene la ricerca si sia concentrata maggiormente sulle onde periodiche, sono sempre state riscontrate fluttuazioni aperiodiche in tutti i tipi di rumore elettrico (He, Zempel, Snyder & Raichle, 2010; Johnson, 1925). Donoghue e colleghi (2020) spiegano come i segnali non oscillatori mostrano potenza su tutte le frequenze, un esempio è la funzione delta di *Dirac*, che permette di osservare come un singolo valore diverso da zero nel dominio del tempo è rappresentato da una potenza costante su tutte le frequenze nel dominio della frequenza (Figura 13, pannello A). Ugualmente ciò accade per il segnale $1/f$, sebbene non oscillatorio (Figura 13, pannello B). Guardando la Figura 13 è possibile osservare come il fatto che vi sia potenza in una frequenza non implichi necessariamente che vi sia un’oscillazione dominante in quella frequenza.

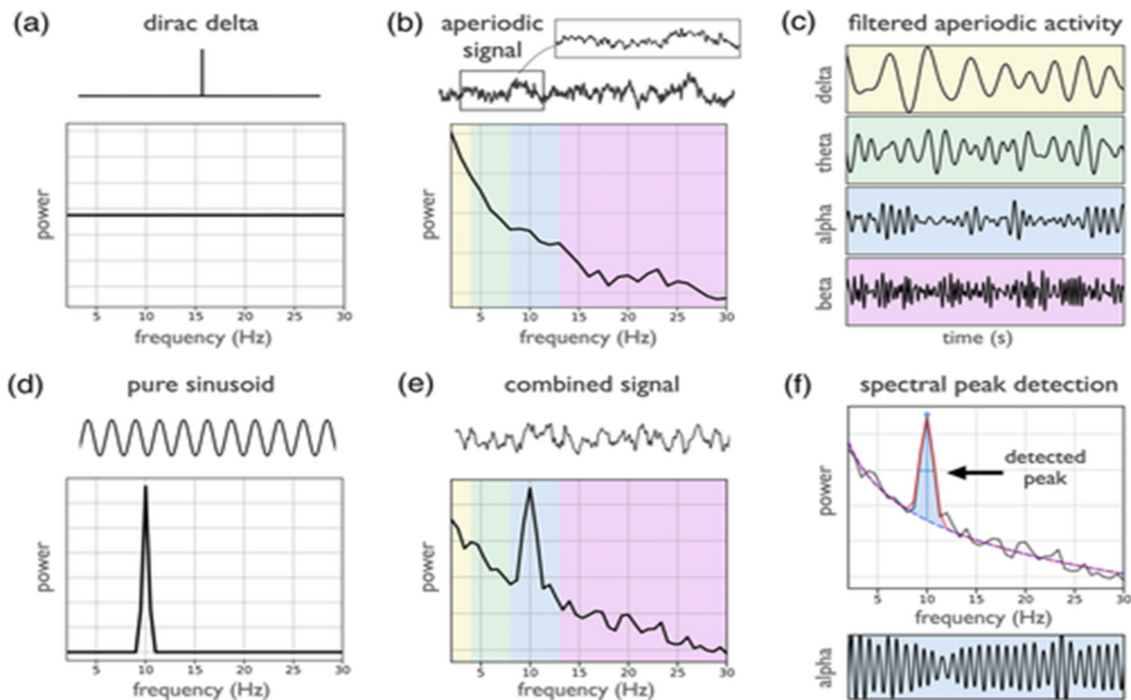


Figura 13. Rappresentazione dei segnali aperiodici nel dominio spettrale (Fonte: Donoghue & Voytek, 2021).

Inoltre, nonostante l'assenza di attività periodica nelle serie temporali aperiodiche, il filtraggio a banda stretta estrae componenti che sembrano oscillatorie (Figura 13, pannello C). Le registrazioni del campo neurale, quindi, possono essere considerate come una somma di componenti oscillatorie e aperiodiche (Figura 13, pannello E), risultando in uno spettro di potenza che mostra un picco al di sopra della componente aperiodica, riflettendo un'elevata potenza specifica della banda (Figura 13, pannello F).

Donoghue e colleghi spiegano come la potenza dell'attività aperiodica può essere caratterizzata da una funzione $1/f^x$, dove il parametro x è definito come esponente aperiodico e riflette l'andamento della potenza aperiodica. Nei dati neurali, x varia spesso tra 0 e 4, dove un segnale con $x=0$ è un rumore bianco, e valori di x più elevati indicherebbe spettri sempre più 'ripidi'. Modelli animali e computazionali hanno proposto che tale esponente possa essere un indice non invasivo dell'equilibrio di eccitazione e inibizione nei circuiti corticali: un esponente più piccolo rifletterebbe un

appiattimento a banda larga della densità spettrale di potenza, indicando uno spostamento dall'inibizione corticale, mentre un esponente più grande indicherebbe una minore eccitazione corticale (Gao et al., 2017). La componente aperiodica, inoltre, è parametrizzata da un parametro *offset*, che riflette lo spostamento uniforme della potenza attraverso le frequenze a banda larga dello spettro. Considerare l'attività aperiodica come rumore da eliminare dal tracciato, fa sì che vengano ignorati i suoi correlati fisiologici, cognitivi e percettivi: sembra infatti che l'*offset* aperiodico possa essere correlato sia con l'aumento della popolazione neuronale (Manning, Jacobs, Fried & Kahana, 2009; Miller et al., 2012) che con il segnale BOLD (Winawer et al., 2013) mentre l'esponente aperiodico è stato messo in relazione con l'integrazione delle correnti sinaptiche sottostanti (Buzsáki et al., 2012).

2.3 Algoritmo per la parametrizzazione degli spettri di potenza neuronali in componenti periodiche e aperiodiche

Bradley Voytek, nel 2018, in collaborazione con Donoghue e diversi altri neuroscienziati, sviluppò l'algoritmo FOOOF (*Fitting Oscillations and One-Over-f*), oggi chiamato *Specparam*. Sebbene esistano metodi più classici per identificare le differenze individuali nelle oscillazioni, oltre a questo algoritmo, essi si sono per lo più limitati all'identificazione della frequenza nella quale lo spettro di potenza raggiunge il picco, all'interno di una specifica banda di frequenza. Inoltre, questi metodi misurano la potenza totale della banda, piuttosto che la potenza dell'oscillazione periodica relativa al segnale aperiodico (Haller et al., 2018). L'algoritmo di Voytek, invece, permette di isolare facilmente e automaticamente le oscillazioni periodiche, con i suoi parametri quali

frequenza centrale, potenza e larghezza di banda, e quelle aperiodiche, estraendo i parametri dell'*offset* e l'esponente della componente aperiodica.

Riportiamo di seguito una spiegazione del funzionamento dell'algoritmo proposto da Voytek (Figura 14).

Il primo passo è adattare la densità spettrale di potenza, precedentemente calcolata, ad una componente aperiodica: ciò ci permette di identificare solo i punti dati lungo l'asse della frequenza, che molto probabilmente non faranno parte di un picco oscillatorio, ma che più probabilmente rappresenteranno il segnale aperiodico (Figura 14, pannello A). Dopo aver ottenuto la porzione aperiodica della densità spettrale di potenza, si sottrae a questa la densità spettrale grezza, i cui residui si pensa siano composti da picchi oscillatori periodici e rumore (Figura 14, pannello B).

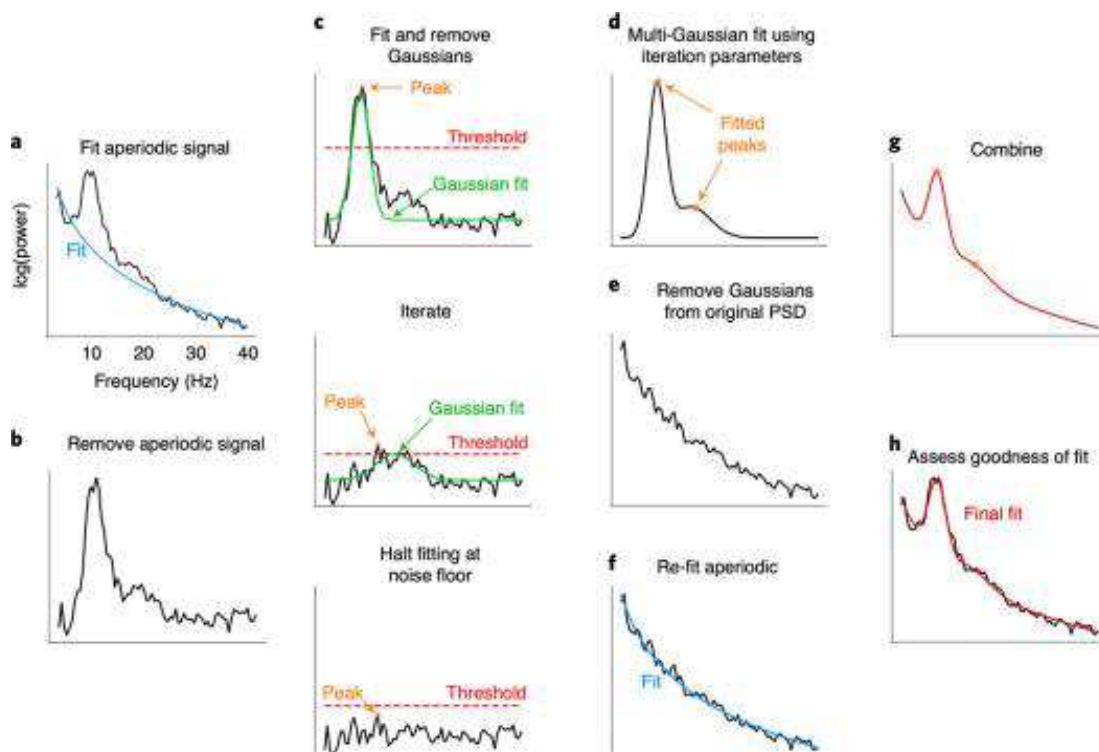


Figura 14. Schema di funzionamento dell'algoritmo (Fonte: Donoghue et al., 2020).

In seguito, si procede andando ad individuare il massimo picco di questi residui (Figura 14, pannello C): se tale picco è al di sopra della soglia di rumore, allora una gaussiana verrà adattata attorno a questo picco in base alla frequenza, potenza e alla larghezza di banda stimata. Tale processo andrà avanti fino a quando la gaussiana non scenderà al di sotto della soglia di rumore, o verrà raggiunto il numero massimo di picchi. Successivamente (Figura 14., pannello D), avendo individuato il numero di oscillazioni presunte in base al numero di picchi al di sopra della soglia di rumore, si esegue un adattamento multi-gaussiano sul segnale aperiodico ottenuto inizialmente, per tenere conto della potenza congiunta fornita da tutte le oscillazioni presunte. Il modello multi-gaussiano ottenuto viene poi sottratto alla densità spettrale di potenza iniziale (Figura 14, pannello E), potendo così stimare un nuovo adattamento per la componente aperiodica, meno influenzato dalle grandi oscillazioni presenti nella densità spettrale di potenza iniziale (Figura 14, pannello F). Nella fase finale la componente aperiodica riadattata viene combinata con il modello multi-gaussiano per ottenere l'adattamento finale (Figura 14, pannelli G e H), che permette di ottenere più del 99% della varianza della densità spettrale di potenza rispetto a quella iniziale.

Dalla creazione di questo algoritmo, diversi studi si sono mossi per applicarlo in diversi ambiti di studio, sottolineando così l'utilità nel considerare l'attività aperiodica all'interno delle analisi di potenza spettrale. Riportiamo brevemente, di seguito, alcuni studi a testimonianza della validità scientifica di tale approccio.

Ostlund e colleghi (2022), ad esempio, hanno osservato come, usando approcci tradizionali per derivare le misure di banda di frequenza, i bambini con inibizione comportamentale avevano una potenza alpha relativa maggiore, ma non una potenza beta maggiore. Parametrizzando lo spettro di potenza dell'EEG si è scoperto come la

frequenza di picco alpha e la potenza aperiodica adattata erano più elevati per i bambini con inibizione comportamentale, rispetto alle loro controparti senza inibizione. Mentre, quindi, nell'approccio tradizionale non era chiaro quale fosse la causa delle differenze nella potenza alpha, grazie all'uso dell'algoritmo *Specparam* si comprende come tali risultati siano dovuti a differenze nella frequenza di picco che non erano evidenti utilizzando l'approccio tradizionale.

Tran, Rolle, Gazzaley e Voytek (2020) si sono occupati di analizzare come parametri connessi all'attività aperiodica potessero contribuire al declino cognitivo legato all'età. È stato osservato come il rumore di base nell'attività EEG pre-test visiva posteriore era elevato negli anziani rispetto ai giovani, mostrando quindi un esponente spettrale più piatto. Tali risultati sono coerenti con precedenti studi, che sottolineano l'aumento con l'età nell'attività basale spontanea e asincrona (Hong e Rebec, 2012). Inoltre, l'esponente spettrale pre-test era correlato negli anziani con la coerenza di fase *intertrial* alfa evocato dal bersaglio (Figura 15), con un esponente più piatto associato a una ridotta coerenza della risposta della fase alpha: ciò potrebbe andare ad alterare la capacità degli anziani di rispondere ed elaborare costantemente gli stimoli imminenti.

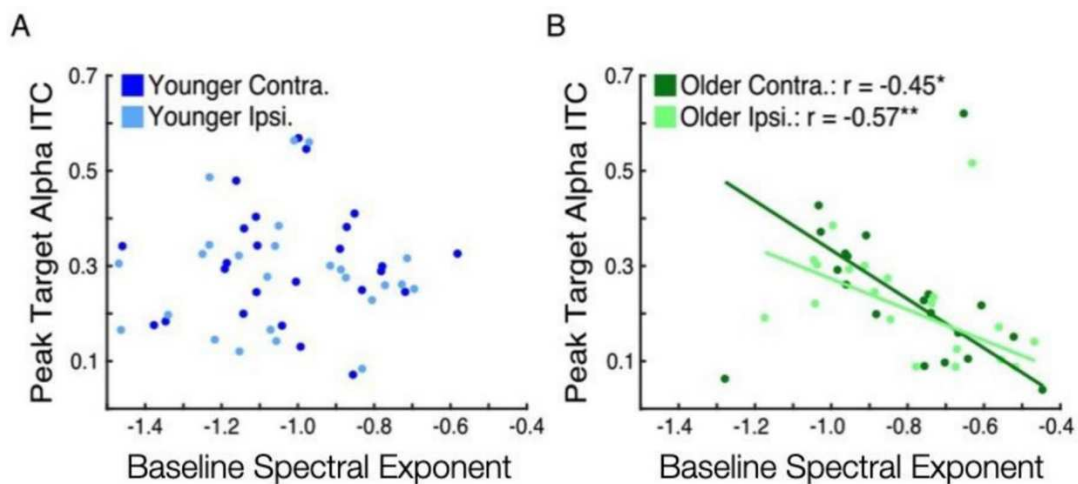


Figura 15. Relazione tra il rumore di base e la variabilità della risposta in un compito, in adulti più giovani e anziani (Fonte: Tran, Rolle, Gazzaley & Voytek, 2020).

Infine, l'aumento del rumore correlato all'età nell'attività neurale, se persiste durante e dopo la presentazione dello stimolo, potrebbe dominare risposte relativamente deboli o incoerenti a stimoli di breve durata.

Un altro studio (Robertson et al, 2019) ha, invece, valutato con EEG a riposo, bambini tra i 3 e i 7 anni con e senza disturbo da *deficit* di attenzione/iperattività (ADHD), considerando inoltre la presenza o meno di assunzione di farmaci stimolazione. I risultati osservati hanno permesso di evidenziare come l'utilizzo della pendenza spettrale, che considera l'intero spettro EEG, è correlata al rapporto comunemente usato theta/beta. Ciò indicherebbe che la pendenza spettrale può essere una metrica migliore da utilizzare perché non è confusa da variazioni dell'*offset* aperiodico, delle frequenze di picco o della potenza a banda stretta. Tale studio ha permesso di supportare l'uso della pendenza spettrale come misura di uno spostamento della potenza a bassa frequenza rispetto a quella ad alta frequenza nell'ADHD. Nello specifico, è stato osservato come i bambini con ADHD che non avevano mai assunto farmaci stimolanti avessero una maggiore potenza alpha, maggiori *offset* e pendenze più ripide rispetto ai bambini con sviluppo tipico; coloro a cui venivano somministrati stimolanti avevano, invece, pendenze e scostamenti paragonabili al gruppo con sviluppo tipico. Ostlund, Alperin, Drew e Karalunas (2021) hanno inoltre determinato, analizzando adolescenti con ADHD, come questi avessero esponenti più piccoli, con quindi un appiattimento della densità di potenza spettrale, rispetto a coloro che avevano uno sviluppo tipico. Questo appiattimento suggeriva un equilibrio eccitazione/inibizione atipico nello sviluppo di circuiti corticali, cioè uno spostamento dall'inibizione corticale.

Per ultimo, Schaworonkow e Voytek (2021) hanno analizzato come cambia l'attività aperiodica e periodica nei primi sette mesi di vita. Nell'EEG dei bambini osservati (età

compresa tra 38 e 203 giorni) erano per lo più assenti oscillazioni sostenute: infatti vi erano pochi o nessun picco negli spettri di potenza, e raramente si verificavano cambiamenti improvvisi a livello oscillatorio. L'attività aperiodica, invece, si attenuava nell'intervallo di sviluppo esaminato, con una riduzione progressiva dell'esponente aperiodico con l'età (Figura 16).

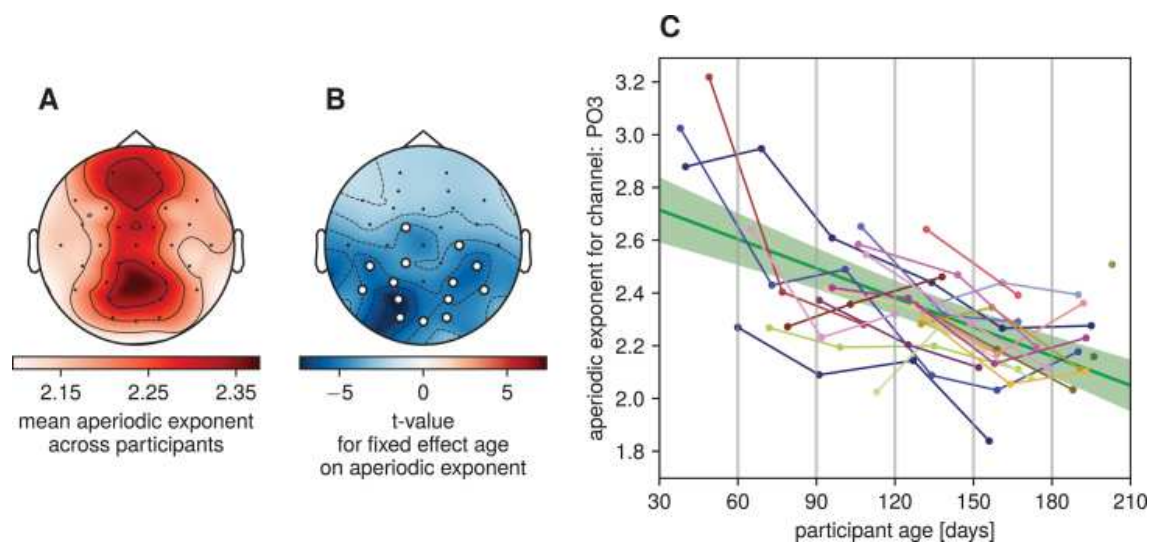


Figura 16. Cambiamento dell'esponente aperiodico nei neonati (Fonte: Schaworonkow e Voytek, 2021).

Questo algoritmo permette, quindi, di riuscire a ottenere una migliore comprensione sia dei meccanismi fisiologici alla base delle oscillazioni, sia del ruolo che la variabilità oscillatoria può svolgere nello spiegare le differenze individuali nel funzionamento cognitivo (Haller et al., 2018). Inoltre, ci permette di superare la confusione tra i cambiamenti nei parametri della componente aperiodica e i cambiamenti delle componenti oscillatorie periodiche, spesso tra loro confuse (Donoghue et al., 2020).

CAPITOLO 3

STUDIO EEG IN CONDIZIONE DI RIPOSO

Gli studi elettroencefalografici presi in considerazione precedentemente ci hanno permesso di osservare significative differenze cerebrali a riposo tra i due generi, tra cui:

-Maggiore complessità cerebrale e maggiore dimensione frattale nei lobi prefrontali, frontali, fronto-centrali, centrali, centro-parietali e parietali nelle donne. Tali differenze facevano riferimento alle bande delta, beta e alpha. Nessuna differenza tra i due generi è stata rintracciata nei lobi laterali e occipitali (Ahmdai, Ahmadlou, Rezazade, Azad-Marzabadi & Sajedi, 2013).

-Nelle donne l'emisfero sinistro funziona in maniera più complessa, cioè ha una maggiore dimensione frattale, che negli uomini (Ahmdai, Ahmadlou, Rezazade, Azad-Marzabadi & Sajedi, 2013).

-Le donne hanno potenza spettrale maggiore, ad occhi chiusi, in gamma e beta, e ciò avviene in particolar modo nelle aree parieto-occipitali. Se si utilizzano bande strette le differenze più rilevanti si rintracciano in una maggiore potenza in alpha1 nelle donne (Jaušovec & Jaušovec, 2010).

- Maggiori valori di coerenza e dell'*approximate entropy* (ApEn) da delta a alpha1 nelle donne, mentre gli uomini avevano tale aumento nelle bande beta e gamma (Jaušovec & Jaušovec, 2010).

-Le donne hanno un maggior livello dello *small-world coefficient* nella rete frontale sinistra in delta, mentre nell'emisfero destro vi è maggiore livello di tale coefficiente in gamma nella rete attentiva, in delta nella rete sensorimotoria e in delta e gamma

nel DMN. Minori livelli dello *small-world coefficient*, invece, si osservano in alpha2 nella rete frontale sinistra (Miraglia, Vecchio, Bramanti & Rossini, 2015).

- Ampiezze complessive, ad occhi chiusi, maggiori in delta, alpha e beta, e maggiore attività della linea mediana in theta, dell'attività parietale e mediana nelle bande alpha e beta e dell'attività delta frontale (Cave & Barry, 2021) e valori spettrali maggiori nelle derivazioni centrali, frontali, parietali e temporali di sinistra (Brière, Forest, Chouinard & Godbout, 2003) nelle donne rispetto agli uomini.

- Le donne hanno una maggiore reattività nel passaggio occhi chiusi/aperti con riduzione beta, delta, theta della linea media parietale e dell'alpha parietale (Cave & Barry, 2021).

-La potatura sinaptica con riduzione del ritmo delta inizia prematuramente nelle ragazze rispetto che nei ragazzi (Campbell, Darchia, Khaw, Higgins & Feinberg, 2005).

3.1 Scopi e ipotesi sperimentali

Il seguente studio si propone di studiare le differenze tra donne e uomini, tramite elettroencefalogramma (EEG), acquisito ad occhi aperti, in una condizione a riposo (*resting-state*), valutando sia la potenza delle bande d'interesse, ovvero delta, theta, alpha, beta e gamma, che le componenti periodiche (frequenza centrale, potenza e larghezza di banda) e aperiodiche (esponente aperiodico e *offset* aperiodico) dello spettro di potenza. Sulla base dei risultati osservati in letteratura (Jaušovec & Jaušovec, 2010) ipotizziamo che le donne mostrino una maggiore potenza spettrale nelle bande beta (13-30 Hz) e gamma (30-50 Hz), ovvero le bande di frequenza più elevata. Come spiegato nel capitolo 1, la banda beta è connessa a stati di attenzione, concentrazione, pensiero analitico e altri

processi cognitivi, mentre la banda gamma è generalmente associata a stati di massima *performance* fisica e mentale, e di profonda concentrazione. Una maggiore potenza spettrale a riposo in queste due bande ci darebbe delle informazioni significative sul funzionamento delle donne e degli uomini, non riconducibile esclusivamente a differenze nelle prestazioni in paradigmi *task-related* a cui i partecipanti potrebbero essere sottoposti, ma piuttosto a differenze nel funzionamento neurale del cervello dei due generi. Un secondo obiettivo di questo studio è quello di implementare l'utilizzo di un nuovo tipo di analisi: ricorrendo, infatti, all'algoritmo *Specparam* proposto da Donoghue e colleghi (2020) abbiamo avuto modo di estrarre dallo spettro di potenza le componenti aperiodiche e di adattare le componenti periodiche tenendo conto della presenza del rumore cerebrale. L'utilizzo di questo algoritmo ci permette, dunque, di ottenere dal segnale EEG altre caratteristiche significative, fin ora ignorate, e di ottenere, in questo modo, informazioni più complete e accurate sull'attività elettroencefalografica nelle bande delta, theta, alpha, beta e gamma, e sulle differenze in tali bande tra donne e uomini.

3.2 Partecipanti

I partecipanti all'esperimento sono stati reclutati grazie all'utilizzo di una batteria di questionari *online*, diffuso tramite gruppi universitari e passaparola, la cui pagina iniziale della batteria spiegava: gli obiettivi dello studio, a quali strumenti sarebbero stati sottoposti e la durata complessiva dell'esperimento. Veniva, inoltre, specificato che la partecipazione a tale procedura sperimentale avrebbe portato ad un compenso di 25 euro, qualora i partecipanti fossero stati selezionati e fossero disponibili a partecipare alla successiva rilevazione EEG, che si sarebbe tenuta all'interno del laboratorio universitario di psicofisiologia, a Padova. Infine, venivano informati che i loro dati personali sarebbero stati trattati nel rispetto delle normative sulla privacy (Dlgs. N. 196/2003 e UE GDPR

679/2016) e gli veniva richiesta l'autorizzazione all'utilizzo, elaborazione e pubblicazione dei dati ottenuti, in maniera anonima, ai fini scientifici.

Ottenuta tale autorizzazione i partecipanti potevano accedere alla batteria di questionari. Nella prima parte della batteria, gli veniva richiesto di rispondere a domande personali riguardanti: il genere, l'età, l'orientamento sessuale, gli anni di scolarità, l'etnia, il luogo di provenienza, la presenza di patologie croniche o di disturbi neurologici, l'eventuale assunzione di farmaci, alcool, droghe, e così via. Completata questa parte, si accedeva ad un questionario *self-report*, multidimensionale, per la valutazione dei livelli di empatia sia affettiva che cognitiva, ovvero l'Indice di Reattività Interpersonale (IRI, Davis, 1980). Tale strumento era composto da 28 *item* a cui il soggetto doveva rispondere attribuendo un punteggio in base al grado di accordo con l'affermazione presente nell'item stesso, utilizzando una scala *Likert* che va da 1 "non mi descrive bene" a 5 "mi descrive molto bene". All'interno dell'IRI venivano misurate quattro sottoscale: *Fantasy Scale* (FS), *Empathic Concern* (EC), *Personal Distress* (PD) e *Perspective Taking* (PT). La scala FS permetteva di misurare la tendenza del partecipante ad identificarsi in personaggi presenti nella letteratura, nel cinema o nel teatro. La scala EC valutava la capacità del soggetto di provare tristezza, malessere, compassione e vicinanza per coloro che vivono esperienze negative e sgradevoli. La scala PD analizzava le condizioni in cui assistere ad esperienze spiacevoli altrui provoca nel soggetto disagio, ansia e agitazione. Infine, l'ultima sottoscala PT permetteva di stimare la capacità di assumere il punto di vista degli altri.

Conclusa la compilazione dell'IRI, al partecipante veniva richiesto di compilare l'IP-R, l'Inventario delle Paure nella sua versione ridotta (Sanavio, 1985). Questo strumento, tramite 5 sottoscale, permetteva di valutare paura e ansia relative a: calamità e gravi pericoli personali (IP-1), eventi sociali e, nello specifico, situazioni che comportano

critiche e/o rifiuto (IP-2), animali non pericolosi ma considerati repellenti (IP-3), viaggi e situazioni che comportino un allontanamento (IP-4) e sangue e interventi medico-chirurgici (IP-5). Dei 92 item che compongono l'IP-R ne sono stati selezionati solo 24, di maggior interesse. Come per l'IRI, il partecipante doveva esprimere il grado di accordo in una scala a cinque punti.

La batteria online è stata compilata da un totale di 480 aspiranti partecipanti, ma solo 100 (50 donne e 50 uomini) sono stati effettivamente inclusi nello studio, avendo rispettato i criteri relativi all'assenza di psicopatologia e all'età (dovevano aver raggiunto la maggior età), e presentando tratti empatici simili tra i due generi, così da rendere più omogeneo il campione. Questa caratteristica era particolarmente critica per un compito secondario, che è stato somministrato dopo la registrazione in condizione di *resting state*, ma che non verrà trattato nel presente lavoro di tesi.

A causa di problematiche tecniche, i partecipanti sono stati chiamati per la rilevazione in laboratorio solo dopo 3 mesi dalla compilazione della batteria. Il campione finale ottenuto contava 80 partecipanti (40 donne e 40 uomini; Tabella 1) rispetto ai 100 selezionati inizialmente, in quanto alcuni di loro avevano dovuto abbandonare lo studio per motivi personali.

Media ± Deviazione Standard (DS)	DONNE (n = 40)	UOMINI (n = 40)	T test (p value)
Età (in anni)	23.13 ± 2.58	22.30 ± 2.33	n.s.
Dominanza manuale	82.31 ± 24.56	75.77 ± 27.12	n.s.
STAI-Y1	34.38 ± 6.44	31.90 ± 4.61	n.s.
STAI-Y2	41.56 ± 8.47	39.53 ± 8.99	n.s.
IRI (totale)	98.80 ± 9.77	95.95 ± 11.25	n.s.
FS	24.98 ± 4.63	25.18 ± 4.44	n.s.
EC	27.58 ± 5.59	26.83 ± 4.16	n.s.
PT	27.13 ± 3.90	27.38 ± 3.96	n.s.
PD	19.13 ± 3.31	16.58 ± 4.30	0.004

Tabella 1. Caratteristiche socio-demografiche del campione sperimentale che includono età e dominanza manuale, nonché i punteggi allo STAI-Y1, STAI-Y2, all'IRI totale e alle sue quattro sottoscale (*Fantasy Scale [FS]*, *Empathic Concern [EC]*, *Perspective Taking[PT]* e *Personal Distress [PD]*).

3.3 Procedura sperimentale

I partecipanti sono stati convocati nel laboratorio di psicofisiologia, collocato nell'edificio della facoltà di Psicologia, e fatti accomodare su una sedia confortevole. Prima dell'inizio della procedura, è stato fatto compilare loro in formato cartaceo il consenso informato, contenente tutte le informazioni necessarie affinché il partecipante potesse esprimere il suo consenso alla procedura. Al suo interno veniva specificato che i partecipanti erano liberi di poter abbandonare o interrompere la procedura in qualsiasi momento. Dopo di ciò è stato somministrato, sempre in formato cartaceo, previa spiegazione sia in forma orale che scritta, lo *State-Trait Anxiety Inventory* forma Y (STAI-Y, Spielberg, 1983). Questo strumento, tramite le sue due scale Y1 e Y2, ognuna composta da 20 item a cui il soggetto doveva rispondere in termini d'intensità da “per nulla” a “moltissimo”, permetteva di misurare:

- L'ansia di stato (Y1), ovvero il livello di ansia provata in una situazione specifica, che in quel contesto era da ricondurre al momento precedente l'inizio dell'esperimento. Tale valutazione permetteva di poter intervenire sul partecipante, calmandolo, nel caso in cui vi fossero valori di ansia di stato eccessivamente alti.

-L'ansia di tratto (Y2), ovvero il modo in cui il soggetto si sente usualmente, non riferibile ad una situazione specifica e circoscritta.

In seguito alla compilazione, i punteggi delle due scale venivano comparati al fine di comprendere se la presenza di punteggi elevati fosse da ricondurre a caratteristiche intrinseche del partecipante, oppure a condizioni esterne specifiche, quale anche l'esperimento stesso.

Acquisito il consenso informato e conclusa la compilazione dei questionari, iniziava il montaggio della strumentazione EEG che, in questo studio, fa riferimento all'utilizzo di una cuffia elastica, l'EasyCap, e del sistema della BrainProducts (Germania), l'ActiCap Snap System a 64 canali con elettrodi Ag/AgCl slim preamplificati provvisti di luce led (Figura 17).

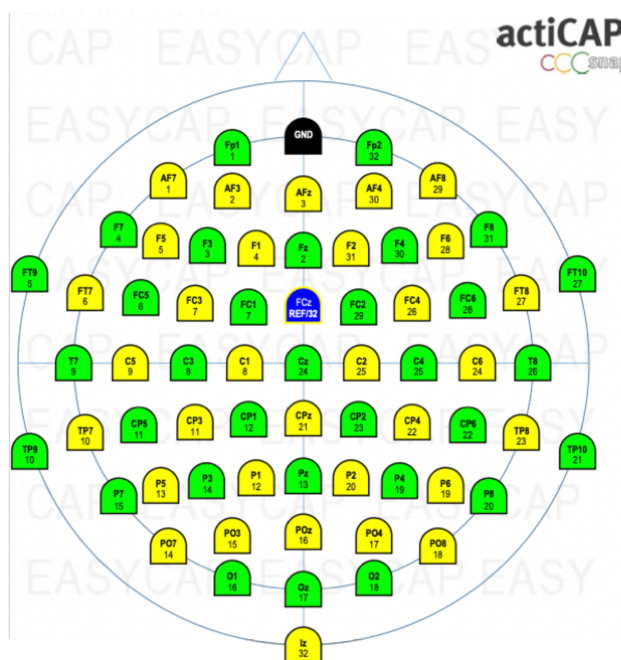


Figura 17. Posizionamento elettrodi nella cuffia EasyCap usata nell'esperimento. Viene evidenziato in blu l'elettrodo di riferimento (FCz/ref) e in nero il ground (Fonte: Brain Support).

Per poter posizionare la cuffia correttamente è stato prima necessario misurare la circonferenza del cranio, per comprendere quale delle tre dimensioni di cuffia disponibili (taglia S, 56 cm; taglia M, 56-58 cm; taglia L, 58-60 cm) fosse quella corretta. Scelta la cuffia corrispondente alla circonferenza del cranio del soggetto, questa veniva posizionata in base al Sistema internazionale 10-20. Tale procedura prevede di misurare la distanza tra l'inion (punto che si trova a livello della protuberanza occipitale esterna) e il nasion (punto più profondo del ponte nasale e intersezione dell'osso frontale e delle due ossa nasali del cranio) e, successivamente, la distanza da un punto preauricolare all'altro. L'intersezione delle due misurazioni precedenti permette di trovare un punto centrale, nel cranio, in cui verrà posizionato l'elettrodo Cz. Ogni elettrodo, per essere differenziato dagli altri, è caratterizzato da una lettera e un numero: la prima permette di individuare l'area corticale a cui quell'elettrodo fa riferimento dunque avremo C per l'area centrale, T per quella temporale, P per quella parietale, O per quella occipitale, F per quella frontale, FP per quella frontopolare, FT per quella fronto-temporale e, infine, Z ad indicare la linea mediana immaginaria che connette *inion* e *nasion*. I secondi, invece, indicano in quale emisfero si trova l'elettrodo: l'emisfero destro sarà riconducibile a i numeri pari, mentre i numeri dispari faranno riferimento all'emisfero sinistro.

È stato poi utilizzato un montaggio di tipo monopolare (anche chiamato unipolare), che permette di inviare, dunque, all'amplificatore un segnale campionato a 1000 Hz corrispondente alla differenza di potenziale tra una coppia di elettrodi rilevanti per la misurazione – di cui solo uno posto in un sito attivo, mentre l'altro viene posizionato in un sito elettricamente neutro – e un terzo elettrodo, ovvero il *ground*. In questo studio, l'elettrodo di riferimento posto in un'area neutra era FCz. Questo procedimento permette, dunque, di misurare l'ampiezza del segnale elettrico di ciascun elettrodo attivo, rispetto

al valore ottenuto in FCz: così facendo, è quindi possibile misurare l'attività EEG da un numero più o meno elevato di canali, al netto dell'attività propria dell'elettrodo scelto come riferimento.

Infine, dopo aver posizionato la cuffia correttamente, si utilizzavano delle siringhe con ago smussato contenenti gel elettroconduttore. Ciò avveniva sia per effettuare una dermoabrasione del cuoio capelluto, e abbassare così l'impedenza della cute fino a 10 k Ω , che per inserire il gel all'interno del sito di posizionamento di ogni elettrodo, così da aumentare l'aderenza tra cute ed elettrodo, favorendo così la conduzione del segnale. Ogni elettrodo, essendo dotato di led, permetteva allo sperimentatore di avere un *feedback* visivo della riduzione dell'impedenza e del corretto funzionamento dell'elettrodo stesso. Il processo di montaggio dell'EEG veniva generalmente completato in circa 20 minuti.

La misura EEG che prendiamo in considerazione in questo studio è avvenuta in *resting-state*: i partecipanti venivano invitati a restare ad occhi aperti, fissando lo schermo in *standby* del computer per circa 5 minuti, cercando di non muoversi e non parlare durante la registrazione, rilassandosi. Durante l'intero processo lo sperimentatore affiancava i partecipanti, monitorandone il tracciato e supervisionando la procedura sperimentale.

3.4 Analisi dei dati

3.4.1 Pre-processing dei dati

Dopo aver ottenuto i dati elettroencefalografici, si è proceduto con la fase del *pre-processing* dei dati stessi. Seguendo la procedura precedentemente utilizzata nello studio di Liu, Farahibozorg, Porcaro, Wenderoth e Mantini (2017), sono stati identificati i "canali difettosi", ovvero quegli elettrodi che mostravano valori anomali in almeno uno dei due parametri utilizzati, rispetto alla distribuzione totale. I parametri di cui ci si è

serviti in questa prima fase erano: la correlazione di Pearson e la varianza del rumore. Il primo parametro permetteva di valutare la correlazione tra il segnale nella banda di interesse scelta (1-50 Hz, in questo studio) e i segnali relativi a tutti gli altri canali. Il secondo parametro, invece, stimava la varianza del rumore in una specifica banda di frequenza in cui il contributo del segnale elettroencefalografico era irrilevante. Dopo aver fatto ciò si è proceduto con il filtrare il segnale nell'intervallo 1-50 Hz, per poi procedere con l'analisi delle componenti indipendenti (ICA), necessaria per rimuovere gli artefatti oculari e muscolari (Mantini, Franciotti, Romani & Pizzella, 2008) dai segnali elettrici. Le componenti indipendenti sono state estratte tramite l'algoritmo FastICA (<http://research.ics.aalto.fi/ica/fastica>) con un approccio di deflazione e di *hyperbolic tangent as contrast function*. Dopo la scomposizione delle componenti indipendenti, gli artefatti individuati venivano classificati come tali se almeno uno dei tre parametri considerati era al di sopra di una determinata soglia definita. I parametri presi in considerazione erano: 1) la correlazione tra la potenza delle componenti indipendenti con l'elettrooculogramma verticale; 2) il coefficiente di determinazione acquisito adattando lo spettro di potenza delle componenti indipendenti con una funzione $1/f$; 3) l'indice k di curtosi delle componenti indipendenti, che misura il maggiore o minore peso dei valori posti agli estremi della distribuzione rispetto ai valori centrali.

3.4.2 Procedura di estrazione delle componenti periodiche e aperiodiche del segnale

Nella fase successiva al *pre-processing* è stato utilizzato l'algoritmo presente nello studio di Donoghue e colleghi (2020) che permette di parametrizzare gli spettri di potenza, estraendo le componenti periodiche e aperiodiche del segnale. Tale algoritmo è scaricabile con una licenza Apache-2.0 come *Python Package Index*

(<https://pypi.python.org/pypi/specparam/>) e include il *codebase*, una *suite-test*, le istruzioni per l'installazione, il contributo al pacchetto e i materiali di documentazione.

Come spiegato da Donoghue e colleghi (2020), l'algoritmo opera tramite dei parametri che definiscono il miglior adattamento per la componente aperiodica e le componenti periodiche. Tale strumento permette, dunque, di estrarre i parametri relativi: 1) alla frequenza centrale, come media della gaussiana, 2) alla potenza adattata aperiodica, ovvero la distanza tra il picco gaussiano e l'adattamento aperiodico, e 3) alla larghezza di banda, di 2 deviazioni standard dalla gaussiana adattata. Estrahendo tali parametri, l'algoritmo terrà conto delle oscillazioni che potrebbero sovrapporsi tra di loro, ma per fare ciò è necessario prima effettuare un adattamento della componente aperiodica, di cui si otterranno i parametri dell'esponente aperiodico e dell'*offset*.

In questo tipo di analisi, il primo passo è effettuare l'adattamento della componente aperiodica: per fare ciò vengono impostati i valori iniziali dell'*offset* e dell'esponente aperiodico sulla potenza della prima frequenza presente nella densità di potenza spettrale e su una pendenza stimata, calcolata tra il primo e l'ultimo punto dello spettro. Questo primo adattamento viene sottratto alla densità di potenza spettrale originale, creando così uno spettro appiattito che, utilizzando una soglia di potenza a 2.5 percentile, permette di trovare i punti più bassi tra i residui. Così facendo, si è in grado di escludere le porzioni lungo l'asse dello spettro di potenza con picchi elevati che plausibilmente non saranno parte di un picco oscillatorio, ma corrisponderanno all'attività aperiodica. Successivamente avviene un secondo adattamento della densità di potenza spettrale solo su questi punti di frequenza, stimando in maniera più adeguata la componente aperiodica. Dopo di ciò, la componente aperiodica viene rimossa, lasciando all'attenzione solo l'attività periodica e il rumore all'interno della densità di potenza spettrale adattata. Inizia

quindi un processo di ricerca di picchi che si adattano ad una distribuzione gaussiana, partendo dal picco di potenza più alto individuabile, identificandone la posizione, lungo l'asse delle frequenze, e la sua potenza: i valori di questo picco verranno utilizzati per adattare una gaussiana attorno alla frequenza centrale del picco stesso, e questa gaussiana stimata viene sottratta alla densità di potenza spettrale appiattita. Tale processo permetterà di trovare il picco successivo, e il processo verrà ripetuto fino a quando si raggiunge il rumore di fondo, per poi andare a costituire una multi-gaussiana adattata con le diverse gaussiane realizzate tramite i parametri raccolti per le N oscillazioni: frequenza centrale, potenza e larghezza di banda. Infine, si sottrae la multi-gaussiana alla densità di potenza spettrale originale, così da isolare l'attività aperiodica dai picchi oscillatori parametrizzati, e si rimuove la densità di potenza spettrale originale, ricostruendola sulla base di una valutazione più precisa dell'attività aperiodica.

Donoghue et al (2020) hanno utilizzato le equazioni dell'algoritmo per simulare gli spettri di potenza. L'equazione finale per modellare lo spettro di potenza è rappresentata in **Figura 18**, dove P sta per spettro di potenza, L fa riferimento all'equazione specifica per la misurazione della componente aperiodica e G_n rappresenta l'equazione per la misurazione delle N gaussiane totali.

$$P = L + \sum_{n=0}^N G_n$$

Figura 18. Equazione finale per modellare lo spettro di potenza (Fonte: Donoghue et al., 2020).

Gli spettri di potenza sono stati calcolati per tutti i canali durante i 5 minuti di misurazione dell'EEG a riposo, utilizzando il metodo di Welch (1967), per poi venir adattati tramite l'algoritmo. Alla fine dell'analisi dei dati, sono stati effettuati dei T test per misurare le

differenze tra il genere maschile e femminile nella potenza di banda, nelle componenti periodiche e in quelle aperiodiche, per ciascuna banda presa in esame.

3.5 Risultati

Analizzando la potenza di banda, l'analisi spettrale non ha riscontrato nessuna differenza significativa ($p\text{-value} < 0.5$) tra donne e uomini all'interno delle bande di frequenza delta, theta e alpha come mostrato, rispettivamente, in **Figura 19** per la banda delta, in **Figura 20** per la banda theta e in **Figura 21** per la banda alpha.

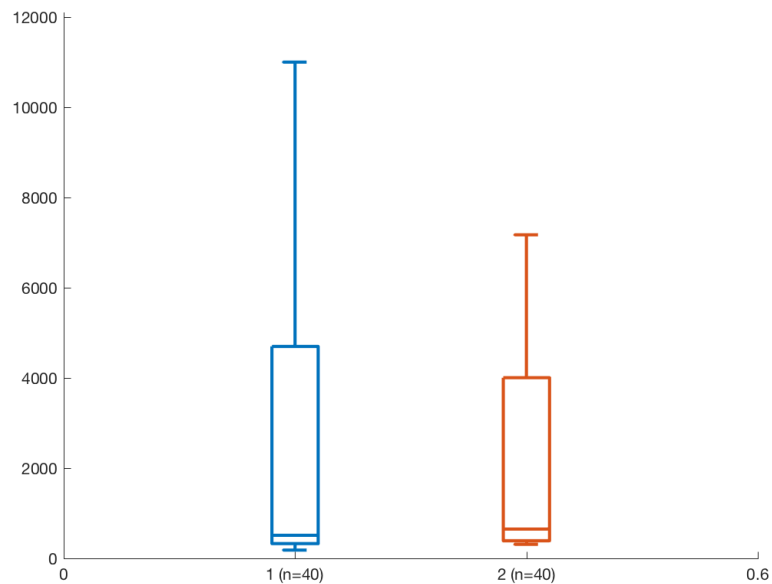


Figura 19. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nella potenza di banda delta.

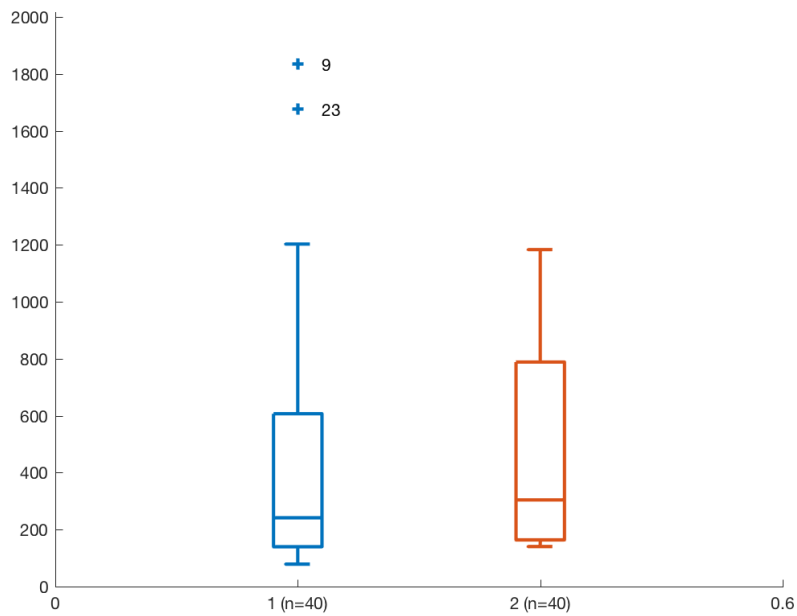


Figura 20. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nella potenza di banda theta.

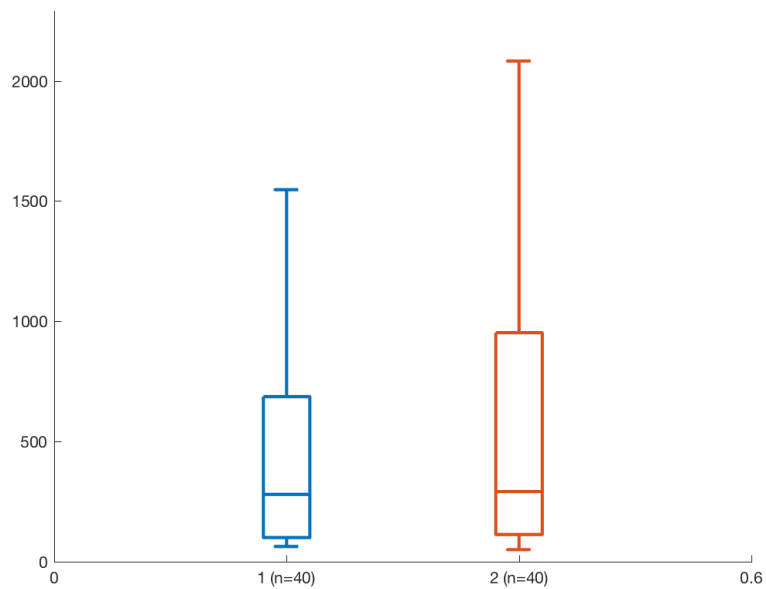


Figura 21. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nella potenza di banda alpha.

Al contrario, sono state osservate differenze significative ($p\text{-value} < 0.05$) nella potenza di banda beta, come raffigurato in **Figura 22**, e gamma, in **Figura 23**, con le donne che hanno mostrato livelli maggiori di potenza in entrambe le bande.

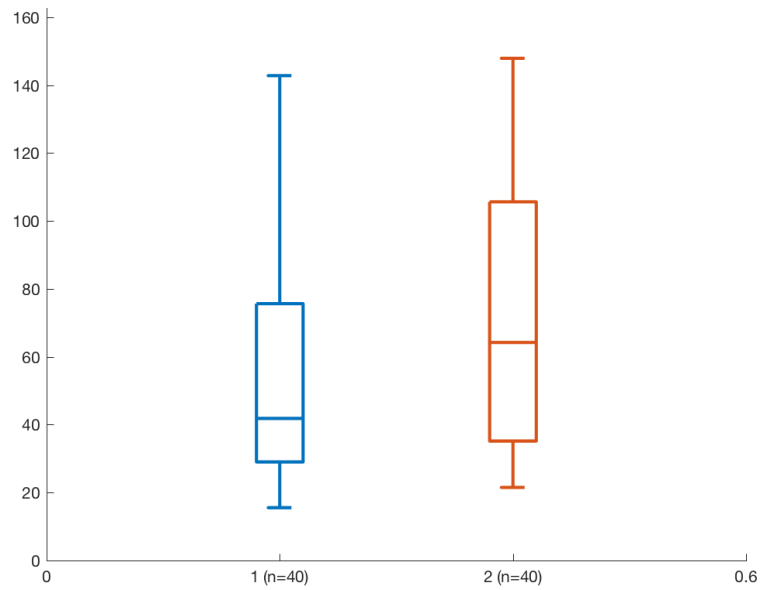


Figura 22. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nella potenza di banda beta.

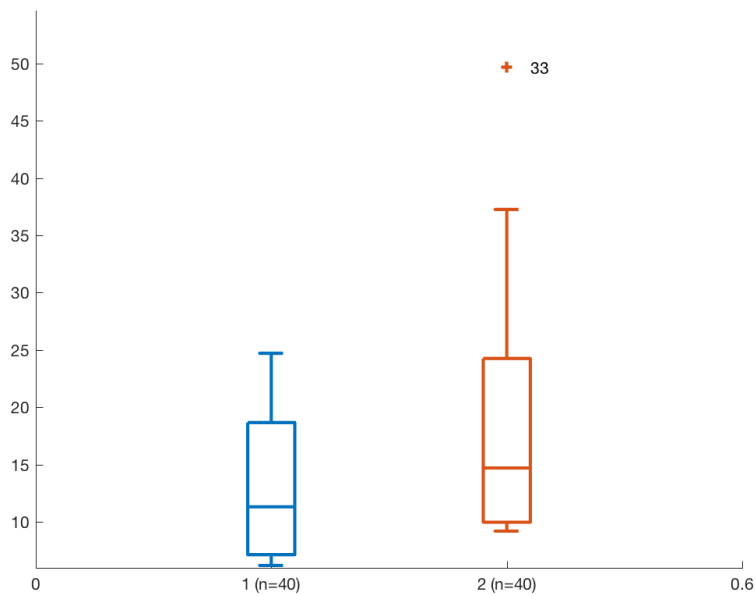


Figura 23. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nella potenza di banda gamma.

L'applicazione dell'algoritmo *Specparam* (Donoghue et al., 2020) ha inoltre permesso di confrontare i due generi entro 5 parametri: l'*offset* aperiodico e l'esponente aperiodico, parametri specifici delle componenti aperiodiche, e la frequenza centrale, la potenza e la

larghezza di banda, parametri descrittivi delle componenti periodiche dello spettro di potenza.

Tale analisi ha rilevato l'assenza di differenze significative ($p\text{-value} < 0.05$) tra uomini e donne nei 3 parametri relativi alle componenti periodiche. Tale assenza di risultati statisticamente rilevanti è stata osservata per tutte le bande prese in considerazione in questo studio, come osservabile in **Figura 24** per la banda delta, in **Figura 25** per la banda theta, in **Figura 26** per la banda alpha, in **Figura 27** per la banda beta e in **Figura 28** per la banda gamma.

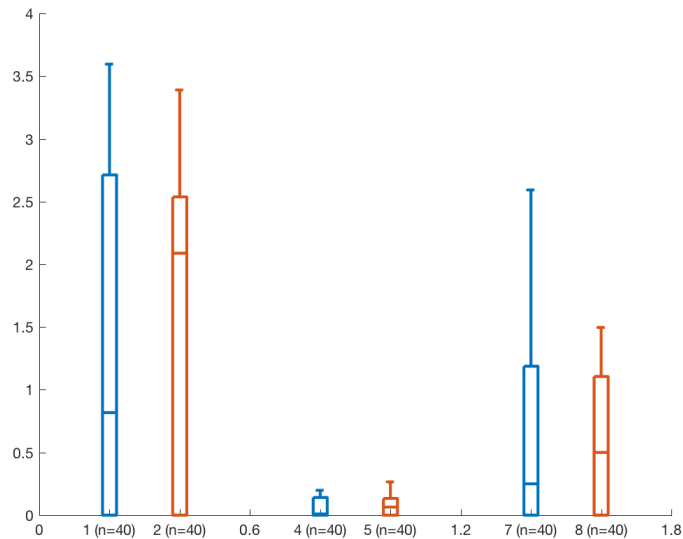


Figura 24. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti periodiche (a sinistra la frequenza, al centro la potenza aperiodica, e a destra la larghezza di banda) per la banda di frequenza delta.

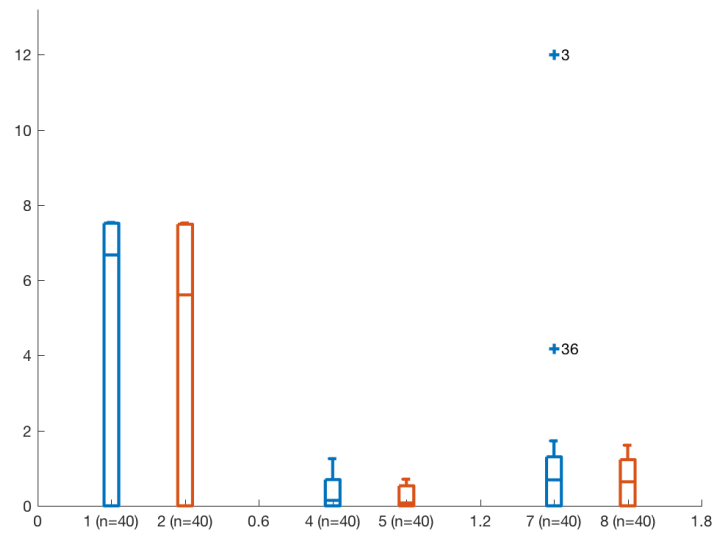


Figura 25. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti periodiche (a sinistra la frequenza, al centro la potenza aperiodica, e a destra la larghezza di banda) per la banda di frequenza theta.

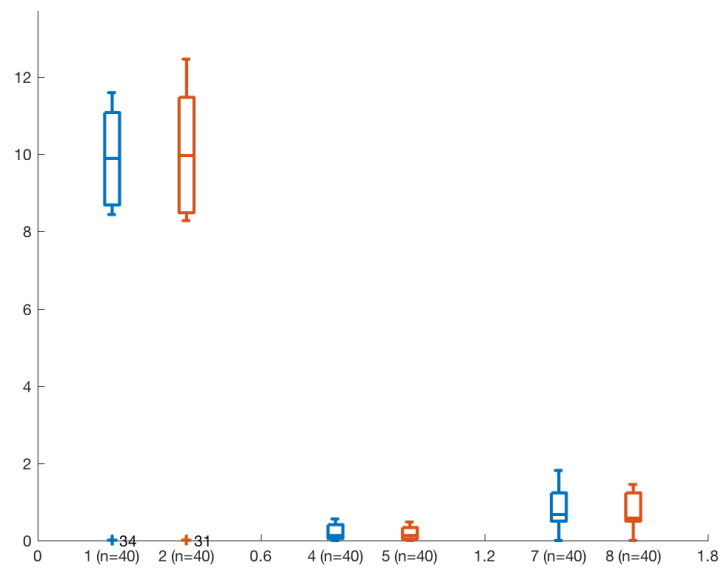


Figura 26. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti periodiche (a sinistra la frequenza, al centro la potenza aperiodica, e a destra la larghezza di banda) per la banda di frequenza alpha.

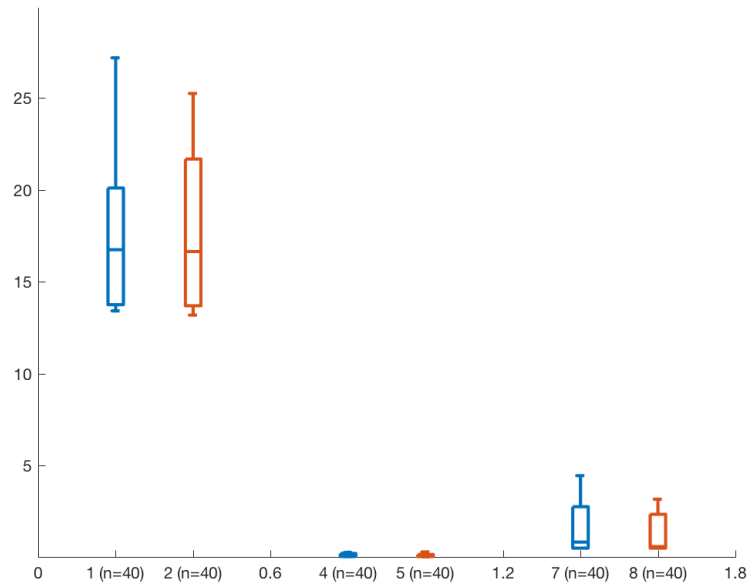


Figura 27. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti periodiche (a sinistra la frequenza, al centro la potenza aperiodica, e a destra la larghezza di banda) per la banda di frequenza beta.

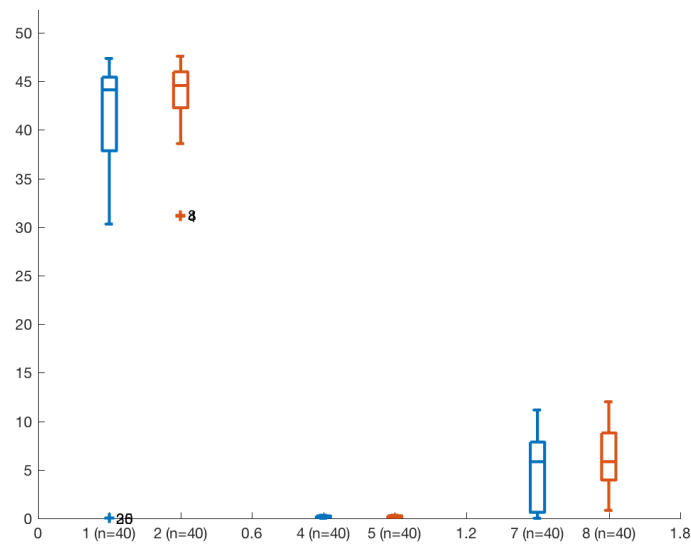


Figura 28. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti periodiche (a sinistra la frequenza, al centro la potenza aperiodica, e a destra la larghezza di banda) per la banda di frequenza gamma.

L'analisi delle componenti aperiodiche, invece, ha rivelato risultati statisticamente significativi ($p\text{-value} < 0.05$), con le donne che mostrano un valore minore per l'esponente

aperiodico in beta, come riportato in **Figura 29** (pannello a destra), e un valore maggiore per l'*offset* aperiodico in gamma, in **Figura 30** (pannello a sinistra).

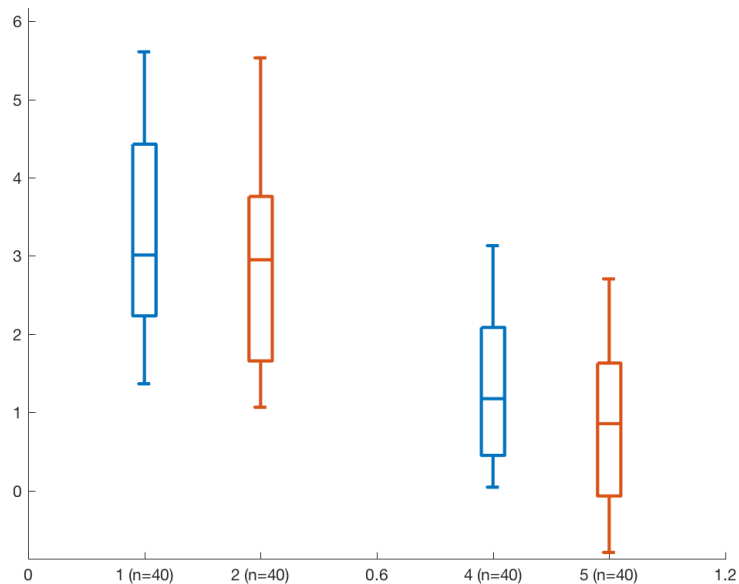


Figura 29. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti aperiodiche (a sinistra l'*offset* e a destra l'esponente aperiodico) per la banda di frequenza beta.

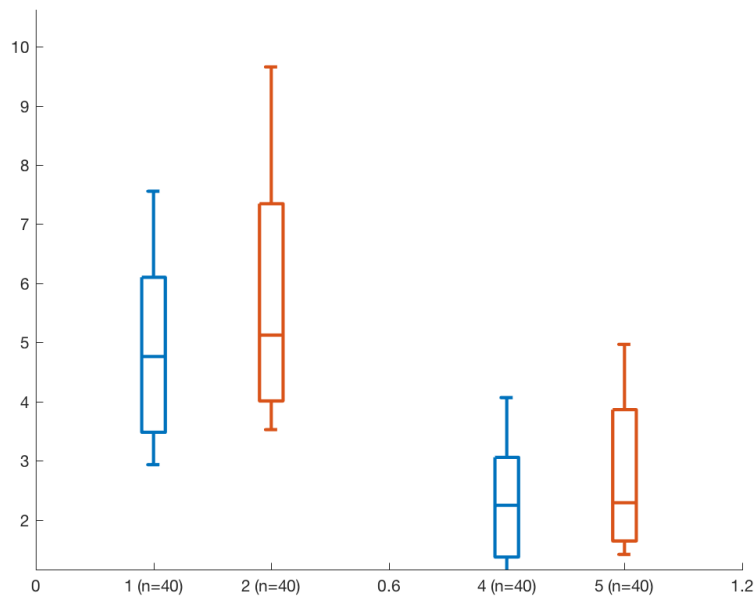


Figura 30. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti aperiodiche (a sinistra l'*offset* e a destra l'esponente aperiodico) per la banda di frequenza gamma.

Non sono state, invece, riscontrate differenze significative per quanto riguarda le componenti aperiodiche delle tre restanti bande, come è possibile osservare in **Figura 31** per la banda delta, in **Figura 32** per la banda theta e in **Figura 33** per la banda alpha.

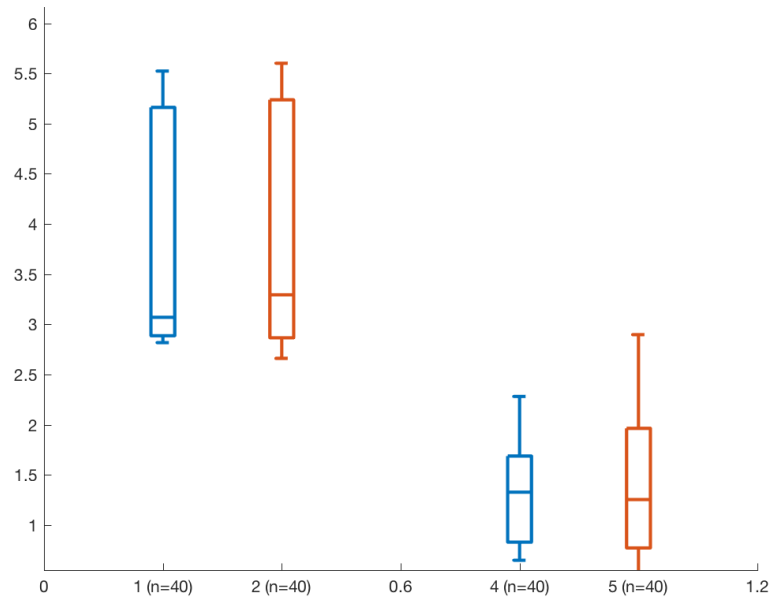


Figura 31. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti aperiodiche (a sinistra l'*offset* e a destra l'esponente aperiodico) per la banda di frequenza delta.

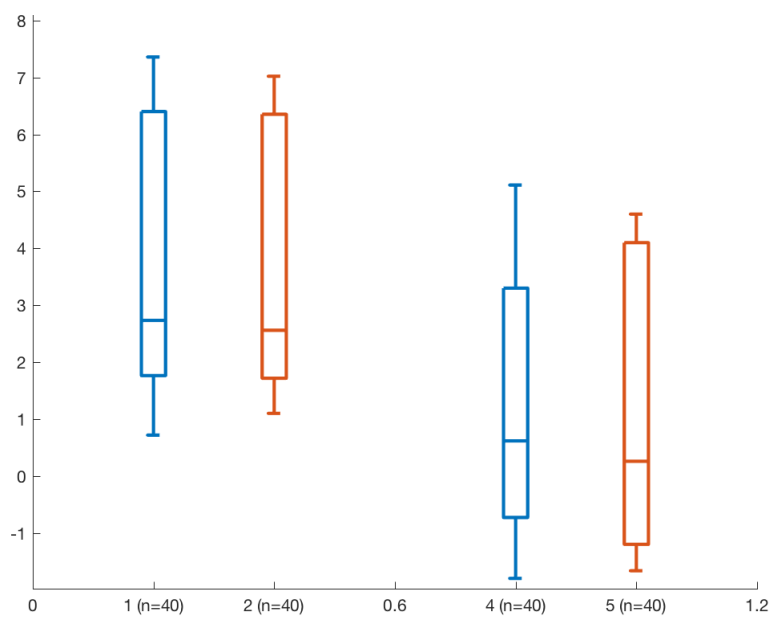


Figura 32. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti aperiodiche (a sinistra l'*offset* e a destra l'esponente aperiodico) per la banda di frequenza theta.

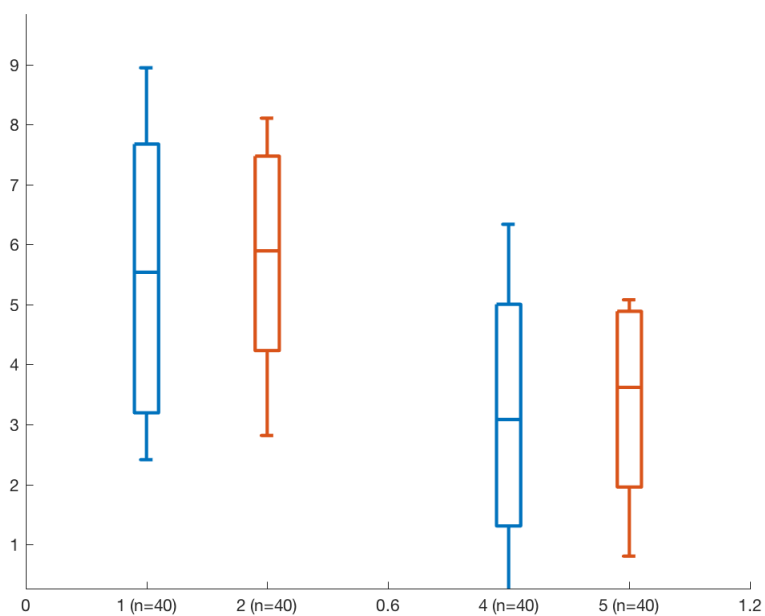


Figura 33. Differenze tra uomini (in blu) e donne (in rosso) nelle componenti aperiodiche (a sinistra l'*offset* e a destra l'esponente aperiodico) per la banda di frequenza alpha.

CAPITOLO 4

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1 Discussione

La letteratura sviluppata nel corso degli anni ha permesso di determinare come donne e uomini mostrino differenze significative, sia a livello strutturale che per quanto riguarda l'attivazione e il funzionamento cerebrale. Nello specifico, tali differenze sono state riscontrate sia in paradigmi *task-related* e in condizioni *resting-state*, sia attraverso tecniche e strumenti di indagine diversi quali, ad esempio, la Risonanza magnetica funzionale e l'Elettroencefalogramma. Tuttavia, mentre esiste una più consistente letteratura per quanto riguarda analisi *task-related* e analisi di studi condotti mediante fMRI, un numero minore di studi si è soffermato sull'analisi delle differenze di genere a livello elettroencefalografico, in condizione di riposo. Come spiegato precedentemente, è parere comune tra diversi studiosi che lo studio in *resting state* fornisca informazioni altrettanto significative, se non più rilevanti, rispetto ai paradigmi *task-related*: avere informazioni su come il cervello umano funziona in assenza di un compito ci permette infatti di ricondurre i risultati individuati direttamente a caratteristiche intrinseche dell'attività e del funzionamento cerebrale, senza tener conto delle caratteristiche del compito preso in considerazione o della situazione di valutazione stessa in cui il soggetto può trovarsi, come avviene nei paradigmi *task-related*. Avere informazioni sul funzionamento a riposo, inoltre, permette di comprendere in maniera più completa l'attività cerebrale durante un compito, ed è dunque importante chiarire cosa avviene a riposo per poter comprendere, successivamente, le modifiche dell'attività cerebrale indotte dallo svolgimento di un compito. Oltre ciò, è bene ricordare che l'attività e il

funzionamento cerebrale sono processi generalmente rapidi, che si sviluppano in frazioni di secondo, e che risultano pertanto difficilmente rintracciabili in maniera accurata tramite strumenti che misurano, ad esempio, la risposta emodinamica, valutata su scale temporali lunghe. L'utilizzo dell'EEG, quindi, risulta essere significativamente utile e rilevante, permettendo di rilevare anche le componenti spettrali più veloci (Arzate-Mena et al., 2021).

Questo studio ha permesso di approfondire le differenze tra donne e uomini rispetto alla potenza spettrale nelle bande delta, theta, alpha, beta e gamma durante una registrazione elettroencefalografica condotta a riposo, ad occhi aperti, in 80 giovani adulti sani. I risultati dell'analisi spettrale non hanno mostrato differenze significative tra i due generi nelle bande delta, theta e alpha. Tuttavia, in linea con lo studio EEG a occhi chiusi di Jaušovec e Jaušovec (2010), è stata riscontrata una maggiore potenza spettrale nel *range* di frequenza delle bande beta e gamma, nelle donne rispetto agli uomini. È importante sottolineare però che, mentre nello studio sopracitato le differenze tra i due generi erano significative in tutte le posizioni considerate (frontale, centrale e parietale), con un particolare aumento di tali differenze soprattutto nelle aree parieto-occipitali, in questo studio la maggiore potenza spettrale emersa per le donne è da ricondurre all'attività dell'intero cervello. Nonostante ciò, da questo risultato conseguono informazioni significative per quanto riguarda possibili differenze di base nell'attività elettrica del cervello maschile e femminile: sia le onde beta che le onde gamma, infatti, appartengono alla parte di spettro di frequenza più alto, e sono riconducibili a stati di attenzione, concentrazione e pensiero analitico, la prima, e a stati di profonda concentrazione e *performance* fisica e mentale, la seconda. Come sappiamo da studi *task-related*, donne e uomini mostrano *performance* più significative in compiti differenti, con le donne che

presentano prestazioni migliori nei compiti di fluidità verbale, memoria verbale, velocità manuale e memoria degli oggetti, mentre gli uomini evidenziano migliori prestazioni nell'elaborazione visuo-spaziale e nei compiti matematici (Bell, Willson, Wilman, Dave & Silverstone, 2006; Kimura, 1996; Lejbak, Crossley & Vrbancic, 2011). Inoltre, come osservato da Hill, Laird e Robinson (2014) in una meta-analisi sulla memoria di lavoro, spesso le donne e gli uomini utilizzano strategie diverse per risolvere compiti complessi. Maggiori livelli di potenza nel cervello femminile per le bande beta e gamma potrebbero, dunque, indicare che donne e uomini hanno differenze già iscritte nel loro funzionamento a riposo, che potrebbero influenzare il modo in cui le informazioni vengono codificate ed elaborate.

Un secondo obiettivo di questo studio era quello di implementare l'utilizzo di un nuovo algoritmo, lo *Specparam* presentato per la prima volta nello studio di Donoghue e colleghi (2020). Secondo gli autori, i metodi classici di analisi si limitano ad identificare la frequenza associata al picco visibile nello spettro di potenza, mentre questo algoritmo ci permette di estrarre facilmente le oscillazioni periodiche e aperiodiche, ciascuno con i loro parametri. Nello specifico, i risultati che abbiamo ottenuto mostrano un'assenza di differenze tra donne e uomini nelle componenti periodiche, quali frequenza centrale, potenza e larghezza di banda, di tutte le bande prese in considerazione. Tenendo quindi conto del rumore di fondo del cervello e, quindi, delle oscillazioni aperiodiche, non è stato replicato l'aumento di potenza dell'oscillazione periodica, relativa al segnale aperiodico, emersa nelle donne nelle bande beta e gamma, come invece osservato attraverso l'analisi della potenza totale delle stesse bande, effettuata durante l'analisi spettrale tramite metodo tradizionale. Ciò potrebbe indicare che le differenze tra donne e uomini nella potenza delle bande beta e gamma potrebbero venire "esasperate" quando

non si tiene conto delle componenti aperiodiche. Per quanto riguarda, invece, i risultati relativi ai parametri aperiodici, nessun risultato significativo è stato rintracciato per quanto riguarda le bande lente, ovvero delta, theta e alpha, mentre delle differenze sono state osservate nell'analisi delle due restanti bande di frequenza. Infatti, l'analisi effettuata ha determinato valori statisticamente significativi per l'esponente aperiodico in beta e per l'*offset* aperiodico in gamma, con le donne che mostravano minori valori per l'esponente aperiodico e maggiori valori per l'*offset*. Come spiegato precedentemente, l'esponente aperiodico riflette l'andamento della potenza aperiodica ed oscilla generalmente tra 0 e 4, indicando con 0 il rumore bianco e con valori più elevati spettri più ripidi; alcuni autori ipotizzano che tale parametro possa essere rappresentativo dell'equilibrio tra eccitazione e inibizione nei circuiti corticali (Gao et al., 2017), mentre altri autori lo mettono in relazione con l'integrazione delle correnti sinaptiche sottostanti (Buzsáki, Anastassiou & Koch, 2012). Riguardo invece all'*offset*, si ipotizza che rifletta il modo in cui la potenza viene spostata uniformemente attraverso le frequenze a banda larga dello spettro (Donoghue et al., 2020), e viene correlato sia con l'aumento della popolazione neuronale (Manning, Jacobs, Fried & Kahana, 2009; Miller et al., 2012) che con il segnale BOLD (Winawer et al., 2013). Dunque, i risultati di questo studio suggeriscono che le differenze riscontrate nelle bande beta e gamma potrebbero essere causate da differenze nelle componenti aperiodiche piuttosto che differenze oscillatorie periodiche nell'attività elettrica di donne e uomini. Tuttavia, vi sono poche informazioni riguardo le componenti aperiodiche da non permettere di trarre una spiegazione accurata del significato di tali risultati.

Un punto forte di questo studio è consistito, quindi, nell'aver applicato un nuovo metodo di analisi che potrebbe, in futuro, fornire nuove e più complete informazioni, non solo

sulle differenze elettroencefalografiche tra donne e uomini, ma in generale sulle conoscenze a nostra disposizione riguardo le oscillazioni periodiche e aperiodiche dello spettro di potenza.

4.2 Studi futuri

Un limite di questo studio è l'assenza di un'analisi topografica che permettesse di poter ricondurre a specifiche aree cerebrali i dati individuati: ciò avrebbe consentito l'approfondimento dei risultati ottenuti a riposo associandoli a specifiche funzioni cerebrali, di cui la letteratura riesce a dare oggi giorno una collocazione spaziale più o meno definita. Futuri studi potrebbero, dunque, implementare l'analisi delle differenze tra donne e uomini a riposo attraverso la realizzazione di mappe cerebrali che consentano di ottenere informazioni su quali aree del cervello femminile e maschile sono maggiormente associate a differenze nello spettro di potenza, tenendo però conto sia delle componenti periodiche, che di quelle aperiodiche. Infatti, gli studi che in letteratura hanno utilizzato l'algoritmo *Specparam* sono ancora molto pochi: sarebbe quindi importante cercare di implementare le analisi attraverso questo strumento, e comprendere così in maniera più completa e approfondita le implicazioni scientifiche che differenze nei parametri delle componenti periodiche e aperiodiche possono apportare alle nostre conoscenze sul cervello umano e, più in particolare, sulle differenze nell'attivazione elettrica di donne e uomini. Nello specifico, sarebbe importante replicare questo studio al fine di evidenziare se, oltre ad un aumento della potenza totale in beta e gamma, si registrino – in altri campioni di adulti sani e/o con specifiche patologie cliniche – alterazioni significative per quanto riguarda l'esponente aperiodico in beta e l'*offset* in gamma, così da cercare di approfondire quale significato tale riscontro possa avere per il funzionamento cerebrale di donne e uomini.

4.3 Conclusioni

La differenza nell'attivazione e nel funzionamento cerebrale tra donne e uomini è oggi uno degli argomenti più analizzati all'interno della letteratura, e diversi studi hanno cercato di implementare le informazioni a nostra disposizione sull'argomento. Una parte molto significativa della ricerca scientifica si è soffermata sullo studio di tale differenza durante l'esecuzione di compiti differenti, quali ad esempio la valutazione della memoria, dell'intelligenza, della regolazione emozionale e così via, riscontrando differenze consistenti che possono essere interpretate sia come differenze a livello della *performance*, che come differenze nel modo in cui i due generi immagazzinano, recuperano ed elaborano le informazioni, interne o esterne che siano. Rosazza e Minati (2011) hanno ipotizzato che aree che generalmente si attivano simultaneamente in un compito tendono a sincronizzarsi anche a riposo: ciò farebbe sì che il modo in cui il nostro cervello funziona durante un compito trovi delle corrispondenze nel nostro funzionamento a riposo. Per dare una spiegazione più approfondita delle differenze nell'attivazione cerebrale è, quindi, necessario procedere con una valutazione dell'attività del cervello femminile e maschile in una condizione a riposo, dove il funzionamento cerebrale non viene inficiato da condizioni esterne all'organismo, ma è riconducibile esclusivamente all'attività intrinseca di ciascun individuo. Ad esempio, Jaušovec e Jaušovec (2010) hanno riscontrato una maggiore potenza beta e gamma in aree parieto-occipitali nelle donne, che essi interpretano come una possibile causa delle differenze comportamentali tra donne e uomini osservabili in abilità specifiche, quali rotazione spaziale o scioltezza verbale. È dunque importante, prima di considerare le differenze durante lo svolgimento di un compito, valutare le differenze nell'attività del cervello a riposo, ipotizzando che il modo in cui il cervello funziona possa determinare in larga

misura il modo in cui vengono elaborate le informazioni ed eseguiti compiti complessi. Questo studio si pone all'interno di questo stesso quadro teorico, contribuendo all'accrescere le informazioni disponibili in letteratura sulle differenze tra donne e uomini. Infatti, avvalorare i risultati dello studio di Jaušovec e Jaušovec (2010), seppure riconducendoli a tutto il cervello, ci ha permesso di poter riscontrare un'effettiva differenza tra donne e uomini, con una maggiore potenza spettrale nel cervello femminile nelle bande ad alta frequenza, beta e gamma. Questa analisi, inoltre, è resa ancora più interessante dall'utilizzo di un nuovo algoritmo, lo *Specparam*, il quale ha permesso di estrarre non solo le componenti periodiche dello spettro di potenza, ma anche le componenti aperiodiche, fin ora generalmente ignorate e cancellate dagli spettri di potenza (Donoghue et al., 2020). Le differenze rintracciate nelle componenti aperiodiche, ovvero l'esponente aperiodico nella banda beta e l'*offset* nella banda gamma, sollevano domande rilevanti sulle nostre conoscenze nei confronti dell'analisi degli spettri di potenza, che possono servire come base per future ricerche che approfondiscano ulteriormente la rilevanza scientifica delle componenti aperiodiche, e il ruolo che queste hanno nel determinare differenze nella potenza elettrica tra donne e uomini.

In conclusione, questo studio ha fornito delle conferme a risultati precedenti, mostrando che il cervello femminile e maschile sono caratterizzati da una diversa attività elettrica nelle bande ad alta frequenza. Inoltre, ha contribuito all'applicazione di un metodo di indagine ancora nuovo, che potrebbe far sì che ricerche future si interessino all'utilizzo dello *Specparam* nelle loro analisi elettroencefalografiche, incrementando così le conoscenze sulle componenti aperiodiche, su tale algoritmo, e sugli esiti che derivano dalla sua applicazione.

BIBLIOGRAFIA

- Ahmadi, K., Ahmadlou, M., Rezazade, M., Azad-Marzabadi, E., & Sajedi, F. (2013). Brain activity of women is more fractal than men. *Neuroscience Letters*, 535, 7-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.12.043>
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., Havlicek, M., Rachakonda, S., Fires, J., Kalyanam, R., Michael, A.M., Caprihan, A., Turner, J.A., Eichele, T., Adelsheim, S., Bryan, A.D., Bustillo, J., Clark, V.P., Ewing, S.W.F., Filbey, F., Ford, C.C., Hutchison, K., Jung, R.E., Kiehl, K.A., Kodituwakku, P., Komesu, Y.M., Mayer, A.R., Pearlson, G.D., Phillips, J.P., Sadek, J.R., Stevens, M., Teuscher, U., Thoma, R.J., & Calhoun, V. D. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 2. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00002>
- Arzate-Mena, J. D., Abela, E., Olguín-Rodríguez, P. V., Ríos-Herrera, W., Alcauter, S., Schindler, K., Wiest, R., Müller, M.F., & Rummel, C. (2022). Stationary EEG pattern relates to large-scale resting state networks—An EEG-fMRI study connecting brain networks across time-scales. *NeuroImage*, 246, 118763. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118763>
- Bell, E. C., Willson, M. C., Wilman, A. H., Dave, S., & Silverstone, P. H. (2006). Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage*, 30(2), 529-538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.049>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 537-541. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Brière, M. È., Forest, G., Chouinard, S., & Godbout, R. (2003). Evening and morning EEG differences between young men and women adults. *Brain and Cognition*, 53(2), 145-148. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00097-6](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00097-6)
- Bourisly, A. K., & Pothan, A. (2016). Influence of sex on P300: An event-related potential electrophysiological study. *NeuroReport*, 27 (3), 172– 179. DOI: <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000519>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature reviews neuroscience*, 13(6), 407-420. DOI: [10.1038/nrn3241](https://doi.org/10.1038/nrn3241)
- Campbell, I. G., Darchia, N., Khaw, W. Y., Higgins, L. M., & Feinberg, I. (2005). Sleep EEG evidence of sex differences in adolescent brain maturation. *Sleep*, 28(5), 637-643. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/28.5.637>
- Carpi, F., & De Rossi, D. (2008). Potenziali evocati e EEG [file PDF]. Disponibile all'indirizzo
web: <https://www.centropiaggio.unipi.it/sites/default/files/course/material/11.Potenziali%20evocati%20e%20EEG.pdf>

- Cave, A. E., & Barry, R. J. (2021). Sex differences in resting EEG in healthy young adults. *International Journal of Psychophysiology*, *161*, 35-43. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.01.008>
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M.A., & Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *American journal of neuroradiology*, *21*(9), 1636-1644.
- Dai, X. J., Gong, H. H., Wang, Y. X., Zhou, F. Q., Min, Y. J., Zhao, F., Wang, S.Y., Liu, B.X., & Xiao, X. Z. (2012). Gender differences in brain regional homogeneity of healthy subjects after normal sleep and after sleep deprivation: a resting-state fMRI study. *Sleep medicine*, *13*(6), 720-727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.019>
- Dai, X. J., Nie, X., Liu, X., Pei, L., Jiang, J., Peng, D. C., Gong, H.H., Zeng, X.J., Wang, Y.X., & Zhan, Y. (2016). Gender differences in regional brain activity in patients with chronic primary insomnia: evidence from a resting-state fMRI study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *12*(3), 363-374. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.5586>
- Davis, M. H. (1980). A multidimensional approach to individual differences in empathy. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, *10*, 85.
- Degabriele, R., & Lagopoulos, J. (2008). Techniques for effective EEG subject preparation. *Acta Neuropsychiatrica*, *20*(4), 218-219. DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2008.00318.x>
- Dijk, D. J., Beersma, D. G., & Bloem, G. M. (1989). Sex differences in the sleep EEG of young adults: visual scoring and spectral analysis. *Sleep*, *12*(6), 500-507. DOI:<https://doi.org/10.1093/sleep/12.6.500>
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A.H., Wallis, J.D., Knight, R.T., Shestyuk, A., & Voytek, B. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature neuroscience*, *23*(12), 1655-1665. DOI: [10.1038/s41593-020-00744-x](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x)
- Duregger, C., Bauer, H., Cunnington, R., Lindinger, G., Deecke, L., Lang, W., Dirnberger, G., & Walla, P. (2007). EEG evidence of gender differences in a motor related CNV study. *Journal of Neural Transmission*, *114*(3), 359-366. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0568-5>
- EEG CAP: Standard 64Ch-actiCAP-Slim with Built-In Electrodes. (2022). Brain Support. <https://www.brainlatam.com/manufacturers/easycap/eeg-cap-standard-64ch-acticap-slim-with-built-in-electrodes-205>
- Elettroencefalogramma. (2020, May 27). RARE-Net. <https://rarenet.unitn.it/glossario/elettroencefalogramma/>
- Filippi, M., Valsasina, P., Misci, P., Falini, A., Comi, G., & Rocca, M. A. (2013). The organization of intrinsic brain activity differs between genders: A resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Human brain mapping*, *34*(6), 1330-1343. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.21514>

- Gaillard, A., Fehring, D. J., & Rossell, S. L. (2021). Sex differences in executive control: A systematic review of functional neuroimaging studies. *European Journal of Neuroscience*, 53(8), 2592-2611. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15107>
- Gao, R., Peterson, E. J., & Voytek, B. (2017). Inferring synaptic excitation/inhibition balance from field potentials. *Neuroimage*, 158, 70-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.078>
- Goldstein, J. M., Seidman, L. J., Horton, N. J., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness Jr, V. S., Faraone S. V., & Tsuang, M. T. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cerebral cortex*, 11(6), 490-497. DOI: [10.1093/cercor/11.6.490](https://doi.org/10.1093/cercor/11.6.490)
- Goshvarpour, A., & Goshvarpour, A. (2019). EEG spectral powers and source localization in depressing, sad, and fun music videos focusing on gender differences. *Cognitive neurodynamics*, 13(2), 161-173. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11571-018-9516-y>
- Haller, M., Donoghue, T., Peterson, E., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A.H., Wallis, J.D., Knight, R.T., Shestyuk, A., & Voytek, B. (2018). Parameterizing neural power spectra. *BioRxiv*, 299859. DOI: [10.1038/s41593-020-00744-x](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00744-x)
- Hamilton, A. F. D. C. (2013). Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Developmental cognitive neuroscience*, 3, 91-105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.09.008>
- He, B. J. (2014). Scale-free brain activity: past, present, and future. *Trends in cognitive sciences*, 18(9), 480-487. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.003>
- He, B. J., Zempel, J. M., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2010). The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron*, 66(3), 353-369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.020>
- Hill, A. C., Laird, A. R., & Robinson, J. L. (2014). Gender differences in working memory networks: a BrainMap meta-analysis. *Biological psychology*, 102, 18-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.06.008>
- Hjelmervik, H., Hausmann, M., Osnes, B., Westerhausen, R., & Specht, K. (2014). Resting states are resting traits—an fMRI study of sex differences and menstrual cycle effects in resting state cognitive control networks. *PloS one*, 9(7), e103492. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103492>
- Ho, K. C., Roessmann, U., Straumfjord, J. V., & Monroe, G. (1980). Analysis of brain weight. II. Adult brain weight in relation to body height, weight, and surface area. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 104(12), 640-645.
- Hong, S. L., & Rebec, G. V. (2012). A new perspective on behavioral inconsistency and neural noise in aging: compensatory speeding of neural communication. *Frontiers in aging neuroscience*, 4, 27. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00027>
- Jaušovec, N., & Jaušovec, K. (2010). Resting brain activity: differences between genders. *Neuropsychologia*, 48(13), 3918-3925. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.09.020>
- Jiang, R., Calhoun, V. D., Cui, Y., Qi, S., Zhuo, C., Li, J., Jung, R., Yang, J., Du, Y., Jiang, T., & Sui, J. (2020). Multimodal data revealed different neurobiological

- correlates of intelligence between males and females. *Brain imaging and behavior*, 14(5), 1979-1993. DOI:<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00146-z> (b)
- Jiang, R., Calhoun, V. D., Fan, L., Zuo, N., Jung, R., Qi, S., Lin, D., Li, J., Zhuo, C., Song, M., Fu, Z., Jiang, T., & Sui, J. (2020). Gender differences in connectome-based predictions of individualized intelligence quotient and sub-domain scores. *Cerebral Cortex*, 30(3), 888-900. DOI:<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz134> (a)
- Johnson, J. B. (1925). The Schottky effect in low frequency circuits. *Physical review*, 26(1), 71. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.26.71>
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2003). Principi di neuroscienze (3a edizione). Milano, IT, CEA.
- Kimura D (1996). Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 6(2), 259–263. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80081-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80081-X)
- Kober, S. E., Reichert, J. L., Neuper, C., & Wood, G. (2016). Interactive effects of age and gender on EEG power and coherence during a short-term memory task in middle-aged adults. *Neurobiology of aging*, 40, 127-137. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.015>
- Koch, K., Pauly, K., Kellermann, T., Seiferth, N. Y., Reske, M., Backes, V., Stöcker, T., Shah, J. N., Amunts, K., Kircher, T., Schneider, F., & Habel, U. (2007). Gender differences in the cognitive control of emotion: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 45(12), 2744-2754. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.04.012>
- Landau, E (2021) Brain’s ‘Background Noise’ May Hold Clues to Persistent Mysteries. Quanta Magazine. <https://www.quantamagazine.org/brains-background-noise-may-hold-clues-to-persistent-mysteries-20210208/>
- Lawrence, K. E., Hernandez, L. M., Bowman, H. C., Padgaonkar, N. T., Fuster, E., Jack, A., Aylward, E., Gaab, N., Van Horn, J. D., Bernier, R. A., Geschwind, D.H., McPartland, J.C., Nelson, C. A., Webb, S. J., Pelphrey, K. A., Green, S. A., Bookheimer, S. Y., Dapretto, M., & GENDAAR Consortium. (2020). Sex differences in functional connectivity of the salience, default mode, and central executive networks in youth with ASD. *Cerebral Cortex*, 30(9), 5107-5120. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa105>
- Lejbak, L., Crossley, M., & Vrbancic, M. (2011). A male advantage for spatial and object but not verbal working memory using the n-back task. *Brain and cognition*, 76(1), 191-196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.12.002>
- Li, C. S. R., Huang, C., Constable, R. T., & Sinha, R. (2006). Gender differences in the neural correlates of response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 32(4), 1918-1929. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.017>
- Liu, Q., Farahibozorg, S., Porcaro, C., Wenderoth, N., & Mantini, D. (2017). Detecting large-scale networks in the human brain using high-density electroencephalography. *Human brain mapping*, 38(9), 4631-4643. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.23688>
- Long, H., Fan, M., Yang, X., Guan, Q., Huang, Y., Xu, X., Xiao, J., & Jiang, T. (2021). Sex-related Difference in Mental Rotation Performance is Mediated by the special

- Functional Connectivity Between the Default Mode and Salience Networks. *Neuroscience*, 478, 65-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.10.009>
- Lowe, M. J., Mock, B. J., & Sorenson, J. A. (1998). Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage*, 7(2), 119-132. DOI: <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0315>
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, USA.
- Manning, J. R., Jacobs, J., Fried, I., & Kahana, M. J. (2009). Broadband shifts in local field potential power spectra are correlated with single-neuron spiking in humans. *Journal of Neuroscience*, 29(43), 13613-13620. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2041-09.2009>
- Mantini, D., Franciotti, R., Romani, G. L., & Pizzella, V. (2008). Improving MEG source localizations: an automated method for complete artifact removal based on independent component analysis. *NeuroImage*, 40(1), 160-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.022>
- Mao, N., Zheng, H., Long, Z., Yao, L., & Wu, X. (2017, July). Gender differences in dynamic functional connectivity based on resting-state fMRI. In *2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)* (pp. 2940-2943). IEEE. DOI: <https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037473>
- McRae, K., Ochsner, K. N., Mauss, I. B., Gabrieli, J. J., & Gross, J. J. (2008). Gender differences in emotion regulation: An fMRI study of cognitive reappraisal. *Group processes & intergroup relations*, 11(2), 143-162. DOI: <https://doi.org/10.1177/1368430207088035>
- Mesin, L. (2017). Introduction to biomedical signal processing. *Il Mio Libro*.
- Miller, K. J., Hermes, D., Honey, C. J., Hebb, A. O., Ramsey, N. F., Knight, R. T., Ojemann, J. G., & Fetz, E. E. (2012). Human Motor Cortical Activity Is Selectively Phase-Entrained on Underlying Rhythms. *PLoS Computational Biology*, 8(9), e1002655. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002655>
- Miraglia, F., Vecchio, F., Bramanti, P., & Rossini, P. M. (2015). Small-worldness characteristics and its gender relation in specific hemispheric networks. *Neuroscience*, 310, 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.028>
- Ostlund, B. D., Alperin, B. R., Drew, T., & Karalunas, S. L. (2021). Behavioral and cognitive correlates of the aperiodic (1/f-like) exponent of the EEG power spectrum in adolescents with and without ADHD. *Developmental cognitive neuroscience*, 48, 100931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100931>
- Ostlund, B., Donoghue, T., Anaya, B., Gunther, K. E., Karalunas, S. L., Voytek, B., & Pérez-Edgar, K. E. (2022). Spectral parameterization for studying neurodevelopment: How and why. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 101073. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101073>
- Payne, P. A. (1991). *Concise encyclopedia of biological & biomedical measurement systems*. Pergamon Press.

- Pennisi, P., & Sarlo, M. (1998). *Indici elettrofisiologici in psicologia* (pp. 1-114). CLEUP.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in cognitive sciences*, 14(4), 180-190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.008>
- Raichle, M. E., & Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29, 449-476. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819>
- Rescher, B., & Rappelsberger, P. (1999). Gender dependent EEG-changes during a mental rotation task. *International Journal of Psychophysiology*, 33(3), 209-222. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(99\)00063-X](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(99)00063-X)
- Robertson, M. M., Furlong, S., Voytek, B., Donoghue, T., Boettiger, C. A., & Sheridan, M. A. (2019). EEG power spectral slope differs by ADHD status and stimulant medication exposure in early childhood. *Journal of Neurophysiology*, 122(6), 2427-2437. DOI: <https://doi.org/10.1152/jn.00388.2019>
- Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological sciences*, 32(5), 773-785. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>
- Sanavio, E. (1985). La valutazione delle paure: presentazione della forma «adulti» dell'Inventario delle Paure. *Bollettino di Psicologia Applicata*, (175), 3-20.
- Schaworonkow, N., & Voytek, B. (2021). Longitudinal changes in aperiodic and periodic activity in electrophysiological recordings in the first seven months of life. *Developmental cognitive neuroscience*, 47, 100895. DOI: [10.1016/j.dcn.2020.100895](https://doi.org/10.1016/j.dcn.2020.100895)
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Shah, N. J., Fink, G. R., & Piefke, M. (2008). Gender differences in brain networks supporting empathy. *Neuroimage*, 42(1), 393-403. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.180>
- Sharbrough, F., Chatrian, G. E., Lesser, R. P., Lüders, H., Nuwer, M. & Picton, T. W. (1991). American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8(2), 200-202.
- Spets, D. S., & Slotnick, S. D. (2021). Are there sex differences in brain activity during long-term memory? A systematic review and fMRI activation likelihood estimation meta-analysis. *Cognitive Neuroscience*, 12(3-4), 163-173. DOI: <https://doi.org/10.1080/17588928.2020.1806810>
- Spielberger, C. D. (1983). State-trait anxiety inventory for adults.
- Studio Neurofeedback. (2019, April 6). *Le onde cerebrali*. <https://studioneurofeedback.it/onde-cerebrali-neurofeedback/>
- St. Jacques, P. L., Conway, M. A., & Cabeza, R. (2011). Gender differences in autobiographical memory for everyday events: retrieval elicited by SenseCam

- images versus verbal cues. *Memory*, 19(7), 723-732. DOI:<https://doi.org/10.1080/09658211.2010.516266>
- Tian, L., Wang, J., Yan, C., & He, Y. (2011). Hemisphere-and gender-related differences in small-world brain networks: a resting-state functional MRI study. *Neuroimage*, 54(1), 191-202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.066>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Gender differences in brain functional connectivity density. *Human brain mapping*, 33(4), 849-860. DOI:<https://doi.org/10.1002/hbm.21252>
- Tran, T. T., Rolle, C. E., Gazzaley, A., & Voytek, B. (2020). Linked sources of neural noise contribute to age-related cognitive decline. *Journal of cognitive neuroscience*, 32(9), 1813-1822. DOI: [10.1162/jocn_a_01584](https://doi.org/10.1162/jocn_a_01584)
- Wang, L., Shen, H., Tang, F., Zang, Y., & Hu, D. (2012). Combined structural and resting-state functional MRI analysis of sexual dimorphism in the young adult human brain: an MVPA approach. *Neuroimage*, 61(4), 931-940. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.080>
- Weis, S., Patil, K. R., Hoffstaedter, F., Nostro, A., Yeo, B. T., & Eickhoff, S. B. (2020). Sex classification by resting state brain connectivity. *Cerebral cortex*, 30(2), 824-835. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz129>
- Weissman-Fogel, I., Moayed, M., Taylor, K. S., Pope, G., & Davis, K. D. (2010). Cognitive and default-mode resting state networks: Do male and female brains “rest” differently?. *Human brain mapping*, 31(11), 1713-1726. DOI:<https://doi.org/10.1002/hbm.20968>
- Welch, P. (1967). The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on audio and electroacoustics*, 15(2), 70-73. DOI: [10.1109/TAU.1967.1161901](https://doi.org/10.1109/TAU.1967.1161901)
- Winawer, J., Kay, K. N., Foster, B. L., Rauschecker, A. M., Parvizi, J., & Wandell, B. A. (2013). Asynchronous broadband signals are the principal source of the BOLD response in human visual cortex. *Current Biology*, 23(13), 1145-1153. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.001>
- Xu, C., Li, C., Wu, H., Wu, Y., Hu, S., Zhu, Y., Zhang, W., Wang, L., Zhu, S., Liu, J., Zhang, Q., Yang, J., & Zhang, X. (2015). Gender differences in cerebral regional homogeneity of adult healthy volunteers: a resting-state FMRI study. *BioMed research international*, 2015. DOI:<https://doi.org/10.1155/2015/183074>
- Xu, M., Liang, X., Ou, J., Li, H., Luo, Y. J., & Tan, L. H. (2020). Sex differences in functional brain networks for language. *Cerebral Cortex*, 30(3), 1528-1537. DOI:<https://doi.org/10.1093/cercor/bhz184>
- Yuan, J., He, Y., Qinglin, Z., Chen, A., & Li, H. (2008). Gender differences in behavioral inhibitory control: ERP evidence from a two-choice oddball task. *Psychophysiology*, 45(6), 986–993. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00693.x>