



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE
IN BIOINGEGNERIA**

“Analisi tempo-frequenza di segnali EEG in adolescenti affetti da scoliosi idiopatica durante un compito motorio”

**Relatore: Emanuela Formaggio, PhD
Correlatore: Dott.ssa Matilde Paramento**

Laureando: Andrea Vallin

ANNO ACCADEMICO 2023–2024

Data di laurea 11/07/2024

Sommario

La scoliosi idiopatica adolescenziale (AIS) è una patologia, le cui cause non sono ancora del tutto note, caratterizzata da una deviazione laterale di almeno 10° delle vertebre rispetto alla curvatura fisiologica normale. Alcuni studi hanno evidenziato un coinvolgimento del sistema nervoso centrale riportando modificazioni nelle attivazioni cerebrali, in particolare durante l'esecuzione di compiti motori. Questo lavoro si propone di quantificare eventuali modificazioni cerebrali tramite l'analisi della desincronizzazione evento-correlata (ERD) nella banda mu (8-12 Hz) del tracciato elettroencefalografico (EEG).

Sono stati acquisiti i dati EEG a 64 canali di 6 soggetti AIS di età compresa tra gli 11 e i 16 anni durante l'esecuzione di un compito di raggiungimento di un target. Durante tale compito l'operatore indicava uno dei bersagli presenti su un tabellone; il soggetto, quindi, doveva toccare con la mano tale bersaglio mantenendo gli occhi chiusi per tutta la durata del movimento e tornare nella posizione di partenza. Il compito è stato eseguito prima con una mano e poi con l'altra. Ciascuna registrazione contiene dieci ripetizioni. Per ciascuna ripetizione è stata estratta un'epoca della durata di 4 secondi centrata nell'istante in cui inizia il movimento. Dal segnale EEG, tramite la trasformata wavelet, sono state calcolate le potenze relative alla banda di frequenze [8-12] Hz. È stata, infine, calcolata la desincronizzazione del segnale EEG come differenza fra la potenza spettrale ottenuta durante il periodo di movimento e quella ottenuta durante il riposo. Per ciascun soggetto sono stati analizzati gli EDR in diversi intervalli temporali. Le variazioni ERD di ciascun canale sono state confrontate tra i vari soggetti tramite t-test.

La maggior parte dei soggetti mostra una desincronizzazione degli elettrodi centrali (CP4 o CP5) controlaterale o bilaterale al movimento. Questo pattern è chiaramente visibile quando i soggetti compiono i movimenti con la mano sinistra. Il movimento con la mano destra non sempre produce la desincronizzazione controlaterale.

La presenza di un pattern anomalo durante lo svolgimento del compito con la mano destra suggerisce una modificazione funzionale delle aree motorie che potrebbe essere legata ad un'alterazione dell'integrazione sensomotoria. Le proprietà plastiche del cervello possono inoltre contribuire

all'adattamento funzionale delle aree motorie in risposta alle necessità derivanti dalla condizione di scoliosi idiopatica adolescenziale.

Indice

Sommario	1
Indice	3
Capitolo 1 Introduzione	5
1.1 La Scoliosi Idiopatica Adolescenziale (AIS)	5
1.1.1 Trattamento	7
1.2 Il segnale EEG	8
1.2.1 La Desincronizzazione Evento-Correlata (ERD)	11
1.3 Il controllo motorio	13
1.4 Fisiopatologia della scoliosi idiopatica adolescenziale	15
1.5 Scopo della tesi	18
Capitolo 2 Materiali e Metodi	19
2.1 Dataset e protocollo di acquisizione	19
2.2 Trasformata wavelet per l'analisi spettrale tempo-frequenza	21
2.3 Analisi ERD/ERS del segnale EEG durante il compito di raggiungimento di un target	23
2.4 Analisi statistica	24
Capitolo 3 Risultati	27
3.1 Risultati ERD/ERS in banda alfa	27
3.2 Risultati analisi statistica	34
3.3 Discussione	35
3.4 Limiti e possibili sviluppi futuri	36
Bibliografia	39

Capitolo 1

Introduzione

1.1 La Scoliosi Idiopatica Adolescenziiale (AIS)

La scoliosi è una deformazione tridimensionale della spina dorsale caratterizzata da una deviazione laterale di almeno 10° delle vertebre rispetto alla curvatura fisiologica normale. In molti pazienti, la scoliosi si associa anche ad una riduzione della curvatura cifotica naturale della spina dorsale. La scoliosi può essere suddivisa in tre tipologie: congenita, neuromuscolare e idiopatica. Le prime due tipologie hanno cause ben identificate, mentre la scoliosi idiopatica, che è anche la forma più comune e quella su cui si concentra questo elaborato, non ha una causa scatenante unica conosciuta.

La scoliosi idiopatica può essere ulteriormente classificata in base all'età del paziente: Infantile (0-3 anni), giovanile (3-10 anni) e adolescenziale (> 10 anni). Esistono anche altri sistemi di classificazione, come quello di Lenke che si basa sulle deformazioni della spina dorsale. Questa classificazione è particolarmente utile per i chirurghi nella pianificazione di un eventuale intervento chirurgico.

L'AIS (Adolescent Idiopathic Scoliosis – Scoliosi Idiopatica Adolescenziiale) colpisce tra lo 0.47% e il 5.2% della popolazione adolescente. Questa patologia ha un'incidenza maggiore nelle femmine rispetto ai maschi, con un rapporto di incidenza che varia da 1.5:1 a 3:1. Questo rapporto tende ad aumentare se si prendono in esame fasce di età sempre più prossime alla fine dell'adolescenza. Inoltre, circa il 90% delle persone con questa patologia presenta la curva della spina dorsale orientata verso destra.

Le cause della scoliosi idiopatica sono in gran parte ignote. Tuttavia, si ritiene che la patologia sia il risultato di una combinazione di fattori genetici, metabolici, ormonali e biomeccanici. Dal momento in cui vengono rilevati i sintomi della scoliosi in un paziente, il primo approccio, dopo aver escluso eventuali altre patologie, è quello di comprendere come potrebbe progredire l'aumento della curvatura. Per fare ciò, si utilizzano diversi fattori individuali, come l'età in cui si è manifestata la patologia, il sesso del paziente, l'eventuale avvenimento del menarca nei pazienti di sesso femminile

e l'ampiezza della curvatura rilevata al momento della diagnosi di scoliosi. Viene inoltre eseguito il test di Risser per valutare la maturità ossea del paziente. Il test valuta l'avanzamento della ossificazione dell'apofisi iliaca, classificandola su una scala da grado 0 (nessuna ossificazione) a grado 5 (ossificazione completa). Questo test permette di stimare l'età in cui il paziente raggiungerà la massima velocità di crescita, in quanto la scoliosi tende a progredire più rapidamente durante i periodi di crescita del paziente. Infatti, un grado di ossificazione basso (grado 0-2) indica che il paziente è ancora in fase di crescita e che quindi vi è un maggior rischio di progressione della patologia rispetto a un paziente con un grado di Risser più alto (4-5). Si eseguono poi delle radiografie del tronco: una radiografia del piano frontale, per valutare la curvatura laterale della colonna e una del piano sagittale in modo da valutare la curvatura anteriore.

Sulla base della radiografia frontale si calcola l'angolo della curvatura tramite il metodo di Cobb. Questo metodo prevede di individuare la vertebra più inclinata sopra e sotto l'apice della curvatura complessiva. Dall'estremità superiore della vertebra più in alto e da quella inferiore di quella più in basso si tracciano delle linee perpendicolari alla direzione della vertebra. L'angolo che si viene a formare è il cosiddetto angolo di Cobb ed è il principale indice della gravità della patologia (Figura 1).

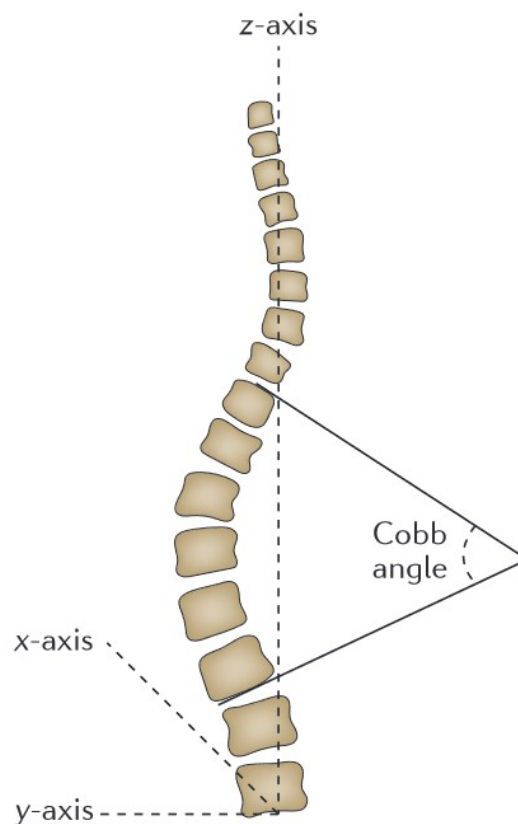


Figura 1: Rappresentazione grafica dell'angolo di Cobb [1]

1.1.1 Trattamento

Il trattamento della scoliosi idiopatica adolescenziale si può riassumere con la formula delle tre O: Osservazione, Ortesi e Operazione chirurgica. La scelta del trattamento si basa sui differenti fattori, come l'età del paziente, la posizione e la complessità della curvatura e il suo rischio di avanzamento. Tuttavia, la linea guida più comune è quella di osservare i pazienti che mostrano una curvatura inferiore ai 25°, di trattare con ortesi pazienti che mostrano una curvatura compresa tra 25° e 45° e di prendere in considerazione l'operazione per pazienti che mostrano una curvatura superiore ai 45°.

Osservazione

I pazienti che mostrano una curvatura inferiore ai 25° generalmente sono monitorati mensilmente per circa 6-12 mesi. Successivamente, eventuali trattamenti vengono pianificati in base alla progressione della curva.

Ortesi

Solitamente indicato per curvature comprese tra i 25° e i 45°, il busto serve per impedire l'avanzamento della curvatura nel tempo. Si tratta di uno strumento fondamentale nel trattamento di soggetti affetti da AIS. Diversi studi hanno infatti dimostrato che pazienti trattati con il busto hanno una probabilità maggiore di mostrare un forte rallentamento della crescita della curva. Nella review di Costa et al. [2] è stato mostrato che su 33 studi sugli effetti del busto vi è in media una percentuale di successo (inteso come un aumento della curva $\leq 5^\circ$) del 73.2% per il busto a tempo pieno, del 78.7% per il busto notturno e del 62.4% per il busto morbido a fronte di un 50% per i casi in cui i pazienti vengono solamente tenuti sotto osservazione.

Sebbene sia uno strumento che è migliorato enormemente nel tempo, essendo adesso disponibile con varie forme, dimensioni e imbottiture che lo rendono maggiormente sopportabile per il paziente, il busto tutt'ora presenta da un lato il problema di limitare la mobilità del paziente e dall'altro il problema di produrre stress psicologico nei soggetti che lo portano.

Per esempio, uno studio di MacLean et al. [3] ha mostrato che, su 31 ragazze affette da AIS di età compresa tra 8 e 16 anni e trattate col busto a tempo parziale (13-16 ore al giorno), il 46% ha mostrato stress emotivo, i cui sintomi più frequenti sono stati ansia, paura, volubilità emotiva e autoesclusione sociale e il 48% ha riportato che il busto ha influito su diversi aspetti della vita quotidiana, quali le presenze scolastiche, la partecipazione ad uscite serali con gli amici e le pratiche sportive.

Operazione chirurgica

L'operazione chirurgica viene eseguita su soggetti con curvatura superiore ai 45° per fermare l'avanzamento della curva e per motivi estetici. In letteratura [4], infatti, viene riportato che, se non

corretta, la curvatura della colonna tende ad aumentare all'avanzare dell'età. Uno studio di Ascani et al. [5] riporta infatti che in 187 pazienti affetti da scoliosi non trattata di età media 44 anni e monitorati mediamente per 33 anni, la curvatura della colonna vertebrale mostra che dopo il raggiungimento della maturità si ha mediamente un incremento dell'angolo di Cobb di 0.4° /anno, incremento che è direttamente proporzionale alla gravità della curvatura.

Durante l'operazione l'obiettivo principale è quello di correggere il più possibile la deformazione della curva in modo da ottenere un miglioramento dell'allineamento della colonna vertebrale e un conseguente miglioramento dell'equilibrio del paziente. Poiché non esiste un unico metodo per la correzione chirurgica, in fase preoperatoria vengono fatte delle valutazioni riguardo la posizione e l'ampiezza della curva per decidere quale approccio usare.

1.2 Il segnale EEG

Il termine elettroencefalogramma (EEG) deriva dalle parole greche "*enkephalos*" (cervello) e "*graphein*" (scrivere). Si tratta di una registrazione dell'andamento temporale dei potenziali di campo extracellulari generati dall'azione coordinata delle cellule cerebrali. L'EEG può essere misurato mediante elettrodi che vengono posizionati sul cuoio capelluto oppure direttamente sulla corteccia (in questo caso si parla di elettrocorticografia o ECoG). La tecnica è non invasiva e permette di monitorare l'attività elettrica del cervello in tempo reale, fornendo informazioni preziose per la diagnosi e lo studio di varie condizioni neurologiche.

Il sistema nervoso è composto da due tipi di cellule fondamentali: i neuroni e le cellule gliali. I neuroni costituiscono le unità funzionali del sistema e si occupano dello scambio di segnali, mentre le cellule gliali svolgono il ruolo di supporto ai neuroni, costituendo la glia.

I neuroni, come illustrato nella figura 2, possiedono una conformazione caratterizzata da lunghi processi che si dipanano dal corpo cellulare. Questi processi si chiamano dendriti se sono dedicati alla ricezione di segnali in arrivo, oppure assoni se si occupano della trasmissione in uscita delle informazioni. Sebbene il numero, la forma e la lunghezza di dendriti e assoni possano variare, essi rappresentano la caratteristica principale dei neuroni, in quanto sono il mezzo attraverso cui questi possono comunicare con altre cellule, che si tratti di altri neuroni o di cellule di diverso tipo.

Come tutte le cellule, anche i neuroni presentano una differenza di potenziale di membrana a riposo. Questa differenza, che rappresenta la separazione di carica a cavallo della membrana cellulare, è influenzata da due fattori principali. Il primo è la differenza di concentrazione tra l'ambiente intracellulare e quello extracellulare di alcuni ioni: a riposo, gli ioni calcio (Ca^{2+}), sodio (Na^+) e cloro (Cl^-) sono maggiormente concentrati nell'ambiente extracellulare, mentre gli ioni potassio (K^+) sono più presenti nel citoplasma. Il secondo fattore è la differente permeabilità della membrana agli

ioni citati; in particolare, la membrana cellulare è più permeabile agli ioni K^+ rispetto agli ioni Ca^{2+} , Na^+ e Cl^- . Questi fattori combinati fanno sì che il potenziale di membrana a riposo dei neuroni si aggiri intorno ai -70 mV, mantenuto tramite l'azione attiva delle pompe sodio-potassio, che trasportano contro gradiente gli ioni Na^+ e K^+ , facendo uscire i primi e facendo entrare i secondi.

Una caratteristica peculiare delle cellule neuronali è l'eccitabilità: queste cellule sono infatti in grado di inviare uno stimolo lungo l'assone e di propagarlo ad altri neuroni tramite le sinapsi. Questa capacità si manifesta tramite una variazione del potenziale di membrana.

Quando il potenziale presinaptico raggiunge la sinapsi, vengono innescati dei meccanismi che prevedono la secrezione di neurotrasmettitori, i quali possono essere inibitori o eccitatori, nello spazio intersinaptico. Questo mediatore scatena nella cellula a valle un potenziale graduato. I potenziali graduati sono segnali a intensità variabile che si propagano per brevi distanze; essi partono dai dendriti in risposta a segnali provenienti da altri neuroni e si dirigono verso una zona d'interesse all'interno del soma. La reazione del soma dipenderà dal tipo di potenziale (eccitatorio o inibitorio) e soprattutto dall'intensità del potenziale stesso. Infatti, il termine graduati si riferisce al fatto che questi potenziali possono avere diversa intensità, che viene sommata a quella di altri potenziali graduati che stanno raggiungendo il soma in quel momento. Se l'intensità risultante supera una certa soglia (circa -55 mV), il neurone si eccita.

Questo avviene perché il potenziale graduato agisce sulla membrana cellulare della zona d'interesse, aprendo i canali per il sodio voltaggio-dipendenti. L'apertura di questi canali aumenta la permeabilità della membrana al sodio, il quale inizia a entrare nella cellula. Questo flusso di ioni segna l'inizio della fase di depolarizzazione della membrana, che può raggiungere i $+30$ mV, scatenando un flusso di corrente che si propaga nelle zone adiacenti della membrana causando un ulteriore aumento di permeabilità e conseguente depolarizzazione.

Dopo questa fase, intervengono diversi meccanismi volti a riportare il potenziale di membrana alla condizione di riposo. Raggiunti i $+30$ mV, si chiudono i canali per il sodio che hanno permesso la depolarizzazione e si aprono i canali per il potassio, che inizia a lasciare la cellula. Questa fase si prolunga fino a quando il potenziale di membrana non raggiunge circa i -90 mV, momento in cui anche i canali per il potassio si chiudono e la membrana ritorna gradualmente alla condizione di riposo. Questa fase, chiamata undershoot, è la principale causa del periodo refrattario della membrana, ossia quel periodo in cui la membrana non risponde a eventuali stimoli. Questo periodo è fondamentale poiché costituisce un blocco per il segnale, impedendone la somma con altri segnali e costringendolo a viaggiare in un'unica direzione, verso le sinapsi.

Il segnale viaggia quindi attraverso l'assone per raggiungere i terminali assonici e propagarsi attraverso le sinapsi ad altri neuroni. La velocità con cui il segnale attraversa l'assone dipende da

diversi fattori: dal diametro dell'assone, dalla resistenza della membrana alla dispersione ionica verso l'esterno e, infine, dalla presenza o meno della mielina.

In genere, il segnale EEG può essere registrato in presenza o meno di uno stimolo. Nel caso in cui lo stimolo sia assente si parla di EEG spontaneo, mentre nel caso in cui sia presente uno stimolo (sia esso interno o esterno) si parla di potenziali evento-correlati (ERP, Event-Related Potentials). Questi potenziali sono utili per studiare come il cervello risponde a specifici eventi o stimoli, come suoni, luci o pensieri, offrendo una finestra sulle funzioni cognitive e sui processi sensoriali.

All'interno del segnale EEG sono distinguibili diversi ritmi fisiologici, che si differenziano tra loro per le diverse frequenze a cui si presentano. I principali ritmi EEG sono:

- **Ritmi delta** (<4 Hz): Questi ritmi sono caratterizzati da un'ampiezza maggiore rispetto agli altri e si localizzano principalmente nella regione frontale negli adulti, mentre nei bambini si trovano prevalentemente nella regione posteriore. I ritmi delta sono tipicamente associati alla fase di sonno profondo e possono essere indicativi di lesioni cerebrali quando presenti in stato di veglia.
- **Ritmi theta** (4-8 Hz): Normalmente presenti nei bambini fino a circa 13 anni e durante il sonno negli adulti, i ritmi theta si localizzano prevalentemente nelle zone frontali. In adulti in stato di veglia, la presenza di ritmi theta può essere sintomatica di lesioni cerebrali o di stati di sonnolenza e rilassamento profondo.
- **Ritmi alfa** (8-13 Hz): Questi ritmi rappresentano il ritmo predominante durante la veglia negli adulti e si localizzano nelle regioni posteriori del cervello, in particolare nelle aree centrale, occipitale e parietale. I ritmi alfa tendono ad aumentare in ampiezza e potenza quando gli occhi sono chiusi, riflettendo uno stato di rilassamento e inattività visiva.
- **Ritmi beta** (13-30 Hz): Associati a stati di concentrazione attiva, movimento e allerta, i ritmi beta sono registrati principalmente nelle regioni frontale, centrale e parietale. Questi ritmi sono spesso più prominenti durante attività cognitive intense e durante il movimento fisico.

Esistono anche i ritmi gamma, con frequenze superiori ai 30 Hz, che sono spesso difficili da registrare senza l'utilizzo di tecniche invasive. I ritmi gamma sono associati a processi cognitivi complessi come l'attenzione e la memoria.

I diversi ritmi EEG forniscono un contributo che dipende da molteplici fattori, tra cui la presenza di condizioni neurologiche, l'assunzione di farmaci o anche solo il fatto di tenere gli occhi aperti o chiusi. Ad esempio, la presenza anomala di un certo ritmo in una regione del cervello può indicare patologie come epilessia, tumori cerebrali o disturbi del sonno.

1.2.1 La Desincronizzazione Evento-Correlata (ERD)

Come detto in precedenza, in presenza di stimoli si parla di ERP. Rilevati solitamente tramite tecniche di averaging, si basano sul presupposto che l'attività evocata abbia un ritardo temporale più o meno fisso rispetto allo stimolo e una fase stazionaria, con l'attività EEG che funge da rumore additivo. Eventi sensoriali, motori e cognitivi possono provocare altri tipi di risposte come la desincronizzazione / sincronizzazione evento-correlata (Event Related Desynchronization / Synchronization, ERD/ERS). L'attività evocata, in questo caso, può essere sincronizzata temporalmente ma con una fase non stazionaria. Queste risposte rappresentano temporanee modulazioni in determinati range di frequenza dell'ampiezza dell'attività oscillatoria. Tali cambiamenti possono essere dovuti ad una diminuzione o ad un aumento della sincronizzazione delle popolazioni neuronali. Nel primo caso si parla di desincronizzazione evento-correlata o ERD (Event-Related Desynchronization), mentre nel secondo caso si parla di sincronizzazione evento-correlata o ERS (Event-Related Synchronization). Il termine ERD/ERS venne originariamente proposto da Pfurtsheller e Aranibar nel 1977 [6] [7].

Differentemente dagli ERP tradizionali, che sono considerabili come un insieme di risposte post-sinaptiche dei neuroni piramidali innescati da uno stimolo, i fenomeni di ERD/ERS sono generati da cambiamenti in uno o più parametri che controllano le oscillazioni nelle reti neuronali. In generale l'ampiezza delle oscillazioni è inversamente proporzionale alla frequenza: ne risulta ad esempio che le oscillazioni dei ritmi alfa (8-13 Hz) abbiano un'ampiezza maggiore rispetto a quelle dei ritmi beta (13-30 Hz), che a loro volta avranno ampiezza maggiore rispetto a quelle dei ritmi gamma (>30 Hz). Questa relazione tra ampiezza e frequenza delle oscillazioni è importante per comprendere come diverse bande di frequenza possono riflettere differenti stati cognitivi o funzionali del cervello.

Un esempio importante in cui è ben visibile il fenomeno ERD/ERS è il movimento volontario, che risulta in una desincronizzazione nelle bande alfa superiore (8-12 Hz) e beta inferiore (13-20 Hz). Questo fenomeno di desincronizzazione riflette una diminuzione della coerenza delle oscillazioni neuronali nelle aree corticali coinvolte nel controllo motorio.

La desincronizzazione inizia circa due secondi prima dell'inizio del movimento, indicando una preparazione neurale per l'azione imminente. Durante questa fase preparatoria, la desincronizzazione si localizza principalmente nella zona rolandica controlaterale, ovvero nella corteccia motoria situata nell'emisfero opposto rispetto alla parte del corpo che eseguirà il movimento. Questa localizzazione riflette l'attivazione specifica dei neuroni motori che pianificano e iniziano il movimento. Man mano che ci si avvicina al momento dell'esecuzione del movimento, la desincronizzazione si espande e diventa bilateralmente simmetrica. Questo significa che entrambe le corteccie motorie degli emisferi cerebrali vengono coinvolte, anche se il movimento è unilaterale. L'espansione bilaterale della

desincronizzazione riflette l'interazione e la coordinazione tra i due emisferi cerebrali necessari per eseguire movimenti complessi e precisi.

Finito il movimento volontario, emerge un altro segnale oscillatorio interessante noto come ERS post-movimento. Queste oscillazioni si verificano nel primo secondo dopo la fine del movimento volontario e sono caratterizzate da un aumento della sincronizzazione delle oscillazioni neuronali, in contrasto con la desincronizzazione osservata durante la preparazione e l'esecuzione del movimento. Durante questa fase post-movimento, il ritmo mu rolandico mostra un pattern desincronizzato di bassa ampiezza. Il ritmo mu è un tipo di attività cerebrale che si osserva nella regione rolandica, ovvero nell'area della corteccia sensomotora situata attorno alla scissura di Rolando. Questo ritmo mu è composto da oscillazioni che presentano due picchi distinti nello spettro di potenza: uno nella banda alfa (intorno a 11 Hz) e uno nella banda beta (intorno a 22 Hz).

Sebbene l'ERS post-movimento si trovi principalmente nella banda beta, questa sincronizzazione viene influenzata dal ritmo mu rolandico. In altre parole, l'ERS post-movimento riflette un aumento della coerenza delle oscillazioni neuronali non solo nella banda beta, ma anche in parte nella banda alfa, grazie alla struttura bimodale del ritmo mu.

La sincronizzazione post-movimento è un fenomeno che suggerisce una sorta di "reset" o ripristino dell'attività neuronale dopo il completamento del movimento. Questo può essere interpretato come una fase di recupero durante la quale il cervello riorganizza l'attività neuronale per prepararsi a futuri movimenti o per tornare a uno stato di riposo.

Dato che l'EEG, registrato durante il movimento, non ha una fase stazionaria tra un trial e l'altro, la modulazione della sua attività non è quantificabile con una semplice media temporale (come avviene per l'ERP). È necessario quindi ricorrere a strumenti matematici più adatti, che coinvolgono uno studio selettivo in frequenza ed il calcolo delle potenze nelle relative bande.

Lo studio del segnale EEG durante compiti motori è un ambito d'interesse in molti campi. È di fondamentale importanza nell'ambito riabilitativo, ad esempio per il monitoraggio di sopravvissuti ad ictus [8] e nello sviluppo di BCI (Brain-Computer Interface) per il controllo di dispositivi esterni o di protesi [9].

Un altro ambito d'interesse è quello dello studio di malattie neurodegenerative quali il morbo di Parkinson e di come esse influenzano il controllo motorio [10].

Vi è un interesse anche nell'ambito sportivo: tramite lo studio dei tracciati EEG si cerca infatti di migliorare le prestazioni degli atleti tramite tecniche quali il neurofeedback [11].

1.3 Il controllo motorio

Il sistema nervoso è una delle componenti più complesse all'interno del corpo umano. Esso si occupa di ricevere stimoli provenienti sia dall'interno del corpo che dall'ambiente esterno, li integra ed elabora una risposta che viene inviata alle differenti parti del corpo interessate. Il sistema nervoso è divisibile in due parti principali: il sistema nervoso periferico (SNP) e il sistema nervoso centrale (SNC).

Il sistema nervoso periferico è costituito dai neuroni afferenti e dai neuroni efferenti. I neuroni afferenti hanno la funzione di trasmettere gli stimoli sensoriali percepiti dal corpo verso il sistema nervoso centrale, mentre i neuroni efferenti trasmettono le istruzioni provenienti dal SNC al resto del corpo. Questo sistema include anche i nervi cranici e spinali, che estendono le loro fibre attraverso il corpo per garantire la comunicazione tra il SNC e le varie strutture corporee.

Il sistema nervoso centrale, composto da encefalo e midollo spinale, è il principale centro di elaborazione delle informazioni. Il midollo spinale ha il compito di collegare fisicamente l'encefalo al sistema nervoso periferico e di permettere il passaggio di segnali tra i due. Esso è protetto dalla colonna vertebrale e svolge anche un ruolo cruciale nei riflessi spinali, che sono risposte automatiche agli stimoli.

L'encefalo, situato all'interno del cranio, è il centro di controllo del sistema nervoso centrale. È il luogo dove vengono ricevuti ed elaborati gli stimoli sensoriali provenienti sia dall'interno che dall'esterno del corpo, dove si formano i pensieri, si immagazzinano informazioni e da dove partono i segnali che fanno agire il corpo. L'encefalo è composto da tre strutture principali: il tronco encefalico, il diencefalo e il telencefalo.

Il tronco encefalico è responsabile delle funzioni vitali di base come la respirazione, la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna. Include il mesencefalo, il ponte e il midollo allungato. Il diencefalo, situato sopra il tronco encefalico, include il talamo e l'ipotalamo, che regolano molte funzioni autonome ed endocrine, nonché la trasmissione delle informazioni sensoriali al telencefalo. Il telencefalo rappresenta la componente più voluminosa dell'encefalo ed occupa la maggior parte della cavità cranica. È formato da due emisferi collegati tra loro tramite una struttura composta da assoni, il corpo calloso. Ogni emisfero è ulteriormente suddiviso in quattro lobi: frontale, parietale, occipitale e temporale. Ogni lobo ha specifiche funzioni: il lobo frontale è coinvolto nel movimento volontario, nella pianificazione e nel comportamento complesso; il lobo parietale processa le informazioni sensoriali relative al tatto e alla posizione del corpo; il lobo occipitale è il centro della visione; e il lobo temporale è coinvolto nell'udito, nella memoria e nel linguaggio.

All'interno, l'encefalo è composto principalmente da due tipi di sostanze: la sostanza bianca e la sostanza grigia. La sostanza bianca, presente principalmente all'interno, è composta da fasci di fibre

neuronalmente che permettono la comunicazione tra diverse zone dell'encefalo. La sostanza grigia, invece, compone lo strato esterno (detto anche corteccia cerebrale), i gangli della base e il sistema limbico, e contiene la maggioranza dei corpi cellulari dell'encefalo.

La corteccia cerebrale è il luogo dove si svolgono le funzioni cerebrali più elevate. Ha un aspetto convoluto, ricco di solchi che separano i giri, dovuto al fatto che durante lo sviluppo l'encefalo cresce più velocemente rispetto al cranio, costringendosi a ripiegarsi su sé stesso. Questa caratteristica aiuta a individuare le diverse aree funzionali della corteccia. Le aree funzionali della corteccia sono divisibili in tre categorie: le aree sensoriali, che ricevono le informazioni sensoriali e le trasformano in sensazioni complesse; le aree motorie, che regolano il movimento dei muscoli scheletrici; e le aree associative, che integrano le informazioni provenienti da altre regioni per guidare il comportamento volontario.

È importante notare che non vi è un'esatta simmetria tra i due emisferi. Questo può essere dovuto a fattori come la lateralizzazione cerebrale, dove certe funzioni sono presenti in un emisfero e mancano nell'altro. Ad esempio, i centri linguistici tendono a essere localizzati nell'emisfero sinistro. Un'altra caratteristica rilevante del cervello è la sua plasticità: i neuroni della corteccia possono modificare le proprie connessioni in risposta a fattori esterni, come avviene, per esempio, in seguito all'amputazione di un arto.

Il cervello è formato da fasci di fibre nervose che si intrecciano: ciò significa che le aree dell'emisfero sinistro sono spesso collegate alla parte destra del corpo e viceversa. L'esempio più noto di questa caratteristica è il nervo ottico, che si incrocia prima di entrare nell'emisfero opposto all'occhio da cui proviene (struttura ovale chiamata chiasma), garantendo così una visione integrata.

Nell'encefalo vi sono diverse aree che si occupano del controllo motorio. Esse collaborano insieme per garantire che i movimenti muscolari siano precisi, coordinati ed efficienti. Tra le principali aree coinvolte nel controllo motorio vi sono la corteccia motoria primaria, situata nel lobo frontale del cervello, i gangli della base, il cervelletto e diverse aree del tronco encefalico. La corteccia motoria primaria è responsabile dell'invio di comandi diretti ai muscoli per generare movimento, mentre i gangli della base e il cervelletto modulano questi comandi per affinare la precisione e la coordinazione.

Queste controllano l'attività muscolare. Infatti, lesioni cerebrali possono incidere pesantemente sul controllo muscolare. Un esempio ben noto è quello dei sopravvissuti ad ictus cerebrale che tendono ad avere problemi motori di gravità tale per cui è spesso necessario ricorrere a terapie riabilitative. L'ictus, causando la morte di neuroni in aree specifiche del cervello, può portare a una perdita parziale o totale della funzione motoria nella parte del corpo controllata da quelle aree. La riabilitazione

motoria post-ictus si concentra quindi sulla rieducazione delle aree cerebrali danneggiate o sul reclutamento di altre aree cerebrali per compensare le funzioni perse.

Tuttavia, vale anche il contrario. Come detto in precedenza, infatti, eventi esterni che compromettono il normale funzionamento dei muscoli hanno ripercussioni anche sulle aree motorie corrispondenti. Ad esempio, l'immobilizzazione prolungata di un arto può portare a una riduzione dell'attività nelle aree cerebrali che controllano quel particolare arto, fenomeno noto come rimodellamento corticale. Questo dimostra che l'encefalo e i muscoli sono in una costante relazione bidirezionale, influenzandosi reciprocamente.

Come si può dunque intuire, patologie dell'apparato muscolo-scheletrico come l'AIS possono essere correlate a riorganizzazioni corticali che necessitano ulteriori indagini.

Sebbene un numero crescente di studi suggerisca che un'anomala integrazione sensori-motoria potrebbe contribuire a causare la scoliosi idiopatica, non sono ancora ben chiari i meccanismi responsabili della disfunzione. Studiando i network motori, è stato riscontrato un anormale aumento dell'eccitabilità corticale motoria, in seguito a stimolazione magnetica transcranica, nei soggetti AIS rispetto ai controlli [12] ed un'anomalia dell'integrazione sensori-motoria durante un semplice compito di apertura e chiusura della mano [13]. I comandi motori e il tono posturale dipendono da un'adeguata integrazione delle informazioni propriocettive, visive e vestibolari a livello centrale; pertanto, un'anomalia dell'integrazione sensomotoria a livello corticale potrebbe portare a comandi motori impropri.

1.4 Fisiopatologia della scoliosi idiopatica adolescenziale

Sebbene la scoliosi sia studiata da tempo, le sue cause non sono ancora ben definite. Diversi studi nel tempo si sono focalizzati sul lato neurofisiologico della malattia. Questi studi hanno analizzato l'attività neuronale di soggetti affetti da AIS alla ricerca di correlazioni con la patologia.

Lo studio di Petersén et al. [14] ha analizzato i segnali EEG di 57 pazienti con scoliosi idiopatica, di età compresa tra 10 e 16 anni, prevalentemente femmine (8 maschi e 49 femmine). I pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base alla tipologia della curva, valutata in base all'angolo di Cobb (utilizzato come discriminante per angoli $> 20^\circ$).

L'EEG è stato registrato a riposo, durante iperventilazione, stimolazione fotonica intermittente e sonno, utilizzando un sistema a 16 canali secondo il sistema 10-20. Sono stati individuati diversi pattern EEG: normale, incremento lieve/moderato dell'attività a basse frequenze, attività parossistica, picchi positivi a 6 e/o 14 Hz e attività parossistica a 6 Hz durante attivazioni.

I risultati hanno mostrato che l'attività parossistica a riposo era più comune nei soggetti sotto osservazione rispetto a quelli trattati, mentre non c'erano differenze significative negli altri pattern.

Non è stata trovata una relazione tra la localizzazione delle anomalie EEG e la direzione della curvatura.

Confrontando i pazienti con scoliosi con un gruppo di 362 soggetti sani, si è osservato un lieve incremento dell'attività nella banda theta nel 23% dei pazienti con scoliosi, nel 21% dei pazienti scoliosi "normali" e nel 15% dei sani, risultato non statisticamente significativo. Pattern simili sono stati trovati per i picchi positivi a 6 e/o 14 Hz. L'attività parossistica a riposo era presente nel 14% dei pazienti con scoliosi, nel 18% dei "normali" e nel 3% dei sani, con una maggiore frequenza tra i 12 e i 15 anni, su ampie aree in entrambi gli emisferi.

Più recente invece è il lavoro di Formaggio et al. [15]. Questo studio si propone tre obiettivi: il primo è quello di confrontare il tracciato EEG di adolescenti affetti da AIS con quello di soggetti sani, in modo da identificare i cambiamenti oscillatori cerebrali legati al controllo dell'equilibrio, il secondo è identificare eventuali alterazioni nei meccanismi di controllo posturali mentre il terzo riguarda l'investigazione di eventuali alterazioni dello schema corporeo. A tale scopo sono stati raccolti i dati di 14 ragazze con una diagnosi di AIS di età compresa tra i 13 e i 17 anni e di altrettante ragazze sane (senza alcuna patologia spinale, disturbo neurologico o muscoloscheletrico) di età compresa tra gli 11 e i 16 anni. L'angolo di Cobb delle pazienti affette da AIS era tra 20°-55°.

Le registrazioni sono state effettuate mentre i soggetti si trovavano in piedi su una pedana di forza. La prima registrazione prevedeva che il soggetto rimanesse in piedi tenendo prima gli occhi aperti e poi gli occhi chiusi per circa tre minuti. La seconda registrazione prevedeva invece che il soggetto mantenesse le braccia sollevate lateralmente di 90°, prima mantenendo gli occhi aperti per un minuto e poi mantenendoli chiusi per lo stesso periodo di tempo.

I risultati principali dello studio sono stati:

- **Aumento significativo delle potenze relative delta e theta nelle aree centrali degli adolescenti con AIS rispetto ai controlli:** Questo incremento suggerisce che gli adolescenti affetti da AIS siano soggetti ad un maggiore carico di elaborazione delle informazioni sensoriali e controllo posturale. Questo significa che il loro cervello potrebbe lavorare di più per processare le informazioni sensoriali e mantenere l'equilibrio, rispetto agli adolescenti senza questa condizione.
- **Nessuna differenza significativa nelle prestazioni di equilibrio tra i gruppi:** Nonostante l'aumento dell'attività cerebrale nelle bande delta e theta, non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nelle prestazioni di equilibrio tra le adolescenti con AIS e quelle del gruppo di controllo. Questo indica che, a livello comportamentale, le adolescenti con AIS non presentano deficit funzionali nell'equilibrio rispetto ai loro coetanei senza AIS.

- **Alterazioni nello schema corporeo globale:** Le adolescenti con AIS hanno mostrato alterazioni nello schema corporeo globale, con una percezione distorta della proporzione tra spalle e vita e della loro inclinazione. Questa distorsione della percezione corporea potrebbe influenzare la loro postura e il modo in cui percepiscono il loro corpo nello spazio.

Lo studio suggerisce che, nonostante l'assenza di un deficit funzionale di equilibrio, le adolescenti con AIS mostrano un'attivazione cerebrale asimmetrica, probabilmente come meccanismo di compensazione. Questa attivazione asimmetrica potrebbe essere una strategia adottata per mantenere l'equilibrio e processare le informazioni sensoriali in modo efficace, nonostante le alterazioni nello schema corporeo globale.

Un altro lavoro d'interesse è quello di Domenech et al. [13] durante il quale sono stati studiati 20 soggetti, 10 dei quali affetti da AIS e 10 soggetti sani come gruppo di controllo. Tutti i soggetti erano di età compresa tra i 14 e i 16 anni e nel caso dei soggetti con AIS, l'angolo di Cobb era compreso tra 27° e 55°. I soggetti, in posizione supina, avevano come compito quello di aprire e chiudere una mano per 60 secondi alla frequenza di 1 Hz senza stimoli esterni indicanti lo scorrere del tempo. I dati sono stati acquisiti utilizzando la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e le prove sono state ripetute 4 volte e intervallate da fasi di riposo di 60 secondi.

I risultati sono stati poi confrontati fra i due gruppi. Da questo confronto è emerso:

- **Differenze all'interno dei gruppi:** all'interno di entrambi i gruppi non vi sono particolari differenze. In entrambi i casi è presente un'attivazione significativa dell'area sensomotora principale controlaterale, con un'attivazione variabile nella corteccia premotoria;
- **Differenze tra il gruppo di studio e quello di controllo:** non sono state notate differenze particolari nell'attivazione della corteccia motoria primaria, di quella premotoria e di quella somatosensoriale. La corteccia motoria supplementare invece ha mostrato un importante aumento di attivazione nei soggetti affetti da AIS rispetto ai soggetti del gruppo di controllo.

Questo studio, che per la prima volta dimostra la presenza di pattern di attivazione cerebrale anomali durante l'esecuzione di compiti motori, supporta fortemente l'ipotesi di un'alterazione neurologica legata alla scoliosi, le cui deformazioni potrebbero essere causate da una deregolazione nell'attività motoria a livello corticale. Lo studio è inoltre innovativo in quanto utilizza per la prima volta l'fMRI per lo studio di soggetti affetti da AIS allo scopo di dimostrare tali anomalie.

Lo studio di Lanthier et al. [16] si è invece focalizzato sulle variazioni nel controllo dell'equilibrio. I dati sono stati registrati da 16 ragazze affette da AIS di età compresa tra i 10 e i 16 anni e con angolo di Cobb tra i 15° e i 45°. Il gruppo di controllo invece era composto da 15 ragazze sane di età compresa tra i 10 e i 16 anni senza una storia di patologie spinali o disturbi neurologici. Sono stati acquisiti dati EEG a 64 canali per la durata di 4 minuti in posizione eretta con gli occhi aperti (2 minuti) e con gli

occhi chiusi (2 minuti). I soggetti erano posti su una piattaforma di forza in modo da poter valutare le prestazioni del controllo dell'equilibrio.

Lo studio si è focalizzato sulla potenza spettrale del ritmo alfa (7.5-12.5 Hz), facendo particolare attenzione all'alpha peak frequency (APF), corrispondente alla frequenza con il più elevato valore di potenza nella banda alfa.

Lo studio ha dimostrato che, malgrado non vi siano differenze nel controllo dell'equilibrio tra i gruppi, vi è un aumento dell'APF nei soggetti AIS, in particolare nelle aree centrali, frontali, parietali e occipitali. Questo potrebbe essere interpretato come una maggiore quantità di informazioni trasmesse alla corteccia in modo da permettere al soggetto affetto da AIS di mantenere un livello di controllo dell'equilibrio simile a quello di un soggetto sano, in quanto un aumento dell'APF è correlato ad una maggiore complessità del compito eseguito che richiede una comunicazione maggiore all'interno della corteccia. Inoltre, non è stata notata una differenza nel controllo dell'equilibrio quando i soggetti tengono gli occhi chiusi. Questa è un'altra prova che i soggetti affetti da AIS potrebbero aver modificato la propria attività corticale per controllare con successo il loro equilibrio.

1.5 Scopo della Tesi

La scoliosi, una curvatura anomala della colonna vertebrale, rappresenta una patologia le cui cause rimangono tuttora poco comprese. Sebbene molteplici fattori possano contribuire allo sviluppo della scoliosi, diversi studi suggeriscono un ruolo significativo della componente neurologica nella patologia [11] [12] [13] [14]. In questa tesi, verrà esplorata la desincronizzazione evento-correlata (ERD – Event Related Desynchronization) dei ritmi mu (8-12 Hz) del segnale EEG nei pazienti affetti da scoliosi idiopatica adolescenziale (AIS) durante un compito di raggiungimento di un bersaglio (target reaching). L'obiettivo è quantificare questa desincronizzazione tramite l'analisi tempo-frequenza utilizzando la trasformata wavelet e valutare se l'attivazione delle aree motorie corrisponde a quanto riportato in letteratura.

Capitolo 2

Materiali e Metodi

2.1 Dataset e protocollo di acquisizione

I sei soggetti che compongono il dataset utilizzato sono stati selezionati secondo i criteri definiti nel lavoro di Paramento et al. [17], che contiene anche il protocollo sperimentale a cui sono stati sottoposti i pazienti.

I criteri di inclusione dei partecipanti affetti da AIS sono i seguenti:

- Sesso femminile;
- Età compresa tra gli 11 e i 16 anni;
- Destrorso;
- Indice di massa corporea compreso tra i 18.5 e i 24.9 kg/m²;
- Angolo di Cobb compreso tra i 10° e i 35° che non richiedono operazione chirurgica.

Soggetti affetti da forme più gravi di scoliosi (angolo di Cobb >35°), che sono già sottoposti a trattamento tramite busto o esercizi di correzione posturale, che assumono farmaci per il trattamento di malattie del SNC o che praticano sport a livello agonistico (con un impegno ≥ 10 ore settimanali) sono stati esclusi dallo studio.

Durante il primo controllo medico vengono fatti degli accertamenti per valutare eventuali asimmetrie del corpo e per misurare la gobba paravertebrale in posizione di flessione in avanti. Per assicurare la ripetibilità delle misure e per minimizzare l'errore di misura intersoggettivo, tutti i pazienti sono visitati dallo stesso medico. Viene poi eseguita una radiografia dell'intera colonna vertebrale per permettere di calcolare l'angolo di Cobb e di valutare altri parametri clinici, tra cui la direzione della convessità della curva e l'inclinazione di spalle ed anche. In una fase più avanzata dello studio verrà eseguita una nuova radiografia, dopo circa 12 mesi, in modo da poter quantificare eventuali variazioni nei parametri dei pazienti, incorporando anche le specifiche della terapia (busto a tempo parziale o a tempo pieno, esercizi correttivi) che avranno seguito durante lo studio.

I dati EEG sono registrati utilizzando 64 elettrodi, una frequenza di campionamento di 500 Hz e Cpz come elettrodo di riferimento (ANT Neuro, Enschede, The Netherlands).

I soggetti, dopo aver chiuso gli occhi, devono toccare 10 bersagli diversi (Figura 2), prima con la mano dominante e poi con la non dominante, seguendo l'esempio dell'operatore che li affianca. La precisione sarà poi misurata calcolando la distanza tra i punti selezionati dall'operatore e dal soggetto. Il dataset utilizzato è composto da sei soggetti di età compresa tra 11 e 16 anni. Per ogni soggetto sono state fatte due registrazioni, una per il compito eseguito con la mano destra e una con la mano sinistra. In entrambi i casi la registrazione conteneva dieci ripetizioni della prova, intervallate da un periodo di riposo. Erano inoltre noti gli istanti di inizio della prova, coincidenti col momento in cui il soggetto inizia a muovere il braccio dalla posizione di partenza per eseguire la prova (ottenuti grazie all'utilizzo di un sistema stereofotogrammetrico per l'analisi del movimento). Partendo da questi istanti per ogni prova sono state estratte dieci epoche della durata di quattro secondi (da due secondi prima dell'inizio della ripetizione a due secondi dopo) .

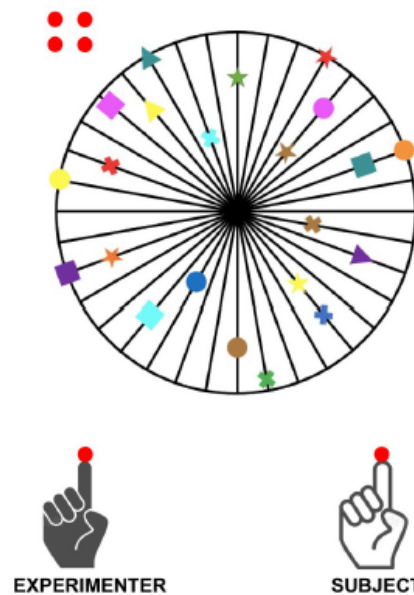


Figura 2: Rappresentazione grafica del bersaglio. I punti rossi rappresentano i marker passivi utilizzati [15]

2.2 Trasformata wavelet per l'analisi spettrale tempo-frequenza

I segnali complessi come l'EEG sono difficilmente analizzabili nel dominio del tempo a causa della loro natura non stazionaria e della presenza di componenti a diverse frequenze. Per estrarre informazioni significative, è necessario passare al dominio delle frequenze, dove un segnale può essere caratterizzato dalla potenza associata a differenti bande di frequenza. Questo approccio consente un'analisi dettagliata delle dinamiche del segnale. Per l'EEG, è comune studiare le bande di frequenza associate ai ritmi oscillatori naturali dell'attività cerebrale, come le onde delta, theta, alfa, beta e gamma. Nel caso di segnali evento-correlati è anche utile tenere in considerazione l'informazione temporale; pertanto, l'analisi tempo-frequenza rappresenta un valido strumento per caratterizzare tale attività

Esistono diverse tecniche per effettuare l'analisi tempo-frequenza (o analisi spettrale), tra cui la trasformata wavelet, introdotta da Morlet e Grossman nel 1984 [18]. Nel corso degli anni, la trasformata wavelet ha guadagnato popolarità grazie alle sue proprietà uniche, che la rendono uno strumento potente per la compressione di immagini e l'analisi spettrale.

La wavelet madre, denotata come $\psi(t)$, è una funzione con media nulla e normalizzata, limitata nel dominio del tempo. Attraverso la proprietà di dilatazione e traslazione, la wavelet madre può generare un insieme di basi, rappresentato dalla formula:

$$\left\{ \psi_{s,u}(t) = \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{t-u}{s}\right) \right\}_{u \in \mathbb{R}, s \in \mathbb{R}^+} \quad (2.1)$$

dove u è il parametro di traslazione e s è il parametro di scala, positivo per definizione. La proprietà di multi-risoluzione garantisce che l'insieme sia ortonormale.

La trasformata wavelet continua (CWT) è definita come il coefficiente della base:

$$W_t(s, u) = \langle f(t), \psi_{s,u} \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \psi_{s,u}^*(t) dt = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) \frac{1}{\sqrt{s}} \psi^*\left(\frac{t-u}{s}\right) dt \quad (2.2)$$

Dove $f(t)$ è un segnale monodimensionale mentre ψ^* è la wavelet ottenuta dai parametri u e s . Il fattore $\frac{1}{\sqrt{s}}$ normalizza l'energia della wavelet. La trasformazione produce $Wf(s,u)$, una mappa a coefficienti bidimensionali di $f(t)$ permettendo di localizzare specifiche frequenze (tramite il parametro s) in determinati istanti di tempo (tramite il parametro u).

È inoltre possibile ricostruire il segnale originale $f(t)$ tramite la trasformata wavelet inversa, la quale ha formula:

$$f(t) = \frac{1}{C_\psi} \int_0^\infty \int_{-\infty}^\infty W_f(s, u) \frac{1}{\sqrt{s}} \psi\left(\frac{t-u}{s}\right) \frac{duds}{s^2} \quad (2.3)$$

dove C_ψ è definito come:

$$C_\psi = \int_0^\infty \frac{|\psi(\omega)|^2}{\omega} d\omega < \infty \quad (2.4)$$

e $\Psi(\omega)$ è la trasformata di Fourier della wavelet madre $\psi(t)$.

Come è possibile vedere dalle formule, le restrizioni sulla wavelet madre lasciano ampio margine di scelta sulla funzione. Infatti, nel tempo sono state proposte diverse funzioni da utilizzare come wavelet madre, come la wavelet Morlet, la funzione hermitiana e quella di Addison.

La trasformata wavelet più utilizzata nell'ambito dell'analisi spettrale dei segnali EEG è la wavelet Morlet. Definita come una senoide modulata da una gaussiana, si tratta di una funzione che generalmente viene utilizzata nella sua forma complessa. Questo permette di estrarre facilmente la potenza e la fase ad ogni istante temporale. La sua formula generale è:

$$w(t) = e^{2i\pi ft} e^{-\frac{t^2}{\sigma^2}} \quad (2.5)$$

Dove i è l'unità immaginaria, t rappresenta il tempo (in secondi) e f rappresenta la frequenza che viene analizzata. σ invece rappresenta la larghezza della gaussiana, la quale può essere definita come:

$$\sigma = \frac{n}{2\pi f} \quad (2.6)$$

dove n è il "numero di cicli" che la senoide compie all'interno della gaussiana. Questo parametro è importante in quanto rappresenta la precisione tempo-frequenza. In caso di segnali neurologici come l'EEG e l'EMG n viene scelto tra 2 e 15 [19] e le frequenze analizzate rientrano nella banda 2-80 Hz. L'implementazione della wavelet di Morlet è estremamente semplice, in quanto il calcolo dei coefficienti wavelet prevede solamente la convoluzione tra la wavelet e il segnale, che attraverso la trasformata di Fourier diventa una semplice moltiplicazione.

Per questa relazione le epoche estratte nel passaggio precedente sono state analizzate con la wavelet di Morlet normalizzata tramite il parametro di scala:

$$s = \frac{1}{\sqrt{\sigma\sqrt{\pi}}} \quad (2.7)$$

che normalizza l'energia della wavelet. Come parametro n è stato scelto 10 mentre la banda di frequenza analizzata è stata quella dei ritmi α (8-12 Hz) con un passo di frequenza $p=0.05$ Hz, ottenendo così 81 frequenze.

2.3 Analisi ERD/ERS del segnale EEG durante il compito di raggiungimento di un target

Come detto in precedenza i fenomeni di ERD/ERS sono generati dalla variazione di uno o più parametri che controllano l'oscillazione della rete neuronale. Per questo motivo, per essere studiati vi è la necessità di valutare le variazioni di potenza del segnale durante l'evento in esame rispetto ad un periodo di riferimento o baseline, solitamente preso qualche secondo prima dell'evento.

Vi sono diversi metodi per calcolare la desincronizzazione ERD, il metodo classico [20] prevede i seguenti passaggi:

- Filtraggio passa-banda delle prove dell'evento
- Elevazione al quadrato dell'ampiezza per ottenere la potenza
- Calcolare la media delle potenze sulle prove
- Sottrazione della media temporale

Tuttavia, questa procedura può essere sostituita tramite l'utilizzo della CWT. La trasformata wavelet ha infatti due proprietà che semplificano l'implementazione: la prima riguarda il significato dei coefficienti wavelet ottenuti, mentre la seconda è legata alle frequenze.

Il modulo dei coefficienti wavelet, infatti, rappresenta l'energia del segnale, basta quindi una semplice elevazione al quadrato per ottenere le potenze del segnale. La CWT inoltre permette di isolare i contenuti ad una determinata frequenza, rendendo quindi superflua l'operazione di filtraggio.

I segnali erano già stati precedentemente filtrati tra 1 e 40 Hz (utilizzando un filtro di Butterworth di ordine 4). Eventuale interpolazione degli elettrodi è stata utilizzata nel caso di elettrodi con impedenza elevata. Gli artefatti da movimenti oculari e da pulsazione cardiaca sono stati rimossi utilizzando un'analisi delle componenti indipendenti; infine è stato calcolato il riferimento medio.

I segnali sono stati successivamente divisi in epoche di 4 secondi, in base agli istanti di inizio del movimento. Le epoche con artefatti residui sono state rimosse. Successivamente è stata applicata la trasformata wavelet di ogni epoca.

Una volta isolate le potenze nella banda di frequenza d'interesse (8-12 Hz) è possibile calcolare gli ERD tramite la seguente formula:

$$ERD\%(t, f) = \frac{(A(t, f) - R(t_0, f))}{R(t_0, f)} * 100 \quad (2.8)$$

dove $A(t, f)$ indica la potenza media in funzione del tempo t (intervallo temporale successivo all'inizio del movimento) e della frequenza f e $R(t_0, f)$ rappresenta la potenza media nel periodo di riferimento t_0 ([-2, -1] s prima dell'inizio del movimento) alla frequenza f .

La scelta di questo particolare periodo di riferimento è dovuta alla necessità di trovare un compromesso. Se fosse stato un periodo più vicino all'istante d'inizio del movimento si sarebbero incluse nell'analisi attivazioni premotorie legate alla pianificazione del movimento mentre se fosse stato preso più distante si avrebbe corso il rischio di prendere come riferimento istanti appartenenti alla prova precedente.

Dopo aver ottenuto i valori ERD è stata eseguita la media sulle frequenze f in modo da ottenere un'unica serie temporale per ogni canale. In questo modo si è arrivati ad avere una matrice avente nelle righe il numero degli elettrodi e nelle colonne il numero dei campioni [61x2000].

2.4 Analisi statistica

Dopo aver eseguito i passaggi precedenti per entrambe le prove dei sei soggetti, i dati relativi agli ERD sono stati raggruppati in base alla mano utilizzata per l'esecuzione della prova. In questo modo sono state ottenute due matrici di dimensione [6x61x2000]. Queste matrici contengono i dati ERD per sei soggetti (prima dimensione), 61 canali (seconda dimensione) e 2000 campioni temporali (terza dimensione).

Per ciascuna delle due matrici sono stati estratti i campioni relativi a specifici istanti temporali: -1.00s, -0.70s, -0.50s, -0.20s, 0.00s, 0.20s, 0.50s, 0.70s, 1.00s, 1.50s, dove il segno "-" indica gli istanti precedenti il movimento. L'istante 0.00s. rappresenta il momento in cui i soggetti hanno iniziato il movimento. Questi istanti sono stati selezionati per rappresentare diverse fasi dell'azione, dal momento precedente l'inizio del movimento fino a dopo la sua conclusione.

Per ciascun canale e per ogni istante temporale selezionato, sono stati eseguiti dei test di Lilliefors per verificare la distribuzione dei dati. La verifica della normalità delle medie è un passaggio cruciale in quanto determina il tipo di test statistico da utilizzare per l'analisi successiva. Per distribuzioni normalmente distribuite si utilizza un test parametrico come il t-test; per distribuzioni non normalmente distribuite si utilizza un test non parametrico come il test dei ranghi con segno di Wilcoxon.

Dal momento che le medie sono risultate distribuite normalmente si è proceduto ad utilizzare il test t-student. Per l'esecuzione di questo test è stato scelto di rigettare l'ipotesi nulla nei casi in cui il valore del p-value risulta >0.05 .

Capitolo 3

Risultati

3.1 Risultati ERD/ERS in banda alfa

In questa sezione verranno riportati, per ogni singolo soggetto, i risultati relativi alla sincronizzazione/desincronizzazione del segnale EEG in banda alfa durante il compito di raggiungimento di un target posto su un tabellone. In particolare, verranno rappresentate le topografie rappresentanti i valori ERD/ERS in 10 istanti temporali: da 1 s prima fino a 1.5 s dopo l'inizio del movimento (a 1 s, 0.7 s, 0.5s, 0.2 s prima dell'inizio del movimento, che avviene a 0 s, 0.2 s, 0.5 s, 0.7 s, 1 s, 1.5 s dopo l'inizio del movimento).

Soggetto 1:

Quando il soggetto utilizza la mano destra (Figura 3) è possibile notare una desincronizzazione dell'emisfero destro che si concentra attorno all'elettrodo CP2. Questa desincronizzazione si affievolisce attorno a 700ms dall'inizio dell'esecuzione del movimento per poi ricomparire attorno a 1000ms.

Quando il soggetto utilizza la mano sinistra (Figura 4) mostra inizialmente una desincronizzazione dell'area motoria destra che a circa 200ms diventa bilaterale. Queste desincronizzazioni scompaiono intorno a 500ms per poi ricomparire a 1500ms.

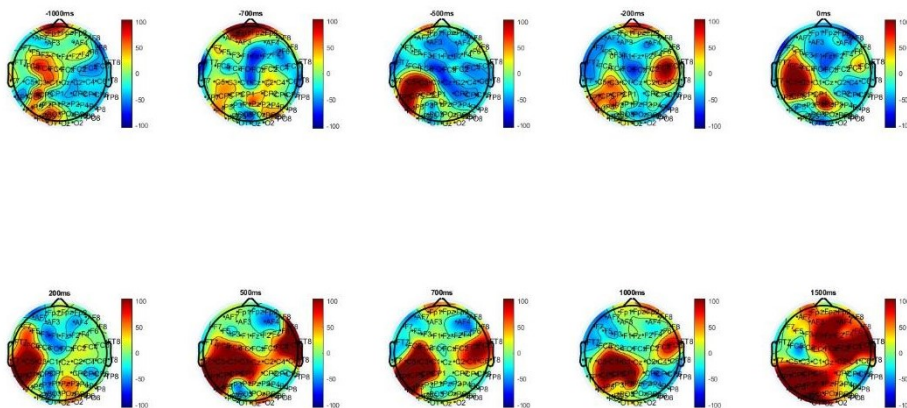


Figura 3: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 1 utilizzando la mano destra

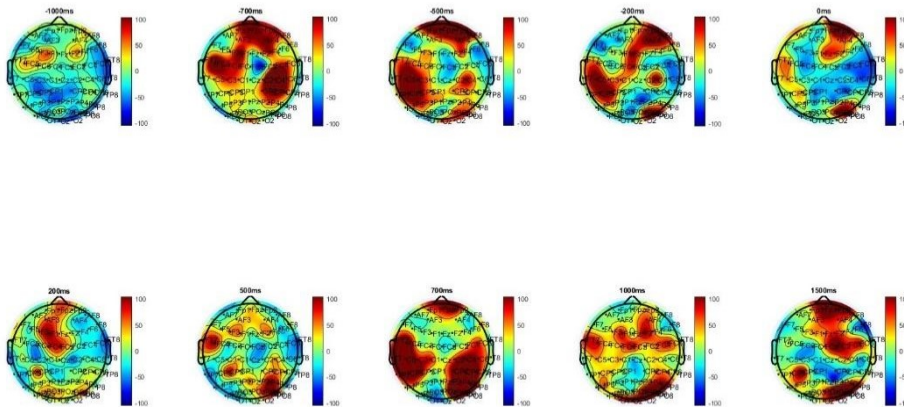


Figura 4: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 1 utilizzando la mano sinistra

Soggetto 2:

Durante il movimento con la mano destra (Figura 5) si osserva una desincronizzazione degli elettrodi centrali di sinistra; mentre si osserva una sincronizzazione degli elettrodi posizionati al di sopra dell'area motoria di destra. Durante il movimento con la mano sinistra (Figura 6) la desincronizzazione è localizzata bilateralmente, con una prevalenza negli elettrodi centrali di destra all'inizio del movimento. Tale desincronizzazione è visibile già 700 ms prima dell'inizio del movimento.

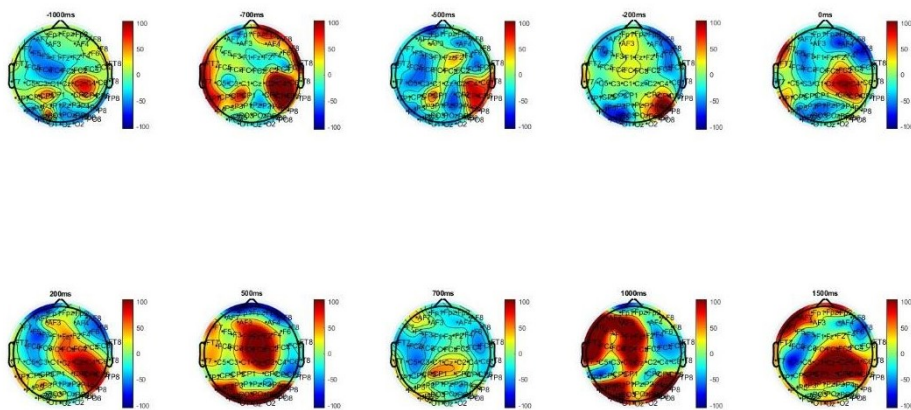


Figura 5: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 2 utilizzando la mano destra

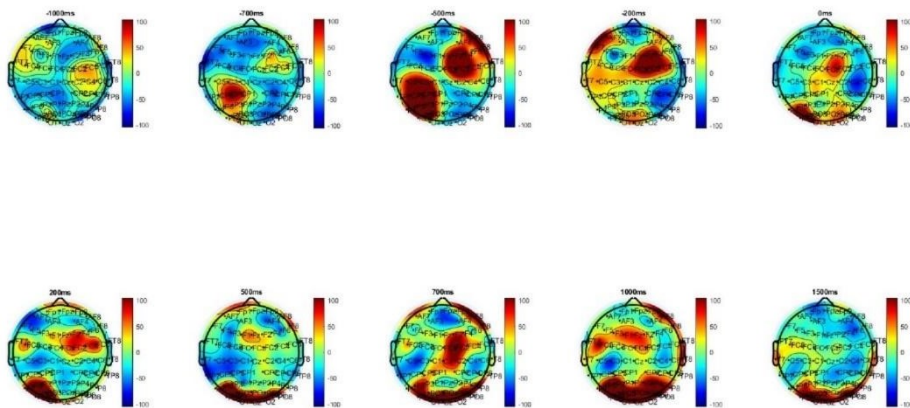


Figura 6: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 2 utilizzando la mano sinistra

Soggetto 3:

Durante il movimento con la mano destra (Figura 7) il soggetto non sembra mostrare una desincronizzazione dell'area motoria di sinistra. Tuttavia, potrebbe essere coperto dall'ampia sincronizzazione del ritmo alpha nella zona centrale visibile da 200 a 1000 ms.

Durante l'utilizzo della mano sinistra (Figura 8) invece, si osserva la desincronizzazione nell'area motoria dell'emisfero destro (canali C2, CP2 e C4), la quale sembra permanere fino a 1000 ms seppur ridotta.

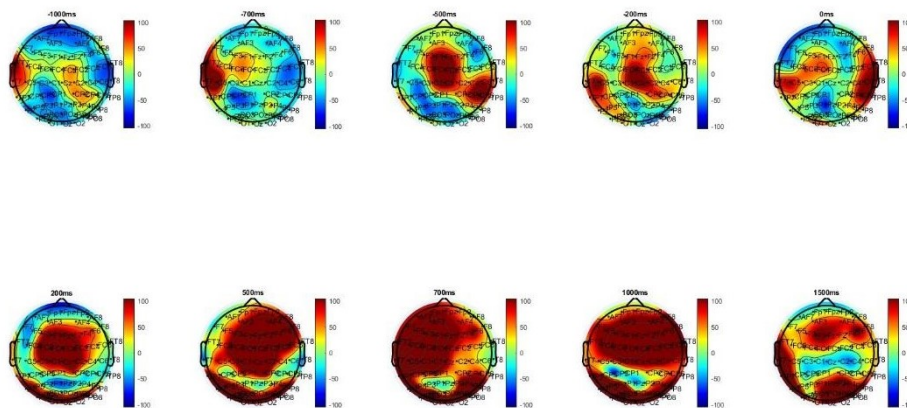


Figura 7: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 3 utilizzando la mano destra

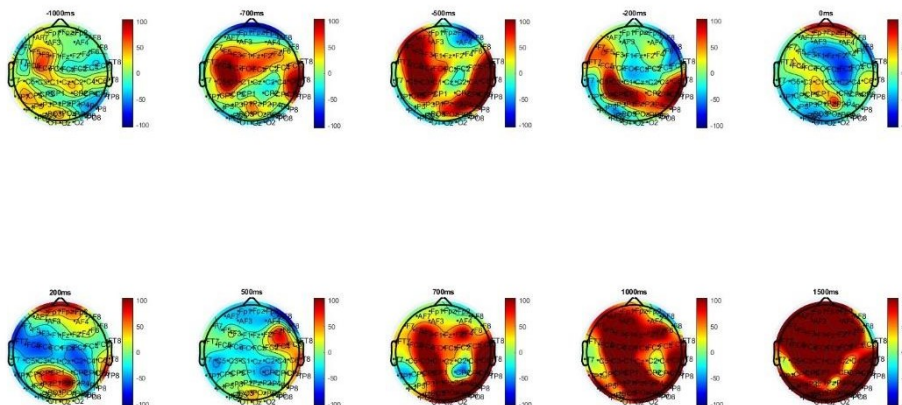


Figura 8: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 3 utilizzando la mano sinistra

Soggetto 4:

Il soggetto sembra mostrare una desincronizzazione localizzata negli elettrodi frontali maggiore coinvolgimento del lato destro quando inizia il movimento con la mano destra (Figura 9). Allo stesso istante è possibile notare una desincronizzazione centrale lievemente spostata verso sinistra. Tuttavia, la desincronizzazione frontale ha durata molto breve in quanto già a 200 ms non è più presente. La desincronizzazione centrale invece sembra essere più longeva in quanto a 200 ms si sposta più lateralmente a sinistra per poi tornare al centro a 500 ms. Dopo tale istante la desincronizzazione scompare per poi riapparire nelle zone parietali a 1500 ms.

Quando viene utilizzata la mano sinistra (Figura 10) è possibile notare una desincronizzazione bilaterale delle aree motorie. Inoltre, è possibile notare come la desincronizzazione dell'area destra abbia una durata più breve rispetto a quella sinistra che dura fino a 1500 ms dall'inizio dell'esecuzione del compito.

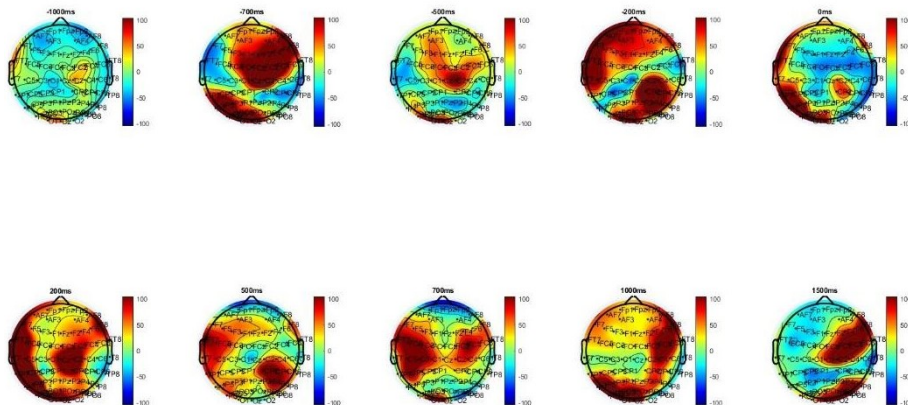


Figura 9: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 4 utilizzando la mano destra

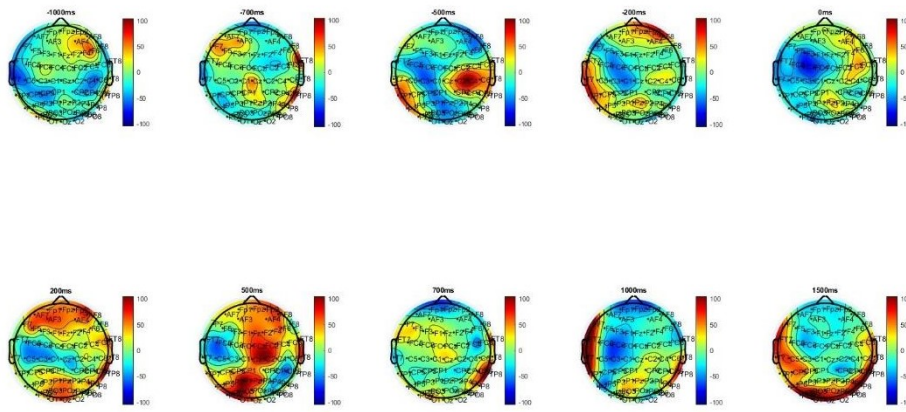


Figura 10: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 4 utilizzando la mano sinistra

Soggetto 5:

In entrambi i compiti (Figure 11 e 12) è possibile notare la desincronizzazione nell'area motoria dell'emisfero opposto alla mano utilizzata. Tuttavia, in entrambi i casi la desincronizzazione viene rapidamente sostituita da una sincronizzazione a 500 ms che interessa la maggior parte degli elettrodi. Durante l'utilizzo della mano destra (Figura 11) sembra essere presente una desincronizzazione anche nell'area motoria dell'emisfero destro, la quale dura fino a 1000ms.

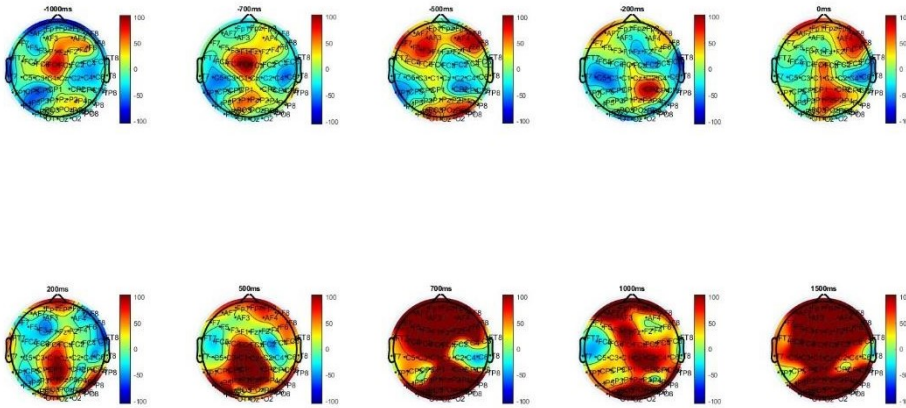


Figura 11: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 5 utilizzando la mano destra

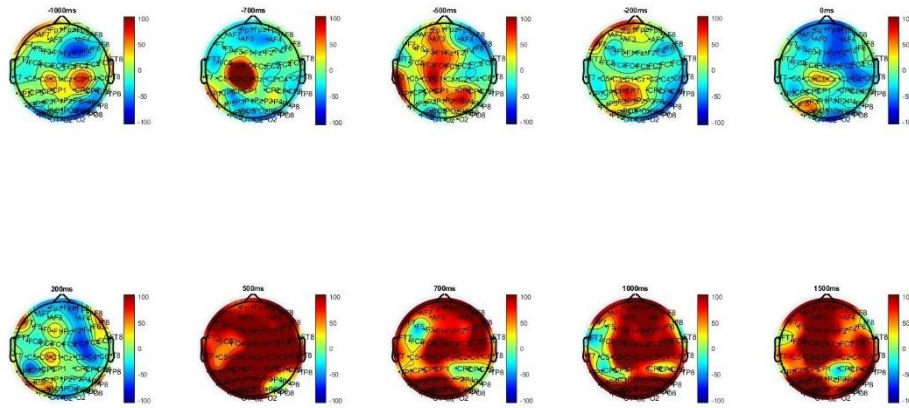


Figura 12: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 5 utilizzando la mano sinistra

Soggetto 6:

Quando esegue il compito con la mano destra (Figura 13), il soggetto mostra una desincronizzazione nell'area centrale, mentre l'area motoria sinistra presenta una sincronizzazione che rimane fino a 500 ms, istante in cui è possibile notare una desincronizzazione dell'area che permane fino a 1500 ms dove diventa bilaterale. Quando il soggetto esegue il compito con la mano sinistra (Figura 14), è possibile notare una desincronizzazione più bilaterale a partire da 200ms.

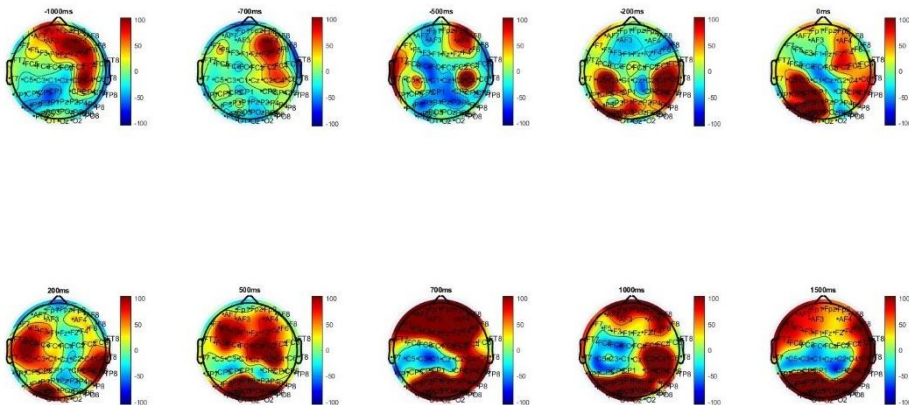


Figura 13: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 6 utilizzando la mano destra

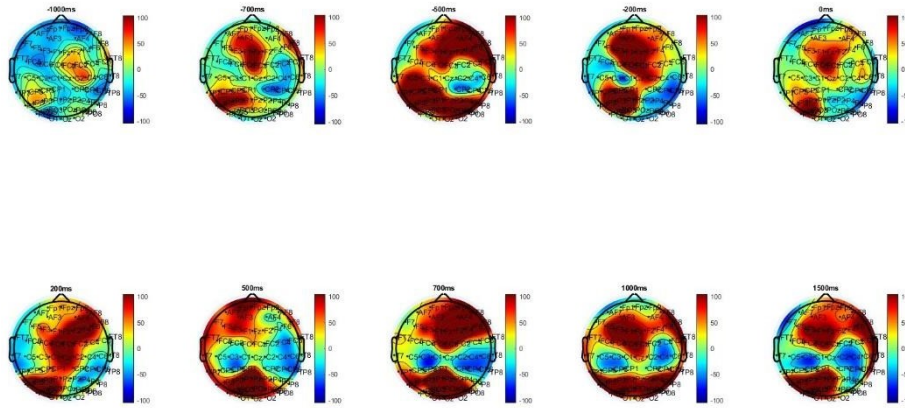


Figura 14: Mappe topografiche delle variazioni ERD del soggetto 6 utilizzando la mano sinistra

3.2 Risultati analisi statistica

Di seguito sono presentate le mappe topografiche dei p-value e dei t-value ottenuti tramite il t-test all'istante d'inizio del movimento.

Come è possibile notare quando il compito viene eseguito con la mano destra (Figura 15) si ha una diminuzione del p-value attorno all'elettrodo CP5 e un corrispettivo aumento del t-value attorno allo stesso elettrodo. Quando il compito invece viene eseguito utilizzando la mano sinistra (Figura 16) è possibile notare la diminuzione del p-value e del t-value che si localizzano intorno all'elettrodo CP4.

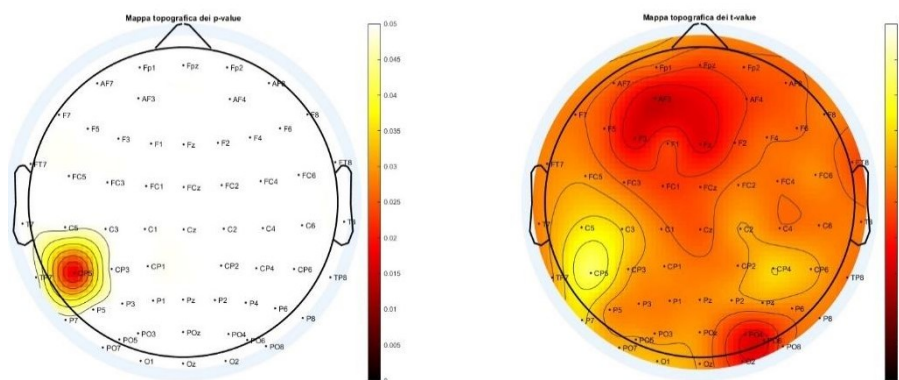


Figura 15: Mappe topografiche dei p-value (destra) e dei t-value (sinistra) all'istante d'inizio del movimento della mano destra

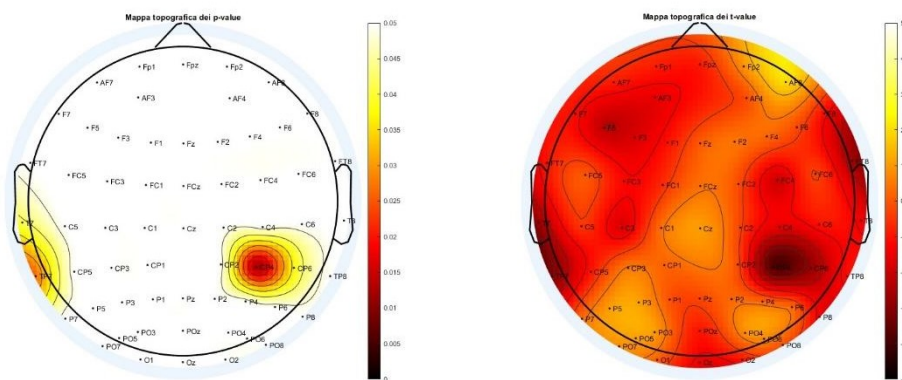


Figura 16: Mappe topografiche dei p-value (destra) e dei t-value (sinistra) all'istante d'inizio del movimento della mano sinistra

3.3 Discussione

Lo scopo della tesi è la quantificazione di eventuali alterazioni nelle attivazioni motorie di soggetti affetti da scoliosi idiopatica. Sono state analizzate le variazioni evento-correlate (ERD) nelle aree motorie durante un compito di raggiungimento di un bersaglio. I risultati ottenuti variano in base alla mano utilizzata per l'esecuzione del compito.

Quando il compito viene eseguito con la mano destra:

- 2 soggetti mostrano una desincronizzazione dell'area motoria controlaterale al movimento,
- 2 soggetti presentano una desincronizzazione ipsilaterale,
- 1 soggetto mostra pattern di desincronizzazione bilaterale,
- 1 soggetto mostra una sincronizzazione dell'attività motoria controlaterale.

Quando il compito viene eseguito con la mano sinistra:

- 3 soggetti mostrano una desincronizzazione bilaterale delle aree motorie,
- 3 soggetti mostrano una desincronizzazione dell'area motoria controlaterale al movimento.

La maggior parte dei soggetti mostra una desincronizzazione controlaterale o bilaterale al movimento. Questo pattern è chiaramente visibile quando i soggetti compiono i movimenti con la mano sinistra. Il movimento con la mano destra non sempre produce la desincronizzazione controlaterale largamente osservata in letteratura. La presenza di questo pattern anomalo suggerisce una modificazione funzionale delle aree motorie. Queste aree potrebbero essersi adattate per fornire supporto e permettere un maggior scambio informativo durante il movimento. Altri studi hanno evidenziato alterate attivazioni delle aree motorie. Una ipereccitabilità asimmetrica è stata osservata grazie all'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica [10], evidenziando come l'alterazione sensoriale possa avere un impatto sul controllo motorio. Una iper-attivazione dell'area motoria

supplementare è stata osservata con dati fMRI durante semplici movimenti di apertura e chiusura delle mani [11]; tale area ha un ruolo importante nella preparazione, avvio ed esecuzione dei movimenti volontari e nel controllo della postura, non è solo un'area motoria ma è coinvolta nell'integrazione sensoriale. Questi risultati, insieme a quelli riportati nella tesi, supportano l'ipotesi di un disturbo dell'integrazione sensomotora.

Le proprietà plastiche del cervello possono inoltre contribuire all'adattamento funzionale delle aree motorie in risposta alle necessità derivanti dalla condizione di scoliosi idiopatica adolescenziale.

3.4 Limiti e possibili sviluppi futuri

Questa relazione, collocandosi in uno stadio iniziale dello studio, presenta diverse criticità e limiti.

Il primo riguarda la numerosità della popolazione di studio. Il numero ridotto di soggetti da cui registrare dati riduce l'attendibilità dell'analisi statistica che risulta affetta da casi limite. Un esempio è la registrazione del compito eseguito con la mano destra del soggetto 3, che presenta una forte sincronizzazione che potrebbe mascherare altri pattern. Questo indica che una popolazione di studio più ampia potrebbe aiutare a mitigare l'effetto di questi outlier e fornire risultati più robusti e generalizzabili.

Un'altra limitazione significativa è la mancanza di un gruppo di controllo con cui confrontare i risultati del gruppo di studio. L'assenza di un gruppo di controllo rende difficile determinare se i risultati osservati siano effettivamente dovuti alla condizione studiata o se potrebbero essere attribuiti a variabili esterne o al caso. Tuttavia, questi limiti possono essere superati man mano che lo studio progredisce: altre acquisizioni su soggetti AIS e soggetti di controllo sono già in corso.

Un ulteriore limite riguarda l'integrazione dei dati. In questa fase della relazione, è stato analizzato esclusivamente il dato EEG, senza effettuare valutazioni aggiuntive sul tipo di curva che i pazienti possiedono e, soprattutto, sulla direzione della stessa. Non è stata inoltre effettuata una valutazione sulla precisione dei soggetti nel raggiungere il bersaglio e su come essa possa essere correlata con la desincronizzazione. La mancanza di questi dati supplementari limita la comprensione completa del fenomeno studiato e la possibilità di individuare correlazioni significative tra le diverse misure.

Un altro aspetto che merita sicuramente di essere approfondito è lo sviluppo temporale della patologia nei soggetti. Lo studio infatti prevede due ripetizioni del protocollo sperimentale, una dopo sei mesi e una dopo un anno dalla prima registrazione, in modo da monitorare gli effetti della progressione della scoliosi e di valutare l'efficacia dei trattamenti utilizzati. Questo approccio longitudinale potrebbe fornire informazioni preziose sui cambiamenti nel tempo e sull'impatto dei diversi interventi terapeutici.

Bibliografia

- [1] Cheng, Jack C., et al. "Adolescent idiopathic scoliosis." *Nature reviews disease primers* 1.1 (2015): 1-21.
- [2] Costa, Lorenzo, et al. "The effectiveness of different concepts of bracing in Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS): A systematic review and meta-analysis." *Journal of Clinical Medicine* 10.10 (2021): 2145.
- [3] MacLean Jr, William E., et al. "Stress and coping with scoliosis: psychological effects on adolescents and their families." *Journal of Pediatric Orthopaedics* 9.3 (1989): 257-261.
- [4] Roach, James W. "Adolescent idiopathic scoliosis." *Orthopedic Clinics of North America* 30.3 (1999): 353-365.
- [5] Ascani, E., et al. "Natural history of untreated idiopathic scoliosis after skeletal maturity." *Spine* 11.8 (1986): 784-789.
- [6] Pfurtscheller, Gert. "Graphical display and statistical evaluation of event-related desynchronization (ERD)." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 43.5 (1977): 757-760
- [7] Pfurtscheller, Gert, and A. Aranibar. "Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 42.6 (1977): 817-826.
- [8] Monge-Pereira, E., et al. "Electroencephalography as a post-stroke assessment method: An updated review." *Neurología (English Edition)* 32.1 (2017): 40-49.
- [9] Bright, Dany, et al. "EEG-based brain controlled prosthetic arm." 2016 *Conference on Advances in Signal Processing (CASP)*. IEEE, 2016.
- [10] Ramoser, Herbert, Johannes Muller-Gerking, and Gert Pfurtscheller. "Optimal spatial filtering of single trial EEG during imagined hand movement." *IEEE transactions on rehabilitation engineering* 8.4 (2000): 441-446.
- [11] Thompson, Trevor, et al. "EEG applications for sport and performance." *Methods* 45.4 (2008): 279-288.
- [12] Doménech, Julio, et al. "Motor cortical hyperexcitability in idiopathic scoliosis: could focal dystonia be a subclinical etiological factor?." *European Spine Journal* 19 (2010): 223-230.

- [13] Domenech, Julio, et al. "Abnormal activation of the motor cortical network in idiopathic scoliosis demonstrated by functional MRI." *European Spine Journal* 20 (2011): 1069-1078.
- [14] Petersen, Ingemar, Tage Sahlstrand, and Ulla Sellden. "Electroencephalographic investigation of patients with adolescent idiopathic scoliosis." *Acta Orthopaedica Scandinavica* 50.3 (1979): 283-293.
- [15] Formaggio, Emanuela, et al. "Brain oscillatory activity in adolescent idiopathic scoliosis." *Scientific Reports* 12.1 (2022): 17266.
- [16] Lanthier, Julie, et al. "Increased EEG alpha peak frequency in adolescents with idiopathic scoliosis during balance control in normal upright standing." *Neuroscience letters* 722 (2020): 134836
- [17] Paramento, Matilde, et al. "Experimental protocol to investigate cortical, muscular and body representation alterations in adolescents with idiopathic scoliosis." *PloS one* 18.10 (2023): e0292864.
- [18] Grossmann, Alexander, and Jean Morlet. "Decomposition of Hardy functions into square integrable wavelets of constant shape." *SIAM journal on mathematical analysis* 15.4 (1984): 723-736.
- [19] Cohen, Michael X. "A better way to define and describe Morlet wavelets for time-frequency analysis." *NeuroImage* 199 (2019): 81-86.
- [20] Pfurtscheller, Gert, and FH Lopes Da Silva. "Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles." *Clinical neurophysiology* 110.11 (1999): 1842-1857.