

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Fisica e Astronomia**

**Corso di Laurea Triennale in Fisica**

**Tesi di Laurea**

**Analyses of neural oscillations and synchrony  
in the brain**

**Analisi delle oscillazioni neuronali e della sincronizzazione nel cervello**

Relatore

**Prof.Samir Simon Suweis**

Correlatrice

**Dott.ssa Benedetta Mariani**

Laureanda

**Claudia Lorenzetti**

**1224366**

**Anno Accademico 2021/2022**



## Abstract

Neural oscillations, or brainwaves, are rhythmic or repetitive patterns of neural activity in the central nervous system. At the level of neural ensembles, synchronized activity of large numbers of neurons can give rise to macroscopic oscillations, which can be observed, for example, through local field potential measurements. In this work we first show how to exploit the theory of signal processing to analyse electrophysiological data in the brain. Then, real data of rat barrel cortex will be investigated to test the presence of collective neural oscillations and synchrony in the brain.

## Sommario

Le oscillazioni neuronali - o *brainwaves* - sono degli schemi ritmici o ripetitivi di attività neuronale che avvengono all'interno del sistema nervoso centrale. A livello di assembramenti neuronali, l'attività sincrona di un gran numero di neuroni può dare origine a oscillazioni macroscopiche che possono essere osservate, per esempio, attraverso misurazioni di Local Field Potential (LFP). In questo lavoro prima mostreremo come la teoria dei segnali può essere utilizzata per analizzare dati elettrofisiologici nel cervello. Successivamente, verranno analizzati dei dati reali provenienti dalla *barrel cortex* di topi per verificare la presenza di oscillazioni neuronali collettive e di sincronizzazione nel cervello.

# Indice

<b>Indice</b>	<b>ii</b>
<b>1 Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>2 Cenni teorici</b>	<b>3</b>
2.1 Caratterizzazione di un oscillatore . . . . .	3
2.2 Scomposizione di un segnale . . . . .	5
<b>3 Analisi dati</b>	<b>13</b>
3.1 Corteccia barrel e stimolazione del baffo . . . . .	13
3.2 Setup sperimentale . . . . .	13
3.3 Metodi e risultati . . . . .	14
<b>4 Conclusioni</b>	<b>21</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>23</b>

# Capitolo 1

## Introduzione

Quando si parla di cervello si ha a che fare con una struttura estremamente complessa costituita, nel caso di un uomo adulto, da circa  $10^{11}$  unità fondamentali, i neuroni, e fino a  $10^{15}$  collegamenti sinaptici tra essi. Grazie a una struttura così ramificata, attività che avvengono localmente vengono poi diffuse su vaste aree, riuscendo complessivamente a coinvolgere un gran numero di neuroni a partire dall'azione di poche unità. Si usa il termine *global-local communication* perché il contrario è altresì verificato: ogni circuito locale è sottoposto poi al controllo dell'attività cerebrale complessiva [1]. È in interazioni come queste che si va a inserire lo studio dell'attività oscillatoria a livello locale nel sistema nervoso centrale: i ritmi svolgono un ruolo fondamentale nelle funzioni motorie, sensoriali e persino cognitive. Affinché si verifichi un'attività simile è necessario che si alternino con una certa frequenza stimoli e successive inibizioni: tali schemi ritmici si verificano effettivamente o tramite i canali di membrana di una singola unità o coinvolgendo un piccolo insieme di neuroni a livello locale che si attivano e si silenziano a vicenda creando un segnale in cui risulta individuabile una certa ripetitività [2]. Se questi ritmi locali riescono a coinvolgere più neuroni formando dei veri e propri assembramenti cellulari, tramite la loro attività sincrona possono amplificare il segnale proveniente da un'attività localizzata e renderlo rilevabile in un Elettroencefalogramma (*EEG*) o attraverso misure di Local Field Potential (*LFP*). I Local Field Potentials sono delle misure di potenziale fatte fuori dalla cellula in grado di rilevare segnali fino a  $500\text{Hz}$ . Essi vengono misurati tramite array (*neural probes*) che vengono inseriti in profondità in corteccia, e che sono costituiti da più elettrodi (o canali). Sono in grado di mettere in evidenza attività neuronali che avvengono in un settore molto ristretto dell'area cerebrale. Il contributo maggiore ai LFPs sono le correnti sinaptiche di popolazioni di neuroni registrate nei pressi dell'elettrodo [3]. In questo lavoro di tesi, si partirà da concetti base di teoria dei segnali, utili poi per poter svolgere, nel capitolo successivo, l'analisi di dati reali provenienti dalla *barrel cortex* di un ratto, che è stato sottoposto a stimolazioni del baffo. L'obiettivo sarà quindi trovare delle evidenze dell'attività ritmica che avviene nel cervello di un mammifero e, tramite il computo di alcune grandezze, riuscire a mostrare l'effetto di uno stimolo esterno in termini di sincronizzazione e in che modo il segnale si propaga nella *barrel cortex*.



# Capitolo 2

## Cenni teorici

Si parla di reti di sincronizzazione tra oscillatori accoppiati tra loro quando si ha a che fare con un insieme di oscillatori eterogenei per ampiezza o per fase che interagiscono sopprimendo o amplificando un segnale. Risulta quindi di fondamentale importanza dapprima caratterizzare un oscillatore e successivamente definire le principali grandezze utilizzate nell'analisi di questi segnali dati da oscillatori sincronizzati.

### 2.1 Caratterizzazione di un oscillatore

Un oscillatore è un sistema dinamico avente una traiettoria periodica stabile. Nello spazio delle fasi si parla quindi di un'orbita chiusa e attrattiva -in inglese *limit cycle attractor*. Esso è soluzione non costante dell'equazione differenziale:

$$\dot{x} = f(x), \quad x \in \mathbb{R}^3 \quad (2.1)$$

Tale soluzione  $x(t)$  è periodica se esiste un valore  $T > 0$  tale che

$$x(t) = x(t + T), \quad \forall t \quad (2.2)$$

e si definisce il periodo  $T$  come il minimo valore per cui l'equazione (2.2) risulta soddisfatta. Gli impulsi neuronali che si andranno a considerare in questo elaborato saranno combinazione di numerosi oscillatori nella forma:

$$x(t) = A \cdot \sin(2\pi ft), \quad (2.3)$$

dalla cui espressione possiamo risalire alle grandezze caratteristiche di un qualsiasi oscillatore, anche non di tipo sinusoidale.  $A$  viene definita ampiezza ed è il massimo valore in modulo che l'oscillatore può raggiungere; trattandosi di dati in tensione, in questo caso  $[A] = [V]$ . La frequenza dell'oscillazione,  $f = 1/T$ , si misura in  $[Hz] = [s^{-1}]$ . Molti neuroni producono come output dei picchi periodici - *spiking neurons* in inglese - con una certa frequenza  $f$  e una certa fase iniziale  $\theta$ .

Un oscillatore di questo tipo può essere descritto tramite una sola variabile:  $\phi$ , chiamata *fase dell'oscillazione*. Quando si parla di picchi (*spikes*), come in questo caso, la fase può essere interpretata come il tempo che intercorre tra due picchi.

Si è già definito il periodo di una funzione e la sua orbita chiusa nello spazio delle fasi: la nozione di fase è collegata alla parametrizzazione di questi *limit cycle attractor*. Si prenda un punto

$x_0$  sull'orbita e da lì si faccia un grafico della traiettoria  $x(t)$ : la fase di  $x(t)$  è  $\phi = t$ . Mano a mano che si va avanti nel tempo e si tracciano più periodi,  $\phi$  continuerà ad avvolgersi attorno all'intervallo  $[0, T]$ . Unendo questi estremi insieme si ottiene un cerchio, rappresentabile nello spazio  $\mathbb{S}^1$  di circonferenza  $T$ .  $\phi$  è pertanto il parametro in grado di rappresentare il moto di un tale segnale periodico in  $\mathbb{S}^1$ . La parametrizzazione è la mappa di  $\mathbb{S}^1$  nello spazio delle fasi  $\mathbb{R}^2$  ed è data da  $\phi \mapsto x(\phi)$  [4]. Scegliendo una fase di questo tipo, essa risulta legata alla frequenza dell'oscillazione da:

$$\frac{d\phi}{dt} = \omega_0 = 2\pi f \quad (2.4)$$

La fase  $\phi$  si dice marginalmente stabile, dato che una sua perturbazione non riporta il sistema sempre allo stato iniziale né tuttavia cresce senza un limite. Per questo motivo anche una perturbazione minima può portare a una variazione significativa di fase [5]. Per esempio, si consideri un neurone che riceve un impulso in input di ampiezza  $A$ . Una perturbazione di questo tipo potrebbe non avere degli effetti immediati sul segnale prodotto, ma alterare la fase dei successivi *spikes*. Una traiettoria perturbata infatti può produrre un impulso prima o dopo di una traiettoria imperturbata, a seconda della fase a cui arriva la stimolazione. Per questo motivo, subito dopo aver ricevuto lo stimolo esterno,  $\phi_{new}$  può essere maggiore o minore della vecchia fase  $\phi$ . L'entità della variazione di fase degli impulsi dipende dalla fase dell'oscillazione [4] a cui arriva la stimolazione. Inserendo in un grafico la fase di stimolazione sull'asse delle  $x$  e  $\phi - \phi_{new}$  sull'asse delle  $y$ , si ottiene la cosiddetta *Phase Response Curve* ( $PRC(\phi, A)$ ), che definisce lo shift di fase indotto da una stimolazione di ampiezza  $A$  alla fase  $\phi$ .

### 2.1.1 Sincronizzazione

Per risultare rilevabile tramite EEG o LFP un segnale neuronale deve interagire con altri intensificandosi e diventando quindi abbastanza forte da poterne osservare la traccia macroscopicamente. Per far ciò è necessario che i segnali di più neuroni si accoppino tra loro sincronizzandosi. La sincronizzazione è un aggiustamento dei ritmi di vari oscillatori indipendenti a causa di una loro interazione debole che spesso viene descritta in termini di *phase locking* e di *frequency entrainment* [5].

Due segnali periodici si definiscono sincronizzati quando si presentano allo stesso tempo o con una fase reciproca  $\Phi$  costante. Due oscillatori sono in fase quando  $\Phi = 0$ , in anti-fase quando  $\Phi = T/2$  e si dicono fuori fase se  $\Phi$  è un qualsiasi valore diverso dai precedenti.

Per sincronizzare in fase un oscillatore, l'impulso in input deve avere un periodo  $T_s$  sufficientemente vicino al periodo  $T$  dell'oscillatore [4]. Questo identifica la regione in giallo in figura 2.1. Una generalizzazione della sincronizzazione tra impulso periodico e segnale neuronale è il *phase locking*. Esso si verifica nel momento in cui l'oscillatore emette  $p$  spikes ogni  $q$  stimoli, ovvero quando:

$$p \cdot T \approx q \cdot T_s, \quad (2.5)$$

dove  $T_s$  è il periodo della stimolazione,  $T$  è il periodo di oscillazione del neurone e  $p, q$  sono numeri interi non per forza primi tra loro. Ogni  $p : q$  phase-locked state ha una sua regione di esistenza (vedi figura 2.1 per  $q \neq p$ ) che dipende dal fatto che l'ampiezza della *phase response curve*,  $|PRC(\phi, A)| = |\phi - \phi_{new}|$ , decresce al decrescere dell'intensità dello stimolo  $A$ , dato che a impulsi più deboli corrispondono phase shift più deboli. Per cui, quando  $A \mapsto 0$ , la regione di esistenza della sincronizzazione tende a collapsare in un punto pari a  $pT/q$  sull'asse  $T_s$ . Per questo motivo si vanno a creare queste regioni dalla forma simile a una lingua sul piano  $(T_s, A)$



chiamate, appunto, *Arnold tongues* come mostrato in Figura 2.1. Si è osservato che maggiore è l'ordine del locking, cioè di  $p+q$ , più stretta è l'Arnold tongue: questo significa che la possibilità di osservare una sincronizzazione di questo tipo diminuisce all'aumentare del valore di  $p$  e di  $q$  [4].

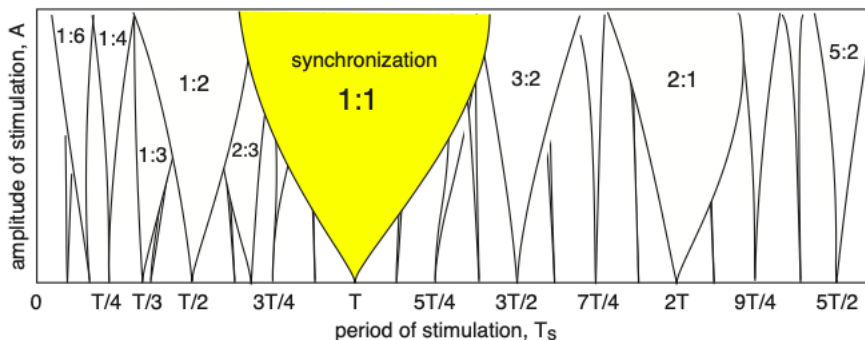


Figura 2.1: [from E.M.Izhikevich, *Dynamical Systems in Neuroscience: the Geometry of Excitability and Bursting*, Cambridge, Massachusetts, 2007, pag.449.] Le Arnold tongues sono regioni di esistenza di vari stati phase-locked sul piano periodo-ampiezza.

La sincronizzazione risulta di fondamentale importanza, non solo quando mette in relazione stimolo e *spiking neuron*, ma anche quando riguarda due oscillatori neuronali. In questo caso la 2.4 diventa:

$$\frac{d\phi_1}{dt} = h(\phi_1, \phi_2) \quad (2.6)$$

$$\frac{d\phi_2}{dt} = h(\phi_1, \phi_2) \quad (2.7)$$

Un tale sistema vive nello spazio di un toro bidimensionale del tipo  $\mathbb{T}^2 = \mathbb{S}^1 \times \mathbb{S}^1$ . Un'interazione debole condiziona solo le fasi dei due oscillatori,  $\phi_1$  e  $\phi_2$ , mentre le ampiezze possono restare anche molto diverse tra loro. Questa coppia di oscillatori si dice *frequency-locked* quando si ha una traiettoria periodica sul toro 2D che viene chiamata *torus knot*. Si definisce del tipo  $(p, q)$  quando  $\phi_1$  compie  $p$  rotazioni per  $q$  rotazioni di  $\phi_2$ , con  $p$  e  $q$  primi tra loro. Si parla di *frequency entrainment* quando il rapporto è 1:1. Si dice invece che gli oscillatori sono *phase-locked* quando

$$q\phi_1(t) - p\phi_2(t) = \text{cost.} \quad (2.8)$$

Il valore della costante determina se i due oscillatori sono in fase, in anti-fase o fuorifase. Una sincronizzazione nel senso effettivo del termine si ha con un 1:1 *phase-locking*.

## 2.2 Scomposizione di un segnale

I segnali che vengono rilevati da un EEG o da un LFP sembrano apparentemente in forme difficili da analizzare. Tuttavia, nell'ipotesi che i neuroni producano un'attività ritmica e che si comportino, quindi, come degli oscillatori, ciò che si rivela è con buona probabilità una sovrapposizione di segnali periodici dati dalla sincronizzazione di gruppi di neuroni. Un segnale di questo tipo risulta fortunatamente molto più semplice da analizzare e se ne possono ricavare più informazioni utili.

### 2.2.1 Caratterizzazione tramite frequenza

Un primo obiettivo potrebbe essere quello di individuare le frequenze dominanti in un EEG o in un LFP. Per fare ciò vi è la necessità di passare da un'analisi nel dominio del tempo a una nel dominio della frequenza tramite una trasformata di Fourier del segnale, che agisce proiettando i dati dell'EEG su una serie di onde sinusoidali a frequenze diverse. La più bassa di queste frequenze è quella nulla che definisce la corrente in continua (DC). Essa agisce come una sorta di offset medio sull'intero segnale, per cui, per privarlo di questa componente, può rivelarsi utile sottrarre a ogni dato la media del segnale prima di calcolarne la trasformata di Fourier. Così facendo la DC sarà pari a zero [6]. A questo punto si esegue la trasformata effettiva, svolgendo un prodotto scalare tra l'EEG e le varie onde sinusoidali. Può risultare utile inoltre conoscere il valore in Hertz delle frequenze in cui viene scomposto il segnale. Per fare ciò si deve considerare che il numero e il valore delle frequenze in questione dipende strettamente dal numero dei dati e dal tempo di registrazione del segnale. Non tutte le frequenze sono infatti rappresentabili: il teorema di Nyquist [6] afferma infatti che per poter definire un'onda sinusoidale si ha bisogno sempre di almeno due punti per periodo. Perciò da una serie temporale di  $N$  dati si possono estrarre sempre al massimo  $N/2 + 1$  frequenze uniche (dove il termine aggiuntivo è dato dalla DC) con una risoluzione pari a  $df = 1/T$ , dove  $T$  è la durata della registrazione [6]. La massima frequenza misurabile viene chiamata *Nyquist frequency* ed è pari alla metà della frequenza di campionamento  $f_s$  che definisce il numero di dati acquisiti in un secondo:

$$f_{nyq} = \frac{f_s}{2} \quad (2.9)$$

Qui sotto viene riportata la formula per la trasformata di Fourier discreta della variabile  $x$  alla frequenza  $f_j$ .

$$X_j = \sum_{k=1}^N x_k e^{-i2\pi f_j t_k} \quad (2.10)$$

con  $N$  numero dei dati nel vettore  $x$ ,  $t_k$  sono gli step temporali discreti, e  $X_j$  indica il coefficiente ottenuto dalla proiezione della serie temporale sull'onda di frequenza  $f_j$ . Le frequenze  $f_j$  sono date da  $\frac{j}{T}$ , dove  $j = \{-\frac{N}{2} + 1, -\frac{N}{2} + 2, \dots, \frac{N}{2} - 1, \frac{N}{2}\}$ . Il modo più utile per visualizzare i risultati ottenuti dalla scomposizione in frequenze del segnale è quello di calcolare lo spettro della funzione. Esso si ottiene moltiplicando ogni coefficiente  $X_j$  con il suo complesso coniugato e applicando un coefficiente di riscaldamento dipendente da  $T$  e da  $dt$ , intervallo di tempo tra un dato e l'altro [7]:

$$S_{xx,j} = \frac{2dt^2}{T} X_j X_j^* \quad (2.11)$$

Esso viene poi rappresentato con un grafico 2-D in funzione della frequenza in cui si riescono a mettere in evidenza le frequenze dominanti nel segnale EEG o LFP iniziale, il *Power Spectrum*, per l'appunto (Figura 2.2).

#### 2.2.1.1 Filtro Butterworth

Una volta calcolato lo spettro del segnale, per poter procedere nell'estrazione della fase è necessario selezionare un range di frequenze non troppo ampio su cui focalizzare l'attenzione, così da analizzare solo le componenti in frequenza che fanno riferimento all'attività cerebrale di

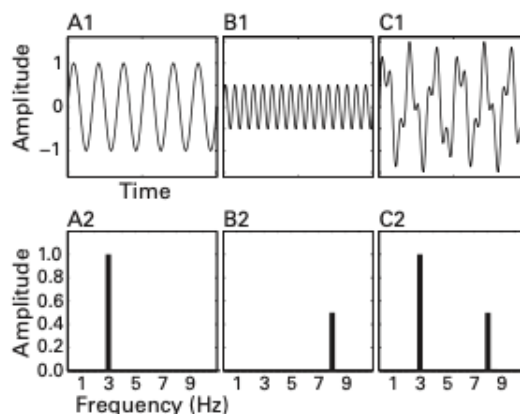


Figura 2.2: [from Cohen, *Analyzing neural time series data*, Cambridge, Massachusetts 2014, pag.127.] Due onde sinusoidali di frequenza 3 Hz e 8Hz (A1 e B1), e la loro somma (C1) hanno uno spettro di Fourier che può essere rappresentato come un grafico avente le frequenze sulle ascisse e l'ampiezza  $S_{xx}$  sulle ordinate [6]

interesse. Il filtro più utilizzato nell'analisi di segnali provenienti da EEG o da LFP è il filtro *Butterworth*, un esempio di filtro IIR (*Infinite Impulse Response*) [8]. Questa tipologia è molto utilizzata perché permette di ottenere risultati simili, ma con meno dispendio computazionale, a filtri di tipo FIR (*Finite Impulse Response*), prediletti perché forniscono una risposta più stabile e con meno distorsioni di fase [6]. I termini FIR e IIR descrivono come il filtro risponde ad un impulso - un singolo input. I filtri FIR hanno una risposta che finisce a un certo punto (i. e., la risposta è finita), mentre i filtri IIR hanno una risposta infinita. In particolare, i filtri Butterworth approssimano i filtri ideali con una funzione monotona in ampiezza che rende la transizione tra la banda selezionata e le altre frequenze sempre più netta all'aumentare dell'ordine del filtro [9]. I filtri possono essere di tipo *high-pass*, *low-pass*, *band-pass*, o anche *band-stop*. I *band-pass* e *band-stop*, rispettivamente, mantengono o rimuovono l'attività tra le frequenze specificate. Gli *high-pass* e i *low-pass* si riferiscono, rispettivamente, a filtri che mantengono le frequenze alte o basse e attenuano le frequenze basse o alte (quindi, un filtro *high-pass* consente le frequenze più alte). Per la decomposizione tempo-frequenza, i filtri *band-pass* sono i tipi di filtri più utili, e sono quelli che verranno utilizzati in questa tesi.

### 2.2.2 Estrazione della fase

Per poter estrarre sia ampiezza che fase da un EEG o da un LFP è necessario che esso possa essere rappresentato utilizzando la formula di Eulero [6], ovvero

$$Me^{i2\pi ft} = M(\cos(2\pi ft) + i\sin(2\pi ft)), \quad (2.12)$$

dove  $i$  è il numero immaginario. Un segnale scritto in questo modo viene definito segnale analitico. Essendo sia l'EEG che il LFP reali, essi sono dati dalla composizione di tante onde del tipo  $M\cos(2\pi ft)$ . Per passare alla rappresentazione analitica, è necessario ricorrere alla trasformata di Hilbert, una sorta di filtro che somma fasi in quadratura al segnale reale già sottoposto a trasformata di Fourier permettendo di ottenere le informazioni cercate sulla fase [7]. In particolare, la trasformata di Hilbert è un operatore lineare specifico che prende una

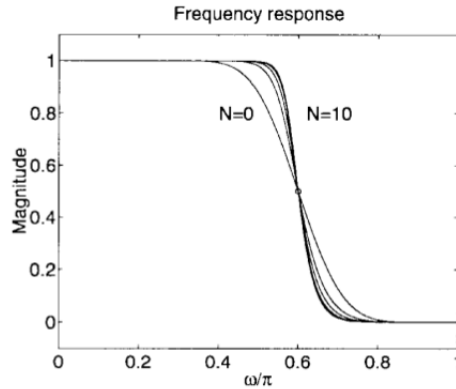


Figura 2.3: [from Selesnick, *Generalized digital Butterworth filter design*, 1998.] Filtro Butterworth: si noti come all'aumentare dell'ordine  $N$  il segnale in ampiezza diventa sempre più piatto. [9]

funzione  $x(t)$  di una variabile reale e produce un'altra funzione di una variabile reale  $H(x(t))$ . Questo operatore lineare è dato dalla convoluzione con la funzione  $\frac{1}{(\pi t)}$ :

$$H(x(t)) = \frac{1}{\pi} p.v. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau$$

dove il prefisso "p.v." indica che l'integrale deve esistere come valore principale di Cauchy. La trasformata di Hilbert ha una rappresentazione particolarmente semplice nel dominio della frequenza: impone uno spostamento di fase di  $\pm 90^\circ$  ( $\frac{\pi}{2}$  radianti) a ogni componente di frequenza di una funzione, il cui segno dipende dal segno della frequenza. Nella pratica, una volta calcolata la FFT (Fast Fourier Transform) e selezionate sullo spettro le frequenze dominanti, si seleziona una sottile banda di frequenze ottenendo il segnale filtrato  $x$  così che vi si possa applicare la trasformata di Hilbert

$$y(t) = H(x(t)) \quad (2.13)$$

Nel dominio delle frequenze la trasformata di  $x$  alla frequenza  $f$  corrisponde a un phase shift del tipo

$$H(\hat{x}(f)) = \begin{cases} -\frac{\pi}{2}; & f < 0 \\ 0; & f = 0 \\ +\frac{\pi}{2}; & f > 0 \end{cases} \quad (2.14)$$

Moltiplicando il segnale così trasformato per l'unità immaginaria  $i$  e sommandolo al segnale iniziale si ottiene la *rappresentazione analitica* del segnale

$$z(t) = x(t) + iH(x(t)) = M(t)e^{i\phi(t)} \quad (2.15)$$

Dove  $M(t) = \sqrt{x(t)^2 + y(t)^2}$  e  $\phi(t) = \arctan(\frac{y(t)}{x(t)})$ . Infatti, prendendo un esempio di segnale iniziale periodico reale si avrebbe:

$$x(t) = 2\cos(2\pi ft) = e^{i\omega_0 t} + e^{-i\omega_0 t}$$

l'espressione di Eulero del coseno contiene anche una componente di frequenza negativa che tuttavia si tende a ignorare negli spettri di segnali provenienti da dati reali come un EEG o un

LFP. Applicando la 2.13, si ottiene

$$y(t) = H(x(t)) = -ie^{i\omega_0 t} + ie^{-i\omega_0 t} = 2\sin(\omega_0 t) \quad (2.16)$$

dove l'ultimo passaggio si è ottenuto moltiplicando e dividendo la 2.16 per  $i$ . Quindi, inserendo quanto appena ottenuto nella 2.15:

$$z(t) = x(t) + iH(x(t)) = 2\cos(\omega_0 t) + i2\sin(\omega_0 t) = 2e^{i\omega_0 t} \quad (2.17)$$

Operando la trasformata di Hilbert e ricavando il segnale analitico si è quindi ottenuto un segnale avente un'unica frequenza positiva -e quindi un unico picco sullo spettro -, come ci si aspettava. Avendo ottenuto un'espressione equivalente a 2.12 risulta possibile ora estrarne la fase, e l'ampiezza. Si noti che il passaggio alla rappresentazione analitica non va a modificare in alcun modo la componente reale del segnale a frequenza positiva, ma applica un phase-shift solo alla componente negativa [7].

### 2.2.3 Intersite Phase Clustering e Phase Lag Index tra trials

Un segnale reale come quello dell'EEG può essere riscritto tramite la formula di Eulero come in 2.12 tramite, per esempio, la trasformata di Hilbert, diventando quindi  $z(t) = x(t) + iH(x(t)) = M(t)e^{i\phi(t)}$ . La sua rappresentazione sul piano complesso è quella di un vettore di modulo  $M$  e con un angolo di fase  $\phi$  per ogni istante di tempo: è già stata messa in evidenza in 2.1 l'importanza della fase nel definire il periodo dell'oscillazione.

In questa tesi, le misure che verranno studiate sono calcolate mediando su diverse ripetizioni dell'esperimento (trials). L'assunzione alla base del considerare misure mediate su trials è quella che le fasi siano consistenti tra trials, ad ogni istante di tempo. Questa strategia risulta particolarmente efficace infatti nel momento in cui vi sia un evento ripetuto su differenti trials (e. g., nel nostro caso la stimolazione del baffo del ratto, come verrà illustrato nel capitolo 3), mentre risulta poco efficace per studiare diversi trials di attività spontanea, in cui non ci si aspetta una consistenza di fase tra trials.

Quando si hanno tracce di EEG o di LFP provenienti da più ripetizioni (trials) e si vuole calcolare la coerenza delle fasi nei vari campioni, non si possono mediare gli angoli in radianti tra loro: vista la periodicità della fase si otterrebbero dei valori fallaci. Un'idea è quella di ragionare in termini di modulo: si calcola la media dei vettori unitari rappresentanti i segnali nello spazio complesso e si calcola la lunghezza del vettore finale:  $\left| n^{-1} \sum_{r=1}^n e^{i\phi_{x_r}(t)} \right|$ , dove  $\phi_{x_r}(t)$  è la fase del segnale  $x$  nel trial  $r$  al tempo  $t$ , e  $n$  è il numero dei trials. Questo tipo di misura definirà quanto la fase del canale  $x$  sarà consistente tra trials al tempo  $t$ .

Una misura analoga, utilizzata invece per studiare la consistenza di fasi tra coppie di canali, è l' *Intersite Phase Clustering* tra trials (ISPC-trials) [6]. Esso definisce quanto siano distribuite in modo uniforme le differenze di fase tra coppie di canali tra trials.

L'*Intersite Phase Clustering-trials* consiste nel prendere la media sui trials del vettore delle differenze di fase tra due canali, per ogni istante di tempo, e misurando la lunghezza del vettore finale. L'ISPC-trials è sempre un valore compreso tra 0 e 1 - dato che la formula non tiene conto dei moduli dei singoli vettori - dove lo 0 indica una distribuzione uniforme nello spazio complesso delle fasi, mentre l'1 indica una forte coerenza e, in particolare, che nei vari trials c'è la medesima differenza di fase tra i due canali. Matematicamente si ha:

$$ISPC(t)_{xy} = \left| n^{-1} \sum_{r=1}^n e^{i(\phi_{x(t)_r} - \phi_{y(t)_r})} \right|, \quad (2.18)$$

dove il modulo risulta necessario perché il risultato sarebbe altrimenti un numero complesso.  $\phi_{x(t)_r} - \phi_{y(t)_r}$  è la differenza di fase tra i due canali  $x$  e  $y$  nel trial  $r$  al tempo  $t$  [6]. L'ISPC-trials fornisce utili informazioni su quanto le fasi siano clusterizzate, ma non contribuisce a definire verso quale direzione. Uno strumento utile per fare ciò può essere il *Phase Lag Index* (PLI) su trials:

$$PLI(t)_{xy} = n^{-1} \sum_{r=1}^n \text{sgn}(\text{imag}(e^{i(\phi_{x(t)_r} - \phi_{y(t)_r})})). \quad (2.19)$$

Esso misura quanto la differenza di angoli di fase sia distribuita tra il semiasse immaginario positivo e quello negativo del piano complesso per ogni istante di tempo: più le differenze di fase saranno distribuite, più il *PLI* punterà a 0, mentre punterà a +1 (o -1) se la differenza di fase tra i due canali sarà consistentemente positiva (o negativa) tra trials [6].

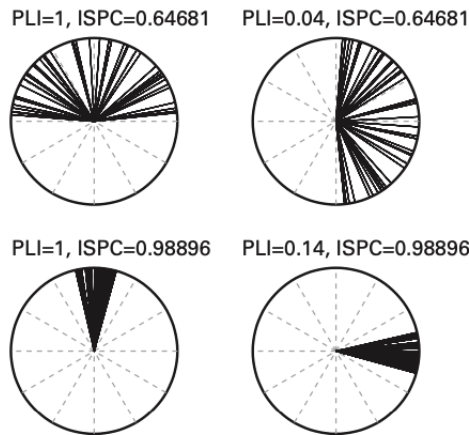


Figura 2.4: [from Cohen, *Analyzing neural time series data*, The MIT press 2014, pag.347.] Confronto tra phase-lag index (PLI) e ISPC tramite diverse distribuzioni di angolo di fase. ISPC dipende soltanto dalla *clustering* della distribuzione senza guardare alla direzione degli angoli sul piano complesso, mentre il PLI è più sensibile all'orientazione dell'angolo di fase piuttosto che alla sua clusterizzazione sui trials [6].

Una differenza di fase consistentemente positiva tra trials, è un forte indicatore del fatto che il segnale al canale  $x$  tende ad anticipare sempre la risposta del segnale nel canale  $y$ , suggerendo quindi una direzione preferenziale per la propagazione del segnale.

## 2.2.4 Coerenza

Un'altra misura che permette invece di evidenziare la presenza di ritmi comuni tra due canali  $x$  e  $y$  alla frequenza  $j$ , su più trials, è la coerenza  $k_{xy,j}$ . Due segnali si dicono coerenti a una certa frequenza se hanno una differenza di fase a quella frequenza che si mantiene costante tra

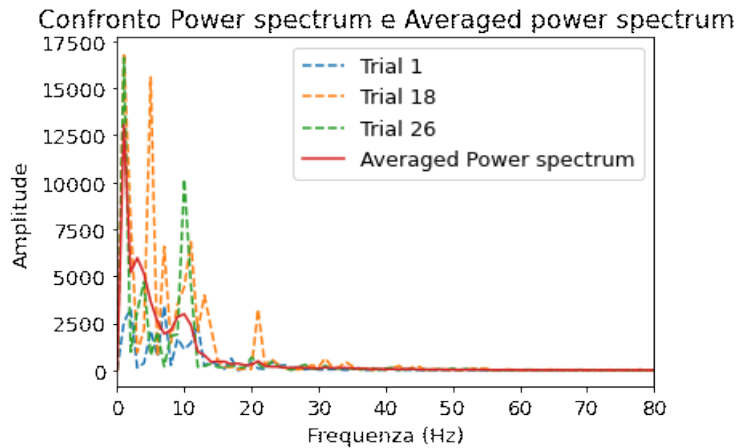


Figura 2.5: Differenza tra i Power spectrum elaborati sui singoli trials e l'Averaged power spectrum, ovvero lo spettro mediato su tutti i trials. Si noti come la variabilità viene ridotta facendo una media.

trials. In questo caso, si fa riferimento alla fase della trasformata di Fourier. Per calcolare la coerenza così definita, si calcola il *Trial-Averaged Spectrum* [7] che consiste nel computo dello spettro come visto in Eq. 2.2.1, ma mediato sui campioni:

$$\langle S_{xx,j} \rangle = \frac{2dt^2}{T} \frac{1}{n} \sum_{r=1}^n A_{j,r}^2 \quad (2.20)$$

con  $r$  indice che scorre sul numero dei campioni ( $n$ ). Il risultato che si ottiene è quello di uno spettro con molte meno irregolarità rispetto a quello del singolo campione, con una variabilità molto più moderata; ciò può essere utile per evidenziare strutture interessanti o comportamenti dominanti.

Considerando due diversi segnali,  $x(t)_r$  e  $y(t)_r$  se ne calcola il Trial-Averaged Spectrum come in 2.20 facendo il prodotto tra la trasformata di Fourier di uno e la trasformata complessa coniugata dell'altro:

$$\langle S_{xy,j} \rangle = \frac{2dt^2}{T} \frac{1}{n} \sum_{r=1}^n X_{j,r} Y_{j,r}^* \exp(i\Phi_{j,r}); \quad \Phi_{j,r} = \phi_{j,r} - \varphi_{j,r} \quad (2.21)$$

A questo punto è possibile definire la coerenza come:

$$k_{xy,j} = \frac{|\langle S_{xy,j} \rangle|}{\sqrt{\langle S_{xx,j} \rangle} \sqrt{\langle S_{yy,j} \rangle}} = \frac{1}{n} \left| \sum_{r=1}^n \exp(i\Phi_{j,r}) \right|, \quad (2.22)$$

dove l'ultima semplificazione è possibile solo se si assume che l'ampiezza è la stessa per entrambi i segnali in ogni campione, ovvero  $A_{j,k} = B_{j,k} = C_j$ . Ovviamente, prendendo vettori di modulo 1, si ottiene che

$$0 \leq k_{xy,j} \leq 1 \quad (2.23)$$

dove 0 implica che i due segnali sono tra loro scorrelati, mentre  $k_{xy,j} = 1$  indica un'elevata correlazione.





# Capitolo 3

## Analisi dati

### 3.1 Corteccia barrel e stimolazione del baffo

Molti roditori tramite deflessioni dei baffi ad alta frequenza riescono a muoversi al buio e a conoscere l'ambiente che li circonda - allo stesso modo in cui l'uomo può usare i polpastrelli delle dita per riconoscere gli oggetti. Questi movimenti attivano infatti il potenziale d'azione dei neuroni sensitivi del trigemino (PrV) i quali hanno il compito di raccogliere la sensibilità somatica generale esteroceettiva della faccia [10]. Ognuno di essi risponde al movimento di uno e un solo baffo e riesce a riconoscere in maniera molto specifica la direzione della deflessione. L'azione di questo tipo di neuroni, oltre a essere estremamente specializzata, è anche altamente riproducibile e si presta perciò a uno studio su campioni [11]. Il loro assone si va a collegare alla corteccia somato-sensitiva primaria (S1) formando dei raggruppamenti sub-cellulari principalmente nel *layer IV* della *barrel cortex*.

La *barrel cortex* è una regione della prima corteccia somato-sensoriale (S1) presente in alcune specie di roditori, la quale riceve l'input dai baffi attraverso il talamo. Essa presenta una particolare struttura a colonne organizzata poi in sottolivelli orizzontali, i *layers*. Le colonne sono definite a partire dai bordi dei raggruppamenti sub-cellulari spazialmente allineati presenti nel *layer IV*, che sono chiamati appunto *barrels*, ciascuno dei quali ha una corrispondenza diretta con i baffi sul muso del ratto. Gli studi mostrano che la zona della *barrel cortex* collegata alla stimolazione del baffo si estende dal *layer I* al *VI*: secondo l'ipotesi più accreditata, a ogni deflessione di un baffo, il primo livello ad attivarsi è il *IV*; tuttavia l'elaborazione delle informazioni sensitive da parte della corteccia si propaga lungo tutta l'intricata rete sinaptica della corteccia, e vi sono anche altri percorsi alternativi di propagazione della risposta [11]. Ogni colonna è larga circa  $300\mu\text{m}$  e si estende in lunghezza per tutta la corteccia fino a arrivare ai  $2\text{mm}$  di lunghezza nei topi, contando circa 2000 neuroni l'una.

### 3.2 Setup sperimentale

Le misure sono state eseguite su un ratto anestetizzato con uretano a cui è stato stimolato il baffo in maniera ripetuta e controllata tramite un attuatore piezoelettrico. La registrazione dei dati è stata fatta tramite una *probe* unidimensionale inserita all'interno di una colonna della *barrel cortex* che prende misure di differenza di potenziale tra il tessuto e un elettrodo di riferimento situato relativamente vicino all'elettrodo utilizzato per registrare i dati. Tale *probe*

è costituita da 32 canali dei quali 27 sono stati inseriti all'interno della *barrel cortex* [12]. Una spiegazione grafica del funzionamento della *probe* è riportata nella Figura 3.1.

ProbeAtlas # E32+R-65-S1-L6NT pitch 65  $\mu\text{m}$

Channel	Depth ( $\mu\text{m}$ )	Layer
32		
31	+ 200	
30	+ 135	
29	+ 70	
28	+ 5	
<hr/>		
27	- 60	I
26	- 125	
<hr/>		
25	- 190	II
24	- 255	
23	- 320	
<hr/>		
22	- 385	III
21	- 450	
<hr/>		
20	- 515	IV
19	- 580	
18	- 645	
17	- 710	
<hr/>		
16	- 775	Va
15	- 840	
14	- 905	
13	- 970	
12	- 1035	
11	- 1100	
<hr/>		
10	- 1165	Vb
09	- 1230	
08	- 1295	
<hr/>		
07	- 1360	VI
06	- 1425	
<hr/>		
05	- 1490	
<hr/>		
04	- 1555	
<hr/>		
03	- 1620	
<hr/>		
02	- 1685	
<hr/>		
01	- 1750	
	- 1815	

Figura 3.1: Schema del funzionamento della *probe* utilizzata nella presa dati. Vengono messi in evidenza i diversi *layers* e la profondità a cui si trovano rispetto alla superficie. Il distanziamento tra i canali è  $\text{pitch} = 65\mu\text{m}$ .

La presa dati prevede 28 stimolazioni ripetute del baffo a distanza di 10s l'una dall'altra. Questa registrazione continua è stata poi suddivisa per ottenere i singoli *trials*. I dati sono stati acquisiti con un *sampling rate* pari a 25 *kHz*.

Si specifica inoltre che per poter lavorare con i *Local Field Potentials* è stato necessario applicare un filtro Butterworth così da filtrare solo le frequenze appartenenti all'intervallo  $[0.1; 150]\text{Hz}$ : in questo modo si è potuta analizzare l'attività di popolazioni di neuroni.

## 3.3 Metodi e risultati

### 3.3.1 Power spectrum e scomposizione in frequenze

Inizialmente si è selezionato un range di tempo che fosse sufficientemente vicino allo stimolo (posto a  $t = 0\text{s}$ ): i dati provenienti da LFP sono stati quindi selezionati in un intervallo temporale di  $[-1, 7]\text{s}$  (Figura 3.2).

A questo punto si è calcolato il *Power spectrum* secondo la 2.11 per poter selezionare le frequenze principali e valutare il comportamento oscillatorio a seguito dello stimolo (Figura 3.3). Tale lavoro è stato fatto singolarmente sul canale 18 che, come si evince dalla figura 3.1 appartiene al *layer IV* dove si prevede debba essere più evidente la risposta alla deflessione del baffo. Il trial è stato a questo punto filtrato tramite Butterworth in 3 diversi range di frequenze e il risultato è riportato in figura 3.4. Si precisa che nei grafici rappresentanti il *Power spectrum* e l'*Averaged Power spectrum* è stato preso un intervallo temporale di  $t \in [0, 1]\text{s}$ , più piccolo rispetto a quello sopra riportato. Si è selezionata una porzione di LFP molto prossima allo stimolo per poter mettere in risalto le frequenze caratteristiche dell'attività neuronale di nostro

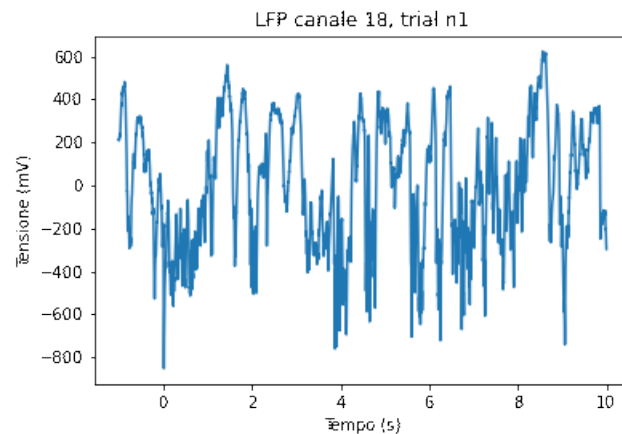


Figura 3.2: Segnale di misura di un trial di LFP relativo al canale 18 del *layer IV*

interesse  $f \in [6Hz; 12Hz]$  le quali, al passare del tempo, vengono rese sempre meno evidenti dall'intensa attività di fondo a bassissime frequenze.

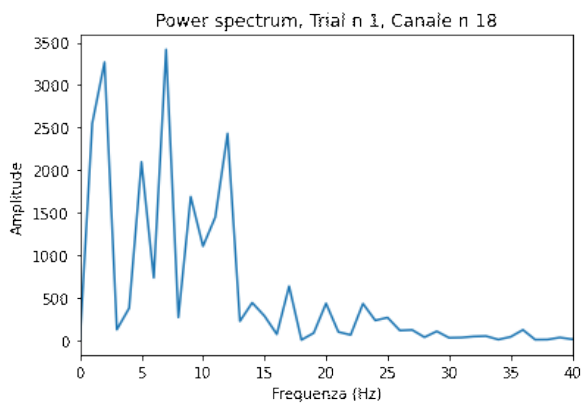


Figura 3.3: Power spectrum sul canale 18 eseguito su un solo trial

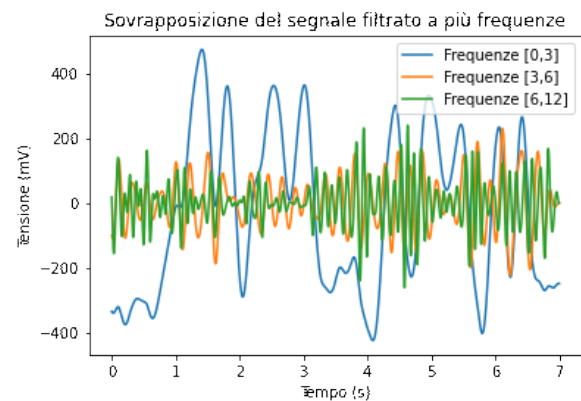


Figura 3.4: Risultati della scomposizione in bande di frequenza

Dalla figura 3.4 si spiegano i picchi molto pronunciati dello spettro attorno alle bassissime frequenze (fino a circa  $3Hz$ ): essi sono tuttavia evidenze del rumore di fondo, probabilmente riconducibile all'anestesia [12], molto intenso comune a tutti i trials e a tutti i canali. L'attività proveniente dallo stimolo è tuttavia riconducibile alla banda di frequenza  $f \in [6Hz; 12Hz]$  [12] la quale riesce a risultare evidente solo se si seleziona un intervallo temporale molto vicino allo stimolo (anche in questo caso si è preso  $t = [0, 1]s$ ), anche se perde in parte di intensità prendendo due canali lontani tra loro, come si nota dalle figure 3.5 e 3.6.

A conferma della presenza di ritmi comune è stata calcolata la coerenza (2.22). La figura 3.7 mostra chiaramente come, anche nel caso di canali lontani tra loro, vi siano degli evidenti ritmi comuni per basse frequenze, ma come poi all'aumentare della frequenza questi tendano a perdersi.

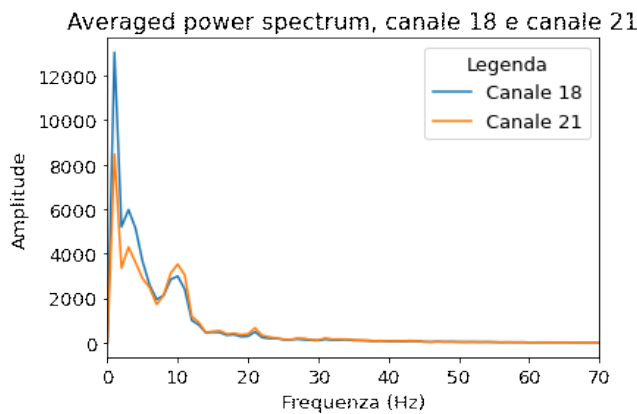


Figura 3.5: Averaged Power Spectrum tra due canali vicini

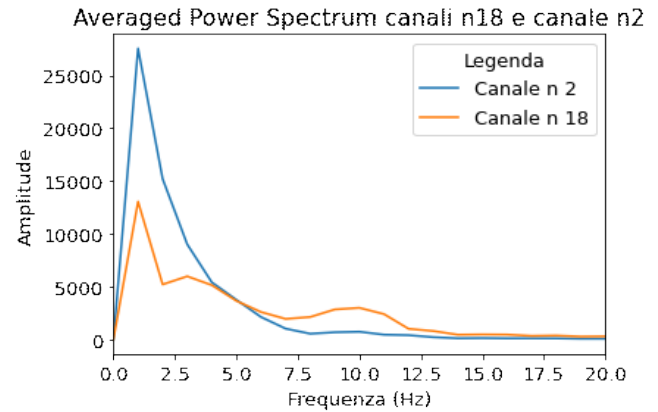


Figura 3.6: Averaged Power Spectrum tra due canali, uno nel *layer IV* e l'altro più distante (vedi figura 3.1)

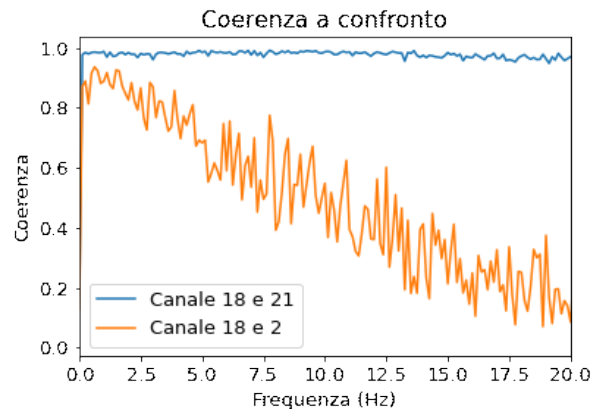


Figura 3.7: Grafico che mostra la differenza di coerenza quando si prendono canali vicini tra loro (blu) e canali distanti (arancione), si noti come, all'aumentare della frequenza, canali distanti tra loro perdano la sincronizzazione

### 3.3.2 ISPC-trials e PLI-trials

A questo punto si è passati all'analisi dell'effetto dello stimolo sulla coerenza di vari elettrodi posti nella *barrel cortex*, analizzando in parallelo due canali vicini tra loro e due canali distanti tra loro. Si sono poi effettuate delle verifiche per valutare il modo di propagarsi del segnale all'interno della corteccia.

Per prima cosa si sono analizzati gli spettri mediati su tutti i trials per ogni canale preso in considerazione, per poter valutare se le frequenze di interesse restassero le stesse (figura 3.5 e 3.6).

Anche in questo caso è stato necessario selezionare un range di tempo  $t \in [0; 1]s$  per poter mettere in risalto le frequenze di interesse, altrimenti oscurate dall'intensa attività di fondo. Si noti come nella figura 3.6 vi è una differenza di ampiezza per quanto riguarda le frequenze di interesse tra il canale 18 e il canale 2: poiché il canale n 2 è stato scelto come esempio di canale lontano rispetto a dove si pensi arrivi lo stimolo, non sorprende la differenza di ampiezza registrata tra i due canali nelle frequenze riconducibili alla deflessione del baffo (attorno ai

10Hz).

Una volta valutato lo spettro i dati sono stati filtrati tramite filtro Butterworth attorno alle frequenze  $f \in [6Hz; 12Hz]$  e si è eseguita una trasformata di Hilbert con lo scopo di estrarre la fase da ciascun canale per ogni istante di tempo.

A questo punto si è calcolato l'Intersite Phase Clustering-trials come nella 2.18 prendendo due canali alla volta: essa è stata stimata prendendo il canale 18, appartenente al *layer IV*, e mettendolo in relazione con un canale a lui vicino, il 21, con uno posto più in profondità, il canale 2, e infine con uno posto più in superficie, il canale 27 (figura 3.1).

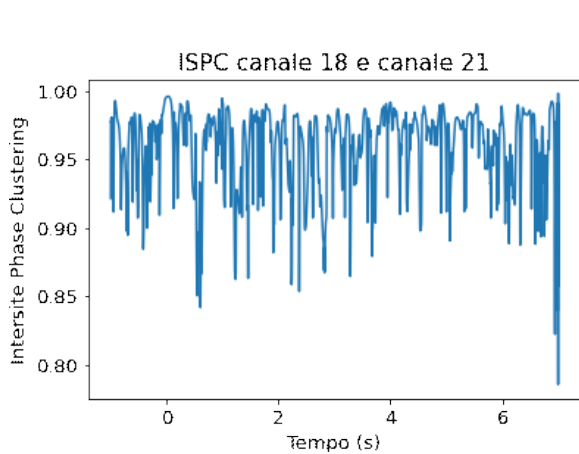


Figura 3.8: Intersite Phase Clustering tra due canali vicini

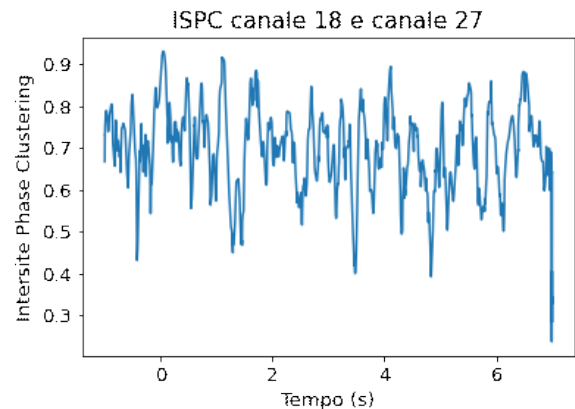


Figura 3.9: Intersite Phase Clustering tra il canale del *layer IV* e un canale posto più in superficie nella banda  $[6; 12]Hz$  (vedi figura 3.1)

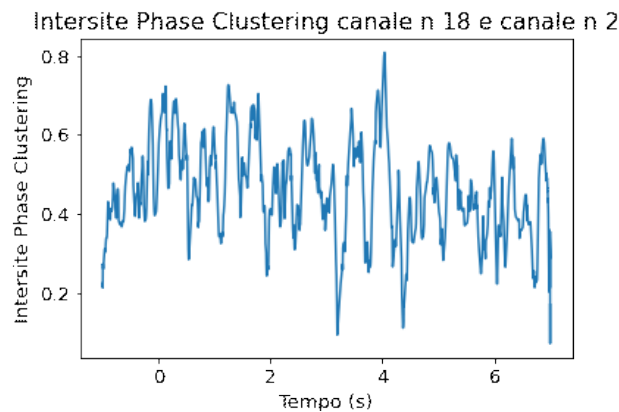


Figura 3.10: Intersite Phase Clustering tra un canale del *layer IV* e l'altro situato più in profondità nella banda  $[6; 12]Hz$ . (vedi figura 3.1)

Analizzando il grafico 3.8 secondo quanto detto in 2.2.3, i segnali rilevati dai due elettrodi risultano ben sovrapposti dal punto di vista della fase: i valori di ISPC oscillano infatti in un range sempre estremamente vicino a  $ISPC = 1$ , il che corrisponde a una polarizzazione ben definita di fase nello spazio complesso. Questo perché i due canali sono molto vicini e in parte i due segnali percepiti si sovrappongono anche, perciò una sincronizzazione così elevata non

stupisce. Interessante è anche quanto si può osservare dalle figure 3.9 e 3.10 in cui la stessa stima viene fatta per canali allocati in punti diversi della *barrel cortex*. Secondo le ipotesi, infatti, in questo caso il segnale ha bisogno di più tempo per propagarsi e viene percepito dagli elettrodi più lontani con meno intensità, risultando perciò anche meno evidente la sincronizzazione: le differenze di fase tra questi risulta molto più variegata e randomizzata. Una volta valutata la fase reciproca si è anche calcolato il *Phase Lag Index* secondo la 2.19 per poter valutare anche la direzione reciproca delle due fasi. Si precisa che tutti e tre i *Phase Lag Index* sono stati stimati facendo la differenza di fase tra il canale 18, preso come  $\phi_x(t)_r$ , e gli altri canali, uno alla volta, nel caso della formula 2.19 quella che viene chiamata  $\phi_y(t)_r$ .

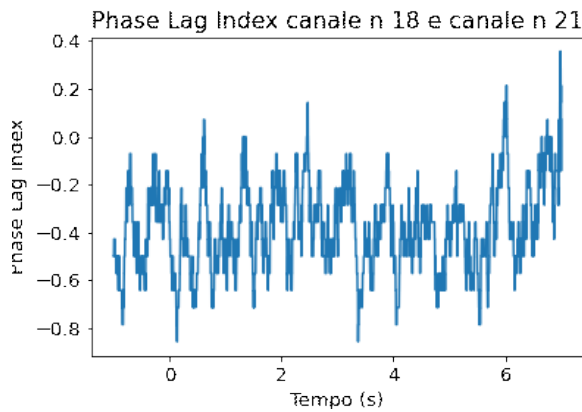


Figura 3.11: Phase Lag Index tra i due canali vicini nella banda  $[6; 12]Hz$

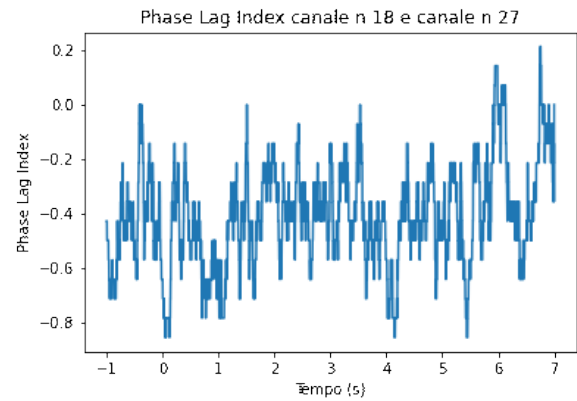


Figura 3.12: Phase Lag Index tra il canale del *layer IV* e un canale posto più in superficie nella banda  $[6; 12]Hz$  (vedi figura 3.1)

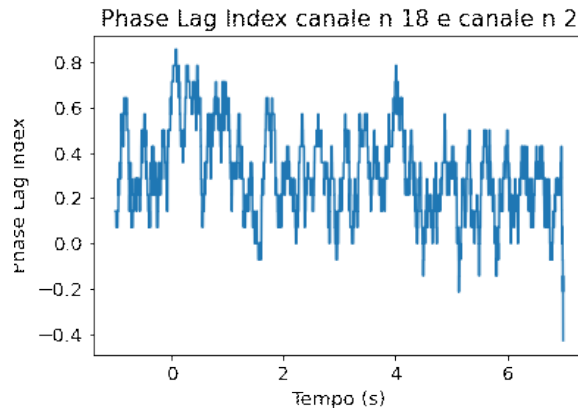


Figura 3.13: Phase Lag Index tra un canale del *layer IV* e l'altro situato più in profondità nella banda  $[6; 12]Hz$  (vedi figura 3.1)

Dall'analisi del *Phase Lag Index* risulta che in tutti e tre i casi si ha una differenza di fase o sempre negativa (figura 3.8 e 3.9) o sempre positiva per quanto oscillante nel tempo. Nel caso della figura 3.11 ciò indica il fatto che il segnale giunge tendenzialmente prima al canale 18 e poi al canale 21, direzionalità che viene poi confermata anche confrontando con il canale 27, in cui il *Phase Lag Index* sembrerebbe riconfermare una certa direzionalità del segnale.

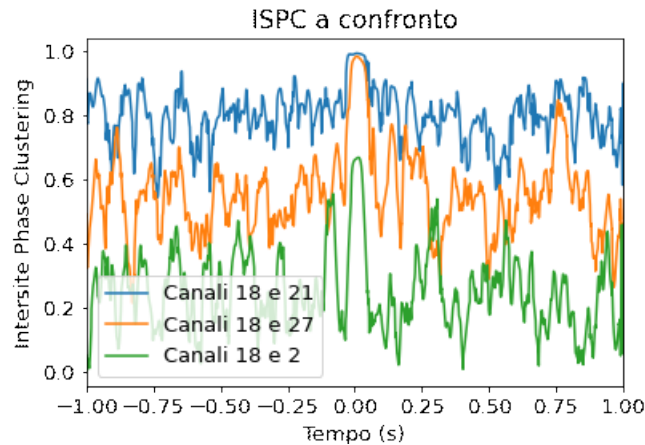


Figura 3.14: Intersite Phase Clustering di confronto tra i canali 18 e 21 (canali vicini) e i canali 18 e 27, 18 e 2 (canali reciprocamente lontani) nella banda  $[50; 70]Hz$

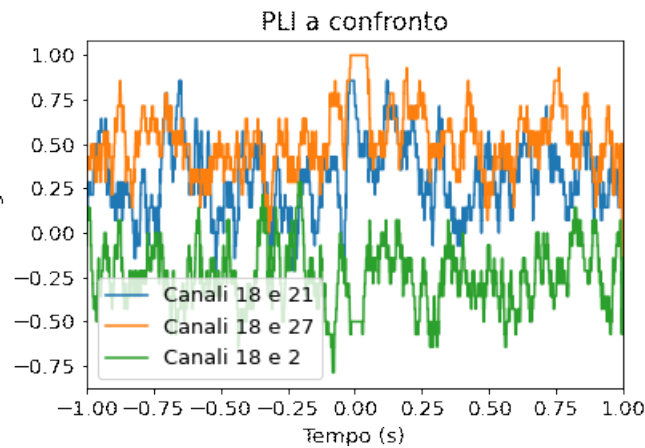


Figura 3.15: Phase Lag Index di confronto tra i canali 18 e 21 (canali vicini) e i canali 18 e 27, 18 e 2 (canali reciprocamente lontani) nella banda  $[50; 70]Hz$

Un'altra banda di frequenza che risulta interessante da analizzare è quella con  $f \in [50; 70]Hz$ : essa corrisponde all'attività istantanea in prossimità dello stimolo, ovvero il picco negativo all'istante di tempo  $t = 0s$  della figura 3.2. In letteratura, queste deflessioni negative vengono denominate *negative LFP peaks* (nLFP) [12] ed evidenziano una forte risposta neuronale registrata dall'elettrodo. Si tratta di un segnale a alta frequenza, ma istantaneo, i cui effetti cioè non perdurano nel tempo. Si riportano quindi dei grafici di confronto di ISPC-trials e PLI-trials del segnale filtrato a queste frequenze (3.14 e 3.15), prendendo in considerazione la porzione di segnale agli istanti di tempo  $t \in [-1, 1]s$ .

Si nota come nel caso dei due canali lontani l' *Intersite Phase Clustering-trials* assume un valore alto solo in prossimità della stimolazione, mentre poi si riduce di valore. Nel caso dei due canali vicini, esso oscilla sempre attorno al valore 1, anche se con una dispersione maggiore rispetto al caso della banda attorno a  $f = 10Hz$ . È interessante notare dalla figura 3.14 come nel caso dei due canali lontani l'ISPC presenti un unico evidente picco in corrispondenza proprio dell'istante di tempo  $t = 0s$ , mentre tale grandezza risulta di valori inferiori per tutti gli altri tempi: ciò

mette proprio in evidenza come a queste frequenze alte lo stimolo sia intenso quanto istantaneo. Esso riesce sì a propagarsi nella *barrel cortex* giungendo anche ai canali più lontani, ma con un effetto che, per l'appunto, risulta confinato solo nel piccolo intorno di  $t = 0s$ . Nel caso dei canali vicini, invece, questi valori di ISPC potrebbero essere dovuti anche al fatto che i segnali che giungono agli elettrodi risultano spesso sovrapposti. Per quanto riguarda il PLI (figura 3.15), è interessante notare come esso sia positivo, e abbia in particolare un picco positivo in corrispondenza dello stimolo, tra i canali 18 e 27. La relazione inversa, con un picco negativo in corrispondenza dello stimolo, avviene invece tra i canali 18 e 2. Questa analisi mostra con chiarezza come in questa banda il segnale sembra propagarsi dai canali più profondi ai canali più superficiali, a differenza della banda  $[6; 12]Hz$ , in cui, invece, sembra avvenire il contrario, con il segnale che si propaga dai canali più superficiali a quelli più profondi.



# Capitolo 4

## Conclusioni

Alla luce delle grandezze definite nel capitolo 2, nel capitolo 3 sono stati analizzati i segnali di LFP giunti alla *barrel cortex* e provenienti dallo stimolo del baffo di un ratto. La presenza di ritmi è stata confermata dal Power Spectrum (figura 3.3), analizzato dapprima su un singolo trial - anche attraverso la decomposizione in bande di frequenza (figura 3.4) - e poi mediando sui vari campioni. Dal confronto tra canali posti vicini tra loro nella sonda inserita all'interno *barrel cortex* e canali lontani, sono stati inoltre studiati la coerenza dei canali in seguito alla stimolazione, e il verso di propagazione del segnale. Se si considera una banda di frequenza  $f \in [6; 12] Hz$ , corrispondente alla frequenza che emerge in seguito alla deflessione del baffo, si nota un'onda di attività che tende a perdurare nel tempo, mantenendo una certa sincronizzazione anche tra canali più distanti. Tale segnale, come si evince dalle figure 3.11, 3.13 e 3.12, sembra avere una precisa direzione di propagazione, andando dai *layers* più superficiali sino a quelli più profondi. Filtrando invece il segnale nella banda  $f \in [50; 70] Hz$ , la quale corrisponde alle alte frequenze dei LFPs, nel momento in cui vi è una forte risposta neuronale sottostante (*Negative LFP peaks*), il comportamento risulta differente. Per frequenze più alte come queste, l'attività perdura meno nel tempo e si concentra tutta in prossimità dell'istante di stimolazione del baffo,  $t = 0 s$ , corrispondente al picco negativo in figura 3.2, dove la sincronizzazione è evidente anche tra canali più distanti, anche se risulta rilevante solo per un breve intorno temporale vicino allo stimolo (figura 3.14). L'ISPC risulta infatti più basso tra i canali più lontani e il segnale si propaga, al contrario del precedente, dai canali posti più in profondità a quelli più superficiali (figura 3.15).

In conclusione in questo lavoro abbiamo visto come dallo studio dei segnali rilevati tramite LFP si possano ricavare utili informazioni su come si sincronizza l'attività neurale nella *barrel cortex* e su come emerga un alto livello di coerenza tra canali in seguito allo stimolo. Sono stati inoltre ottenuti interessanti risultati per quanto riguarda la direzionalità della propagazione della risposta nella *barrel cortex*, in due bande differenti. Questi risultati pongono le basi per potenziali approfondimenti futuri. La direzione di propagazione della banda  $[6; 12] Hz$  potrebbe infatti essere verosimilmente dovuta ad una risposta con ritardo delle popolazioni neuronali inibitorie della *barrel cortex*, che favorirebbero il propagarsi della risposta oscillatoria verso i *layers* più profondi [11]. Per poter verificare queste ipotesi sarebbe quindi molto interessante sviluppare un modello di dinamica neurale che riproduca i pattern osservati e possa aiutarci a comprendere i meccanismi neuro-fisiologici che li guidano.



# Bibliografia

- [1] György Buzsáki e Brendon O. Watson. “Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease”. In: *Dialogues in Clinical Neuroscience*. Vol. 14. 4. LLS SAS, 2012.
- [2] G. Bard Ermentrout e C. Carson Chow. *Physiology and Behavior*. Vol. 77. Elsevier, 2002.
- [3] G Buzsáki, C Anastassiou e C Koch. “The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes”. In: *Nature Reviews Neuroscience* (2012). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3241>.
- [4] Eugene M. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. The MIT Press, 2007. Cap. 10.
- [5] A. Pikovsky e M. Rosenblum. “Synchronization”. In: *Scholarpedia* 2.12 (2007). revision #137076, p. 1459. DOI: [10.4249/scholarpedia.1459](https://doi.org/10.4249/scholarpedia.1459).
- [6] Mike X Cohen. *Analyzing Neural Time Series Data*. The MIT Press, 2014.
- [7] Mark Kramer e Uri Eden. *Case Studies in Neural Data Analysis*. The MIT Press, 2016.
- [8] S. Butterworth. “On the Theory of Filter Amplifiers”. In: *Experimental wireless and the wireless engineer* 7.6 (1930), pp. 536–541.
- [9] I.W. Selesnick e C.S. Burrus. “Generalized digital Butterworth filter design”. In: *IEEE Transactions on Signal Processing* 46.6 (1998), pp. 1688–1694. DOI: [10.1109/78.678493](https://doi.org/10.1109/78.678493).
- [10] Raffaele De Caro. *Lezioni di Neuroanatomia*. Cleup, 2020.
- [11] Carl CH Petersen. “Barrel Cortex Circuits”. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier, 2017. ISBN: 978-0-12-801238-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99321-8>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383993218>.
- [12] B Mariani et al. “Neuronal Avalanches Across the Rat Somatosensory Barrel Cortex and the Effect of Single Whisker Stimulation”. In: *Frontiers in Systems Neuroscience* (2021). DOI: [10.3389/fnsys.2021.709677](https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.709677).