

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN BIOINGEGNERIA

**ANALISI DELLA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE DA SEGNALI
EEG IN RESTING STATE NELLO SPAZIO SORGENTE**

Relatore:

Ch.ma Prof.ssa

Alessandra Bertoldo

Correlatore:

Ing. Ilaria Mazzonetto

Candidato:

Paolo Corvo

30 Settembre 2019

Anno Accademico 2018/2019

Alla mia famiglia

Indice

1	Introduzione	1
2	EEG: risoluzione problema inverso e analisi funzionale	3
2.1	Fondamenti dell'Elettroencefalografia	4
2.1.1	Generazione del segnale EEG	5
2.1.2	EEG: registrazione e misurazione	6
2.1.3	EEG: classificazioni delle onde cerebrali	10
2.1.4	EEG come tecnica di <i>source imaging</i>	11
2.2	Ricostruzione delle sorgenti nell'EEG	14
2.2.1	Il forward problem	14
2.2.2	L'inverse problem	22
2.2.3	Resting State	24
2.3	Analisi della connettività funzionale	24
3	Materiali e Metodi	29
3.1	Acquisizione dati	29
3.1.1	Partecipanti	30
3.1.2	Raccolta Dati	30
3.2	Pipeline: metodi	31
3.2.1	Rilevamento canali corrotti e rimozione artefatti	32
3.2.2	Headmodeling	37
3.2.3	Ricostruzione delle sorgenti	40
3.2.4	Analisi della connettività funzionale	41
4	Risultati e Discussione	43
4.1	Risultati Preprocessing	43
4.2	Risultati Analisi funzionale	53
5	Conclusioni	61
	Bibliografia	63

Capitolo 1

Introduzione

Dall'invenzione dell'elettroencefalografia, datata 1929 per mano di Hans Berger, si è usato studiare il segnale ricavato da questa tecnica per indagare l'attività cerebrale dell'essere umano. Molti studi si sono concentrati sul classificare diverse caratteristiche del segnale EEG nel tempo e nella frequenza, per poterne discriminare determinati pattern e associarli ad attività cognitive dell'essere umano. Questi stessi pattern sono utilizzati per individuare segnali EEG anomali collegati ad alcune malattie o disturbi mentali.

Ad oggi, grazie a nuove tecnologie e metodologie, si amplia il ruolo dell'elettroencefalografia nello studio dell'attività cerebrale. Infatti, l'EEG può anche essere utilizzata come tecnica di *imaging* allo scopo di valutare la connettività funzionale del cervello, al fianco della più comune tecnica, risonanza magnetica funzionale. Il segnale EEG presenta diversi vantaggi rispetto a quelli misurati dall'MRI, primo tra tutti, una risoluzione temporale nettamente migliore. Però, per sfruttare l'EEG nel campo del *sourceimaging* sono necessari diversi processi, tra i quali: la pulizia del segnale da artefatti e rumore, la ricostruzione delle sorgenti ed infine l'analisi funzionale.

Lo scopo di questa tesi è quello di mettere a punto e ottimizzare una sequenza di processi che permetta di giungere ad un'analisi della connettività funzionale soddisfacente a partire dall'acquisizione di un segnale EEG. Questo obiettivo si traduce nel tentativo di creare una pipeline automatica per il *pre-processing* del segnale EEG, per garantire una pulizia dei dati costante e accurata tra i vari soggetti in esame. Quindi, ottenuto il segnale ripulito è possibile ricostruire le sorgenti che hanno generato tale segnale. In seguito, questa tesi si pone di valutare due metriche, relative , che permettano di delineare con sufficiente accuratezza le diverse aree del cervello

interconnesse tra loro nell'attività cerebrale.

Il presente lavoro di tesi è strutturato come segue:

- Capitolo 2: viene fornita una panoramica generale riguardante gli aspetti teorici riguardanti l'elettroencefalografia. In particolare, ci si sofferma sulla risoluzione del problema diretto ed inverso, necessari per la ricostruzione delle sorgenti, e sull'analisi funzionale.
- Capitolo 3: vengono descritti i passaggi implementati nella pipeline per pulire il dato EEG. Tali passaggi vengono poi confrontati con quanto descritto in un'altra pipeline presente in letteratura.
- Capitolo 4: mostra e discute i risultati ottenuti in fase di *pre-processing* e nella fase successiva dell'analisi della connettività funzionale. Inoltre, vengono mostrate le differenze tra la pipeline costruita in questa tesi e quella presente in letteratura.
- Capitolo 5: conclusioni.

Capitolo 2

EEG: risoluzione problema inverso e analisi funzionale

L'attività cerebrale, e quindi il funzionamento del cervello umano, è diventato, con il passare del tempo, un campo di studio molto importante e ricercato. Infatti, ad essa si collegano sempre più studi su malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson o l'Alzheimer, che possono affliggere l'essere umano e comprometterne l'attività cerebrale e di conseguenza le sue capacità cognitive. La necessità di comprendere il funzionamento del cervello umano, ha spinto la ricerca a sviluppare diverse tecniche di *neuroimaging* per uno studio sempre più approfondito di tale argomento.

La connettività funzionale può essere definita come la correlazione nel tempo tra due segnali in due regioni anatomiche distinte. L'assunzione di base è che la somiglianza dell'andamento temporale delle fluttuazioni di segnale in due regioni differenti, suggerisce che le stesse siano in costante comunicazione e formino un network funzionale. Un network cerebrale è una rete, o un circuito, di neuroni fisicamente interconnessi tra loro.

Ad oggi, la tecnica più utilizzata per lo studio della connettività funzionale è la *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) [1], la quale permette di avere una buona risoluzione spaziale, ovvero di qualche *mm*, e di ricostruire una mappa accurata ad ampia scala del network funzionale del cervello. Lo svantaggio principale della fMRI risiede nel fatto che questa provvede a dare una misura indiretta dell'attività cerebrale mediata dalla risposta lenta emodinamica del sistema. Inoltre, la risonanza magnetica funzionale possiede una scarsa risoluzione temporale [2][3].

L'elettroencefalografia (EEG), così come la magnetoencefalografia (MEG), misura l'attività elettrofisiologica diretta del cervello attraverso degli elet-

trodi posizionati sullo scalpo del soggetto. Gli elettrodi misurano quindi le differenze di potenziale che si manifestano sullo scalpo a partire da un impulso elettrico proveniente dal cervello. Ad oggi l'EEG può essere considerato uno strumento di *neuroimaging*, grazie agli studi e ad i miglioramenti negli algoritmi ed i metodi ad esso associati. Inoltre, tramite l'utilizzo di high density- 256 EEG (hd-256EEG), cioè EEG con 256 elettrodi, è possibile stimare con maggiore precisione le interazioni funzionali su grande scala tra network diversi nel cervello. Pertanto, l'EEG si presta ad essere una tecnica più adatta ad investigare comunicazioni neurali a lungo raggio [1]. Inoltre, l'EEG presenta una risoluzione temporale migliore rispetto a quella dell'fMRI.

Dall'altra parte, per utilizzare l'EEG come tecnica di *neuroimaging* questo richiede di superare diversi problemi. Innanzitutto, c'è bisogno di un corretto e preciso modello biofisiologico[4], con annessa corretta informazione riguardante le proprietà conduttive del cervello e dei suoi tessuti [5], per descrivere meglio lo spazio attraverso il quale si propagano le sorgenti che hanno generato il segnale. Inoltre, è necessario disporre di dati precisi sulla posizione corretta degli elettrodi applicati allo scalpo del soggetto. Infine, se questi passaggi sono stati seguiti precisamente, bisogna ricostruire le sorgenti che hanno dato origine al segnale misurato sugli elettrodi, questo implica dover risolvere il problema inverso.

Nonostante le complicazioni, l'EEG è una tecnica capace di generare mappe funzionali senza l'utilizzo dell'fMRI e di investigare direttamente l'attività cerebrale. Per questo motivo, è necessario trovare degli algoritmi sempre più efficienti ed accurati che possano permettere un utilizzo più sicuro e concreto dell'EEG nel campo delle tecniche di *neuroimaging*.

2.1 Fondamenti dell'Elettroencefalografia

Il sistema nervoso centrale dell'essere umano è composto da cellule nervose che si differenziano in due tipi: neuroni e cellule gliali. Quest'ultime svolgono la funzione di sostegno e nutrimento per i primi. I neuroni, invece, sono responsabili della trasmissione e della ricezione di impulsi nervosi. Essi sono composti da un corpo centrale, detto soma, dal quale si diramano due prolungamenti, i dendriti e l'assone. I dendriti sono delle spesse e corte ramificazioni che si sviluppano vicino al soma e hanno la capacità di trasmettere al corpo centrale l'impulso elettrico ricevuto dall'esterno, o da

altri neuroni. L'assone è un lungo filamento, unico per ogni neurone, che trasmette l'impulso nervoso ad altri neuroni o tessuti, come i muscoli, nella direzione in cui esso si sviluppa [6].

L'attività del sistema centrale nervoso è principalmente collegato alla corrente che si sviluppa alla giunzione, detta sinapsi, tra dendriti e assoni, dendriti e dendriti e assoni e assoni. Un potenziale di polarità negativa dell'ordine di 60-70 mV può essere misurato tra l'interno e l'esterno della membrana del corpo cellulare. L'informazione trasmessa dal sistema nervoso è detto Potenziale d'Azione (PdA). Uno stimolo deve superare una certa soglia per generare un PdA, un debole impulso produce un piccolo disturbo sugli elettrodi ma non genera un potenziale d'azione.

2.1.1 Generazione del segnale EEG

I neuroni, a seconda della loro forma, possono essere suddivisi in 3 categorie: cellule piramidali, cellule stellate e cellule fusiformi.

La maggior parte dei neuroni piramidali si trovano nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo e nell'amigdala. La peculiarità di queste cellule risiede, come si può apprendere dalla figura 2.1, nella loro composizione e struttura: i neuroni piramidali presentano il corpo centrale, o soma, a forma conica, alcuni dendriti basali che si formano nella prossimità del soma, un dendrite apicale che si sviluppa verso la superficie della corteccia cerebrale ed infine un assone che si proietta verso la materia bianca del cervello. Sia il dendrite apicale che l'assone presentano molte ramificazioni, questo permette alle cellule di poter scambiare informazioni con un maggior numero di neuroni.

Sono questi tipi di neuroni a generare il segnale EEG [7][8].

Un segnale EEG è la misura di correnti che si sviluppano durante le eccitazioni sinaptiche di molti neuroni piramidali nella corteccia cerebrale. La corrente forma un campo magnetico che è possibile misurare con sistemi MEG (MagnetoEnceelography) ed un secondario campo elettrico sullo scalpo che è misurabile da sistemi EEG. La differenza di potenziale elettrico è generata dalla somma dei potenziali di membrana post-sinaptici che creano dipoli elettrici tra il soma e i dendriti apicali che si diramano dai neuroni [10].

Il segnale, quindi, si propaga attraverso diversi strati della testa, tra i quali vi sono lo scalpo, il cranio ed il cervello. Il cranio attenua il segnale circa 100 volte più di un tessuto molle. Quindi, solo una vasta popolazione

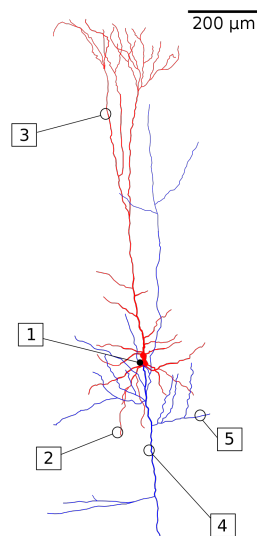


Figura 2.1: Ricostruzione di un neurone piramidale, in rosso si evidenziano i dendriti ed il corpo centrale, o soma, in blu l'assone con le sue ramificazioni. 1 è il soma, 2 sono i dendriti basali, 3 il dendrite apicale e sue ramificazioni, 4 l'assone, 5 le ramificazioni dell'assone [9].

di neuroni genera un impulso nervoso tale che possa effettivamente essere recepito dagli elettrodi.

Il numero stimato di neuroni all'interno di un essere umano adulto è di 10^{11} . Questi neuroni si organizzano in reti neurali tramite le sinapsi, di cui si stima ve ne siano circa $5 * 10^{14}$ all'interno di un unico individuo [11]. Il numero di neuroni con l'avanzare dell'età diminuisce, invece quello delle sinapsi aumenta. Queste reti neurali sono la base dell'attività cerebrale di un individuo, per questo è oggetto di grande interesse capire come queste reti siano collegate tra loro e alle diverse funzionalità del cervello.

2.1.2 EEG: registrazione e misurazione

Come visto in precedenza, il segnale nervoso giunge in superficie sullo scalpo e viene misurato come differenza di potenziale. Un sistema EEG è in grado quindi di trasformare questo segnale analogico in uno equivalente digitale che sia possibile memorizzare e analizzare. I moderni sistemi EEG sono dotati di delicati e accurati elettrodi, amplificatori differenziali, appositi filtri, convertitori analogici-digitali e strumentazioni per la registrazione e memorizzazione dei dati. Una volta acquisito il segnale analogico esso viene amplificato, in modo da poter essere digitalizzato in maniera accurata. Per garantire ciò, l'amplificatore differenziale deve soddisfare i seguenti requisiti:

-
- I processi fisiologici da monitorare non devono essere influenzati in alcuna maniera dall'amplificatore
 - Il segnale misurato non deve venire distorto
 - L'amplificatore deve garantire la migliore separazione tra segnale ed interferenza
 - L'amplificatore deve fornire protezione al soggetto da qualunque rischio di elettroshock
 - L'amplificatore stesso deve essere protetto da possibili danni provenienti da fonti ad alte tensioni

Una volta amplificato, il segnale viene convertito da analogico a digitale, tramite un convertitore A/D. A seconda dello scopo dello studio si possono sfruttare diverse frequenze di campionamento, usi comuni sono: 100, 200, 500, 1000, 2000 campioni al secondo.

Dopo aver memorizzato i dati in digitale è possibile proseguire con una parte di pre-processing che consiste nel pulire i dati da possibili rumori. Questo argomento verrà ulteriormente approfondito nel capitolo successivo dedicato ai metodi e materiali utilizzati per questa tesi. In generale, il segnale grezzo EEG presenta distorsioni e alterazioni dovute ad artefatti che possono essere interni od esterni.

Gli artefatti esterni sono detti di sistema, in quanto sono rumori od interferenze generati dalla strumentazione o da una sua gestione errata. In particolare, tra gli artefatti esterni si distinguono: interferenze a 50/60 Hz generata dall'alimentazione del sistema, oscillazione dell'impedenza, cavi difettosi, sbilanciata impedenza degli elettrodi e rumore elettrico generato da componenti elettronici. Per assicurare un'interferenza nulla dall'alimentazione del sistema EEG è comunemente usato un filtro notch con componente nulla a frequenza 50 Hz (o 60 Hz a seconda del tipo di alimentazione).

Gli artefatti interni sono associati al soggetto in esame e hanno una natura fisiologica. Tra questi i più importanti da eliminare o attenuare sono: movimento del corpo del soggetto, movimenti muscolari, battito cardiaco, movimento oculare, detto *blink*, sudorazione e respiro del soggetto. I filtri applicati per la gestione di questi artefatti verranno discussi successivamente, in generale si applicano filtri passa-alto per tagliare basse frequenze (circa da 0.5 Hz in giù) per rimuovere movimenti lenti come può essere il respiro del soggetto e filtri passa-basso per eliminare le alte frequenze (solitamente

a partire da 45-80 Hz circa, a seconda dell'interesse di studio). In figura 2.2, si può distinguere un segnale EEG appena acquisito e dopo la fase di *pre-processing* e a fianco lo stesso segnale filtrato per rimuovere gli artefatti tra cui anche il movimento oculare, o *blink*, del soggetto.

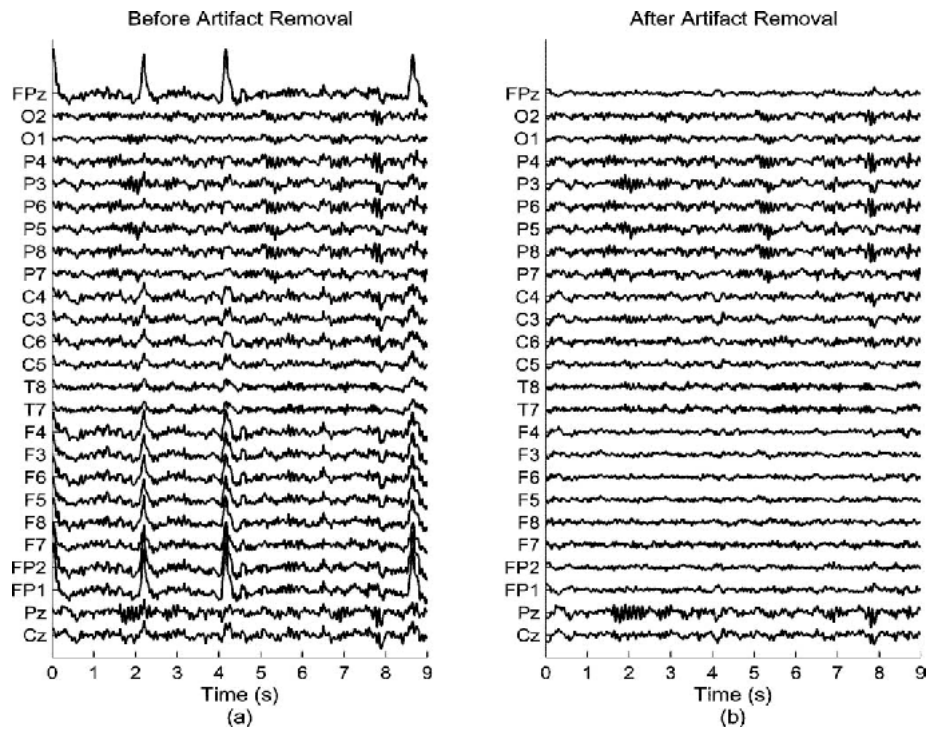


Figura 2.2: (a): un segnale EEG prima che venga applicato un filtro per rimuovere gli artefatti, i picchi visibili in figura corrispondono ai blink del soggetto. (b) lo stesso segnale EEG dopo aver applicato filtri per la rimozione degli artefatti. I picchi non sono più presenti nel segnale pulito.[12]

Posizionamento degli elettrodi: approccio convenzionale e ad alta densità

Il metodo convenzionale per il posizionamento degli elettrodi, detto *10-20 system*, stabilisce la distanza tra due elettrodi adiacenti come percentuale della distanza totale fronte-retro e destra-sinistra del cranio e queste percentuali sono del 10 e 20 percento, come è possibile vedere in figura 2.3. Gli elettrodi sono contrassegnati da una lettera e da un numero. La lettera identifica il lobo, o l'area, dal quale l'elettrodo sta acquisendo il segnale. Nel caso convenzionale, Le lettere F,T,C,P, O corrispondono rispettivamente a frontale, temporale, centrale, parietale e occipitale, con Fp si definisce il lobo pre-frontale. I numeri pari sono assegnati alla zona destra del cervello, quelli dispari, invece, a quella sinistra. Gli elettrodi sulla linea mediana sono contrassegnati dalla lettera z [13].

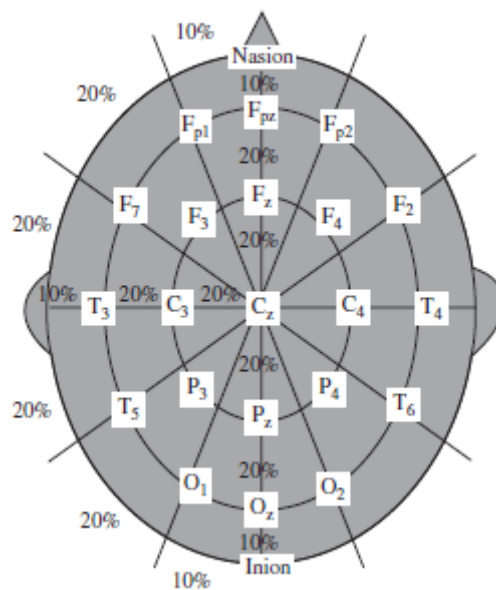


Figura 2.3: Sistema convenzionale, o 10-20 *system*, per il posizionamento degli elettrodi di un sistema EEG di 21 elettrodi. Si può notare in figura come la distanza tra gli elettrodi adiacenti sia sempre di 10 o 20 punti percentuali [14].

Per registrare il segnale EEG viene utilizzato principalmente un sistema referenziale. Con tale metodo uno o due elettrodi vengono utilizzati come riferimento per il sistema, generalmente Cz o, ad esempio, una coppia di elettrodi vicini all'orecchio o sopra il mastoide. Ogni elettrodo viene quindi collegato ad un input dell'amplificatore differenziale e l'elettrodo di riferimento ad un altro. Altre tecniche che non fanno uso di un elettrodo come riferimento, utilizzano la media del segnale sugli elettrodi come riferimento per il sistema.

In un sistema EEG ad alta densità, o *highdensity-EEG* (hd-EEG), vengono utilizzati dai 100 ai 256 elettrodi. Questo sistema fornisce un campionamento denso ed equilibrato della totalità scalpo, delle guance e di una parte del collo, garantendo la possibilità di registrare alcune attività cerebrali che con altri metodi verrebbero trascurate. Nel campo della *source localization*, altresì detta *electrical source imaging (ESI)*, ovvero la tecnica tramite la quale si cerca di capire quale parte del cervello ha dato origine al segnale misurato sullo scalpo, il sistema hd-EEG si è mostrato essere efficiente e più accurato di altri sistemi. Infatti, è stato dimostrato che un sistema hd-EEG a 128 o 256 elettrodi fornisce una localizzazione delle sorgenti più accurata di un sistema EEG 10-20, di 29-31 elettrodi. In figura 2.4, si mostra la disposizione tipica degli elettrodi in sistemi hd-EEG a 256 elettrodi [15].

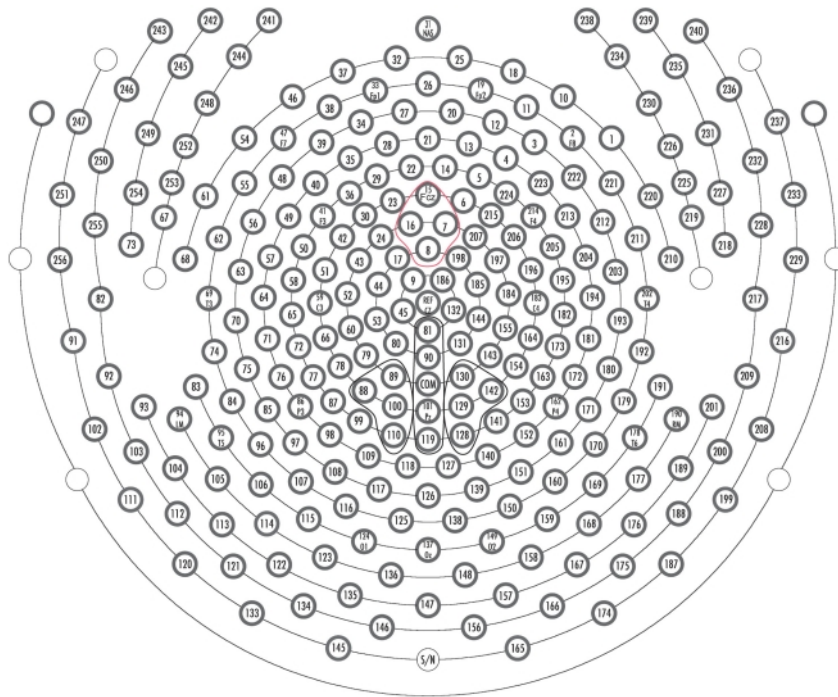


Figura 2.4: Sistema a 256 elettrodi EEG. [16]

2.1.3 EEG: classificazioni delle onde cerebrali

Una volta acquisito il segnale EEG, convertito in versione digitale e rimossi gli artefatti preponderanti, si può passare all'analisi dell'EEG. Alcune proprietà intrinseche ed importanti del segnale EEG possono essere estrapolate tramite un'analisi nel dominio della frequenza. Il segnale EEG infatti può essere rappresentato come sovrapposizione di diverse forme d'onda generate dall'attività cerebrale dell'essere umano. Queste onde cerebrali vengono classificate in base al range delle frequenze in cui agiscono nel seguente modo:

- Le onde delta (δ) giacciono nel range di 0.5-4.0 Hz e sono associate allo stato di sonno profondo dell'essere umano.
- Le onde theta (θ) giacciono nel range di 4-7.5 Hz e appaiono quando la coscienza del soggetto arriva alla sonnolenza. Queste onde sono spesso associate alla creatività, alla spontaneità e alla meditazione e assumono un ruolo molto importante nello studio dell'attività cerebrale di infanti e bambini.
- Le onde alpha (α) giacciono nel range 8-12 Hz e si trovano principalmente nella regione occipitale del cervello. Queste onde sono collegate comunemente ad uno stato di veglia rilassato del soggetto. Con

l'apertura degli occhi, stato di ansia o sonnolenza le onde alpha diminuiscono, invece predominano in un soggetto con gli occhi chiusi e rilassato.

- Le onde beta (β) giacciono nel range 13-31 Hz e appaiono quando il soggetto sta pensando attivamente, o si sta focalizzando sul mondo esteriore, o sta risolvendo un problema. Alti valori dell'onda beta potrebbero essere associati ad uno stato di panico del soggetto.
- Le onde gamma (γ) giacciono circa nel range 32-100 Hz anche se un vero limite superiore non è stato associato ad esse. Queste onde sembra siano associate alla percezione dell'essere umano.

In figura 2.5, si possono vedere le diverse tipologie di onde cerebrali e le loro bande in frequenza.

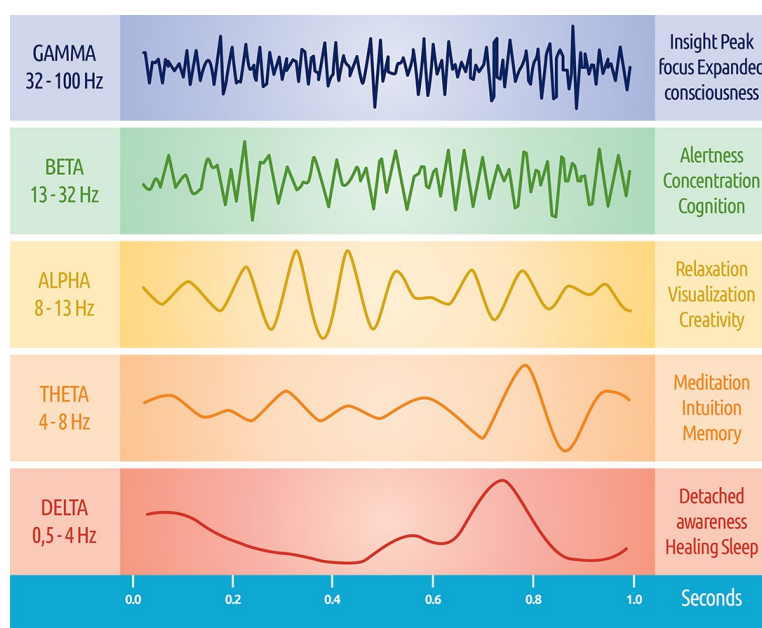


Figura 2.5: Le diverse onde cerebrali e le loro distribuzione in frequenza [17].

2.1.4 EEG come tecnica di *source imaging*

Localizzare le diverse aree del cervello implicate in un certa attività è il principale obiettivo delle tecniche funzionali di *neuroimaging*. Come detto in precedenza, la risonanza magnetica funzionale (fMRI) svolge un ottimo compito in questo ruolo, risultando comunque limitata. Infatti, data la sua bassa risoluzione temporale e la misura indiretta dell'attività cerebrale non

è possibile determinare quando le aree del cervello si attivano dato un certo stimolo.

Il segnale EEG invece, come quello MEG, misura direttamente l'attività cerebrale e con una risoluzione temporale molto alta. La complessità nell'utilizzo dell'EEG come tecnica di *neuroimaging* risiede nel fatto che il segnale nervoso viene acquisito sulla superficie dello scalpo e non si sa precisamente quale popolazione di neuroni abbia generato tale dato sugli elettrodi, a causa del fatto che molteplici configurazioni di circuiti neurali potrebbero aver generato quel potenziale allo scalpo. Per ottenere una stima accurata di quale sia la sorgente del segnale, è necessario risolvere il cosiddetto problema inverso. Per risolverlo, però, bisogna tenere in considerazione diversi fattori che, se non gestiti correttamente, porterebbero ad un risultato non corretto.

È stato ampiamente dimostrato come una distribuzione non uniforme degli elettrodi sulla superficie dello scalpo porti a risultati errati nella ricostruzione delle sorgenti. D'altra parte, l'aumento del numero di elettrodi ha permesso una maggiore accuratezza nell'applicazione di algoritmi per risolvere il problema inverso, come si può vedere in figura 2.6. Invece, la scelta dell'elettrodo di riferimento non influisce nella ricostruzione delle sorgenti né nell'analisi di mappe topografiche, purché questo sia correttamente inserito nel modello.

Un altro problema risiede nella gestione dei cosiddetti canali corrotti, ovvero segnali acquisiti che risultano troppo rumorosi e che quindi potrebbero essere rimossi durante l'analisi del segnale EEG. Per garantire, però, un confronto tra soggetti coerente e costante, invece di eliminare totalmente i canali corrotti, alcuni di essi possono essere interpolati. Per l'interpolazione vengono principalmente utilizzati due metodi:

- Il *nearest neighbour interpolation algorithm* prevede di sostituire il valore con la media pesata dei dati acquisiti dagli elettrodi vicini, con il peso che varia a seconda della distanza euclidea. [18]
- In *spline interpolation methods* si distinguono gli algoritmi di *thin plate spline* e *spherical spline*. Nel primo, viene minimizzata l'energia di curvatura di un piano infinito che attraversi i dati utilizzati. Nell'ultimo, viene minimizzata l'energia di curvatura che deforma la superficie sferica posizionata tra un numero finito di punti conosciuti. Da questi algoritmi si ricava il valore da interpolare. [19]

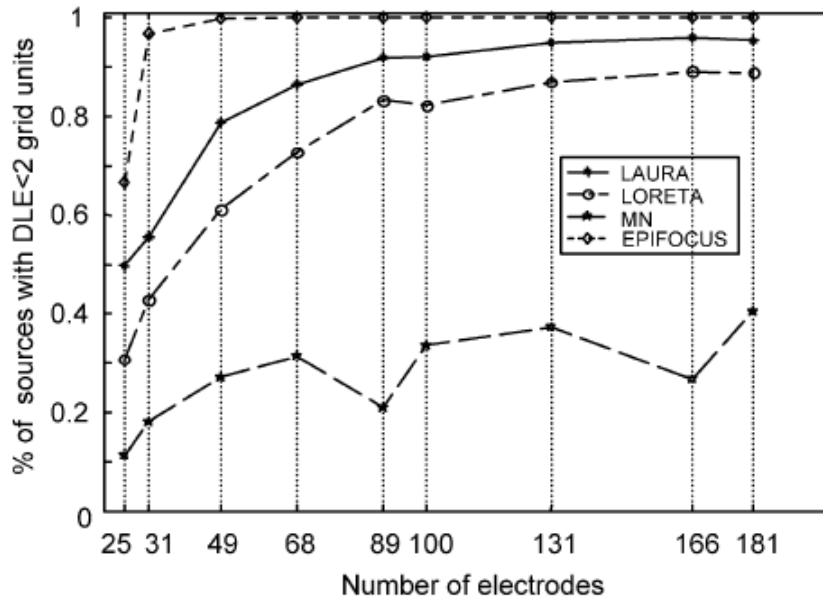


Figura 2.6: La figura mostra una simulazione che prevede 181 elettrodi distribuiti uniformemente sopra una superficie sferica. All'aumentare del numero di elettrodi utilizzati, diversi algoritmi per la soluzione inversa mostrano una percentuale maggiore di sorgenti con un basso livello di errore nella localizzazione dei dipoli (Dipole Localization Error DLE) [4].

Infine, anche la scelta dell'algoritmo per la risoluzione del problema inverso incide sulla riuscita dello stesso. L'approfondimento di tali metodi è rimandata alla sezione successiva a questa, dove viene trattato in dettaglio l'*inverse* ed il *forward problem*. In generale, gli algoritmi si suddividono in due classi: quelli che utilizzano assunzioni a priori sul numero di dipoli presenti nel cervello e quelli che invece non lo fanno.

Una volta risolto il problema inverso si può procedere con l'analisi funzionale della connettività. Si cerca quindi di valutare una correlazione temporale tra due segnali EEG di due aree differenti, vi sono in letteratura diversi metodi per realizzare quest'analisi, alla fine di questo capitolo ne approfondiremo due di questi.

Un importante obiettivo nel campo del *source imaging* EEG è la localizzazione di sorgenti in strutture anatomiche definite del cervello, così che sia possibile operare un confronto con altre tecniche di *neuroimaging*. A tale scopo, per poter confrontare due metodi diversi, come l'EEG e l'fMRI, è necessario compiere la co-registrazione dallo spazio EEG a quello MRI.

Per fare ciò si utilizzano, come vedremo più avanti in questa tesi, *landmarks* che vengano misurati comunemente durante l'acquisizione sia dell'EEG che del fMRI. Tipicamente, nell'immagine strutturale ottenuta da

MRI vengono evidenziati con dei segni i punti dove sono stati applicati gli elettrodi sullo scalpo. Contemporaneamente, questi punti vengono registrati durante l'EEG con un sistema digitalizzatore 3D. Tramite queste misure è possibile effettuare una trasformazione e proiettare lo spazio EEG su quello MRI dell'individuo [20].

Alternativamente, si possono utilizzare dei template di MRI invece delle risonanze magnetiche dei soggetti e sistemi di posizionamento degli elettrodi standard, senza dover registrare la loro effettiva posizione con strumentazione esterna. Questo riduce il tempo richiesto per acquisire i dati, a discapito però di un'accuratezza peggiore.

2.2 Ricostruzione delle sorgenti nell'EEG

Da quanto detto finora, se si vuole utilizzare l'EEG come tecnica di *source imaging* è necessario ricostruire le sorgenti a partire dal segnale misurato sugli elettrodi. Per fare ciò è necessario risolvere due problemi, i cosiddetti *forward problem* e *inverse problem*. I due sono intrinsecamente connessi, ma è necessario risolvere prima il *forward problem* e poi l'altro. Trovare il potenziale elettrico all'elettrodo data una configurazione di sorgenti di dipoli significa risolvere il *forward problem*. Dall'altra parte trovare la sorgente che ha generato il potenziale elettrico sull'elettrodo vuol dire risolvere l'*inverse problem*.

In questa sezione vedremo dal punto di vista matematico la risoluzione di entrambi i problemi.

2.2.1 Il forward problem

Come visto nella sezione precedente, i principali responsabili dei segnali EEG registrati sulla superficie dagli elettrodi sono i neuroni piramidali presenti nella corteccia cerebrale. Gli impulsi post-sinaptici che si verificano sui dendriti apicali di quest'ultimi generano il segnale EEG. Questi dendriti sono per la maggior parte orientati ortogonalmente alla superficie del cervello.

Semplificando, il neurotrasmettitore, in un impulso eccitatore, causa un flusso entrante di ioni positivi nella membrana post sinaptica. Tramite ridistribuzioni di cariche, tra corpo cellulare del neurone, dendrite apicale e area extracellulare circostante, si verificano differenze di potenziale intra ed extra cellulare. Tutto questo processo può essere descritto con un semplificato ed

equivalente circuito elettrico, come si può vedere in figura 2.7.

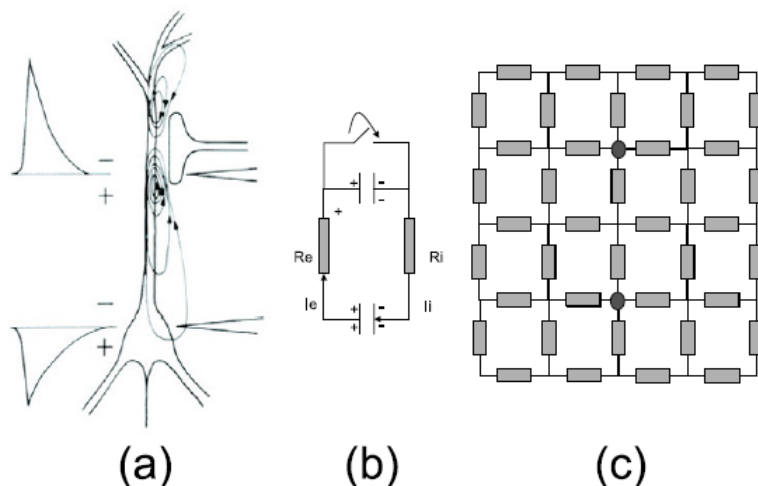


Figura 2.7: (a) viene rappresentato un neurone con impulso eccitatore al sito del dendrite apicale. (b) Il circuito elettrico equivalente e semplificato di un impulso post sinaptico. (c) Il circuito elettrico equivalente dell'area extracellulare circostante al neurone [21].

I condensatori rappresentano le differenze di potenziale che si verificano nel dendrite apicale e nel corpo cellulare del neurone. I resistori modellano le resistenze intra ed extra cellulare. L'interruttore chiuso descrive l'arrivo di un neurotrasmettitore che porta un grande carico di ioni positivi alla membrana post sinaptica del dendrite apicale.

Un flusso di corrente si manifesta allo scaricarsi del condensatore del soma, questa corrente attraversa i resistori intra ed extra cellulari. A partire da questo modello si può procedere con la descrizione matematica del *forward problem*.

Approccio matematico per la soluzione del *forward problem*

Di seguito, si discutono delle condizioni iniziali e si approfondisce a livello matematico il procedimento per arrivare alla soluzione del *forward problem*. Le correnti ed i campi di questo sistema si comportano come se fossero stazionari in ogni istante, assumono cioè un comportamento quasi-stazionario, come descritto in [22]. Per l'approccio matematico descritto più sotto, è utile far notare che un gruppo di neuroni che agiscono in maniera sincrona si possono modellare come dipolo elettrico. Inoltre, è da tenere conto che il segnale EEG registrato agli elettrodi proviene da neuroni piramidali che hanno il dendrite apicale ortogonale alla superficie dello scalp, poichè i

contributi degli altri neuroni si eliminano a vicenda e non vengono rilevati. Infine, si sottolinea che i potenziali d'azione che si propagano lungo gli assoni non influiscono sul segnale EEG. La loro durata è troppo breve e le possibilità che si realizzino più PdA simultaneamente è estremamente basso e pertanto non vengono registrati dal sistema [23].

La densità di corrente elettrica è un campo vettoriale rappresentato da $\mathbf{J}(x, y, z)$, di cui l'unità di misura è A/m^2 . Operando la divergenza sul vettore densità di corrente si ottiene la seguente espressione matematica:

$$\nabla \mathbf{J} = \lim_{G \rightarrow 0} \oint_{\partial G} \mathbf{J} d\mathbf{S} \quad (2.1)$$

La divergenza di un campo vettoriale è definito, quindi, dal flusso del vettore attraverso una superficie chiusa ∂G . L'integrale risulta positivo se il flusso è uscente, negativo se entrante. Il vettore $d\mathbf{S}$ per un elemento della superficie ∂G , con area dS e versore normale e_n , può essere riscritto con $e_n dS$.

Per semplicità, (2.1) viene associata al simbolo I_m e viene detta sorgente di densità di corrente, si può scrivere quindi:

$$\nabla \mathbf{J} = I_m \quad (2.2)$$

Prendendo in considerazione un piccolo volume nello spazio extracellulare e applicando la divergenza alle correnti ivi applicate, si presentano tre casi:

- Nella porzione di volume preso in considerazione, vi sono sia sorgenti che pozzi di corrente, allora la corrente entrante in un volume deve essere uguale alla corrente uscente. Pertanto, (2.1) risulta essere uguale a 0. Con sorgente di corrente si rappresenta il trasferimento di ioni caricati positivamente al soma della cellula piramidale. Contrariamente, con pozzo di corrente si definisce la rimozione di ioni caricati positivamente dalla zona del dentrite apicale della cellula piramidale.
- Nella porzione di volume vi sono esclusivamente pozzi di corrente, con posizione $\mathbf{r}_1(x_1, y_1, z_1)$. Allora, l'integrale in (2.1) assume un valore pari a $-I$ mentre il volume G assume un valore infinitesimale. Pertanto si crea una singolarità nella funzione di densità di corrente, la quale può essere descritta da $-I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1)$. Il segno negativo rappresenta che la corrente sta uscendo dallo spazio extracellulare. Invece, il delta indica che la corrente viene rimossa esclusivamente in un punto solo, \mathbf{r}_1 .

-
- Nella porzione di volume vi sono esclusivamente sorgenti di corrente, con posizione $\mathbf{r}_2(x_2, y_2, z_2)$. Specularmente, l'integrale raggiunge il valore di I e la singolarità viene da $I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_2)$. Il segno positivo rappresenta che la corrente sta entrando nel volume extracellulare.

Da queste considerazioni e applicando la divergenza a correnti extracellulari si ottiene:

$$\nabla \mathbf{J} = I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_2) - I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1) \quad (2.3)$$

Dalla legge di Ohm si trova la relazione tra corrente di densità elettrica J e campo elettrico E , misurato in V/m . Si ha quindi:

$$\mathbf{J} = \sigma E \quad (2.4)$$

Con $\sigma(\mathbf{r})$ il tensore di conduttività, esso è dipendente dalla posizione \mathbf{r} . Questo può creare problemi alla risoluzione del *forward problem* e, di conseguenza, anche a quello inverso.

Avere un *headmodel* corretto, ovvero una caratterizzazione accurata della conduttività dei tessuti in esame, risulta essere un fattore chiave nella risoluzione di tutti e due i problemi.

La relazione tra il campo scalare del potenziale elettrico V ed il campo elettrico si ha da:

$$\mathbf{E} = -\nabla V \quad (2.5)$$

Dove il segno negativo indica che il campo elettrico E è orientato da un'area ad alto potenziale elettrico verso un'altra area con un più basso potenziale.

combinando (2.5), (2.1) e (2.4) si ottiene l'equazione differenziale di Poisson in forma generica:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla(V)) = -I_m \quad (2.6)$$

sostituendo I_m con (2.3), si ottiene:

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla(V)) = -I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_2) + I\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_1) \quad (2.7)$$

trasportando (2.7) in un sistema cartesiano si ottiene:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial x}(\sigma \frac{\partial V}{\partial x}) + \frac{\partial}{\partial y}(\sigma \frac{\partial V}{\partial y}) + \frac{\partial}{\partial z}(\sigma \frac{\partial V}{\partial z}) = & -I\delta(x - x_2) + I\delta(x - x_1) - I\delta(y - y_2) \\ & + I\delta(z - z_1) - I\delta(z - z_2) + I\delta(z - z_1) \end{aligned} \quad (2.8)$$

Tramite l'equazione (2.8) è possibile calcolare i potenziali elettrici in presenza di un tessuto isotropo, in condizioni anisotrope è necessario scomporre il tensore σ nelle sue componenti singolari.

Due condizioni al contorno vengono ricavate dall'interfaccia di scambio tra due compartimenti con due diversi tensori, σ_1 e σ_2 .

La prima condizione è data dal fatto che non vi può essere un accumulo di carica all'interfaccia. Pertanto, tutta la carica uscente da un compartimento deve entrare nell'altro. Si ottengono quindi le seguenti equazioni:

$$\begin{aligned} \mathbf{J}_1 \cdot \mathbf{e}_n &= \mathbf{J}_2 \cdot \mathbf{e}_n, \\ (\sigma_1 \nabla V_1) \cdot \mathbf{e}_n &= (\sigma_2 \nabla V_2) \cdot \mathbf{e}_n \end{aligned} \quad (2.9)$$

Si annota che se uno dei due compartimenti d'interfaccia è l'aria, l'equazione (2.9) è posta uguale a zero data la scarsa conducibilità del mezzo. Pertanto, non vi può essere scambio elettrico tra un compartimento e l'aria.

La seconda condizione al contorno si ricava dal fatto che attraverso l'interfaccia non vi possa essere una discontinuità di potenziale. Si ha quindi:

$$V_1 = V_2 \quad (2.10)$$

La prima equazione è detta condizione al contorno di Neumann, la seconda è chiamata condizione al contorno di Dirichlet.

Sorgenti e pozzi di correnti iniettano e rimuovono la stessa quantità di corrente I e pertanto possono essere modellati come un dipolo. Il braccio del dipolo \mathbf{r}_{dip} è solitamente posizionato in mezzo alla distanza tra i due singoli poli. Il momento di dipolo è dato dall'intensità di corrente I , dal versore \mathbf{e}_d che va dal pozzo alla sorgente e dalla distanza tra i due poli, p . Dove il modulo del momento è uguale a $d = \|\mathbf{d}\| = Ip$, si può scrivere allora:

$$\mathbf{d} = I \cdot p \mathbf{e}_d \quad (2.11)$$

L'equazione (2.11) può essere scomposta nelle 3 componenti x, y e z , come si può notare in figura 2.8.

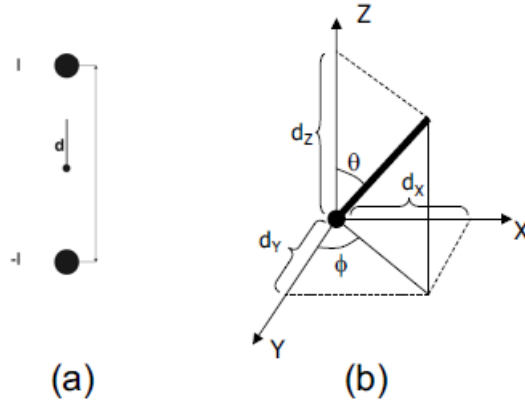


Figura 2.8: (a) configurazione di un dipolo elettrico, dato una sorgente ed un pozzo di corrente. (b) Scomposizione in un sistema cartesiano del momento di dipolo elettrico. [21]

Dato un dipolo elettrico \mathbf{d} ad una distanza \mathbf{r}_{dip} , si può misurare una differenza di potenziale V in una posizione \mathbf{r} sulla superficie dello scalp [21].

Vale pertanto:

$$V(\mathbf{r}_{dip}, \mathbf{r}, \mathbf{d}) = d_x V(\mathbf{r}_{dip}, \mathbf{r}, e_x) + d_y V(\mathbf{r}_{dip}, \mathbf{r}, e_y) + d_z V(\mathbf{r}_{dip}, \mathbf{r}, e_z) \quad (2.12)$$

Una volta definite le equazioni e condizioni necessarie alla descrizione del problema, si può passare alla formulazione algebrica generale del *forward problem*.

Si cerca quindi di trovare in un tempo ragionevole il potenziale elettrico V misurato in un elettrodo con posizione sullo scalp \mathbf{r} generato da un dipolo elettrico \mathbf{d} in posizione \mathbf{r}_{dip} .

Questo implica trovare N potenziali $V(\mathbf{r})$, quanti sono gli elettrodi sullo scalp, generati da diverse configurazioni di p dipoli \mathbf{d} e posizione \mathbf{r}_{dip} .

Bisogna quindi trovare la soluzione al sistema di equazioni dato da:

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} V(\mathbf{r}_1) \\ \vdots \\ V(\mathbf{r}_N) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_{dip_1}, e_{\mathbf{d}_1}) & \dots & g(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_{dip_p}, e_{\mathbf{d}_p}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g(\mathbf{r}_N, \mathbf{r}_{dip_1}, e_{\mathbf{d}_1}) & \dots & g(\mathbf{r}_N, \mathbf{r}_{dip_p}, e_{\mathbf{d}_p}) \end{bmatrix} = \mathbf{G}((\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_{dip_i}, e_{\mathbf{d}_i})) \begin{bmatrix} d_1 \\ \vdots \\ d_p \end{bmatrix} \quad (2.13)$$

Riscritto in forma matriciale e aggiungendo una matrice di rumore \mathbf{n} , il *forward problem* si riassume in:

$$\mathbf{V} = \mathbf{GD} + \mathbf{n} \quad (2.14)$$

Con \mathbf{G} matrice di guadagno, \mathbf{D} matrice dei dipoli elettrici.

Risoluzione del *forward problem*

Qui di seguito vengono descritti brevemente i metodi analitici più utilizzati per risolvere il *forward problem*. Per un approfondimento più ampio si rimanda alla lettura dell'articolo di Grech et al. [21].

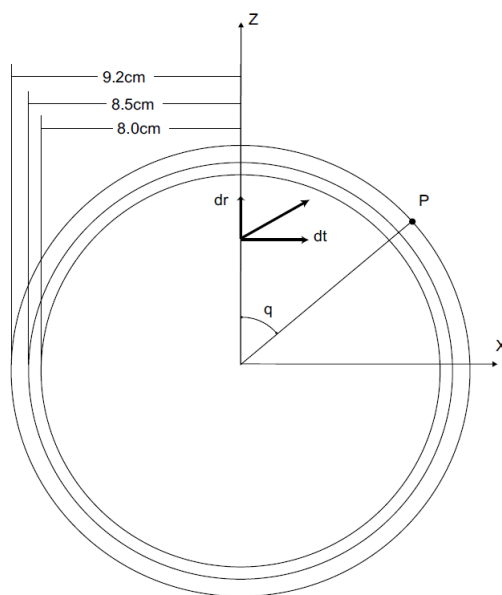


Figura 2.9: *Headmodel* sferico a tre cerchi concentrici. [21]

Come primo modello analitico alla soluzione di (2.14), viene utilizzato un *headmodel* sferico diviso in 3 cerchi concentrici, come si può vedere in figura 2.9. Il più interno rappresenta il cervello, quello in mezzo il cranio ed il più esterno lo scalpo. Ogni sezione ha un raggio ed una conduttività diversa. Considerato un dipolo sull'asse z ed un punto P sullo scalpo nel piano xz è possibile derivare il potenziale elettrico V al punto P .

Successivamente sono stati introdotti *headmodels* sempre più realistici che descrivessero più accuratamente le proprietà conduttive della testa, aumentando quindi la precisione di questa tecnica.

Il *Boundary Element Method* (BEM) consiste nel calcolare il potenziale elettrico V all'interfaccia tra compartimenti diversi con conduttività diversa, dove l'interfaccia finale è tra un volume conduttore e uno non, cioè l'aria. Questa tecnica quindi prevede di suddividere quindi il cervello in elementi finiti con proprietà conduttive diverse dove poter applicare (2.9) e (2.10) e ricavare il potenziale elettrico all'elettrodo V . In figura, si può notare la divisione delle regioni in elementi finiti, ciascuno che descrive le proprietà conduttive di un tessuto, e l'*headmodel* utilizzato. Si distinguono infatti 3 tipi di interfacce, cervello-cranio, cranio-scalpo, scalpo-aria.

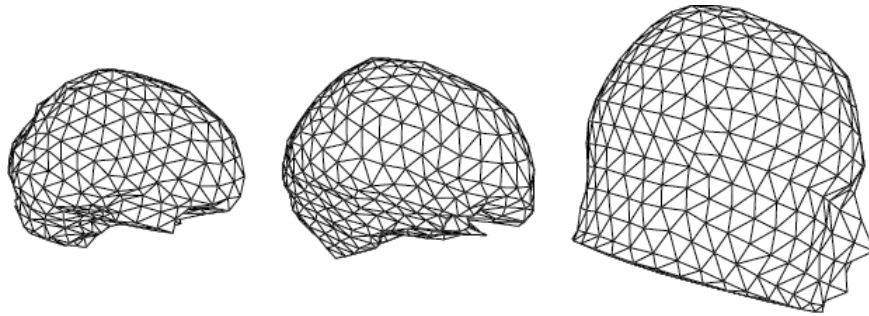


Figura 2.10: Mesh di una testa umana usata in BEM. Le superfici indicano un interfaccia tra cervello-cranio,cranio-scalpo, scalpo-aria [21].

Il limite di questo metodo di risoluzione risiede nel fatto che si assume che le regioni delineate per rappresentare diversi tipi di tessuto siano omogenei e isotropi. Pertanto, non si ha una descrizione realistica della testa umana essendovi diversi tessuti e regioni che hanno caratteristiche di conduttività anisotrope. Dall'altra parte si ha un costo computazionale inferiore ad altri metodi.

Similarmente, il *Finite Element Method* si propone di risolvere il problema diretto con condizioni al contorno e divisione del modello della testa in piccoli elementi volumetrici. La principale differenza con il BEM consiste nel fatto che le condizioni al contorno richieste non devono soddisfare le proprietà di omogeneità e isotropia. Questo garantisce una maggiore accuratezza nella risoluzione del problema, ad un prezzo più alto a livello computazionale.

In conclusione si ottiene una matrice, G , detta di *leadfield* che descrive per ogni dipolo unitario il potenziale misurato sullo scalpo qualora questo dipolo agisse singolarmente.

Una volta giunti alla soluzione del *forward problem* si può procedere alla risoluzione del problema successivo, quello inverso.

2.2.2 L'inverse problem

Se da una parte il *forward problem* consisteva nel misurare il potenziale elettrico V da un numero di dipoli, l'*inverse problem* si preoccupa di trovare le sorgenti a partire dai potenziali misurati sugli elettrodi [24].

La formulazione matematica dell'*inverse problem*

Dato un insieme discreto temporale T , N elettrodi e M misure di potenziale elettrico agli elettrodi, si devono trovare i p dipoli che soddisfino l'equazione ricavata dal *forward problem*:

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} m(\mathbf{r}_1, 1) & \dots & m(\mathbf{r}_1, T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ m(\mathbf{r}_N, 1) & \dots & m(\mathbf{r}_N, T) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{g}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_{dip_1}) & \dots & \mathbf{g}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_{dip_p}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{g}(\mathbf{r}_N, \mathbf{r}_{dip_1}) & \dots & \mathbf{g}(\mathbf{r}_N, \mathbf{r}_{dip_p}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d_{1,1}e_1 & \dots & d_{1,T}e_1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ d_{p,1}e_p & \dots & d_{p,T}e_p \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

viene riassunta nella sua matriciale:

$$\mathbf{M} = \mathbf{GD} + \mathbf{n} \quad (2.16)$$

dove \mathbf{M} è la matrice dei dati misurati in T istanti, \mathbf{G} è la matrice dei guadagni, \mathbf{n} la matrice del rumore e \mathbf{D} è la matrice dei dipoli elettrici in T istanti.

Da questa annotazione si deduce che il problema inverso consiste nel trovare la stima della matrice dei dipoli, avendo note la matrice \mathbf{M} , dalle misurazioni, e \mathbf{G} , dalla risoluzione del *forward problem*.

L'*inverse problem* risulta essere un problema mal posto, poichè il numero di dipoli all'interno del cervello umano è molto maggiore del numero di elettrodi applicabili sullo scalpo, cioè $p \gg N$. Pertanto, non può esistere un'unica soluzione, quindi vuol dire che una diversa combinazione di sorgenti attive può riprodurre lo stesso segnale misurato dal sistema EEG.

Di seguito vengono elencati diversi approcci per la risoluzione del problema inverso, approfondendo il metodo LORETA. Si rimanda alla lettura [24] per gli approfondimenti di altri metodi.

Risoluzione del problema inverso: approccio parametrico e non parametrico

I metodi di risoluzione del problema inverso si possono dividere in due categorie: quelli parametrici e quelli non parametrici. I primi stimano la posizione dei dipoli elettrici partendo da un numero definito di dipoli assunto a priori. Gli ultimi stimano l'orientazione e la magnitudo dei dipoli elettrici distribuiti in punti fissati nel cervello. Pertanto, la prima distinzione tra i due approcci si rivela essere cosa viene stimato: nei primi la posizione, la forza e la direzione, negli ultimi solo la forza e la direzione.

Nei metodi non parametrici, i valori da stimare sono la forza e la direzione del dipolo elettrico. Pertanto, la risoluzione del problema inverso si riduce ad un problema lineare e nell'equazione (2.16) i parametri \mathbf{r}_{dip_i} e \mathbf{e}_i risultano noti a priori.

Dall'altra parte, i metodi parametrici si propongono di stimare direttamente la posizione dei dipoli. Questo porta a dover risolvere un sistema di equazione non lineare, poiché i parametri \mathbf{r}_{dip_i} e \mathbf{e}_i appaiono nell'equazione in modo non lineare. Per rendere possibile la risoluzione con tale metodo, è necessario fare un'assunzione a priori sul numero di dipoli presenti, più questo numero è grande maggiore è il costo computazionale di queste tecniche.

Dei metodi non parametrici, di recente si sta facendo largo uso del metodo *LORETA*, *Low Resolution Electrical Tomography*, poichè, a differenza di altri algoritmi non parametrici, le stime delle sorgenti in profondità del cervello hanno le stesse possibilità di essere ricostruite rispetto a quelle in superficie. In particolare, l'approccio bayesiano o quello basato sulla normalizzazione quadratica pesata privilegiano le sorgenti più prossime alla corteccia cerebrale, così facendo però possibili sorgenti interne non vengono prese in considerazione.

Nel metodo *LORETA* la testa viene modellata da un insieme di elementi volumetrici (voxel). Ogni voxel può quindi essere una sorgente che ha generato la differenza di potenziale elettrico all'elettrodo. Questo metodo si basa sull'approssimazione massima della soluzione e combina la normalizzazione del *lead-field* con l'operatore Laplaciano. Lo stimatore LORETA è si trova risolvendo la seguente equazione:

$$\hat{D}_{LOR} = (G^T G + \alpha B \Delta^T \Delta B)^{-1} G^T M \quad (2.17)$$

Dove \hat{D} è la matrice di orientazione e forza dei dipoli da stimare, G

è la matrice dei guadagni, M è la matrice delle misure agli elettrodi, Δ è l'operatore Laplaciano e B è una matrice per la normalizzazione delle colonne di G .

Una volta risolto il problema inverso e ricostruito le sorgenti, si può procedere con l'analisi funzionale.

2.2.3 Resting State

2.3 Analisi della connettività funzionale

In matematica un network è una rappresentazione grafica di un sistema complesso, descritto da nodi e link, cioè le connessioni tra questi nodi. In un network cerebrale, i nodi solitamente rappresentano delle regioni del cervello e i lati, le connessioni tra queste regioni, che possono essere di tipo anatomico (o strutturale) o funzionale [25].

Nella connettività strutturale, le connessioni si basano su effettivi tratti che collegano diverse aree del cervello. Invece, nella connettività funzionale le connessioni rappresentano una correlazione temporale tra attività di diverse regioni che potrebbero anche non essere connesse strutturalmente [26].

Nella connettività funzionale, quindi, si cerca di stabilire una connessione tra i nodi. Per fare ciò si estraggono le serie temporali che definiscono l'attività cerebrale di quella parcella e le si studia in funzione delle altre regioni. Nell'analisi funzionale vi sono diverse metriche per valutare questo tipo di connessione, in generale si suddividono in due grandi tipologie: le metriche dirette, ovvero quelle che misurano la direzionalità dell'interazione e le metriche non dirette, ovvero quelle che non la calcolano. È possibile dividere ulteriormente in due queste due tipologie, tra le metriche che hanno un modello di riferimento e quelle che non le hanno. La differenza tra queste due tipologie risiede nel fatto che la prima assume una struttura lineare nell'interazione fra due nodi. In figura 2.11, si mostra la suddivisione delle metriche e come esse vengono raggruppate.

Nelle metriche dirette si cerca di descrivere la direzionalità dell'interazione come una causalità di tipo statistico, quindi che un dato in un nodo, una parcella, una regione implichi il dato in un'altra. Tra questi metodi si distinguono la causalità di Granger e la *Transfer Entropy*.

Nelle metriche non dirette, invece, non ci si cura del tipo di interazione che vi sia tra due parcelle diverse ma solo se vi sia o meno la connessione.

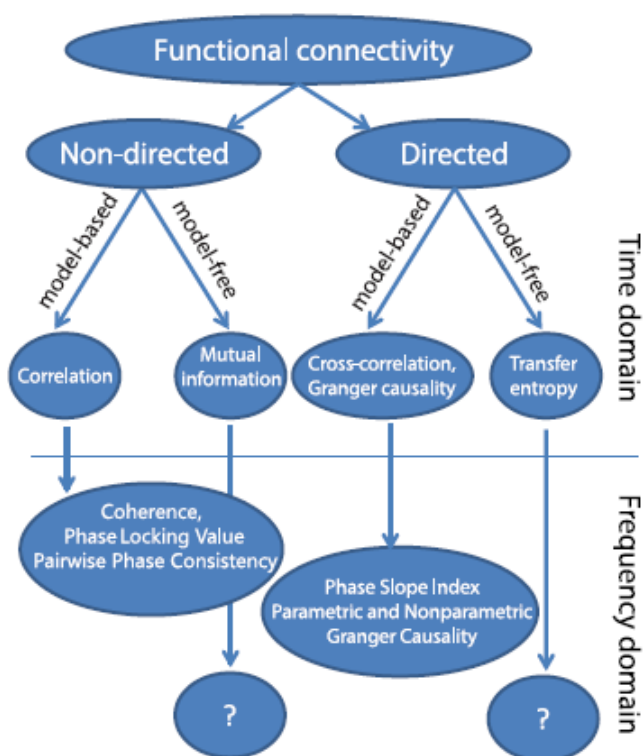


Figura 2.11: Schema di suddivisione delle metriche per il calcolo della connettività funzionale [27]

Tra queste, il più semplice ed immediato metro di misura di connessione tra due segnali è il calcolo delle correlazioni tra segnali.

Metrica della coerenza

Tra le metriche non dirette più usate, c'è il calcolo della parte immaginaria della coerenza tra due segnali. Questo metodo si basa sull'ipotesi che le oscillazioni neuronali forniscano una buona descrizione dell'attività dinamica cerebrale e quindi dello scambio di informazioni tra diverse zone del cervello.

Come detto nelle sezioni precedenti, il flusso di informazioni si trasmette attraverso diversi potenziali d'azione attivati contemporaneamente. Secondo questa ipotesi, il potenziale d'azione si risolve proprio in queste oscillazioni neuronali [28][29].

Pertanto, questa metrica si prefigge di valutare la sincronizzazione di queste oscillazioni dai dati misurati e lo fa calcolando la parte immaginaria della coerenza tra due segnali.

La coerenza è il corrispettivo della cross-correlazione tra due segnali nel dominio della frequenza ed è descritto dalla seguente equazione:

$$coh_{xy}(w) = \frac{|S_{xy}|}{\sqrt{S_{xx}^2 + S_{yy}^2}} \quad (2.18)$$

Con S la funzione cross-spettro tra due segnali e w la frequenza. La coerenza quindi è un metro di misura per l'analisi della connettività funzionale. Si è notato, che estrapolando la parte immaginaria della coerenza, si ottiene una metrica più precisa, in quanto si rimuovono componenti appartenenti all'asse reale che descrivono comportamenti istantanei che risultano falsati[30].

Una volta calcolata la connettività funzionale tra i diversi elettrodi è comodo visualizzare su una matrice, detta matrice di connettività, le connessioni tra gli elettrodi. In figura 2.12, si può notare come la matrice di connettività esprima anche le regioni anatomiche sugli assi, così da facilitare ulteriormente l'analisi funzionale.

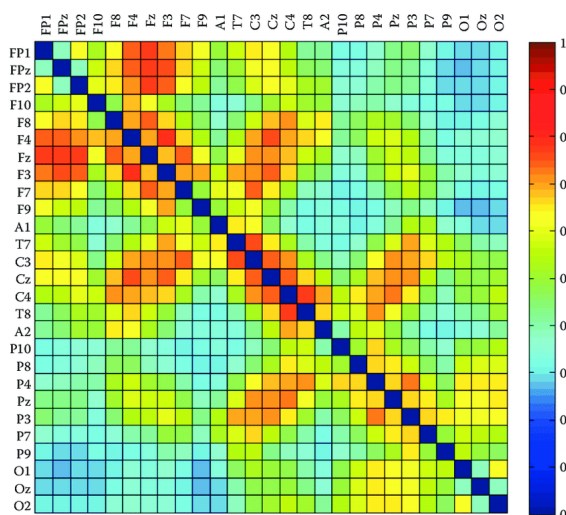


Figura 2.12: Esempio di matrice di connettività tramite coerenza, in banda θ da 27 elettrodi, con range di valori da 0 a 1. [31]

Metrica del *Phase Locking Value*

Applicando la formula della coerenza 2.18 ad un segnale normalizzato a cui è stata applicata la trasformata di Fourier, si ottiene il *Phase Locking Value* [27]. Il PLV viene calcolato come lunghezza del vettore medio di un set di stime di differenze di fase a valore unitario. Questa metrica agisce similmente a quella dell'immagine della coerenza ma è detta riflettere maggiormente la sincronizzazione di fase delle stime.

Riassumendo, è possibile sfruttare il sistema EEG per creare mappe funzionali dell'attività cerebrale umana. I processi alla base di questa tecnica

di *source imaging* sono complessi e richiedono un studio sempre più approfondito, ciononostante si è rivelata essere uno strumento capace di fornire informazioni complementari ad altre tecniche di *neuroimaging*.

Capitolo 3

Materiali e Metodi

Come illustrato nel capitolo precedente, l'EEG sta riscontrando un buon successo come tecnica di *neuro-imaging*. L'EEG ad alta densità ha permesso una ricostruzione delle sorgenti più accurata [1], sulle quali è possibile compiere l'analisi della connettività funzionale. La tecnica di *source imaging* tramite EEG, se affinata con algoritmi sempre più prestanti e accurati, può diventare uno strumento complementare allo studio di malattie neurodegenerative e disordini mentali [32] [33].

In questo capitolo si va a descrivere il processo di raccolta dati ed i metodi utilizzati in questa tesi per la loro elaborazione. Dai *dataset* acquisiti su soggetti sani, si è costruita una pipeline in grado di processare il segnale EEG, pulendolo da rumori e artefatti. In seguito, è stata svolta l'analisi funzionale sulle sorgenti ricostruite dal segnale EEG.

Questa fase di *preprocessing* ha interessato una serie di metodi e procedure necessarie al fine di ottenere un segnale quanto più pulito e consistente per poter ricostruire le sorgenti a partire da questi. In particolare, hanno svolto un ruolo fondamentale il metodo dell'*Independent Component Analysis* ed il processo atto a rilevare i canali corrotti. Per quanto concerne la fase di ricostruzione delle sorgenti, si sono utilizzate diverse tecniche e metodi per risolvere il problema diretto ed inverso, quali il *Finite Element Method* ed *eLORETA*. Infine, per l'analisi della connettività funzionale sono state valutate due metriche, l'immagine della coerenza ed il *Phase Locking Value*.

3.1 Acquisizione dati

In questa sezione viene brevemente descritto il processo di raccolta dati e a quali campioni questi fanno riferimento.

3.1.1 Partecipanti

Lo studio è stato approvato dalla Commissione Etica del Dipartimento di Psicologia Generale a tutti i soggetti hanno fornito un consenso scritto prima di partecipare. 43 partecipanti, di cui 14 maschi, di età compresa tra 21 e 35 anni, con una media di 24,78 anni, hanno partecipato a questo studio. I soggetti erano tutti o nativi italiani o parlavano un italiano fluente. Tutti i partecipanti avevano una vista normale o corretta al normale, nessun partecipante ha indossato lenti a contatto. Nessuno di essi ha avuto precedenti neurologici.

Lo studio è consistito in una sessione di registrazione dell'EEG. I partecipanti al termine della sessione sperimentale hanno ricevuto 10 € di rimborso.

3.1.2 Raccolta Dati

I segnali EEG sono stati registrati alla frequenza di 500 Hz dal sistema 256-*channel Hydrocel Geodesic Sensor Net* (HC-GSN) usando elettrodi coperti da cloruro d'argento in fibra di carbonio concessi da *Electrical Geodesics* (EGI, Eugene, OR). È stato richiesto ai soggetti di arrivare con capelli puliti e asciutti senza l'utilizzo di alcun prodotto facciale o per capelli, in quanto potrebbero macchiare le spugne del GNS. Il berretto EEG è stato scelto in base alla circonferenza del soggetto in esame.

Il sensore è stato immerso in una soluzione elettrolita, composta da acqua, cloruro di potassio (KCl) in polvere e lo Shampoo Johnson's Baby, facendo attenzione che il connettore *Hypertronic* non entri in contatto con l'acqua. L'immersione è durata 10 minuti per assicurare un adeguato assorbimento da parte delle spugne. Quindi, è stato applicato il berretto e aggiustato per assicurare la corretta posizione degli elettrodi. In alcuni casi è stata aggiunta una garza per garantire la massima aderenza di tutti gli elettrodi allo scalpo. Le impedenze sono state misurate e mantenute sotto gli 80 $k\Omega$. Le registrazioni sono state messe in riferimento al vertice, etichettato come C_z nel sistema internazionale 10/20.

La registrazione è stata effettuata in una Gabbia di Faraday per isolare e minimizzare altri possibili segnali di interferenza. Si sono raccolti 10 minuti di registrazione continua di EEG a riposo con gli occhi aperti. Successivamente, sono stati raccolti 10 minuti di registrazione ad occhi chiusi. Per attenuare il più possibile gli artefatti da movimento oculare e battiti di ciglia (*blinks*), ai partecipanti è stato detto di fissare una croce nera nel

mezzo di uno schermo grigio durante il corso dell'esperimento. Ai soggetti è stato detto di restare fermi, calmi e rilassati, evitando contrazioni muscolari e cercando di non focalizzarsi su alcun tipo di pensiero.

Nella parte relativa alla ricostruzione delle sorgenti e dell'analisi funzionale di questa tesi, si sono analizzati i dati provenienti da quattro soggetti di questo campione. Questo è dovuto al fatto che al momento delle analisi, le immagini strutturali ricavate da MRI erano a disposizione solo dei soggetti 11,18,19 e 21 del campione.

3.2 Pipeline: metodi

In questa sezione verranno presentati i diversi metodi e algoritmi utilizzati nel corso della ricerca. Lo scopo è quello di realizzare una *pipeline* che permetta di giungere all'analisi della connettività funzionale a partire dalle acquisizioni EEG. Con pipeline si intende un insieme di processi collegati tra loro in cascata, nella quale l'output di un processo diventa l'input del successivo. In questo caso, ci si prefigge di realizzare delle operazioni in cascata che porti alla generazione di una mappa funzionale EEG a partire dall'acquisizione dati. In figura 3.1, si mostrano i principali passaggi di questo processo.

Per realizzare questa pipeline, abbiamo preso come punto di riferimento quella utilizzata nell'articolo scientifico di Liu et al. [1].

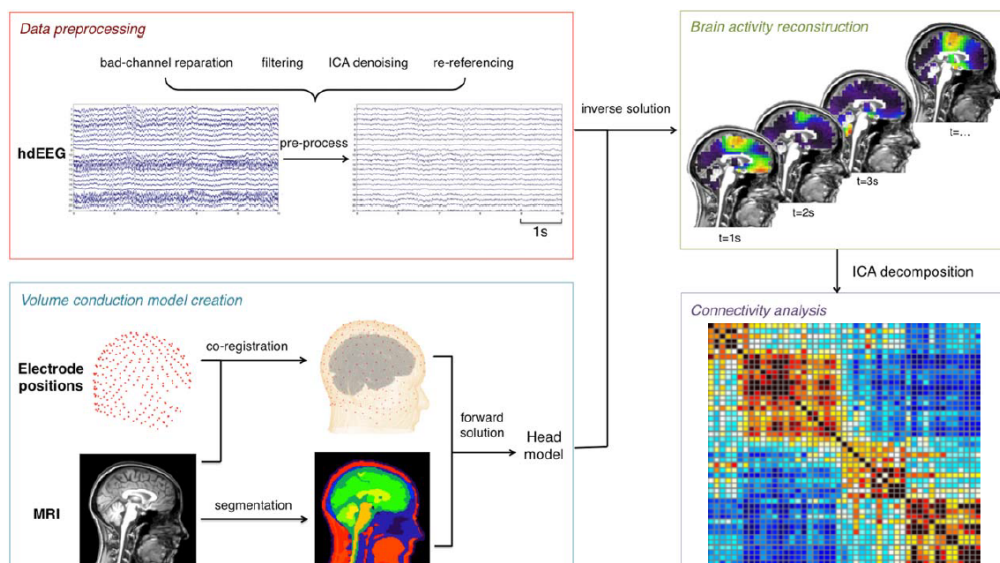


Figura 3.1: Pipeline. [1].

3.2.1 Rilevamento canali corrotti e rimozione artefatti

Il primo step è quello di applicare un filtro passa-banda nel range di frequenze (0.5-80 Hz), poichè all'infuori di questo range il segnale EEG presenta troppo rumore e non fornisce informazioni utili all'analisi della connettività funzionale. Successivamente, l'obiettivo è di individuare i canali corrotti, ovvero quegli elettrodi che hanno acquisito un segnale EEG che presenta un rumore troppo elevato o diversi artefatti.

Gli artefatti presenti in un segnale EEG possono avere diversi fonte di origine. Ad ogni tipo di rumore si associa un procedimento diverso per eliminarlo o attenuarlo. Il primo tipo di rumore da dover gestire è quello di linea, dovuto principalmente all'alimentazione del sistema. Per attenuarlo si è utilizzato un plugin in dotazione nel toolbox EEGlab [34] di MATLAB [35].

Richiamando la funzione *pop_cleanline* è possibile ridurre questo tipo di rumore. Il plugin rimuove il rumore in specifiche frequenze attraverso l'utilizzo di tecniche di regressione nel dominio della frequenza. I parametri utilizzati nella funzione *pop_cleanline* sono i seguenti: 50 e 100 Hz in *lineFrequencies*, ovvero la frequenza del rumore di linea da rimuovere, *true* in *scanForLines*, dove la funzione esamina per cercare rumore di linea in un range di frequenze vicino alle *LineFrequencies*, *LineAlpha* posto a 0.01, è un *p-value* per il rilevamento di sinusoidi importanti, *Bandwidth* uguale 2 Hz, la larghezza di banda dei picchi spettrali delle sinusoidi, *SlidingWinLength* posto a 10 secondi, è la lunghezza della finestra temporale a scorrimento, *paddingFactor* = 2, al segnale viene effettuata una *Fast Fourier Transform* (FFT) con uno *zero-padding* ricavato dalla seguente equazione: $NFFT = 2^{(SlidingWinLen*(PadFactor+1))}$.

Solitamente, per rimuovere il rumore di linea viene utilizzato un filtro notch che annulla le componenti alla frequenza desiderata, tuttavia questa tecnica distorce eccessivamente il segnale intorno a quella frequenza [36]. Questo tipo filtro, con una larghezza di banda comunemente usata di 10 Hz, se applicata alla frequenza di 60 Hz (frequenza dell'alimentatore in alcuni paesi) distorce significativamente il segnale anche alle frequenze di 50 e 70 Hz [40].

in figura 3.2, si può notare il pre e post attenuazione del rumore di linea, alla frequenza 50 Hz vi è un appiattimento dello spettro della densità di potenza.

Successivamente si devono rilevare gli artefatti che possono essere gene-

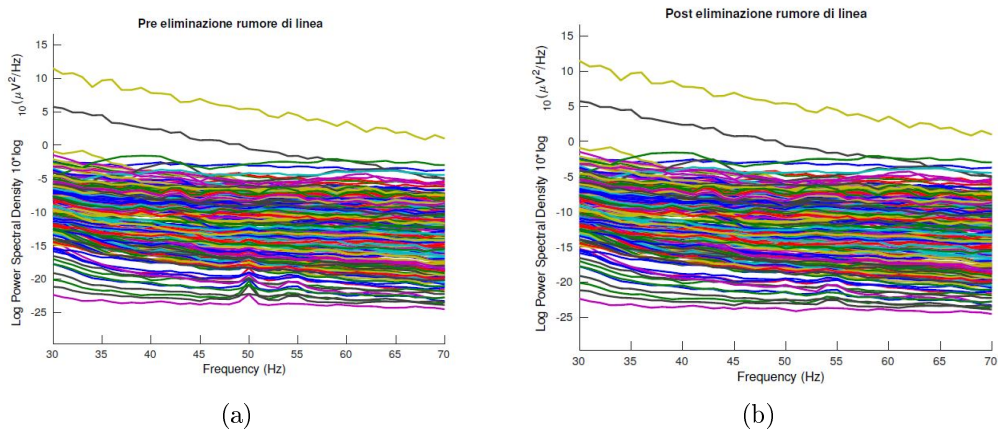


Figura 3.2: (a) densità spettrale di potenza in base logaritmica dei canali EEG prima che venga eliminato il rumore. (b) Eliminazione del rumore di linea alla frequenza di 50 Hz. Il segnale EEG viene dal soggetto 21 del nostro campione di studi, registrato per 10 minuti ad occhi aperti.

rati da eventi fisiologici, quali il movimento muscolare o quello oculare, o il battito cardiaco. Quindi, per identificare i canali corrotti da tali rumori si effettuano diverse operazioni in parallelo. Una volta identificati i canali si prosegue con la loro rimozione e successivamente con la sostituzione per interpolazione.

Come primo criterio per l'identificazione dei canali corrotti, si è utilizzato il metodo *Artifact Subspace Reconstruction* (o ASR). tramite il parametro inserito *arg_Channel* posto a 0.75, questo metodo ha identificato come corrotti tutti i canali che avessero una correlazione con tutti gli altri inferiore al valore imposto.

In figura 3.3, si può osservare il processo che porta all'identificazione dei canali corrotti e a fianco una sua applicazione su un soggetto di questo studio.

In parallelo si sono valutati altri parametri per identificare i canali corrotti. Nello specifico si è andato a valutare la curtosi, lo spettro, la correlazione tra canali e la probabilità congiunta. La maggior parte di questi metodi sono stati implementati nella pipeline tramite la funzione *pop_rejchan* del pacchetto EEGLAB di matlab.

La curtosi è un indice che misura l'allontanamento di una variabile da una distribuzione normale. Se il coefficiente di curtosi, K , assume valori positivi la distribuzione della variabile risulterà più appuntita di una normale gaussiana. Dall'altra parte, se assume valori negativi si riscontra un appiattimento della distribuzione. Per questo metodo è stato imposto un livello di soglia pari a 7 sotto il quale il canale viene identificato come corrotto.

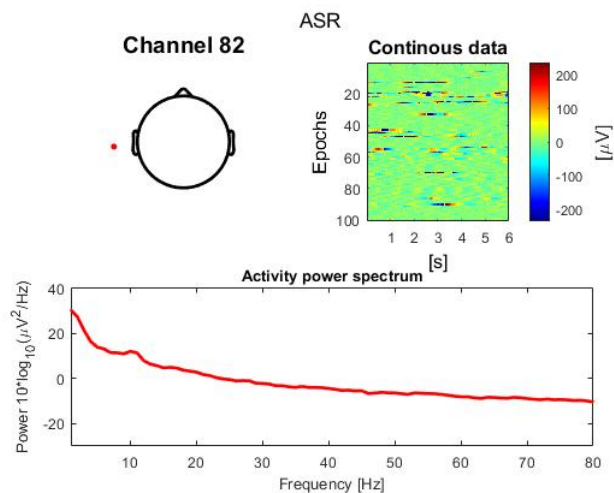


Figura 3.3: (b) Soggetto 21 del campione dati di questa tesi, acquisizione EEG di 10 minuti ad occhi chiusi, si plottano assieme il canale corrotto identificato da ASR, il suo andamento temporale e lo spettro della potenza. Nel grafico raffigurante le misure nel tempo si notano un susseguirsi di picchi che caratterizzano la presenza di artefatti su questo canale.

Questo indice è un buon metro per identificare canali in cui sono presenti molti picchi generati da *blink* [38].

Anche l'analisi spettrale del segnale EEG può fornire utili informazioni per l'identificazione di canali corrotti. Segnali muscolari e oculari incidono principalmente su range di frequenza rispettivamente di 20-60 Hz e 1-3 Hz. Tramite 4 coefficienti, k_1 , k_2 , λ e $f_{iterror}$, è possibile calcolare l'allontanamento della densità spettrale di potenza del segnale EEG da una funzione prototipa $1/f$, dove f è la frequenza [39]. Più il canale si allontana da tale funzione, più è probabile che vi siano artefatti e che quindi debba essere etichettato come canale corrotto. Il range di frequenze in cui adoperare questo metodo e la soglia sotto la quale viene identificato il canale come corrotto sono rispettivamente 1-80 Hz e 4.

Infine, abbiamo seguito una procedura, denominata *PREP*, spiegata nel dettaglio nell'articolo scientifico di Bigdely-Shamlo et al. [40]. Questa procedura prevede l'identificazione di canali corrotti secondo tre caratteristiche principali: ampiezze del segnale anomale, rapporto segnale rumore (*SNR*) troppo basso e una scarsa correlazione tra canali. Infatti si assume una certa coerenza nel segnale rivelato agli elettrodi, quindi, se preso un canale esso correla con tutti gli altri elettrodi sotto una certa soglia, questo viene identificato come canale corrotto.

Una volta identificati e rimossi i canali corrotti, questi sono stati sostituiti da un'interpolazione attuata tramite *spline* sferica.

Utilizzo dell'*Independent Component Analysis* nel *pre-processing* del segnale EEG

ICA è una potente tecnica computazionale di *signal processing* che permette la suddivisione di un segnale multi-variante nelle sotto-componenti che lo hanno generato, partendo dalle assunzioni che queste sorgenti siano statisticamente indipendenti tra loro.

Un semplice esempio di applicazione dell'*Independent Component Analysis* è il *cocktail party problem*, ovvero separare l'audio dell'interlocutore dal rumore generato dal parlato circostante, in figura una sua semplice rappresentazione. Per fare ciò vi è bisogno, qualora fossero N sorgenti a dare origine al segnale, di almeno N osservazioni, nel caso del *cocktail party* vorrebbe dire avere a disposizione N microfoni.

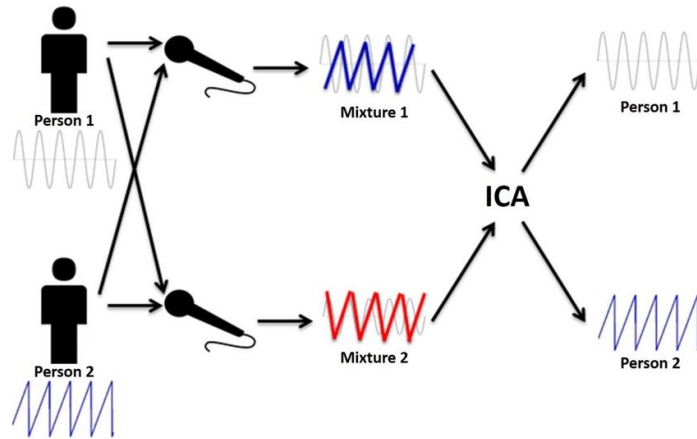


Figura 3.4: Rappresentazione grafica del *cocktail party problem* e dell'applicazione dell'ICA. [45]

La definizione matematica dell'ICA è la seguente: dato un set di N osservazioni di variabili casuali $\langle x_1(t), \dots, x_N(t) \rangle$, assumendo che sia generato da una combinazione lineare di componenti indipendenti si ha:

$$\begin{pmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_N(t) \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} s_1(t) \\ \vdots \\ s_N(t) \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Dove A è una matrice ignota e $s(t)$ sono le sorgenti. ICA quindi stima sia la matrice A che le sorgenti $s(t)$ a partire dal set di osservazioni $x(t)$.

Da quanto scritto sopra si può notare il possibile utilizzo dell'ICA in un sistema EEG. Infatti, le misure dei potenziali all'elettrodo, che corrispondono al set di osservazioni, vengono generate da diversi fattori (o sorgenti) che

possono essere cerebrali e non. Pertanto, tramite ICA è possibile discernere le componenti del segnale provenienti dal cervello e quelle provenienti dall'esterno. In questa tesi, è stato utilizzato l'algoritmo *fastICA* [42] implementato nella funzione *pop_runica*. Questo algoritmo cerca la rotazione ortogonale di dati in uno schema interattivo di un punto fisso per massimizzare la non gaussianità di una misura statistica di indipendenza. In pratica, estrae le componenti indipendenti tra loro data dalla loro non-gaussianità. Con questo algoritmo si sono ricavate tante componenti quanti sono i canali non interpolati.

Una volta separate le componenti dell'*Independent Component Analysis* è necessario classificarle e suddividerle, per scartare quelle che non fanno parte del segnale cerebrale. Il principale problema risiede nel fatto che non è immediato riuscire a discriminare correttamente le componenti, soprattutto in casi di segnali fortemente rumorosi. Per selezionare le componenti si può effettuare l'operazione manualmente, quindi scartando singolarmente determinate componenti. Questo però impone che il risultato sia fortemente dipendente dallo sperimentatore, oltre al fatto che vi sono centinaia di componenti da visionare per ogni soggetto.

Per questo motivo è stata utilizzata una procedura automatica. Si è fatto utilizzo di un plug-in EEGLAB di Matlab, *IClabel*. Questa funzione permette la classificazione automatica delle componenti trovate con l'ICA, siano essi un artefatto da rumore di linea, un segnale generato dal movimento oculare o un segnale cerebrale [41]. Quindi attuando la decomposizione tramite ICA è possibile eliminare quelle componenti dell'EEG che non sono inerenti al segnale cerebrale, pulendo ulteriormente i dati dopo aver già rimosso i canali identificati come corrotti.

Nel nostro caso, si sono distinte sette classi, *brain*, *Muscle*, *Eye*, *Heart*, *Line Noise*, *Channel Noise* e *other*, a cui le componenti dell'*Independent Component Analysis* vengono associate. *Brain* rappresenta i segnali cerebrali, *Muscle*, *Eye* e *Heart* rappresentano gli artefatti da movimento muscolare, oculare e cardiaco, *Line Noise* e *Channel Noise* descrivono il rumore del sistema, mentre *other* racchiude tutti gli altri segnali che non appartengono a queste classi. Da questa suddivisione, si sono tenute quelle componenti che con probabilità più alta appartenevano alla classe *brain* e anche quelle che come principale appartenevano ad *other* ma come seconda probabilità più alta avevano *brain*.

Successivamente, si è effettuato il *re-referencing*, ovvero si è ricalcolato l'elettrodo di riferimento come media dei degli elettrodi dopo la rimozione

degli artefatti [43]. Questa procedura viene eseguita specialmente in casi di registrazione di EEG ad alta densità, come in questo studio. Il vantaggio risiede nel fatto che facendo così la somma delle correnti positive e negative uscenti dalla superficie dello scalpo sono uguali a zero, grazie alla legge di Ohm, quindi anche la somma dei campi elettrici misurati agli elettrodi siano nulli.

Come ultimo step del *pre-processing* del segnale EEG, si è attuato un confronto con un'altra pipeline descritta nell'articolo di Liu et al. [1]. In pratica, si sono utilizzate queste due pipeline sullo stesso set di dati e si è calcolata una correlazione tra i due output delle stesse.

Si è operato il confronto tra le due pipeline poiché vi è una differenza nella parte del *pre-processing*. Il confronto si rende interessante nell'osservare la differenza di pulizia del segnale EEG di due *pre-processing* diversi.

In parallelo al *pre-processing* del segnale EEG, vi è la creazione del modello di *volume conduction* che serve per la risoluzione del problema diretto. Una volta completati entrambi i processi, si procede con la risoluzione del problema inverso e la ricostruzione delle sorgenti.

3.2.2 Headmodeling

Come detto nel capitolo precedente, per la risoluzione del problema diretto vi è bisogno di un modello accurato che descriva la testa del soggetto. Per ottenere un realistico *headmodel* dei soggetti abbiamo utilizzato il software *SPOT3D*, implementabile in Matlab [46]. Questo programma permette la co-registrazione accurata tra il posizionamento degli elettrodi e immagine ottenuta da MRI del soggetto. In figura 3.5 si mostra il procedimento che porta al rilevamento della posizione degli elettrodi e alla sua co-registrazione con la T1.

Come primo passo viene catturata l'immagine 3D della testa del soggetto tramite videocamera. Poi tramite software, L'immagine 3D del soggetto viene allineata e sovrapposta alla sua T1, come si può notare in figura ???. Successivamente, il programma attua una segmentazione dei colori per separare gli elettrodi dall'immagine 3D della testa. Per far sì che l'algoritmo di segmentazione operi al meglio, si sono attaccati delle etichette colorate blu sulla testa degli elettrodi.

Una volta separati gli elettrodi dal resto dell'immagine, il programma procede con il rilevamento della loro posizione, come si può vedere in figura 3.6. Infine, gli elettrodi vengono co-registrati sullo spazio dell'immagine T1

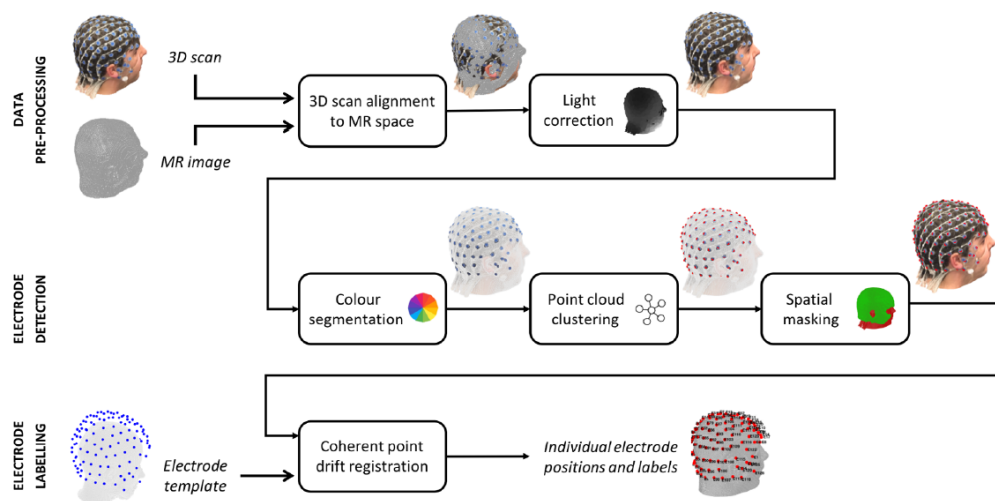


Figura 3.5: Procedimento per il rilevamento della posizione degli elettrodi e sua co-registrazione con la T1 del soggetto. [46]

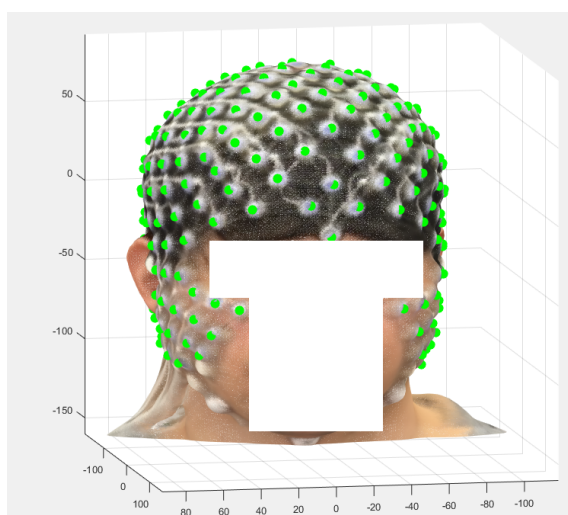


Figura 3.6: Rilevamento posizione degli elettrodi sull'immagine 3D del soggetto 18 di questa tesi.

del soggetto. Per etichettare correttamente gli elettrodi rilevati, si allinea la posizione appena calcolata con un template sulla posizione dei 256 elettrodi [47], così che gli elettrodi abbiano il giusto canale di riferimento.

Il risultato finale è quello che si può notare in figura 3.7.

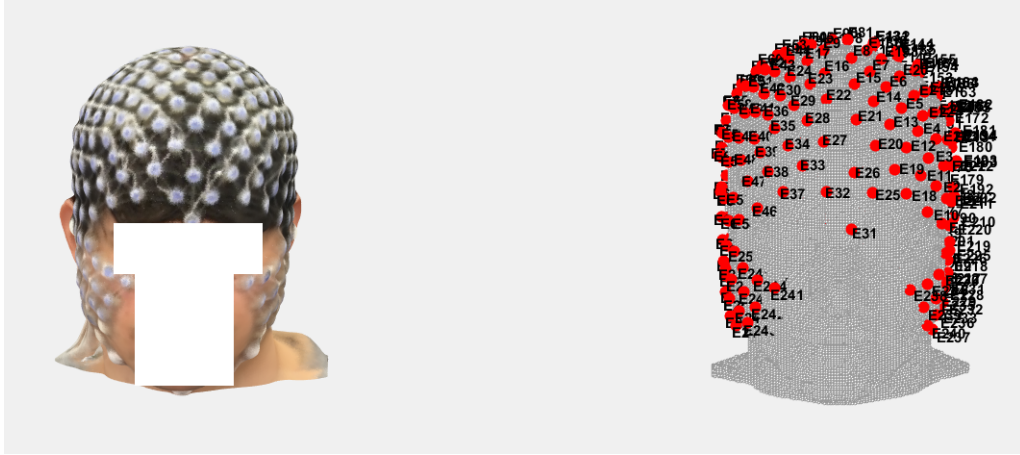


Figura 3.7: Posizione degli elettrodi con etichetta sull'immagine T1 del soggetto 18 di questa tesi.

Avendo trovato la posizione degli elettrodi nello spazio della T1 del soggetto si può procedere con la creazione del *volume conduction model*.

Si è scelto di utilizzare un modello a 12 classi di tessuti, ognuno dei quali ha un valore diverso di conduttività. Questi valori sono stati presi dall'articolo di Liu et al. [1] e vengono riportati nella seguente tabella 3.1.

Tabella 3.1: In tabella vengono riportati i valori di conduttività dei diversi tessuti

Nome Tessuto	Conduttività (S/m)
Pelle	0.4348
Osso compatto	0.0063
Osso spungioso	0.4348
Liquido cefalorachidiano	1.5385
Materia grigia corticale	0.3333
Materia grigia cerebellare	0.2564
Materia bianca corticale	0.1429
Materia bianca cerebellare	0.1099
Tronco cerebrale	1538
Occhi	0.5000
Muscoli	0.1000
Grasso	0.0400

Data l'impossibilità di classificare i tessuti dei soggetti a partire dalle loro MRI, si è optato per l'utilizzo di un template ad alta risoluzione. Questo template è stato adattato alle immagini specifiche dei soggetti tramite lo strumento di normalizzazione presente nel plug-in di Matlab, *SPM 12*.

Completato anche l'*headmodel* si procede con l'approssimazione numerica dello stesso tramite l'utilizzo del *Finite Element Method*, o FEM, precedentemente descritto in questa tesi. Viene quindi creata una *mesh* che corrisponda alle proprietà geometriche ed elettriche della testa, suddividendo la testa in piccoli elementi di volumi.

Si procede quindi con la risoluzione del *forward problem* che fornisce la matrice di guadagno G che contiene tutti i potenziali misurati corrispondenti ad ogni possibile configurazione di posizione e direzione dei dipoli. Si può quindi descrivere i potenziali misurati come:

$$V = GJ \quad (3.2)$$

con $G \in \mathbb{R}^{N_E \times (3N_V)}$ la matrice dei guadagni, $V \in \mathbb{R}^{N_E \times 1}$, la matrice dei potenziali sullo scalpo e $J \in \mathbb{R}^{3N_V \times 1}$ la densità di corrente alla sorgente. N_E e N_V sono rispettivamente il numero degli elettrodi ed il numero dei dipoli. La dimensione delle matrici G e J è data da tre volte il numero dei dipoli, in quanto il contributo di questi si esprime nelle tre dimensioni x, y e z . Si è ottenuta quindi una matrice contenente il numero di dipoli e la loro posizione. Si può procedere quindi alla risoluzione del problema inverso e a ricostruire le sorgenti.

3.2.3 Ricostruzione delle sorgenti

Partendo dalle misurazioni agli elettrodi e dalla matrice dei guadagni G , ottenuta nella sezione 3.2.2, si procede a calcolare il contributo delle sorgenti. In questa pipeline si è optato di utilizzare il metodo non-diretto eLORETA (*exact Low Resolution brain electromagnetic Tomography Algorithm*) con parametro di regolarizzazione 0.1 [49].

Quindi tramite eLORETA si stimano i contributi delle sorgenti che danno origine al segnale misurato EEG, tramite le formule:

$$\hat{D} = \underset{D}{\operatorname{argmin}} \{ \|M - GD\| + \alpha D^T W D \} \quad (3.3)$$

dove $\alpha > 0$ è il parametro di regolarizzazione di Tikhonov, in questa tesi tale valore è statofissato uguale a 0.05. D, M, G e W sono rispettivamente matrici dei dipoli da stimare, delle misure di potenziale, del guadagno, ottenuta risolvendo il problema diretto, e infine quella simmetrica dei pesi. In seguito, l'attività elettrica dei singoli dipoli è stata calcolata come il valore assoluto delle sue componenti 3D, mediante la seguente operazione:

$$F = \sqrt{D_x^2 + D_y^2 + D_z^2} \quad (3.4)$$

si ottiene quindi la matrice delle sorgenti $F \in \mathbb{R}^{N_D \times t_p}$, con N_D il numero di dipoli e t_p il tempo di acquisizione discreto.

Successivamente, le sorgenti stimate si sono associate a diverse regioni, o parcelle, del cervello. Per valutare all'attività elettrica nel tempo di ogni singola regione, si sono mediati le sorgenti appartenenti alla stessa parcella.

Si è scelto di suddividere il cervello dei soggetti in 100 parcelle attraverso l'utilizzo di un template MRI [50] definito nello spazio MNI (*Montreal Neurological Institute*). Questo atlante è stato co-registrato nello spazio del soggetto e successivamente si è utilizzata la tecnica di interpolazione *Nearest Neighbour* per preservare i valori interi dell'atlante. Per la coregistrazione si è fatto uso della trasformata inversa che traslava la testa del soggetto nello spazio dell'immagine T1 dello stesso, così da portare l'atlante MNI nello spazio del soggetto.

Quindi, al termine della ricostruzione delle sorgenti si è ottenuta una matrice contenente l'attività cerebrale nel tempo di ogni singola regione appartenenti allo spazio $\mathbb{R}^{N_R \times t_p}$, con N_R il numero delle regioni, in questo caso 100. Si procede, quindi, con l'analisi della connettività funzionale.

3.2.4 Analisi della connettività funzionale

Per svolgere l'analisi funzionale abbiamo utilizzato due metriche, l'immagine della coerenza e il *Phase Locking Value*, o PLV, descritti nel paragrafo del capitolo precedente 2.3. Si è optato di valutare la media dei soggetti presi in esame, separando i dati in base al tipo di acquisizione EEG, se il soggetto aveva gli occhi aperti o chiusi. Si ottengono quindi due matrici effettive su cui applicare la metrica, quella con i dati di soggetti ad occhi aperti e quella ad occhi chiusi. Per entrambe le metriche sono state valutate le frequenze α e β , rispettivamente nel range di 8-13 Hz e 13-30 Hz.

Entrambe le metriche producono una matrice 100x100, dove 100 è il numero delle regioni in cui è suddivisa la testa del soggetto. Ad ogni riga e colonna è associata una parcella e il numero presente in ogni singola casella è il valore di connettività che vi è tra una parcella ed un'altra, calcolato da una delle due metriche.

Questa matrice viene poi visualizzata come immagine, da tale grafico si possono dedurre quali regioni si attivino e siano connesse tra loro. In figura

3.8, viene mostrato un esempio di matrice di connettività in cui è possibile riscontrare visivamente le connessioni tra regioni diverse.

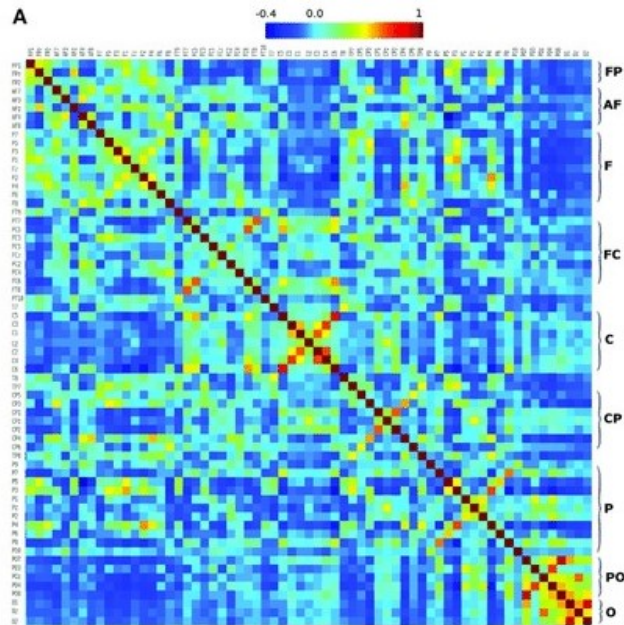


Figura 3.8: Matrice di connettività, in figura i valori tendenti al rosso corrispondono ad un alto valore di connessione tra quelle regioni. Sulla destra si osserva le regioni anatomiche di riferimento a quella parcellizzazione [48].

La diagonale principale rappresentando la connettività di una parcella con se stessa è sempre posta uguale ad 1 o 0.

Si è poi utilizzato una tecnica di *thresholding* con indice di sparsità tale da preservare almeno il 60% delle connessioni per eliminare le connessioni troppo deboli da essere rilevanti dalla matrice di connettività.

Come ultimo passo per valutare le due metriche e i risultati ottenuti da esso, si è utilizzata una tecnica dalla teoria dei grafi detta *node degree*. In pratica, questa valuta il numero di connessioni che ha ogni singola parcella. Dove il minimo grado di connessione è 0, ovvero se una parcella non è connessa con nessun'altra.

Capitolo 4

Risultati e Discussione

In questo capitolo vengono riportati i risultati di questa pipeline e si discute l'efficacia delle metriche nell'analisi della connettività funzionale.

Nella prima parte del capitolo si evidenziano i risultati della pipeline implementata e si confronta il segnale EEG così pulito con il segnale EEG ricavato da altri step di pulizia. Nella seconda parte sono presentati i risultati relativi alle due metriche di connettività utilizzate.

4.1 Risultati Preprocessing

Di seguito sono riportati i risultati dalle operazioni di *pre-processing*. In particolare, si mostrano alcuni dei canali corrotti identificati tramite i metodi descritti nel capitolo precedente. Nella stessa figura vengono mostrati il metodo che identifica il canale corrotto, la posizione dell'elettrodo, la densità spettrale di potenza del segnale in questione ed il suo andamento nel tempo. L'andamento nel tempo del segnale EEG, per praticità, è stato suddiviso in 100 epoche da 6 secondi e rappresentato in una matrice quadrata.

Per prima cosa sono stati eliminati quei canali che presentavano un'impedenza troppo elevata, oltre gli 100 K Ω , poiché il segnale aveva un rapporto segnale-rumore (SNR) troppo basso.

Di seguito vengono riportati alcuni canali identificati come corrotti dai diversi metodi ed infine la loro rimozione per i soggetti, 11,18,19,21, aperti e chiusi. Successivamente vengono descritte brevemente le immagini riportanti i risultati.

In figura 4.1, Il segnale EEG in questione presenta grandi variazioni in brevi archi temporali, ciò suggerisce la presenza di uno o più artefatti.

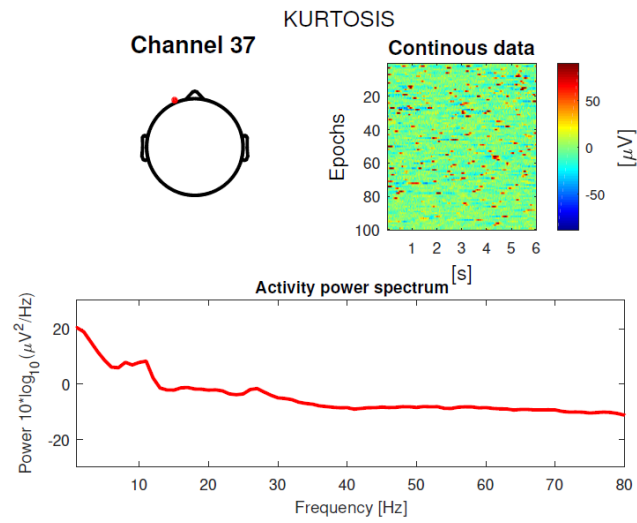


Figura 4.1: In figura, identificazione tramite curtosi, il numero del canale e la sua posizione, il suo andamento nel tempo suddiviso in epoche e la densità spettrale di potenza.

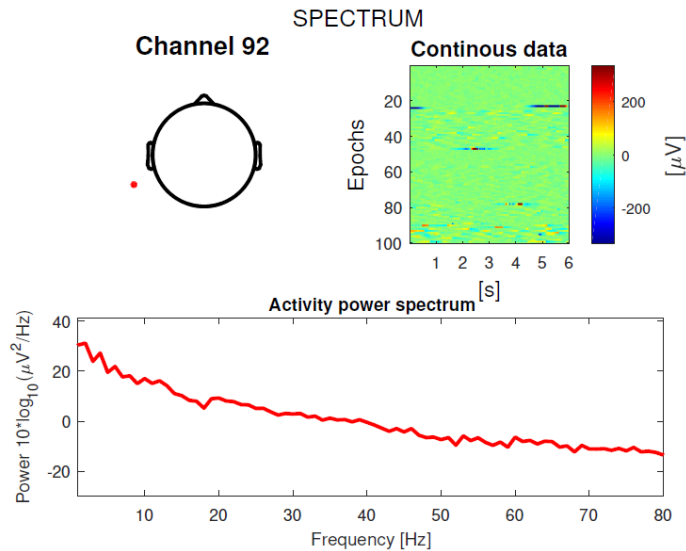


Figura 4.2: In figura, identificazione tramite spettro, il numero del canale e la sua posizione, il suo andamento nel tempo suddiviso in epoche e la densità spettrale di potenza.

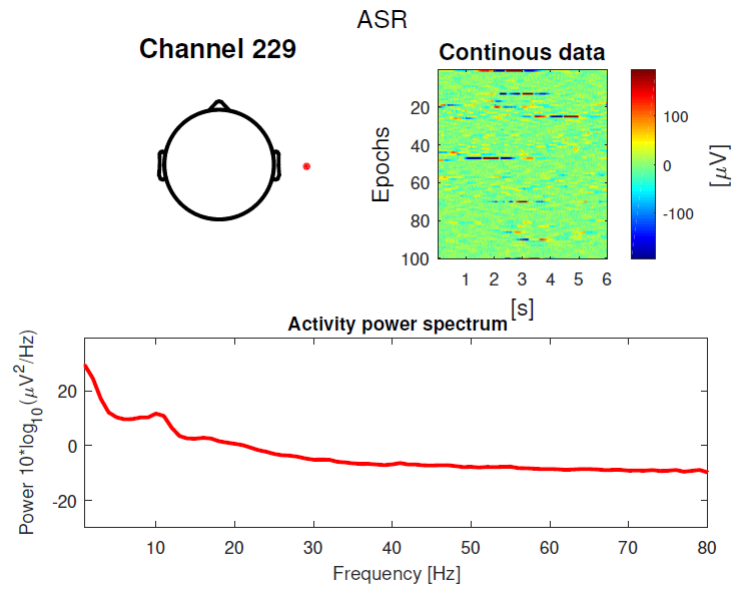


Figura 4.3: In figura, identificazione tramite ASR, il numero del canale e la sua posizione, il suo andamento nel tempo suddiviso in epoche e la densità spettrale di potenza.

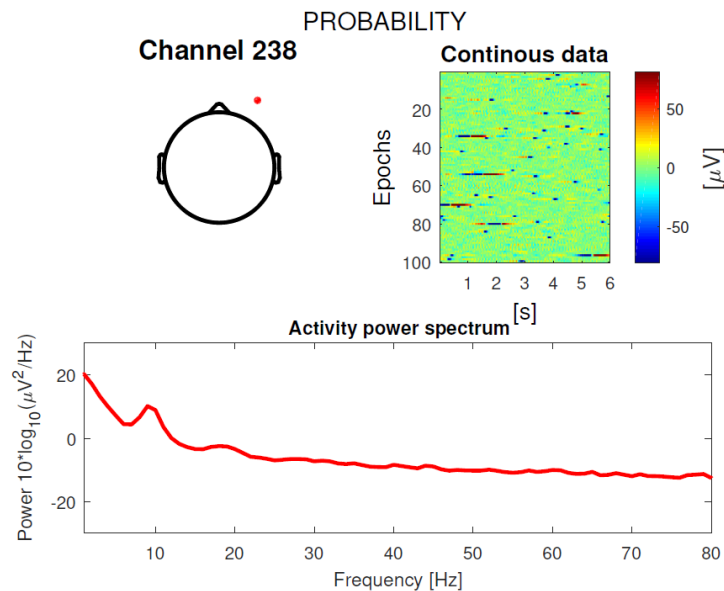


Figura 4.4: In figura, identificazione tramite probabilità congiunta, il numero del canale e la sua posizione, il suo andamento nel tempo suddiviso in epoche e la densità spettrale di potenza.

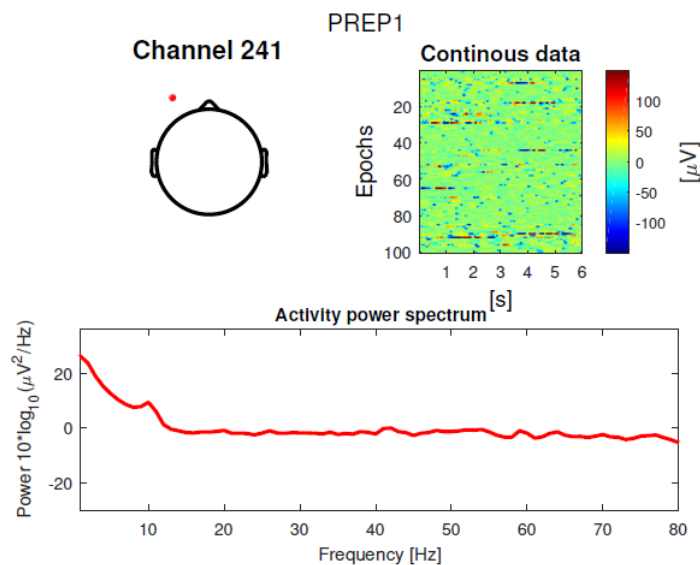


Figura 4.5: In figura, identificazione tramite metodo PREP, il numero del canale e la sua posizione, il suo andamento nel tempo suddiviso in epoche e la densità spettrale di potenza.

Inoltre, data la posizione dell'elettrodo gli artefatti sono legati all'attività oculare.

In figura 4.2, Il segnale EEG mostra un'eccessiva variazione nell'ampiezza per risultare veritiera, superando il valore di $200\mu V$. Solitamente il segnale EEG oscilla attorno ai $\pm 50\mu V$. Inoltre, l'andamento del suo spettro non segue correttamente la funzione $1/f$ e non presenta alcun picco a 10 Hz come dovrebbe essere.

In figura 4.3, anche in questo caso il segnale EEG mostra un'eccessiva variazione nell'ampiezza per risultare veritiera, superando il valore di $100\mu V$. Data la posizione dell'elettrodo, l'artefatto potrebbe essere collegato al movimento muscolare.

In figura 4.4, il segnale EEG mostra diverse epoche in cui il segnale varia rapidamente, potrebbe indicare la presenza di artefatti dovuti da saccadi, un movimento rapido dell'occhio.

In figura 4.5, il segnale EEG presenta un'ampiezza eccessiva, variazioni rapide in breve lasso di tempo e un generale rumore di fondo. Pertanto è consigliabile rimuovere canali di questo genere ed interpolarli.

Dalle figure soprastanti si può notare che i metodi di identificazione applicati dalla pipeline rilevano correttamente i canali troppo corrotti e affetti da rumore.

Nella tabella 4.2, viene mostrato un piccolo confronto sul numero di ca-

nali individuati da entrambe le pipeline. Si annota che per l'identificazione dei canali corrotti, l'altra pipeline utilizza esclusivamente il criterio di correlazione, ovvero vengono rilevati quei canali la cui massima correlazione con tutti gli altri canali è inferiore ad una certa soglia. Sono stati riportati anche i casi in cui gli elettrodi corrotti fossero contemporaneamente rilevati da tutti e due i metodi.

Tabella 4.1: In tabella vengono riportati i numeri dei canali corrotti individuati dalle due pipeline per 3 soggetti ad occhi aperti e chiusi. Si può notare come mediamente la nostra pipeline individui circa il doppio di canali corrotti rispetto all'altra.

	Numero canali individuati dalla nostra pipeline	Numero canali individuati dalla seconda pipeline	Numero canali individuati da tutte e due le pipeline
Soggetto 1 occhi aperti	47	25	6
Soggetto 1 occhi chiusi	49	26	5
Soggetto 2 occhi aperti	51	28	7
Soggetto 2 occhi chiusi	62	27	1
Soggetto 3 occhi aperti	29	14	5
Soggetto 3 occhi chiusi	48	14	8

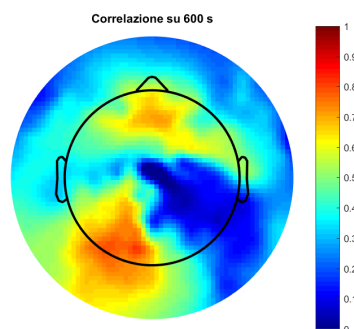
Dalla tabella 4.2 ed in particolare dal numero di canali comunemente identificati come corrotti, si evince che le due pipeline operino molto diversamente a livello di identificazione.

Una volta eliminati i canali corrotti e opportunamente interpolati, si procede con l'applicare il metodo *Independent Component Analysis* per una separazione del segnale EEG nelle componenti del cervello eliminando quelle legate a rumore. I risultati ottenuti sono stati messi a confronto con l'altra pipeline per osservare se vi fosse sostanziale differenza nei due modi di pulire il segnale.

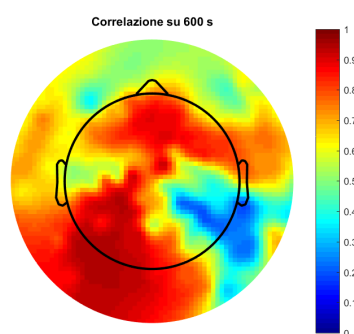
Innanzitutto, si è calcolata la correlazione lungo tutta la serie temporale tra i segnali EEG dello stesso soggetto in uscita dal *pre-processing* delle due pipeline. Successivamente sono state riportate in figura gli spettri di densità di potenza in banda α e β per effettuare un confronto a livello visivo tra i due metodi.

In figura 4.6, la correlazione dei dati è più bassa nel soggetto ad occhi aperti rispetto a quelli chiusi. Si può notare inoltre, che in entrambi i campioni di dati vi è una correlazione più forte nell'area posteriore della testa.

In figura 4.7, il segnale correla bene in entrambi i casi. Nel soggetto ad occhi chiusi la correlazione è quasi totale, questo potrebbe voler dire che le due pipeline hanno rimosso e pulito allo stesso modo, o anche che il segnale EEG grezzo fosse in partenza molto poco rumoroso.

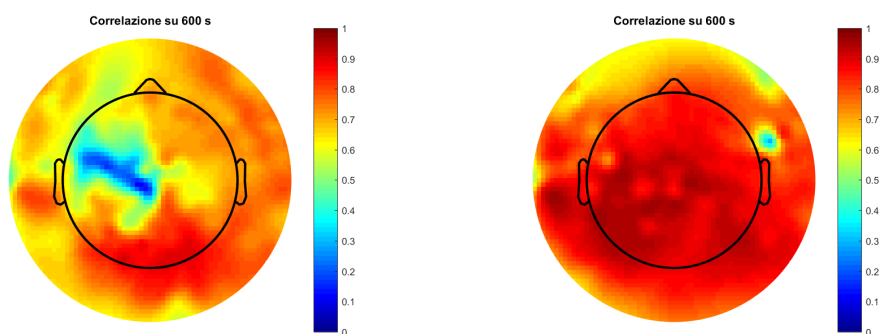


(a)



(b)

Figura 4.6: In figura, la correlazione tra i due segnali EEG del soggetto 11 lungo tutta la serie temporale in uscita dalle due pipeline. (a) Il soggetto 11 ad occhi aperti, (b) il soggetto 11 ad occhi chiusi.



(a)

(b)

Figura 4.7: In figura, la correlazione tra i due segnali EEG del soggetto 18 lungo tutta la serie temporale in uscita dalle due pipeline. (a) Il soggetto 18 ad occhi aperti, (b) il soggetto 18 ad occhi chiusi.

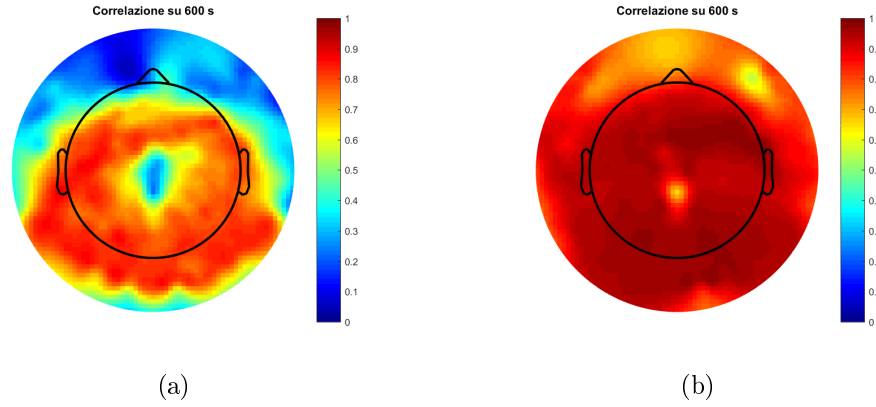


Figura 4.8: In figura, la correlazione tra i due segnali EEG del soggetto 19 lungo tutta la serie temporale in uscita dalle due pipeline. (a) Il soggetto 19 ad occhi aperti, (b) il soggetto 19 ad occhi chiusi.

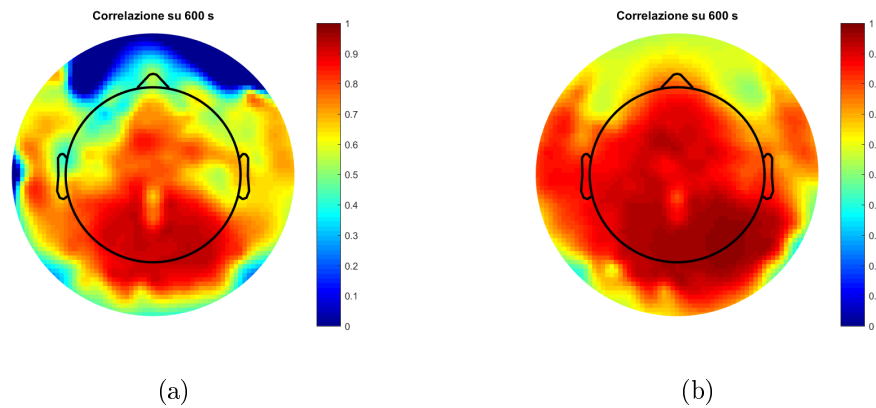


Figura 4.9: In figura, la correlazione tra i due segnali EEG del soggetto 21 lungo tutta la serie temporale in uscita dalle due pipeline. (a) Il soggetto 21 ad occhi aperti, (b) il soggetto 21 ad occhi chiusi.

In figura 4.8, il segnale correla bene in entrambi i casi. Nel soggetto ad occhi chiusi la correlazione è quasi totale, questo potrebbe voler dire che le due pipeline hanno rimosso e pulito allo stesso modo, o anche che il segnale EEG grezzo fosse in partenza molto poco rumoroso.

In figura 4.9, Il segnale correla bene in entrambi i casi. Nel soggetto ad occhi chiusi la correlazione vi è una correlazione significativamente maggiore, questo potrebbe voler dire che le due pipeline hanno rimosso e pulito allo stesso modo, o anche che il segnale EEG grezzo fosse in partenza molto poco rumoroso.

Dal risultato delle correlazioni (figure 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9) si può presumere che il segnale EEG nei soggetti ad occhi aperti presenti rumori ed artefatti che vengono gestiti e puliti in maniera differente dalle due pipeline. Invece, nei soggetti ad occhi chiusi i due processi di rimozione degli artefatti sembrano operare similmente.

Di seguito nelle figure 4.10, 4.11, 4.12 e 4.13 vengono riportate le densità spettrale di potenza in banda α e β dei 4 soggetti delle due pipeline. Si è preso in considerazione il *dataset* dei soggetti ad occhi chiusi, poichè fra i due campioni non c'era sostanziale differenza.

Dall'analisi visiva di tale immagini si può dedurre che questo non subisca forti variazioni nello spettro nel range di frequenza delle onde α e β .

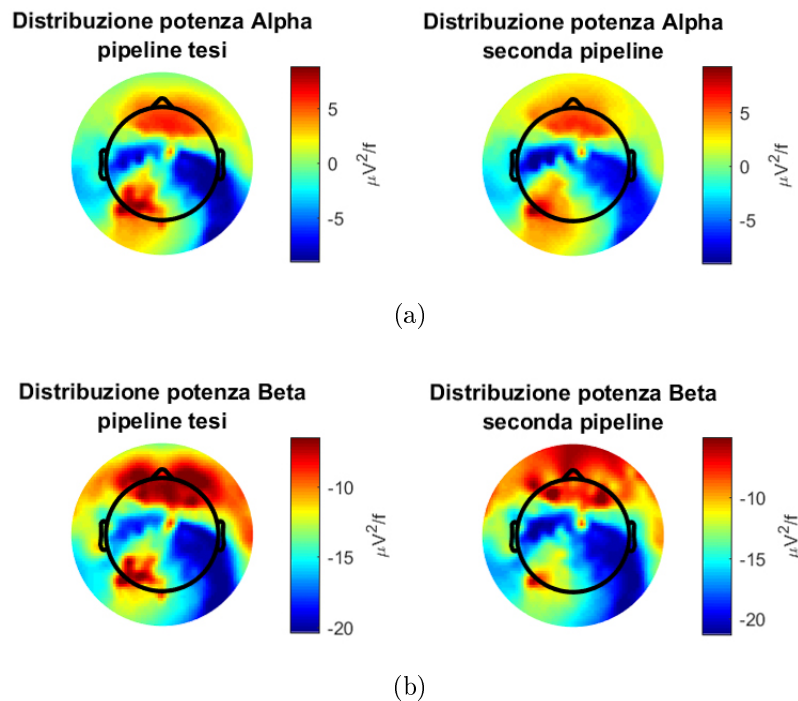


Figura 4.10: In figura la densità spettrale di potenza del soggetto 11 con occhi chiusi. (a) potenza in banda α , (b) potenza in banda β .

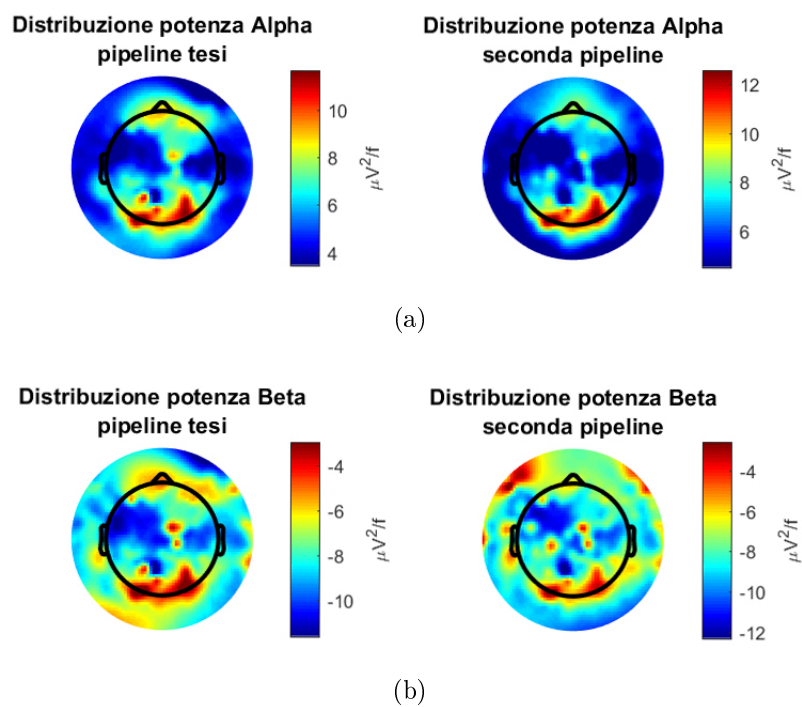


Figura 4.11: In figura la densità spettrale di potenza del soggetto 18 con occhi chiusi. (a) potenza in banda α , (b) potenza in banda β .

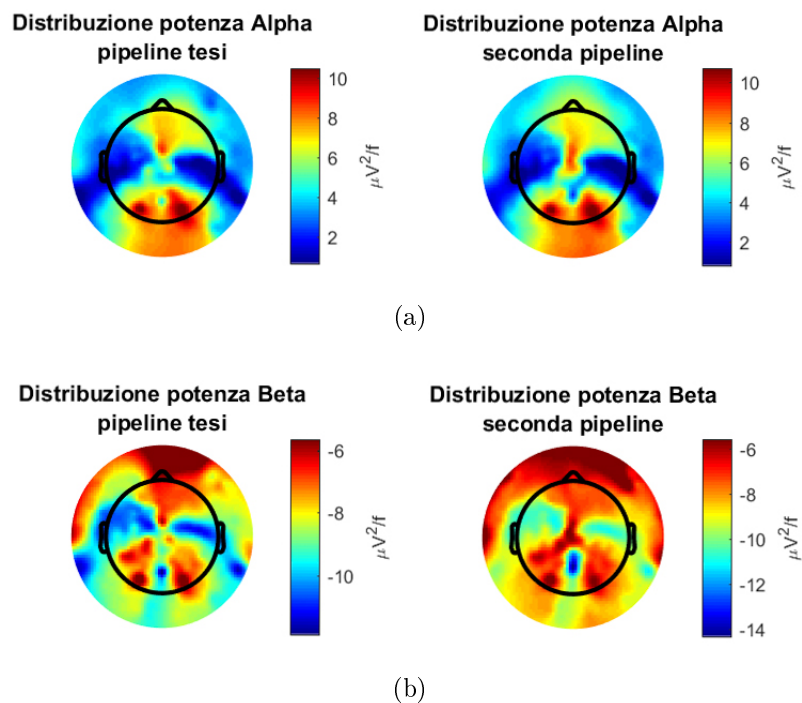


Figura 4.12: In figura la densità spettrale di potenza del soggetto 19 con occhi chiusi. (a) potenza in banda α , (b) potenza in banda β .

In figura 4.10, si può notare come non vi sia sostanziale differenza tra

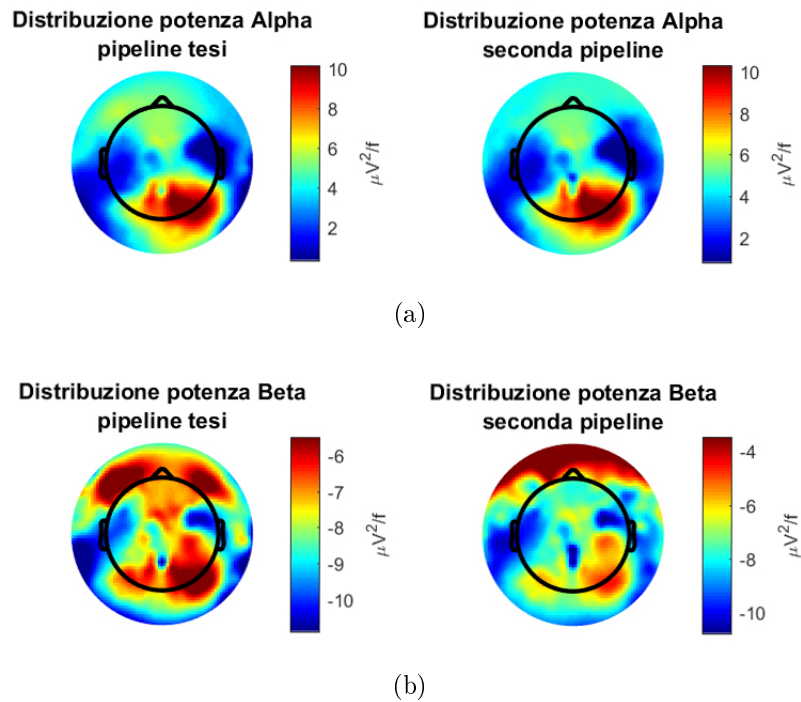


Figura 4.13: In figura la densità spettrale di potenza del soggetto 21 con occhi chiusi. (a) potenza in banda α , (b) potenza in banda β .

le due pipeline. In entrambe si misurano due picchi, uno a livello del lobo occipitale ed uno in quello frontale.

In figura 4.11 e 4.12, si può notare come non vi sia sostanziale differenza tra le due pipeline. In entrambe si misura il picco nell'area occipitale del cervello.

In figura 4.13, si può notare come non vi sia sostanziale differenza tra le due pipeline. In entrambe si misura il picco nell'area occipitale del cervello. Nella distribuzione in banda β però la seconda pipeline non rileva sufficientemente il secondo picco nel lobo occipitale.

In generale, dai risultati degli spettri, entrambe le pipeline evidenziano una maggiore potenza nella parte occipitale del cervello in banda α , cosa nota dalla letteratura.

4.2 Risultati Analisi funzionale

Per l'analisi della connettività funzionale si sono prese le matrici dell'attività elettrica ottenute dalla ricostruzione delle sorgenti per ogni soggetto. Queste sono state mediate tra i quattro soggetti a nostra disposizione dopo aver applicato a ciascuna di esse le metriche, facendo distinzione tra i *dataset* dei soggetti con gli aperti e quelli con gli occhi chiusi. Questa operazione è stata eseguita per convalidare l'efficacia di questa pipeline nel creare una mappa funzionale a partire da un segnale EEG.

Quindi, sulle matrici di attività elettrica sono state calcolate le due metriche, immagine della coerenza e *Phase Locking Value*, in due range di frequenza distinti, α e β . Per la parcellizzazione del cervello dei soggetti si è fatto uso dell'atlante fornito da Schaefer et al [50]. Questo atlante divide in 100 regioni il cervello, nelle prime 50 vi sono quelle appartenenti all'emisfero sinistro e nelle ultime 50 le parcelle appartenenti all'emisfero destro. Le 100 regioni possono essere raggruppate in 16 macro categorie a seconda del network che rappresentano [51]. Le 16 classi in cui vengono distinte sono: *LH visual, LH Somatomotor, LH Dorsal Attention, LH Salience/Ventral Attention, LH Limbic, LH Control, LH Default, LH TempoParietal, RH visual, RH Somatomotor, RH Dorsal Attention, RH Salience/Ventral Attention, RH Limbic, RH Control, RH Default, RH TempoParietal*. LH e RH significano rispettivamente, *Left Hemisphere* e *Right Hemisphere*. Dopo aver applicato la metrica e la parcellizzazione, si sono mediate i risultati tra soggetti ad occhi aperti e quelli ad occhi chiusi.

Con una parcellizzazione in 100 regioni, si sono ottenute, quindi, otto matrici 100x100, quattro per ogni metrica, suddivise in occhi aperti e chiusi e banda α e β . Queste matrici sono simmetriche e possono essere divise visivamente in quattro quadranti. Nel quadrante in alto a sinistra, sono rappresentate le connessioni tra le regioni nell'emisfero sinistro, in basso a destra quelle dell'emisfero destro. I due quadranti rimanenti, essendo simmetrica la matrice, rappresentano in egual modo le connessioni tra regioni dell'emisfero sinistro con quello destro.

Infine, come scritto nel paragrafo 3.2.4, si è eseguita un'operazione di *thresholding* con indice di sparsità tale da preservare almeno il 60% delle connessioni, le parcelle escluse sono state poste a zero. Lo scopo di questa operazione è quello di lasciare in risalto le connessioni più forti ed incisive sull'analisi funzionale.

Le figure da 4.14 a 4.17 mostrano le matrici di connettività con la metrica

dell'immagine della coerenza (o Icoh), in banda α e β della media dei soggetti ad occhi aperti e chiusi. Le figure da 4.18 a 4.21 mostrano le matrici di connettività con la metrica del *Phase Locking Value* (o PLV), in banda α e β della media dei soggetti ad occhi aperti e chiusi. Tutte le matrici mostrate sono state filtrate precedentemente dall'operazione di *thresholding*.

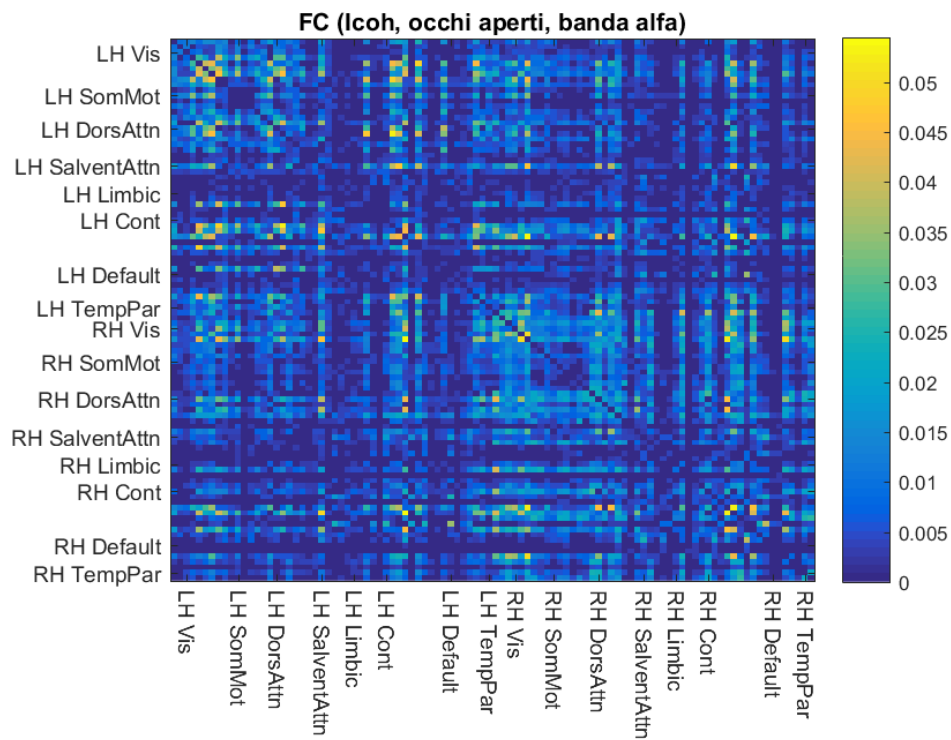


Figura 4.14: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica dell'immagine della coerenza in banda α della media dei soggetti ad occhi aperti.

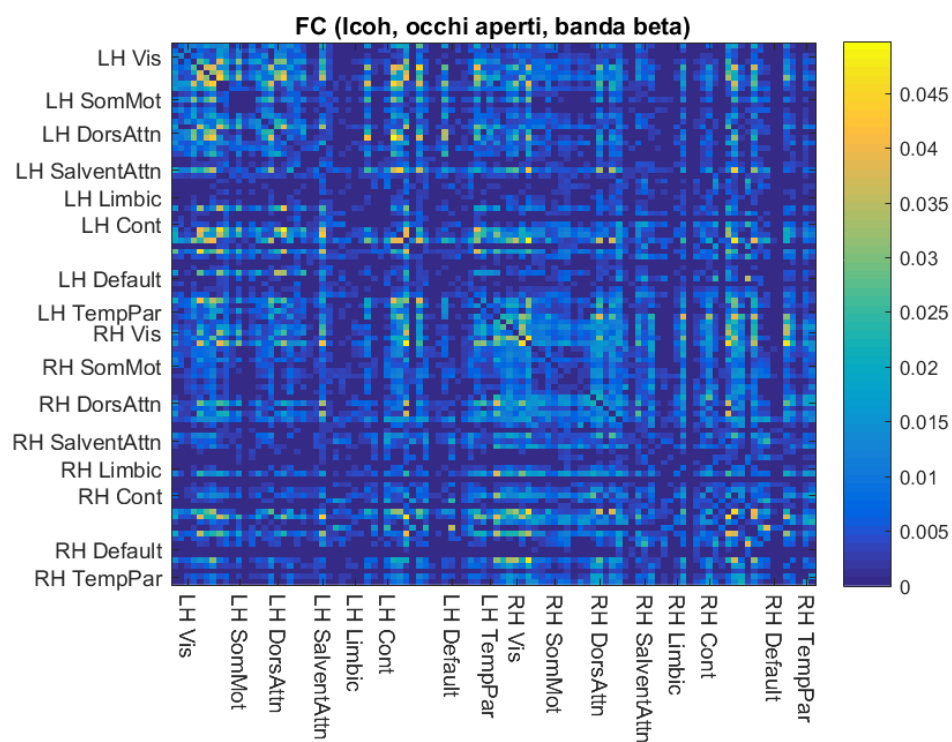


Figura 4.15: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica dell'immagine della coerenza in banda β della media dei soggetti ad occhi aperti.

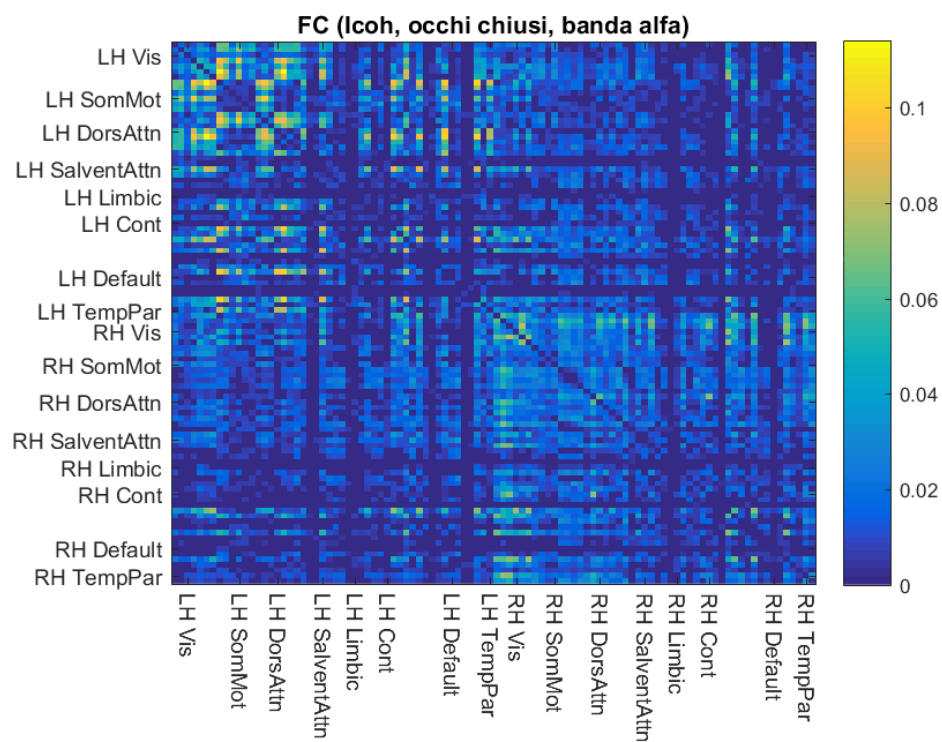


Figura 4.16: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica dell'immagine della coerenza in banda α della media dei soggetti ad occhi chiusi.

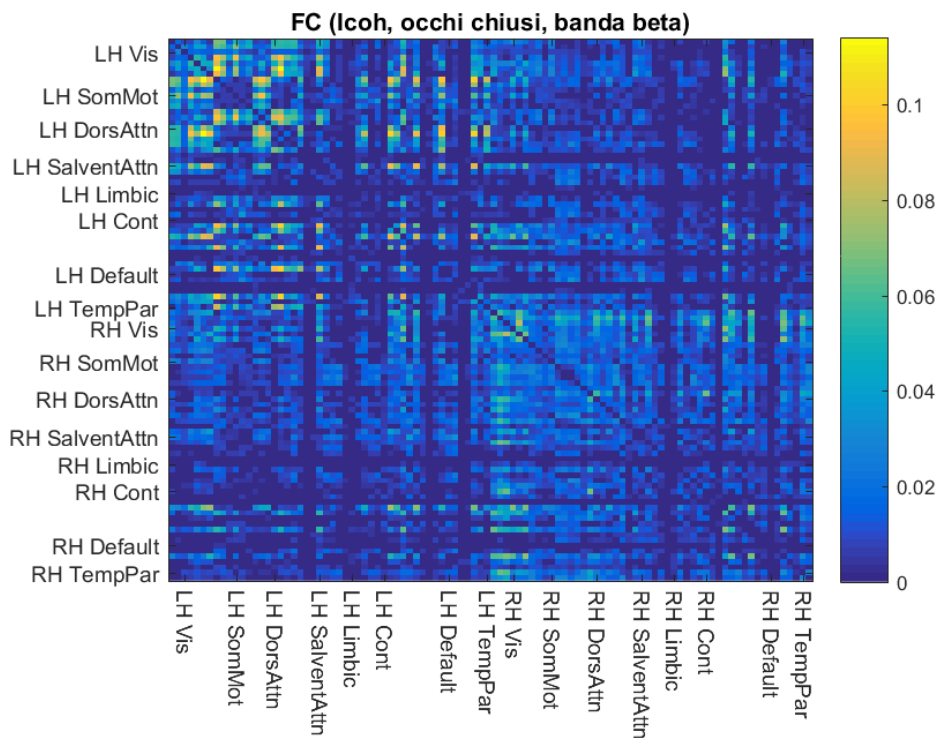


Figura 4.17: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica dell'immagine della coerenza in banda β della media dei soggetti ad occhi chiusi.

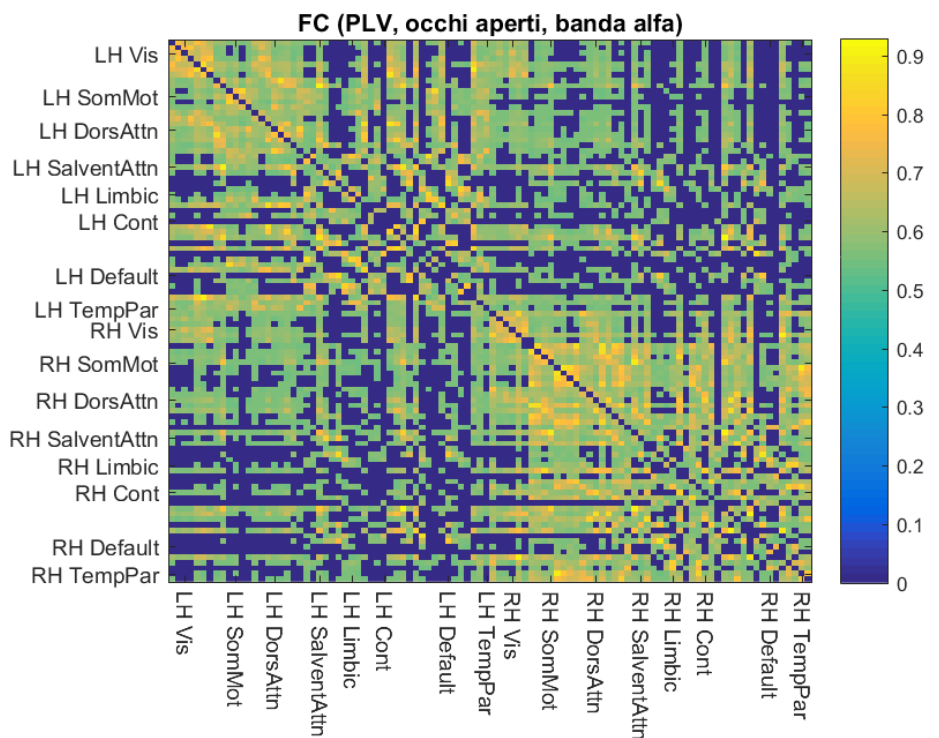


Figura 4.18: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica del *Phase Locking Value* in banda α della media dei soggetti ad occhi aperti.

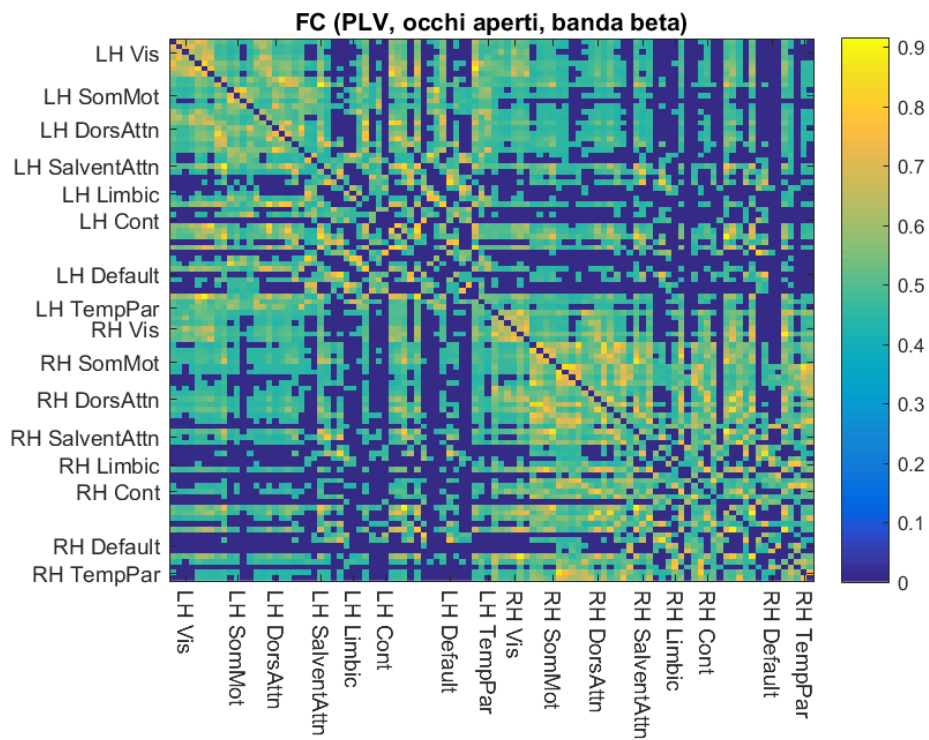


Figura 4.19: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica del *Phase Locking Value* in banda β della media dei soggetti ad occhi aperti.

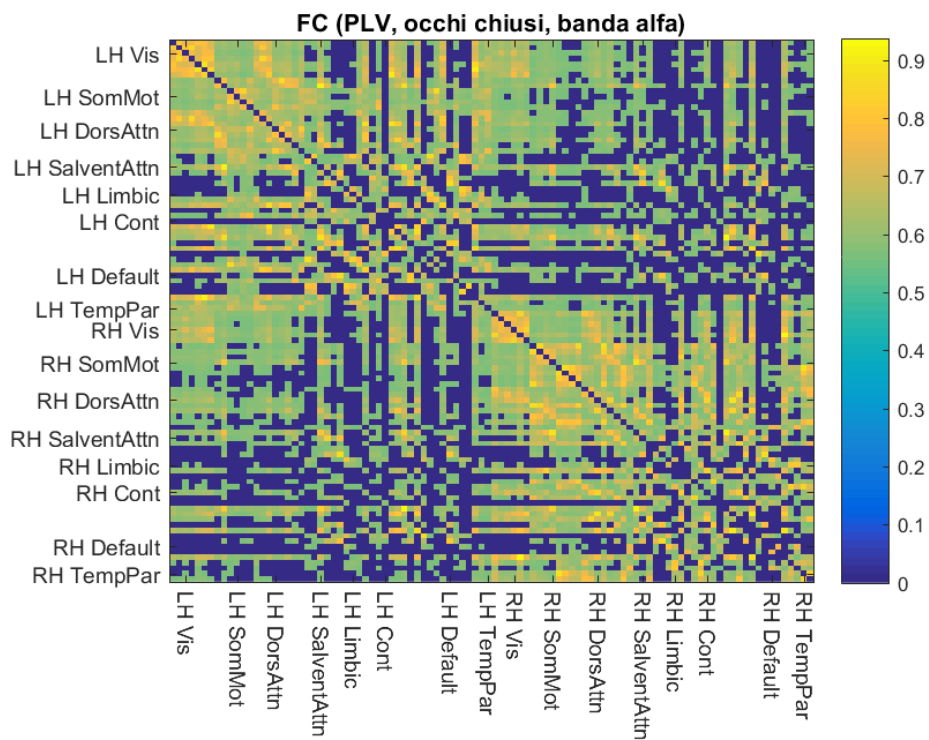


Figura 4.20: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica del *Phase Locking Value* in banda α della media dei soggetti ad occhi chiusi.

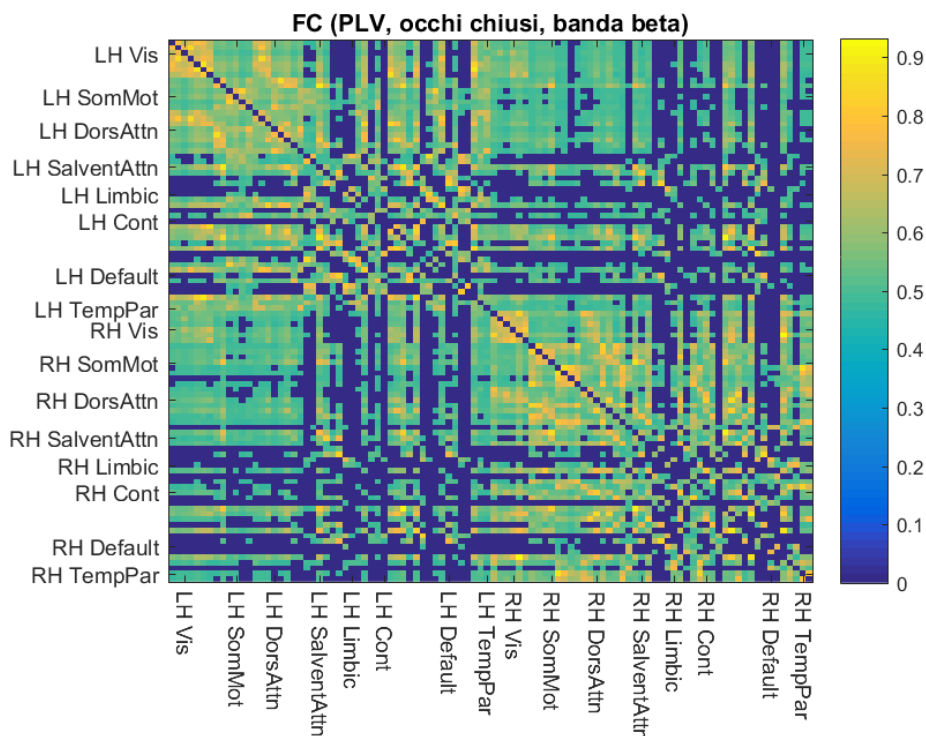


Figura 4.21: In figura la matrice di connettività con il calcolo della metrica del *Phase Locking Value* in banda β della media dei soggetti ad occhi chiusi.

Dalle figure soprastanti si può evincere che la metrica dell'immagine della coerenza non risulta qualitativamente comparabile a quella del *Phase Locking Value*. Questa presenta valori nettamente più bassi dell'altra metrica, denotando poche connessioni tra regioni anche quando vi dovrebbe essere. Infatti, nelle figure 4.14 e 4.15 che rappresentano le metriche dei soggetti con occhi aperti in banda α e β , si può notare come la connettività nel network visivo, in alto a sinistra, sia eccessivamente bassa.

Inoltre, ci si aspetta un valore di connettività simile tra emisfero destro e sinistro. Invece, nelle figure 4.16 e 4.17 tra il quadrante in alto a sinistra e quello in basso a destra vi è una sostanziale differenza, cosa che con la metrica del *Phase Locking Value* non si è ottenuta.

Dall'altra parte, l'analisi della connettività funzionale con la metrica del *Phase Locking Value* risulta essere coerente. Come si può vedere dalle figure 4.18 e 4.19, il network visivo presenta un alto valore di connettività e viene rispettata la simmetria tra il primo e l'ultimo quadrante.

Mettendo a confronto i *dataset* tra soggetti ad occhi aperti e quelli ad occhi chiusi, dalle figure 4.18 e 4.20, si può notare come le connessioni siano più forti e maggiori nel caso dei soggetti ad occhi chiusi. Questo potrebbe essere collegato alla fase di *preprocessing*, infatti potrebbe esserci stato un eccessivo

tasso di artefatti dovuti a movimento oculare da abbassare la qualità del segnale EEG.

come ultimo passo, per riassumere quanto appena osservato sulle matrici di FC ricavate dalla metrica PLV. Viene riportato il valore medio per ogni parcella della *node degree*, distinta ancora una volta in occhi aperti/ chiusi e banda α/β .

Tabella 4.2: In tabella vengono riportati quante connessione ha in media ogni parcella appartenente ad un network con le altre regioni.

Network	Soggetti ad occhi aperti		Soggetti ad occhi chiusi	
	banda α	banda β	banda α	banda β
LH Visual	59	64	67	69
LH Somatomotor	64	68	71	74
LH Dorsal Attention	68	70	66	71
LH Salience/Ventral Attention	57	59	57	55
LH Limbic	53	37	42	33
LH Control	54	56	60	59
LH Default	50	49	51	51
LH TempoParietal	56	57	70	73
RH Visual	72	73	71	74
RH Somatomotor	72	72	69	71
RH Dorsal Attention	61	59	60	59
RH Salience/Ventral Attention	49	42	36	26
RH Limbic	56	56	57	55
RH Control	54	52	47	46
RH Default	54	52	47	46
RH TempoParietal	59	56	52	52

Capitolo 5

Conclusioni

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di realizzare l'analisi della connettività funzionale a partire da segnali EEG. Sulla base dell'articolo di Liu et al. [1] si è costruita una pipeline simile in grado di preprocessare i segnali EEG, con il focus di individuare i canali corrotti e rimuovere gli artefatti. Dall'ispezione visiva dei risultati del *preprocessing*, è emerso che la pipeline costruita in questo lavoro identifica correttamente i canali corrotti e rimuove accuratamente gli artefatti. Il confronto fra le due pipeline ha evidenziato una diversità nell'individuazione dei canali corrotti, dettata dal diverso approccio al rilevamento. Nonostante ciò, i risultati non hanno evidenziato sostanziali differenze tra i segnali EEG uscenti dalle due pipeline; per effettuare delle valutazioni più approfondite in merito è necessario estendere il confronto su un numero maggiore di soggetti.

Durante la creazione dell'*headmodel*, gli algoritmi ed i software utilizzati si sono rivelati efficaci. L'individuazione della posizione degli elettrodi è stata sufficientemente accurata, *spot3D* [46] ha quasi sempre automaticamente rilevato correttamente la loro posizione, con un intervento minimo manuale.

Nella fase dell'analisi della connettività funzionale, dai risultati si può osservare come una delle due metriche scelte, l'immagine della coerenza, non abbia dato risultati soddisfacenti. Il campione di dati di questa tesi è troppo piccolo per discutere la validità di questa metrica. Dall'altra parte il *Phase Locking Value* ha mostrato ottimi risultati, la matrice di connettività ha presentato valori coerenti con quanto descritto in letteratura.

In conclusione, questa tesi mostra la capacità dell'elettroencefalografia di essere utilizzata come tecnica di *source imaging* e vuole porsi come punto di partenza per uno studio sempre più approfondito a tal riguardo. Diversi

metodi e metriche possono essere ispezionate e messe a confronto con quelle utilizzate nell'attuale letterature scientifica per trovare soluzioni sempre più soddisfacenti.

Bibliografia

- [1] LIU, Quanying, et al. *Detecting large-scale networks in the human brain using high-density electroencephalography*. Human brain mapping, 2017, 38.9: 4631-4643.
- [2] FOX, Michael D.; RAICHLE, Marcus E. *Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging*. Nature reviews neuroscience, 2007, 8.9: 700.
- [3] MANTINI, Dante, et al. *Evolutionarily novel functional networks in the human brain?*. Journal of Neuroscience, 2013, 33.8: 3259-3275.
- [4] Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R (2004): *EEG source imaging*. Clin Neurophysiol 115:2195–2222.
- [5] HAUEISEN, Jens, et al. *Influence of tissue resistivities on neuromagnetic fields and electric potentials studied with a finite element model of the head*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1997, 44.8: 727-735.
- [6] KILOH, L. G., et al. Clinical electroencephalography. 1981.
- [7] HINTERBERGER, Thilo, et al. *Neuronal mechanisms underlying control of a brain–computer interface*. European Journal of Neuroscience, 2005, 21.11: 3169-3181.
- [8] Kubler, A., Kotchoubey, B., Kaiser, J., Wolpaw, J. R., and Birbaumer, N., *Brain–computer communication: unlocking the locked-in*, Psychol. Bull., 127, 2001, 358–375.
- [9] https://en.wikipedia.org/wiki/Pyramidal_cell
- [10] OBERMAIER, Bernhard, et al. *Information transfer rate in a five-*

- classes brain-computer interface*. IEEE Transactions on neural systems and rehabilitation engineering, 2001, 9.3: 283-288.
- [11] WOLPAW, Jonathan R. *Brain-computer interfaces (BCIs) for communication and control: a mini-review*. In: Supplements to Clinical neurophysiology. Elsevier, 2004. p. 607-613.
- [12] NAZARPOUR, Kianoush, et al. Removal of the eye-blink artifacts from EEGs via STF-TS modeling and robust minimum variance beamforming. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2008, 55.9: 2221-2231.
- [13] SEECK, Margitta, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. Clinical neurophysiology, 2017, 128.10: 2070-2077.
- [14] KLEM, George H., et al. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1999, 52.3: 3-6.
- [15] LASCANO, Agustina M., et al. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates. Clinical Neurophysiology, 2016, 127.1: 150-155.
- [16] LUU, Phan, et al. Learning and the development of contexts for action. Frontiers in Human Neuroscience, 2011, 5: 159.
- [17] <https://pogledi.net/en/brain-waves/>
- [18] FLETCHER, E. M.; KUSSMAUL, C. L.; MANGUN, George R. Estimation of interpolation errors in scalp topographic mapping. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1996, 98.5: 422-434.
- [19] PERRIN, François, et al. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1989, 72.2: 184-187.
- [20] DIEKMANN, V., et al. Localisation of epileptic foci with electric, magnetic and combined electromagnetic models. Electroencephalography and clinical neurophysiology, 1998, 106.4: 297-313.
- [21] HALLEZ, Hans, et al. Review on solving the forward problem in EEG source analysis. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 2007, 4.1: 46.

-
- [22] PLONSEY, Robert; HEPPNER, Dennis B. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. *The Bulletin of mathematical biophysics*, 1967, 29.4: 657-664.
- [23] GULRAJANI, Ramesh M. *Bioelectricity and biomagnetism*. J. Wiley, 1998.
- [24] GRECH, Roberta, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2008, 5.1: 25.
- [25] FRISTON, Karl J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Human brain mapping*, 1994, 2.1-2: 56-78.
- [26] RUBINOV, Mikail; SPORNS, Olaf. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*, 2010, 52.3: 1059-1069.
- [27] BASTOS, André M.; SCHOFFELEN, Jan-Mathijs. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Frontiers in systems neuroscience*, 2016, 9: 175.
- [28] LISMAN, John E. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in neurosciences*, 1997, 20.1: 38-43.
- [29] WANG, Xiao-Jing. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological reviews*, 2010, 90.3: 1195-1268.
- [30] NOLTE, Guido, et al. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical neurophysiology*, 2004, 115.10: 2292-2307.
- [31] https://www.researchgate.net/figure/An-example-of-an-undirected-and-weighted-connectivity-matrix-of-coherence-fig6_312225904
- [32] BÉNAR, Christian-G.; BAGSHAW, Andrew P.; LEMIEUX, Louis. Experimental design and data analysis strategies. In: *EEG-fMRI*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009. p. 221-257.

- [33] ARROYO, Santiago, et al. Functional significance of the mu rhythm of human cortex: an electrophysiologic study with subdural electrodes. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1993, 87.3: 76-87.
- [34] DELORME, Arnaud; MAKEIG, Scott. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 2004, 134.1: 9-21.
- [35] https://it.mathworks.com/campaigns/products/trials.html?gclid=EAIaIQobChMIgNmVqLPp5AIVE0h3Ch13xQrgEAAAYASAAEgJVafD_BwE&ef_id=EAIaIQobChMIgNmVqLPp5AIVE0h3Ch13xQrgEAAAYASAAEgJVafD_BwE:G:s&s_kwid=AL!8664!3!282881202130!e!!g!!matlab&s_eid=ppc_29775072802&q=matlab
- [36] <https://www.nitrc.org/projects/cleanline>
- [37] MULLEN, Tim R., et al. Real-time neuroimaging and cognitive monitoring using wearable dry EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2015, 62.11: 2553-2567.
- [38] DELORME, Arnaud; SEJNOWSKI, Terrence; MAKEIG, Scott. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage*, 2007, 34.4: 1443-1449.
- [39] WINKLER, Irene; HAUFE, Stefan; TANGERMANN, Michael. Automatic classification of artifactual ICA-components for artifact removal in EEG signals. *Behavioral and Brain Functions*, 2011, 7.1: 30.
- [40] BIGDELY-SHAMLO, Nima, et al. The PREP pipeline: standardized preprocessing for large-scale EEG analysis. *Frontiers in neuroinformatics*, 2015, 9: 16.
- [41] PION-TONACHINI, Luca; KREUTZ-DELGADO, Ken; MAKEIG, Scott. ICLabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website. *NeuroImage*, 2019, 198: 181-197.
- [42] HYVÄRINEN, Aapo; OJA, Erkki. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural networks*, 2000, 13.4-5: 411-430.

-
- [43] LIU, Quanying, et al. Estimating a neutral reference for electroencephalographic recordings: the importance of using a high-density montage and a realistic head model. *Journal of neural engineering*, 2015, 12.5: 056012.
- [44] https://sccn.ucsd.edu/wiki/I.4:_Preprocessing_Tools
- [45] LUBO-ROBLES, David. DEVELOPMENT OF INDEPENDENT COMPONENT ANALYSIS FOR RESERVOIR GEOMORPHOLOGY AND UNSUPERVISED SEISMIC FACIES CLASSIFICATION IN THE TARANAKI BASIN, NEW ZEALAND. 2018.
- [46] TABERNA, Gaia Amaranta, et al. Spatial localization of EEG electrodes using 3D scanning. *Journal of neural engineering*, 2019.
- [47] MARINO, Marco, et al. Automated detection and labeling of high-density EEG electrodes from structural MR images. *Journal of neural engineering*, 2016, 13.5: 056003.
- [48] ROJAS, Gonzalo M., et al. Study of resting-state functional connectivity networks using EEG electrodes position as seed. *Frontiers in neuroscience*, 2018, 12: 235.
- [49] PASCUAL-MARQUI, Roberto D., et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2011, 369.1952: 3768-3784.
- [50] SCHAEFER, Alexander, et al. Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI. *Cerebral Cortex*, 2017, 28.9: 3095-3114.
- [51] THOMAS YEO, B. T., et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 2011, 106.3: 1125-1165.