

**Facoltà di Ingegneria**  
**Corso di Laurea Specialistica in Ingegneria Biomedica**



**ANALISI COMPARITIVA TRA METODI  
TEMPO-FREQUENZA PER LA VALUTAZIONE  
DELLA POTENZA NELLE BANDE EEG  
DURANTE ATTIVITA' MOTORIA**

**Relatore:** Prof.ssa Anna Maria BIANCHI

**Correlatore:** Ing. Roberta SCLOCCO

**Tesi di laurea di :**

FABIOLA SIRCA

Matricola : 764681

**Anno Accademico 2011/2012**

# INDICE

SOMMARIO .....	4
1 INTRODUZIONE .....	13
1.1 Il segnale EEG.....	18
1.1.1 Registrazione del Segnale EEG .....	21
1.2 Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).....	23
1.2.1 Cenni sul segnale di Risonanza Magnetica .....	24
1.2.2 Il segnale fMRI.....	25
2 MATERIALI E METODI .....	27
2.1 Reclutamento Soggetti, Protocollo Sperimentale e Modalità di Acquisizione .....	27
2.2 Simulazione del Segnale EEG .....	29
2.3 Analisi ERD/ERS .....	33
2.3.1 Estrazione delle epoche .....	34
2.3.2 Algoritmo dell'ERD/ERS.....	35
2.4 Modello autoregressivo adattativo e decomposizione spettrale .....	37
2.4.1 Analisi spettrale parametrica: modello AR .....	38
2.4.2. Analisi spettrale tempo variante: modello AAR .....	40
2.4.2.1 Recursive Least Square.....	41
2.4.3 Decomposizione Spettrale: Metodo dei Residui .....	43
2.4.4 Scelta dell' Ordine del Modello.....	45
2.4.5 Scelta del Fattore d'Oblio.....	47
2.4.6 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS .....	49
2.5 Metodo del Filtraggio passa-banda .....	51
2.5.1 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS: Metodo Classico.....	55
2.5.2 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS: Metodo dell' Intertrial Variance. ....	56
2.6 Trasformata Wavelet .....	58
2.6.1 Trasformata Wavelet Continua .....	60
2.6.2 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS .....	62
2.7 Correlazione dei segnali EEG - BOLD .....	63

3 RISULTATI.....	65
3.1 Analisi ERD/ERS su Segnale Simulato .....	65
3.2 Analisi ERD/ERS su Segnali Reali.....	83
3.2.1 Gruppo 1 : Soggetti Sani.....	83
3.2.2 Gruppo 2 : Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg.....	92
3.3 Correlazione EEG - BOLD.....	101
3.3.1 Gruppo 1 : Soggetti Sani.....	102
3.3.2 Gruppo 2 : Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht Lundborg .....	105
3.4 Un toolbox per il calcolo e la visualizzazione dell'andamento di potenza nelle bande EEG : EEGanalysis Toolbox .....	110
4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	117
APPENDICE A - METODO DEI RESIDUI .....	123
BIBLIOGRAFIA .....	126



# SOMMARIO

## INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO

Lo studio della sincronizzazione e desincronizzazione dell'attività neuronale dovuta all'esecuzione di movimenti volontari rappresenta una metodologia d'indagine largamente utilizzata in diversi studi presenti in letteratura. L'esecuzione motoria induce dei cambiamenti, indicati come fenomeni evento-relati, nell'attività dell'EEG a frequenze specifiche che consistono, in termini generali, in un decremento (desincronizzazione - ERD) o aumento (sincronizzazione - ERS) della potenza in una data banda di frequenze a causa di un decremento o aumento nella sincronia delle popolazioni neuronali. La desincronizzazione si registra in Banda *Alpha*, frequenze comprese tra 8 e 12 Hz, negli istanti che precedono l'inizio del movimento, ed è associata alla preparazione inconscia di movimenti volontari. La sincronizzazione invece si registra in Banda *Beta*, frequenze comprese tra 12 e 30 Hz, negli istanti che seguono la fine del movimento e viene considerata un indicatore di una de-attivazione della corteccia motoria come risultato di un controllo inibitorio delle aree corticali durante l'esecuzione del movimento. I fenomeni evento-relati, riferendosi a specifiche bande frequenziali e ad istanti precedenti o seguenti l'esecuzione del movimento, possono essere evidenziati solo mediante metodologie di analisi tempo-frequenza.

Il metodo più conosciuto per lo studio di tali fenomeni è l'analisi ERD/ERS proposta da Pfurtscheller [Pfurtscheller G. et al., 1999], la quale prevede la separazione delle bande frequenziali del segnale di interesse mediante un banco di Filtri Passa-Banda e il calcolo della potenza per campione in valore percentuale rispetto alla potenza di un periodo di riposo dall'esecuzione motoria, detto baseline.

In questo lavoro di tesi ci si pone l'obiettivo di confrontare tre principali metodologie per il calcolo dell'andamento temporale della potenza nelle bande caratteristiche dell'EEG sulla base dei risultati ottenuti dall'analisi dei fenomeni evento-relati di desincronizzazione e sincronizzazione indotti dall'esecuzione di movimenti ripetuti della mano destra (handgrip).

## MATERIALI E METODI

I metodi prescelti per il confronto sono stati testati inizialmente su un segnale simulato, generato in maniera tale da riprodurre gli andamenti tipici di potenza nelle Bande *Alpha* e *Beta* indotti da movimento, e applicati poi a segnali reali acquisiti su soggetti sani e su soggetti affetti dalla sindrome di Unverricht-Lundborg, una patologia mioclonica degenerativa. Per ogni soggetto è stato analizzato l'andamento temporale della potenza registrato nell'area motoria controlaterale rispetto all'esecuzione del movimento.

Uno dei metodi d'analisi implementati è quello proposto da [Pfurtscheller et al., 1999] applicato in questo lavoro di tesi secondo due varianti per il calcolo della potenza, definite come Metodo Classico e Metodo dell'Intertrial Variance, e secondo due diversi tipi di banchi di filtri per la suddivisione delle bande frequenziali dell'EEG, filtri Butterworth e filtri Chebyshev. Il secondo metodo prevede la generazione di un modello AutoRegressivo Adattativo (AAR) a partire dal segnale seguito dalla Decomposizione Spettrale, a partire dal modello AAR generato, mediante il metodo dei Residui proposto da [Baselli et al., 1987] per la suddivisione dello spettro nelle bande frequenziali. Infine l'ultimo metodo d'analisi implementato utilizza la Trasformata Wavelet Continua di Morlet per la suddivisione del segnale nelle bande frequenziali e il calcolo della potenza viene effettuato mediante quadratura dei coefficienti Wavelet. Per ogni metodo e per ogni soggetto il calcolo della potenza è stato effettuato su più finestre di segnale, ognuna relativa ad un movimento, successivamente mediate tra loro al fine di ottenere un andamento temporale medio di potenza nelle bande frequenziali di interesse.

Ognuno dei metodi impiegato nell'analisi ERD/ERS è stato utilizzato per il calcolo dei regressori necessari alla correlazione EEG- fMRI al fine di individuare le regioni corticali attivate durante handgrip della mano destra.

La tecnica BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) è una tecnica di risonanza magnetica funzionale che prevede un mezzo di contrasto di natura puramente endogena: sfrutta infatti le variazioni locali di concentrazione dell'emoglobina. Un qualsiasi stimolo sensoriale, motorio o cognitivo, produce un aumento localizzato dell'attività neuronale: ciò induce una locale vasodilatazione che genera a sua volta un rapido aumento del flusso sanguigno in corrispondenza delle regioni attivate; il risultato finale è quindi una variazione positiva di flusso con conseguente aumento della concentrazione dell'emoglobina ossigenata.

Parallelamente questo eccesso di emoglobina ossigenata inviata alle regioni attivate riduce la quantità di deossiemoglobina all'interno della zona del tessuto cerebrale interessato. Maggiori intensità del segnale BOLD derivano da diminuzioni della concentrazione di deossiemoglobina. La correlazione EEG-BOLD è stata effettuata secondo il General Linear Model: tale metodo assume un modello per la descrizione della risposta emodinamica (HRF - Hemodynamic Response Function) corrispondente alla forma d'onda della risposta BOLD che ci si aspetta a seguito della presentazione dello stimolo. Per ogni voxel il vettore dei dati fMRI viene espresso come una combinazione lineare delle variabili esplicative contenute nella matrice nota, comunemente chiamata design matrix, per mezzo di un vettore dei parametri incogniti più un termine di errore. In questa tesi la design matrix è stata costruita utilizzando come regressori gli andamenti temporali di potenza per le cinque bande di frequenza ottenuti secondo gli stessi metodi utilizzati nell'analisi ERD/ERS e convoluti con una risposta emodinamica canonica (HRF) e con le sue derivate rispetto al tempo ed alla dispersione.

## RISULTATI

I risultati ottenuti dalle analisi su segnale simulato hanno evidenziato come l'andamento ERD/ERS stimato da ogni metodo migliori all'aumentare del numero di ripetizioni di movimento disponibili per la media sincrona. Ciò è stato dimostrato a livello quantitativo dalla riduzione dell'errore percentuale, calcolato tra l'andamento teorico e quello definito dalle analisi ERD/ERS, all'aumentare del numero delle ripetizioni simulate del movimento.

I metodi, applicati a segnali reali acquisiti su un gruppo di soggetti sani e su un gruppo di soggetti affetti dalla sindrome di Unverricht-Lundborg, hanno tutti identificato gli andamenti attesi di riduzione della potenza in Banda *Alpha* prima dell'inizio del movimento e di aumento della potenza in Banda *Beta* dopo la fine del movimento. Il confronto tra metodi ha rivelato un'analogia nei risultati ottenuti mediante il Metodo del Filtraggio Passa-Banda e il Metodo delle Wavelet e un lieve scostamento tra questi ultimi e il Metodo AAR. Per ogni soggetto sono stati identificati i valori di potenza, calcolati in percentuale rispetto alla potenza della baseline, dei picchi di minimo nell'analisi ERD e dei picchi di massimo nell'analisi ERS nonché le loro latenze rispetto all'inizio del movimento

nel primo caso e alla fine del movimento nel secondo. I valori di ogni soggetto ottenuti secondo i diversi metodi sono stati messi a confronto e, eccetto in rari casi, non hanno mostrato discrepanze significative. Il confronto tra soggetti sani e soggetti patologici ha mostrato una ridotta sincronizzazione post-movimento in banda *Beta* dei soggetti patologici, indice di una ridotta inibizione post-movimento. Tale osservazione è concorde con quanto riferito dalla letteratura.

La seconda parte di questa tesi è incentrata sulla correlazione dei segnali EEG e delle immagini fMRI al fine di identificare le regioni corticali attivate da handgrip ripetuti della mano destra. A tale scopo è stata effettuata un'analisi a partire dalle informazioni frequenziali ottenute dalla derivazione C3 dell'EEG necessarie alla correlazione con il segnale BOLD. I risultati ottenuti indicano la correttezza di tutti i metodi implementati nell'individuare le regioni attivate dal movimento della mano destra: mostrano infatti un'attivazione della corteccia motoria e sensorimotoria del lobo controlaterale rispetto all'esecuzione del movimento. Da un confronto tra i risultati non emergono particolari differenze tra i due gruppi di soggetti, sia nella localizzazione che nell'estensione delle regioni attivate.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I metodi tempo-frequenza per il calcolo dell'andamento della potenza dei segnali EEG implementati in questo lavoro di tesi hanno fornito risultati soddisfacenti sia nella rilevazione della sincronizzazione e desincronizzazione evento-relate, sia nella correlazione del segnale EEG con il segnale BOLD-fMRI. In entrambe le applicazioni è stato riscontrato un minor scostamento tra i risultati ottenuti mediante i metodi del Filtraggio Passa-Banda e delle Wavelet. Anche il metodo AAR permette di rilevare gli andamenti ERD/ERS attesi e le attivazioni delle aree corticali motoria e sensorimotoria ma con risultati che si differenziano in lieve misura da quelli ottenuti tramite gli altri metodi. Dall'applicazione dei metodi su segnale simulato si è riscontrato un miglioramento dei risultati ottenuti all'aumentare del numero delle ripetizioni del movimento. In conclusione, è possibile un miglioramento dei risultati ottenuti su dati reali utilizzando un protocollo d'acquisizione che preveda un maggior numero di movimenti.

# ABSTRACT

## INTRODUCTION AND AIM OF THE WORK

The study of synchronization and desynchronization of neural activity due to voluntary movements is a method of investigation widely used in various studies in the literature.

Motor execution induces event-related phenomena, which are changes in EEG activity at specific frequencies. They consist in a decrease (desynchronization - ERD) or increase (synchronization - ERS) of power at given frequency band caused by a decrease or an increase in the synchrony of neuronal populations. Desynchronization is recorded in *Alpha* Band (i.e. frequencies between 8 and 12 Hz), before the start of a movement and is associated with the unconscious preparation of voluntary movements. On the contrary, synchronization is recorded in *Beta* Band (i.e. frequencies between 12 and 30 Hz), after the end of movement and is considered an indicator of a de-activation of motor cortex as the result of an inhibitory control of cortical areas during the execution of a movement. As event-related phenomena refer to specific bands of frequency and to time instants preceding or following movement execution, they can be highlighted only through time-frequency methods.

The best known method for the study of these phenomena is the ERD/ERS analysis proposed by Pfurtscheller [Pfurtscheller G. et al., 1999], which allows the separation of band frequencies by a bank of Band Pass Filters and calculates the power per sample in percentage compared to the power of a period of rest from motor execution called baseline. The aim of this work is to compare three methods for the calculation of time course of EEG power on the basis of results obtained from the analysis of event-related desynchronization and synchronization induced by repetitive movements of the right hand (handgrip).

## MATERIALS AND METHODS

Methods chosen for comparison were initially tested on a simulated signal that reproduces the typical power course induced by movement in *Alpha* and *Beta* Bands, and they were then applied to real signals acquired in healthy subjects and in subjects affected by the Syndrome of Unverricht-Lundborg, a degenerative myoclonic disease.

For each subject it was analyzed the power time course recorded in the motor area contralateral to the execution of movement.

One of the methods implemented in this work is that proposed by [Pfurtscheller et al.,1999], which was applied in this thesis according to two variants for power calculation, defined as Classical Method and Intertrial Variance Method, and according to two different types of bank of filter for the separation of frequency band, Butterworth Filters and Chebyshev Filters.

The second method involves the generation of an Adaptive Autoregressive Model (AAR) from the signal followed by spectral decomposition by the method of residues proposed by [Baselli et al.,1987] for the separation of the spectrum in frequency bands.

Finally, the last analysis method was implemented using a Continuous Wavelet Transform of Morlet for splitting signals into frequency bands and the calculation of power was carried out by squaring Wavelet coefficients.

For each method and for each subject power calculation was performed over several windows of signal, each relating to a movement, subsequently mediated between them in order to obtain a time course of average power in frequency bands of interest.

Each method used in the ERD/ERS analysis was also used for the calculation of regressors necessary to correlation EEG-BOLD in order to locate the cortical regions activated during handgrip of right hand.

BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) is a fMRI technique that provides an endogenous contrast agent, in fact it exploits the local variations of hemoglobin concentration. Any sensory, motor or cognitive stimulus produces a localized increase of neuronal activity: it induces a local vasodilatation which in turn generates a rapid increase in blood flow in correspondence of activated regions; the final result is then a positive change of flow with a consequent increase in the concentration of oxyhemoglobin.

In parallel with this excess of oxygenated hemoglobin sent to activated regions, there is a reduction of the amount of deoxyhemoglobin within the area of brain tissue involved. BOLD signal increases in intensity as a result of decrease in deoxyhemoglobin concentration. EEG-BOLD correlation was made according to the General Linear Model: this method assumes a model for the description of the hemodynamic response (HRF) corresponding to the waveform that is expected as a result of the presentation of the stimulus. For each voxel, the vector of fMRI data is expressed as a linear combination of the explanatory variables contained in the design matrix by a vector of unknown parameters plus an error term. In this thesis the design matrix was built using as regressors the power time course for five frequency bands obtained by the same methods used in ERD/ERS analysis and convoluted with a canonical hemodynamic response (HRF) and its derivatives respect to time and dispersion.

## RESULTS

Results obtained from the analysis on a simulated signal showed that ERD/ERS estimated by each method improves as the number of movement repetitions available for the averaging increased. In quantitative terms this was demonstrated by the reduction of the error, calculated between the theoretical analysis and the one defined by ERD/ERS, as the repetitions of simulated movement increased. This methods applied to real signals acquired on a group of healthy subjects and on a group of subjects affected by Unverricht-Lundborg disease identified all the expected trends of power reduction in *Alpha* Band before the beginning of movement and of power increased in *Beta* Band after the end of the movement.

The comparison between methods revealed similarity in results obtained by the of Band-Pass Filter Method and Wavelet Method and a slight difference between them and AAR Method. For each subject power values were identified, computed as percentage of the baseline power, of minimum peaks in ERD analysis and of maximum peaks in ERS analysis as well as of their latencies from the beginning of movement in the first case and from the end of movement in the second case. Values obtained according to different methods for each subject were compared and did not show significant differences except in rare cases.

The comparison between healthy and pathological subjects showed a reduced synchronization post-movement in *Beta* Band of pathological subjects indicating a reduced inhibition post-movement. This observation is in agreement with what reported in the literature.

The second part of this thesis is focused on the correlation of EEG and fMRI in order to identify cortical regions activated by repeated handgrip of right hand. For this purpose it was made an analysis from C3 derivation of EEG necessary to the correlation with BOLD signal. Results show the correctness of all the implemented methods in identifying regions activated by right hand movement, in fact they reveal an activation of motor cortex and sensorimotor cortex of the controlateral lobe with respect to the execution of movement.

## DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

Time-frequency methods for calculating EEG power implemented in this thesis provide satisfactory results in the detection of synchronization and desynchronization event-related and in the correlation of EEG with BOLD-fMRI signal. In both applications there is a minor difference between results obtained by Band-Pass Filtering Method and by Wavelet Method. The AAR method allows to detect ERD/ERS expected and activations of cortical motor and sensorimotor areas but with results that differ in slight extent from those obtained through other methods. Application of the methods on simulated signal leads to an improvement of the results obtained as the number of repetitions of movement increases. In conclusion, it is possible an improvement of the results obtained on real data using a protocol that provides a greater number of movements.



# 1 INTRODUZIONE

Il cervello umano è il più complesso organo del nostro corpo capace di gestire le più importanti funzioni vitali. È una rete costituita da 100 bilioni di cellule nervose organizzate in strutture complesse le quali hanno funzioni specifiche e sono interconnesse al fine di regolare numerose attività fondamentali nella vita di ogni individuo.

Le funzioni del cervello possono essere suddivise in tre categorie principali: sensoriali, motorie e cognitive. Più specificatamente il cervello può essere concepito come interfaccia per gli input provenienti dal mondo esterno, come controllore di movimenti del corpo e di azioni e come sede della mente: il comportamento umano dipende dall'interazione tra tutte queste funzioni.

Le funzioni cerebrali possono essere investigate secondo differenti tecniche che sfruttano le attività elettriche e metaboliche dei neuroni [Billingsley-Marshall et al.,2004]. Numerosi studi hanno ormai dimostrato come alla base del controllo cerebrale ci sia una complessa attività elettrica. Già nel 1875, Richard Caton [Caton R., 1875] dimostrava che segnali elettrici nel range dei microvolt potevano essere registrati sulla corteccia cerebrale di cani e conigli. Diversi anni più tardi, nel 1924 Hans Berger [Berger H.,1929] registrava per la prima volta le forme d'onda del segnale elettrico cerebrale applicando gli elettrodi sullo scalpo umano. Durante i suoi studi Berger aveva osservato che le varie forme d'onda erano dipendenti sia dalla posizione di registrazione sullo scalpo, sia dalla registrazione su soggetti sani e patologici, nonché dallo stato mentale del soggetto (attenzione, rilassamento, sonno). L'esperimento di Berger gettò le basi dell'attuale elettroencefalografia, una delle tecniche più largamente utilizzate per la misura dell'attività elettrica cerebrale.

L'utilizzo del segnale elettroencefalografico (EEG) come strumento di indagine dei meccanismi cerebrali correlati ad attività cognitive, sensoriali e motorie ha portato alla

definizione di diverse grandezze in grado di catturare le variazioni del segnale EEG legate ai fenomeni di interesse.

Tradizionalmente l'analisi EEG viene suddivisa in analisi nel dominio del tempo e della frequenza. Le tecniche di analisi nel dominio del tempo sono principalmente volte alla quantificazione dei potenziali evento-relati (ERPs) ovvero di quelle risposte cerebrali misurabili a seguito di un qualsiasi stimolo interno oppure esterno; tra esse la media temporale è la più utilizzata. La necessità di caratterizzare altri fenomeni per i quali non sono adatti approcci nel dominio del tempo ha portato all'utilizzo di diversi strumenti di analisi prima nel dominio della frequenza (come la trasformata di Fourier) e, successivamente, nel dominio tempo-frequenza (come la STFT- Short Time Fourier Transform- e le Wavelets). In particolare si colloca nell'ambito dell'analisi tempo-frequenza lo studio del fenomeno della desincronizzazione/sincronizzazione evento-correlata approfondito in questo lavoro di tesi. Tale fenomeno consiste nella variazione in determinati range di frequenza dell'attività oscillatoria dell'EEG di fondo in seguito a fenomeni sensoriali, cognitivi e motori autoindotti o legati a stimoli esterni.

La desincronizzazione dell'attività elettrica cerebrale in risposta a stimoli esterni è stata riportata per la prima volta da Beck [Beck A., 1890a] [Beck A., 1890b] in seguito alle osservazioni dei cambiamenti di potenziale tramite un galvanometro direttamente collegato (senza amplificatore) alla corteccia cerebrale di un coniglio. Quaranta anni dopo, osservando una delle prime registrazioni di un tracciato cerebrale umano, anche Berger descrisse questo fenomeno. Egli si accorse che una componente oscillatoria visibile ad occhio nudo (chiamata in seguito ritmo *Alpha*), scompariva dal tracciato quando il soggetto era concentrato su un compito mentre era ben visibile quando il soggetto si trovava in uno stato rilassato. Per molto tempo è stata diffusa la convinzione che il ritmo *Alpha* rispondesse solo in termini di soppressione (o desincronizzazione). Negli ultimi anni è stato invece dimostrato che, in certe condizioni in cui bisogna trattenere o controllare l'esecuzione di una risposta, il ritmo *Alpha* presenta una sincronizzazione. Altre bande mostrano caratteristiche diverse: ad esempio si è osservata la presenza di una componente identificata come ritmo *Beta* caratterizzata da un aumento dell'attività subito dopo lo svolgimento di un compito motorio.

I cambiamenti nell'attività EEG a frequenze specifiche e a seguito dell'accadimento di un evento prendono il nome di fenomeni evento-relati e consistono, in termini generali, in un decremento o aumento della potenza in una data banda di frequenza il quale può essere dovuto rispettivamente ad un decremento o aumento nella sincronia delle popolazioni neuronali. Al primo caso ci si riferisce col termine ERD (Event Related Desynchronization) originariamente proposto da Pfurtscheller e Aranibar nel 1977 [Pfurtscheller G. and Aranibar A.,1977]. Con il termine ERS (Event Related Synchronization) si intende invece il secondo caso [Pfurtscheller G., 1992].

Affinché le condizioni di desincronizzazione e sincronizzazione vengano messe in evidenza è necessario conoscere l'istante esatto di accadimento dell'evento e valutare l'andamento temporale di potenza in specifici range di frequenze. È evidente che metodi di analisi nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza applicati separatamente, non permettono una riuscita dello studio: i primi garantiscono il mantenimento dell'informazione temporale ma non permettono la selezione delle bande frequenziali; viceversa grazie ai secondi è possibile mantenere l'informazione frequenziale a scapito della perdita dell' informazione temporale.

Il significato funzionale dell'ERD/ERS dipende quindi dalla banda considerata. Nel nostro studio, avendo analizzato segnali EEG relativi a compiti motori, si registra una desincronizzazione del ritmo *Alpha* prima del movimento, la banda *Beta* è caratterizzata invece da un comportamento opposto: aumenta la sua attività subito dopo lo svolgimento del compito motorio [Pfurtscheller G. and Lopes da Silva F., 1999] [Visani E. et al, 2006]. Per quantificare queste grandezze sono necessari un certo numero di trials event-triggered (finestre di segnale relative ad un evento), comprendenti alcuni secondi di attività precedenti e seguenti l'evento. Inoltre è buona norma che tra un evento e l'altro trascorrono alcuni secondi. I valori dell'ERD/ERS vengono espressi come variazione percentuale della potenza rispetto ad un intervallo di riferimento, detto anche *baseline*. In particolare, valori positivi indicano sincronizzazione, mentre valori negativi indicano desincronizzazione.

Secondo il metodo proposto da Pfurtscheller e Aranibar nel 1977 [Pfurtscheller G. and Aranibar A.,1977] il segnale EEG evento-relato da analizzare viene suddiviso in trials ognuno relativo ad un evento, si procede mediante filtraggio dei trials attraverso un banco di filtri per la separazione delle bande frequenziali di interesse per concludere con il

calcolo della potenza e l'averaging dei trials relativi ad uno stesso tipo di evento. In letteratura sono presenti altri metodi di analisi ERD/ERS, quelli di maggior interesse sono i metodi parametrici con modello autoregressivo tempo-variante [Florian G. and Pfurtscheller G.,1995] e i metodi di decomposizione tramite trasformata Wavelet [Allen D.P., MacKinnon C.D.,2010],[ Storti et al., 2010].

Scopo principale di questo lavoro di tesi è il confronto dell'andamento tempo-frequenza della potenza di segnali EEG registrati durante attività motoria ottenuto secondo tre differenti metodi:

- Metodo Parametrico con Modello AutoRegressivo Tempo-Variante;
- Metodo proposto da Pfurtscheller e Aranibar [Pfurtscheller G. and Aranibar A.,1977];
- Metodo di Decomposizione tramite trasformata Wavelet Continua.

Ci si propone di confrontare i risultati ottenuti e di analizzare le potenzialità e i limiti di ognuno di tali metodi. I dati analizzati si riferiscono a soggetti sani volontari e a soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg, una malattia genetica appartenente al gruppo delle epilessie miocloniche [Visani E. et al., 2006]. Il compito motorio consiste in un handgrip ripetuto della mano destra: le aree corticali interessate dal movimento della mano destra sono corrispondenti all' elettrodo in posizione C3. Pertanto il canale C3 è stato utilizzato ai fini di quest'analisi.

In questo lavoro di tesi si vuole inoltre indagare l'attività metabolica dei neuroni al fine di evidenziare le regioni cerebrali attivate durante esperimenti motori. La Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) con contrasto BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) costituisce un metodo accreditato per tale scopo [Frackowiak et al.,2003]. La tecnica BOLD prevede un mezzo di contrasto di natura puramente endogena: sfrutta infatti le variazioni locali di concentrazione dell'emoglobina. Un qualsiasi stimolo sensoriale, motorio o cognitivo, produce un aumento localizzato dell'attività neuronale: ciò induce una locale vasodilatazione che genera a sua volta un rapido aumento del flusso sanguigno in corrispondenza delle regioni attivate; il risultato finale è quindi una variazione positiva di flusso con conseguente aumento della concentrazione dell'emoglobina ossigenata.

Parallelamente questo eccesso di emoglobina ossigenata inviata alle regioni attivate riduce la quantità di deossiemoglobina all'interno della zona del tessuto cerebrale interessato. La presenza di maggiori quantità di ossiemoglobina nei capillari genera microscopiche disomogeneità magnetiche con conseguente variazione del decadimento del segnale MR. Maggiori intensità del segnale BOLD derivano da diminuzioni della concentrazione di deossiemoglobina.

Uno degli approcci utilizzati per lo studio della relazione tra la risposta emodinamica e le dinamiche temporali dell'attività neuronale ad essa corrispondenti, prevede la combinazione di informazioni di misure emodinamiche, come la fMRI, e di misure elettrofisiologiche, come l'elettroencefalografia (EEG) [Cooreman C. et al., 2010]. In particolare vengono utilizzate delle informazioni temporali o frequenziali specifiche ottenute dal segnale EEG per il calcolo dei regressori necessari alla correlazione con il segnale BOLD-fMRI secondo il General Linear Model (GLM). Diversi studi effettuati [Goldman et al.,2002] [Laufs et al.,2003] prevedono l'utilizzo di un'unica banda frequenziale di interesse come regressore: studi recenti hanno invece mostrato come cambiamenti nel segnale BOLD associati a cambiamenti nel profilo spettrale dell'EEG non provengano da una singola banda spettrale, bensì dalla dinamica complessiva di varie componenti in frequenza [Goense and Logothesis, 2008]. Come conseguenza tutte le bande frequenziali vengono usate per la costruzione della matrice di predizione della risposta BOLD. In questo contesto viene proposto lo studio della correlazione tra il segnale BOLD-fMRI e i ritmi del segnale EEG durante l'esecuzione di un compito motorio relativo ad handgrip della mano destra. La procedura utilizzata prevede l'estrazione dei ritmi caratteristici dell'EEG ( $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) secondo gli stessi metodi utilizzati per l'analisi ERD/ERS: metodo parametrico mediante modello AutoRegressivo Tempo-Variante, metodo del Filtraggio mediante banco di filtri e Trasformata Wavelet Continua. Ogni metodo prevede il calcolo dell'andamento temporale di potenza per ogni banda frequenziale, e la costruzione della design matrix utilizzando tali andamenti come regressori. Lo studio prevede la selezione del canale C3 dell'EEG poiché esso è il canale maggiormente coinvolto nella modulazione dell'attività oscillatoria durante movimento della mano destra, il compito che si vuole analizzare. Lo studio è stato effettuato su dati EEG e fMRI acquisiti simultaneamente su soggetti sani volontari e su soggetti affetti dalla sindrome di Unverricht-Lundborg.

## 1.1 Il segnale EEG

Il segnale elettroencefalografico (EEG) è una misura del flusso di corrente extracellulare generato dalla somma delle attività di un elevato numero di neuroni [Niedermeyer E. and da Silva F.L, 2004]. Il contributo elettrico del singolo neurone corticale non può essere misurato sullo scalpo a causa dell'attenuazione provocata dai tessuti (fluidi, ossa, pelle) interposti tra la sorgente (la corteccia) e l'area di rilevazione (l'elettrodo). Il segnale EEG, perciò, riflette la somma delle attività elettriche di milioni e milioni di neuroni che hanno un'orientazione spaziale simile.

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

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

L'intera attività elettrica corticale presenta oscillazioni caratterizzate diversamente da ampiezza e frequenza e indicate con il termine ritmi. L'ampiezza del segnale EEG dipende soprattutto dal grado di sincronia col quale i neuroni corticali interagiscono. L'eccitazione asincrona di un gruppo di neuroni genera un segnale EEG irregolare e con oscillazioni di bassa ampiezza. Un' eccitazione sincrona, invece, produce un segnale di ampiezza maggiore dovuto alla sommazione temporale dei singoli contributi elettrici. La frequenza delle oscillazioni nell'EEG è correlata alle proprietà pacemaker dei neuroni del talamo e a meccanismi di feedback propri del circuito neuronale.

Come si vede in Figura 1.1, i tracciati EEG sono caratterizzati da fluttuazioni di potenziale spontanee associabili a diversi stati mentali, livelli di coscienza o disturbi patologici [Basi fisiologiche dei segnali biologici complessi]. I ritmi con alta frequenza e bassa ampiezza riflettono attività cerebrali associate allo stato di sogno o di allerta, mentre i ritmi con bassa

frequenza e maggiore ampiezza si registrano durante lo stato di sonno profondo. Infatti, quando la corteccia è attivamente occupata nel processo di informazioni, o nella generazione di input sensoriali come avviene nello stato di allerta, il livello di attività neuronale è relativamente alto ma anche asincrono. Questo perché ogni singolo neurone, o un piccolo gruppo di neuroni, è occupato in uno specifico aspetto del complesso compito cognitivo; si attiva rapidamente ma con poca sincronia rispetto ai neuroni adiacenti. Durante lo stato di sonno profondo, invece, un gran numero di neuroni corticali, non essendo occupati in un'intensa elaborazione di informazioni, viene eccitato in fase da un input comune generando una risposta altamente sincrona e producendo così un segnale EEG dotato di una maggiore ampiezza [Sörnmo L. and Laguna P.,2005].

Le oscillazioni hanno bande di frequenza e distribuzioni spaziali caratteristiche e sono associate a differenti stati cerebro-funzionali. I ritmi dell'EEG sono classificati in ritmo  $\delta$ ,  $\vartheta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ :

- Il ritmo *Delta* ( $\delta$ ) ha oscillazioni a frequenze fino a  $4Hz$ ; tipicamente non è presente in condizioni fisiologiche ed è pertanto associato a stati patologici;
- Il ritmo *Theta* ( $\vartheta$ ) presenta oscillazioni nella banda  $5 - 7Hz$  ed è presente durante stati di sonno profondo;
- Il ritmo *Alpha* ( $\alpha$ ) è caratterizzato da oscillazioni nella banda  $8 - 12Hz$ , ha un'ampiezza media di  $30\mu V$  e viene registrato ad occhi chiusi in un soggetto sveglio; viene tipicamente correlato a stati di rilassamento mentale;
- Il ritmo *Beta* ( $\beta$ ) è un ritmo molto veloce, con oscillazioni tra  $13$  e  $30Hz$ . Ha un'ampiezza ridotta ( $1-20 \mu V$ ) ed è associato ad aree attive della corteccia e livelli di coscienza come l'attenzione e la concentrazione;
- Il ritmo *Gamma* ( $\gamma$ ) ha oscillazioni con frequenze superiori a  $30Hz$  e con bassa ampiezza; è legato a stati di elaborazione attiva delle informazioni da parte della corteccia.

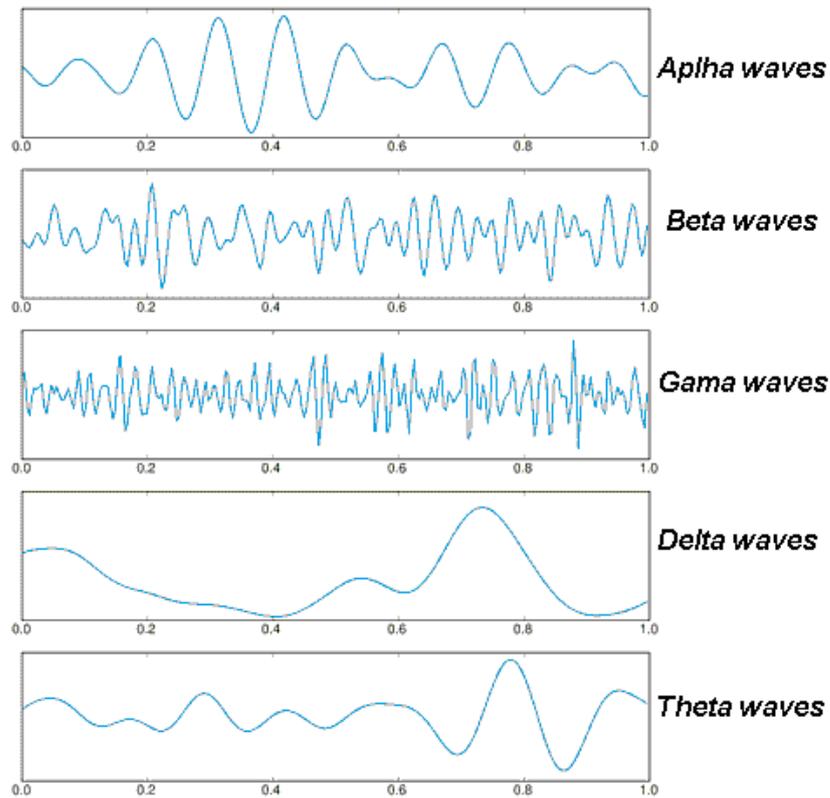


Figura 1.1: Ritmi EEG osservati durante vari stati di coscienza.

Nell'uomo in condizioni fisiologiche, l'ampiezza dei potenziali registrati sullo scalpo varia da 10 a  $100\mu V$  e viene distinta in bassa ( $< 30\mu V$ ), media ( $30 - 70\mu V$ ) e alta ( $>70\mu V$ ) ampiezza.

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

### **1.1.1 Registrazione del Segnale EEG**

L'EEG misura la differenza di potenziale presente tra un elettrodo attivo, posto al di sopra della sede dell'attività neuronale, ed un elettrodo di riferimento collocato ad una certa distanza dal primo. I tracciati EEG descrivono in modo dettagliato e preciso l'attività elettrica, permettendo di individuare variazioni di potenziale con un'elevata risoluzione temporale, dell'ordine dei *ms*. A fronte dell'ottima risoluzione temporale, l'EEG non possiede una buona risoluzione spaziale che consenta una corretta localizzazione delle sorgenti elettriche corticali. Essa, infatti, è dell'ordine del centimetro quadro e corrisponde all'attività media di circa 10 milioni di neuroni corticali.

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

Gli elementi base che compongono i sistemi di registrazione comprendono elettrodi con mezzi di conduzione, amplificatori e filtri, un convertitore analogico-digitale e un dispositivo di registrazione. In Figura 1.2 sono rappresentate le componenti principali di un sistema di registrazione EEG.

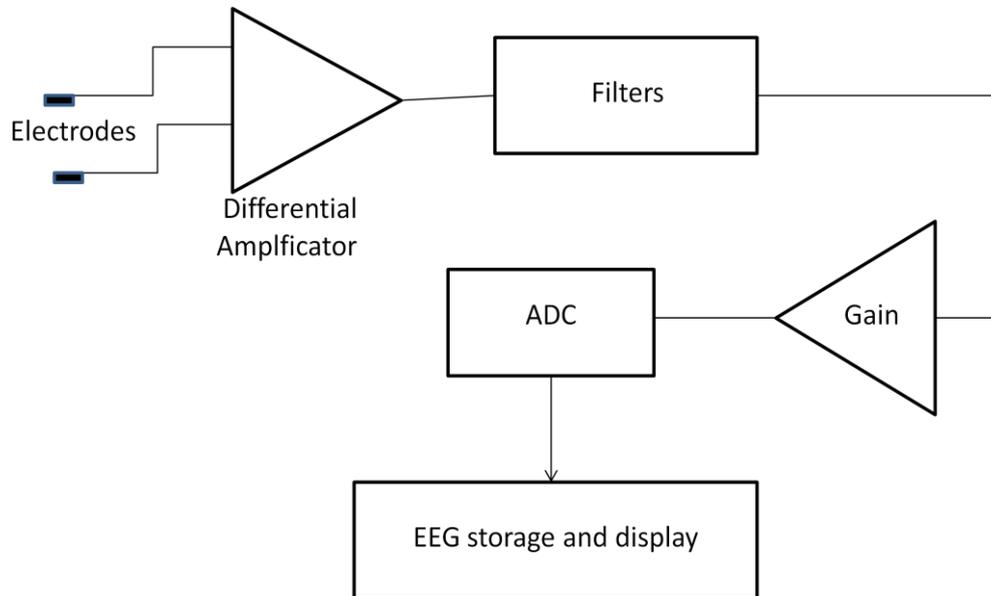


Figura 1.2 Schema generale di acquisizione di un elettroencefalogramma

[Nunez P.L. and Srinivasan R.,2006]

La scelta degli elettrodi impiegati nell'acquisizione è fondamentale per la qualità dei dati ottenuti. Spesso gli elettrodi sono in oro o argento e possono avere diverse forme. Gli elettrodi sono collegati a un amplificatore differenziale con elevata impedenza di ingresso. Al fine di amplificare la differenza di potenziale misurata tra l'elettrodo attivo e quello di riferimento (dell'ordine dei  $\mu V$ ) di circa 1000 volte per poter visualizzare il segnale. Per ridurre gli artefatti, il segnale viene filtrato successivamente con un filtro analogico passa alto e uno passa basso con frequenze di taglio 0.5 - 1 Hz e 35 - 70 Hz rispettivamente. Il segnale viene ulteriormente amplificato attraverso uno stadio di amplificazione prima di essere digitalizzato per mezzo di un convertitore ADC, memorizzato e visualizzato [Nunez P.L. and Srinivasan R.,2006].

Nell'EEG convenzionale la registrazione è ottenuta mediante l'applicazione di elettrodi sullo scalpo utilizzando un gel conduttore. Ciascun elettrodo è collegato a un singolo filo. Il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo segue le specifiche del sistema internazionale 10-20 che assicura una denominazione coerente degli elettrodi tra i vari studi. Le cifre 10 e 20 indicano il valore percentuale della distanza dai quattro siti di repere anatomici: inion

(prominenza alla base dell'osso occipitale), nasion (attaccatura superiore del naso) e i meati acustici esterni (Figura 1.3).

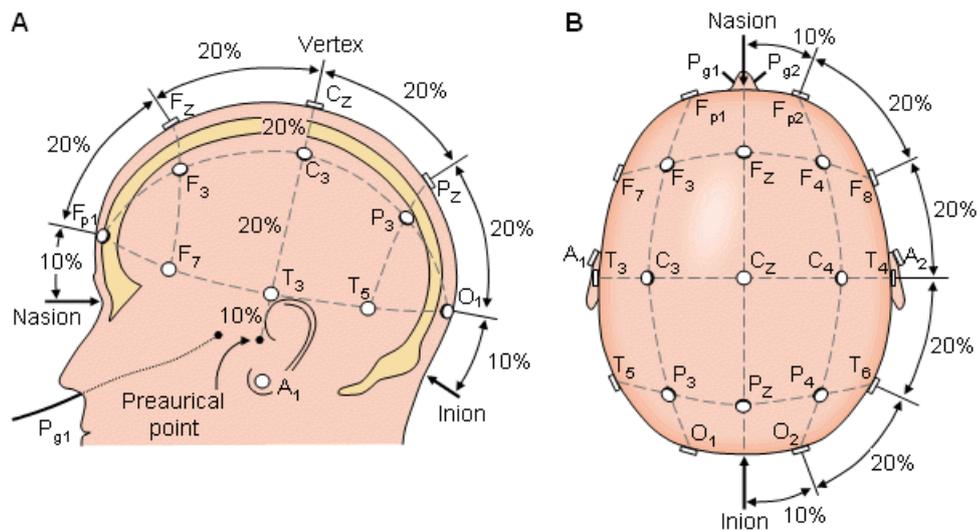


Figura 1.3: Schema del sistema internazionale 10/20 vista piano sagittale (A) e orizzontale(B). A=lobo dell'orecchio, C=centrale, Pg=nasofaringeo, P=parietale, F=frontale, Fp=frontale-polare, O=occipitale.

[Malmivuo et al.,1995]

## 1.2 Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

Le variazioni di attività neurale sono associate a variazioni nelle richieste energetiche: quanto maggiore è l'attività funzionale di un distretto cerebrale, tanto maggiore sarà il suo metabolismo e, conseguentemente, le sue richieste energetiche aumenteranno. Una delle tecniche non invasive più sofisticate che sfruttano le variazioni emodinamiche indotte dall'attività neuronale per identificare le aree corticali attivate è la risonanza magnetica funzionale (fMRI - functional Magnetic Resonance Imaging). Questo metodo di indagine si basa sul cambiamento del segnale MRI in seguito alla risposta emodinamica e metabolica in una regione in cui si ha un'attivazione neuronale indotta da stimoli interni o esterni. La tecnica della risonanza magnetica (MRI - Magnetic Resonance Imaging) permette di ottenere immagini dettagliate dell'anatomia cerebrale sfruttando le proprietà nucleari di certi atomi in presenza di campi magnetici. Attraverso tecniche fMRI è possibile acquisire immagini in grado di mostrare lo svolgimento di alcuni fenomeni metabolici. Utilizzando questa metodologia è possibile visualizzare le variazioni

dell'ossigenazione delle regioni corticali e ricostruire la mappa di attivazione cerebrale per funzioni sensoriali, mentali e motorie. La tecnica fMRI gode di un'alta risoluzione spaziale, soprattutto dovuta alla possibilità di sovrapporre le mappe funzionali ad immagini MRI anatomiche, derivanti dal singolo soggetto o mediate in atlanti. La risoluzione temporale, d'altro canto, è ridotta, dell'ordine dei secondi, principalmente a causa della velocità di acquisizione, limitata dall'introduzione di artefatti, e dalla lentezza della risposta emodinamica.

### **1.2.1 Cenni sul segnale di Risonanza Magnetica**

Le proprietà magnetiche dei tessuti cerebrali possono essere indagate in maniera non invasiva per produrre immagini tridimensionali (3D) strutturali e funzionali. Il segnale di Risonanza Magnetica viene determinato principalmente dai nuclei di idrogeno dell'acqua ( $H^+$ ), i quali sono gli unici dipoli magnetici presenti con densità significativa per supportare misure ad alta risoluzione. Il segnale di Risonanza Magnetica misura la transizione di tali dipoli tra due differenti stati di energia: le proprietà specifiche dei tessuti circostanti o lo stato fisiologico del tessuto determinano la formazione dell'immagine. Quando la testa è posizionata all'interno del "tunnel magnetico", i nuclei di idrogeno sono in uno stato a bassa energia, allineati parallelamente o antiparallelamente al campo magnetico statico principale ( $B_0 \sim 1.5 - 4.7 \text{ T}$ ).

L'applicazione di impulsi a radiofrequenza (RF) eccita i nuclei dalla loro condizione di riposo ad uno stato a più alta energia. Lo scambio di energia tra nuclei ed impulsi a radiofrequenza avviene a specifiche frequenze di risonanza (frequenza di Larmor) che dipendono dai nuclei e da  $B_0$ . I parametri dei gradienti di campo magnetico determinano la specifica regione cerebrale eccitata dagli impulsi di radiofrequenza. Le caratteristiche dei tessuti sono derivate dalla velocità alla quale i nuclei di idrogeno ritornano allo stato a bassa energia conseguente all'eccitazione. Il ritorno alla condizione di riposo a bassa energia è descritto da due processi esponenziali, con costanti di tempo  $T_1$  e  $T_2$ , rispettivamente: rilassamento longitudinale nella direzione di  $B_0$  e rilassamento trasversale ortogonale a  $B_0$ . La presenza di disomogeneità locali produce un  $T_2$  più basso, chiamato  $T_2^*$ , rispetto ad un tessuto ideale omogeneo: nel cervello tali disomogeneità sono

influenzate dallo stato fisiologico e in particolare dall'apporto locale di sangue che dipende a sua volta dall'attività neurale. Per questa ragione  $T_2^*$  costituisce una misura indiretta dell'attività neurale.

L'applicazione di impulsi RF, variabili nel tempo e in ampiezza, e di gradienti di campo magnetico permettono la distinzione di differenti proprietà del cervello sia a livello strutturale (imaging anatomico) sia a livello di attività neurale (imaging funzionale, fMRI).

### **1.2.2 Il segnale fMRI**

L'aumento dell'attività elettrica neuronale ha come conseguenza una maggiore richiesta di energia, e quindi di ossigeno, da parte dei neuroni. Questo fenomeno causa una variazione del segnale MRI attorno ai vasi che irrorano la corteccia. Durante un aumento dell'attività cerebrale, quindi, si ha un aumento localizzato del flusso sanguigno, con conseguente aumento locale della quantità di ossigeno. La molecola trasportatrice dell'ossigeno è l'emoglobina (Hb). Nello stato inattivo, le cellule nervose prelevano una certa quantità di ossigeno dall'emoglobina ossigenata (ossi-emoglobina, HbO<sub>2</sub>), che quindi diviene emoglobina deossigenata (deossi-emoglobina, dHb). Nello stato attivo la richiesta di ossigeno da parte dei neuroni aumenta e quindi il flusso sanguigno porterà una quantità di emoglobina ossigenata maggiore rispetto allo stato inattivo. Nelle aree attivate, quindi, ci sarà un aumento netto della concentrazione di ossi-emoglobina.

Diversamente da Hb, dHb è paramagnetica [Pauling L and Coryell C., 1936] e influenza il segnale MR [Brooks RA et al., 1975]. La presenza della dHb paramagnetica causa la distorsione del campo magnetico statico B<sub>0</sub>; gli spins in un campo magnetico non uniforme precessano a frequenze diverse causando una dispersione di fase e il decadimento del segnale MRI. Questo effetto responsabile delle variazioni dei segnali MRI, è detto BOLD [Ogawa, 1998] (Blood Oxygenation Level Dependent).

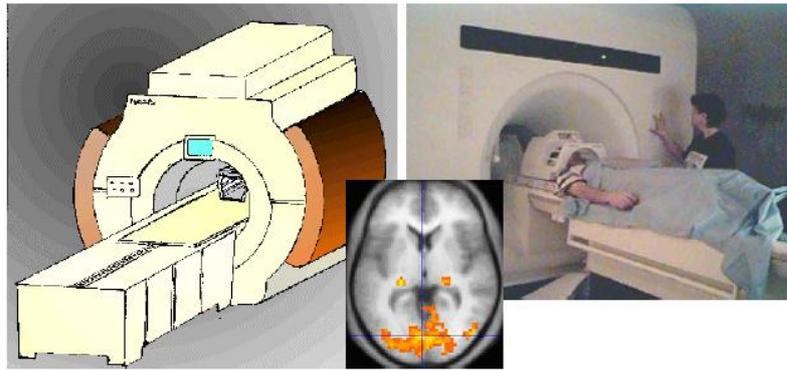


Figura 1.4: Disegno schematico di uno scanner MRI (sinistra) e esame reale MRI della testa (destra). Al centro: sovrapposizione di immagini MRI anatomiche (in grigio) e funzionali (arancione).

Ogawa and Lee [Ogawa S and Lee TM,1990] hanno notato che il contrasto dei vasi sanguigni varia con il variare della richiesta d'ossigeno nel sangue. In presenza di dHb,  $T_2^*$  decresce con l'intensità del campo in maniera quadratica. L'attività neurale prima produce un aumento locale nella dHb dovuto al consumo di ossigeno: ci si aspetta quindi una riduzione nel segnale MR. Invece l'attività neurale determina un aumento nel segnale di MR dato che l'aumento del flusso cerebrale di sangue (CBF-Cerebral Blood Flow) prodotto dalla richiesta di energia, causa una sovra-compensazione di ossigeno mandando un apporto di sangue ossigenato maggiore rispetto alla richiesta [Fox PT and Raichle ME,1986].

## 2 MATERIALI E METODI

Allo scopo di valutare l'andamento temporale della potenza nelle bande caratteristiche del segnale EEG, sono stati adottati in questo lavoro di tesi i tre seguenti metodi:

- modello AutoRegressivo Adattativo e Decomposizione Spettrale;
- filtraggio mediante Banco di Filtri e calcolo della potenza per campione;
- scomposizione del segnale mediante Trasformata Wavelet Continua;

I metodi sono stati applicati a segnali EEG acquisiti durante attività di handgrip ripetuti della mano destra al fine di effettuare un'analisi evento-relata (ERD/ERS) e una correlazione EEG-fMRI procedendo poi con il confronto dei risultati ottenuti. Tutti i metodi sono stati implementati in ambiente Matlab 7.12 (The Mathworks Inc., Natick, MA).

In questo capitolo verranno prima descritti i dati utilizzati per l'analisi, verrà successivamente esposto il procedimento generale utilizzato per l'analisi ERD/ERS comune a tutti i metodi impiegati per il calcolo della potenza nelle bande, seguirà poi la trattazione relativa ad ognuno dei tre metodi per il calcolo della potenza e l'applicazione di ognuno di essi all'analisi ERD/ERS. Infine verrà presentato il metodo generale utilizzato per la correlazione tra segnali EEG e immagini fMRI.

### 2.1 Reclutamento Soggetti, Protocollo Sperimentale e Modalità di Acquisizione

Lo studio è stato effettuato presso l' IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano.

I dati analizzati si riferiscono a soggetti sani e a soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg. Questo disturbo è una rara malattia genetica appartenente al gruppo delle epilessie miocloniche progressive, caratterizzate dalla comparsa di crisi epilettiche

che vanno progressivamente peggiorando. I sintomi principali compaiono tra i 6 e i 13 anni e sono due: le crisi convulsive e il mioclono (brevi e involontarie contrazioni di un muscolo o di un gruppo di muscoli), che è spesso innescato dal movimento, da luci lampeggianti, da determinati suoni e dallo stress. A questi sintomi possono aggiungersi, nel tempo, difficoltà di linguaggio, incapacità di coordinazione dei movimenti, tremori e declino intellettuale. La progressione della malattia è in genere lenta e l'aspettativa di vita è compresa tra i 50 e i 70 anni. La diagnosi si basa sull'osservazione clinica, su test di laboratorio, su indagini strumentali (risonanza magnetica, tomografia computerizzata) e neurofisiologiche e sul risultato della biopsia cutanea. L'analisi genetica, con ricerca di mutazioni nel gene EPM1, conferma la diagnosi [Genton, 2010].

Il protocollo motorio seguito nello studio consiste in un periodo iniziale di riposo (rest) di 20 secondi, seguito da blocchi, di 20 secondi ognuno, di handgrip della mano destra e termina con un periodo di riposo finale di 20 secondi. La durata complessiva dell'esame è di 420 secondi.

I segnali EEG e le immagini fMRI sono stati acquisiti simultaneamente utilizzando un amplificatore EEG MR-compatibile (SD MRI 32, Micromed, Treviso, Italy) e una cuffia di 30 elettrodi Ag/AgCl posizionati in accordo al sistema internazionale 10-20. Sono stati utilizzati ulteriori elettrodi per l'ottenimento dell'elettrocardiogramma (ECG) e dell'elettromiogramma, quest'ultimo necessario ai fini dell'analisi ERD/ERS. Le impedenze sono state mantenute al di sotto di 5k $\Omega$ .

Le immagini fMRI sono state acquisite su uno scanner MR di 1.5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens AG, Erlangen, Germany). Sono state utilizzate delle sequenze assiali di gradient-echo echo-planar per generare le immagini funzionali (TR = 2000ms, TE = 50ms, 21 slice, 2x2 mm<sup>2</sup> in-plane voxel size, spessore slice 4mm, no gap) risultante in un totale di 210 volumi funzionali per ogni soggetto.

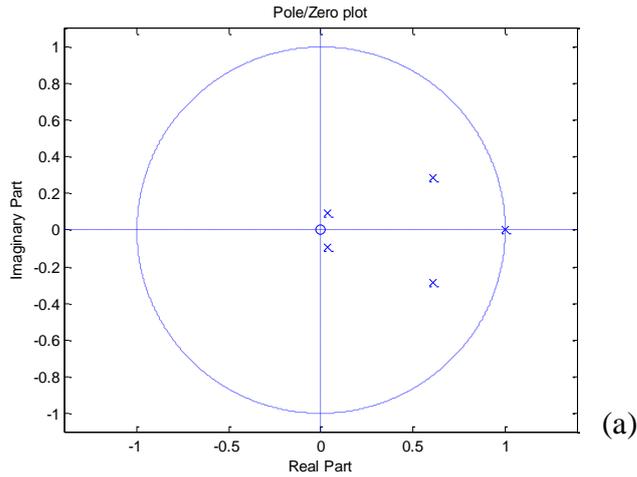
La fase di analisi è stata preceduta da un preprocessing dei dati EEG e fMRI mediante il plug-in FMRIB del toolbox EEGLAB (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/eeglab/fmribplugin>) e il pacchetto software SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), rispettivamente.

## 2.2 Simulazione del Segnale EEG

All'analisi ERD/ERS effettuata su dati reali è stata affiancata un'analisi su dati EEG simulati. La generazione di un segnale simulato permette di valutare la correttezza dei metodi d'analisi implementati poiché è possibile determinare quanto i risultati ottenuti dall'analisi si discostino dai risultati teorici definiti nella fase di progettazione della generazione del segnale. Un ulteriore vantaggio nell'utilizzo di segnali di questo tipo risiede nella libertà di scelta della dimensione temporale del segnale: questo è importante nei metodi di analisi di segnale che coinvolgono tecniche di media sincrona poiché all'aumentare del numero di finestre del segnale mediate, aumenta anche il rapporto segnale rumore (SNR) con conseguente miglioramento del risultato finale.

L'idea di partenza è quella di simulare un segnale EEG che rappresenti correttamente l'andamento ERD/ERS conseguente ad attività motoria e preveda quindi una riduzione della potenza del ritmo *Alpha* (desynchronization o ERD) prima del movimento ed un aumento della potenza del ritmo *Beta* (synchronization o ERS) dopo il movimento.

Si è deciso di definire un modello Autoregressivo Tempo-Variante che, a partire da un white noise in ingresso, generi il segnale in uscita con le caratteristiche desiderate. In generale la funzione di trasferimento di un modello AR può essere descritta come una funzione di coefficienti  $a_k$  o come una funzione di poli  $z_i$ . Nello studio corrente il modello è stato definito a partire dalla posizione dei poli all'interno della circonferenza unitaria. Per la simulazione è stato selezionato un ordine del modello pari a 5, e sono stati scelti modulo e fase di 2 coppie di poli complessi coniugati: una coppia di poli con frequenza appartenente alla banda *Alpha*, l'altra con frequenza appartenente alla banda *Beta*. Il modulo dei poli varia a seconda delle caratteristiche del segnale in uscita desiderate. Il quinto polo è relativo alla componente continua. Dalla posizione dei poli sono stati quindi calcolati i coefficienti del modello AR.



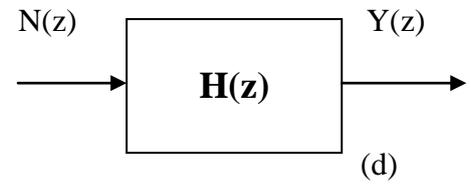
$$Z_i = \begin{matrix} 0,6057 + 0,2865i \\ 0,6057 - 0,2865i \\ 0,337 + 0,942i \\ 0,337 - 0,942i \\ 1 + 0i \end{matrix}$$

(a)

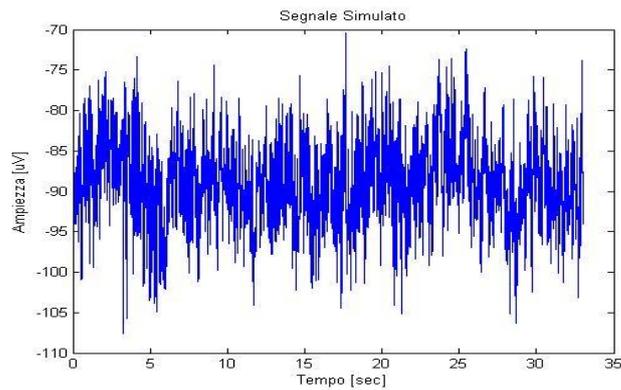
(b)

$$a_k = \begin{matrix} 1 \\ -2.2787 \\ 1.8192 \\ -0.5829 \\ 0.0468 \\ -0.0045 \end{matrix}$$

(c)



(d)



(e)

Figura 2.1 : rappresentazione all'interno della circonferenza unitaria (a) e modulo e fase (b) dei poli della funzione di trasferimento  $H(z)$ ; coefficienti di  $H(z)$  (c); segnale simulato (e) rappresentato come output del modello AR con funzione di trasferimento  $H(z)$  (d)

Per generare un modello AR tempo-variante sono state definite cinque condizioni principali che rappresentano gli andamenti principali nell'analisi ERD/ERS correlata ad attività motoria; di seguito verranno identificati come:

- preERD: periodo precedente alla desincronizzazione in banda *Alpha*;
- ERD: periodo relativo alla desincronizzazione in banda *Alpha*;
- movement: periodo relativo all'esecuzione del movimento;
- ERS: periodo relativo alla sincronizzazione in banda *Beta*;
- postERS: periodo successivo alla sincronizzazione in banda *Beta*.

Nella simulazione, ognuna di queste condizioni corrisponde ad una specifica posizione dei poli all'interno della circonferenza unitaria: tra una condizione e l'altra varia il modulo dei poli ma non varia la loro frequenza. Ognuna di esse corrisponde quindi ad un differente modello AR di ordine 5.

Al fine di rendere il segnale più simile ai dati reali si è deciso di definire per le condizioni di ERD e di ERS definite sopra, 16 variazioni dei moduli dei poli. Ad ogni modello AR è stato inviato un white noise in ingresso di media nulla e varianza unitaria e con lunghezza pari al numero di campioni che il segnale deve avere in base alla condizione specificata dal modello AR in questione. Il segnale filtrato dal modello conterrà dunque le cinque condizioni definite, ognuna caratterizzata da un numero di campioni pari alle variazioni scelte per quella condizione.

La tabella seguente riporta il numero di variazioni scelte per ognuna delle condizioni, pari al numero di campioni che avrà il segnale simulato relativi a quella condizione, e la durata temporale corrispondente (in secondi) . È stata ipotizzata una frequenza di campionamento del segnale pari a 256 Hz.

CONDIZIONE	NUMERO VARIAZIONI	DURATA [sec]
preERD	512	2
ERD	1024	4
Movement	1280	5
ERS	1024	4
postERS	512	2

Tabella 1: Numero variazioni e durata scelti per le condizioni preERD,ERD,Movement,ERS,postERS per la generazione del segnale simulato.

In questo modo verrà generato un segnale di 17 secondi corrispondente ad un'esecuzione di movimento (o trial).

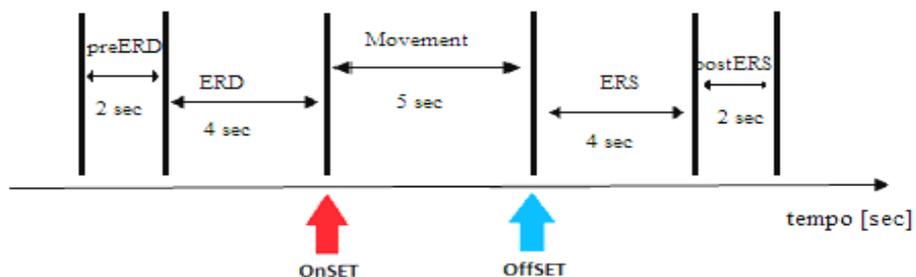


Figura 2.2. : rappresentazione delle condizioni preERD, ERD, Movement, ERS, postERS sull'asse temporale. La freccia rossa rappresenta l'inizio del movimento (onset) la freccia azzurra la fine del movimento (offset)

Al fine di simulare un segnale con un numero maggiore di ripetizioni del compito motorio è sufficiente inviare in ingresso al modello un white noise per un numero maggiore di volte e procedere poi con l'applicazione dei metodi per l'analisi ERD/ERS descritti nel dettaglio nei paragrafi successivi.

## 2.3 Analisi ERD/ERS

È noto che alcuni eventi possono bloccare o desincronizzare un'attività EEG continua. Tali variazioni sono sincronizzate con l'evento ma non sono rifasate rispetto ad esso, quindi non è possibile estrarle dal tracciato EEG mediante metodi lineari; possono però essere individuate tramite un'analisi tempo-frequenza del segnale. Tali fenomeni evento-correlati provocano variazioni a specifiche frequenze dell'attività EEG continua e possono rappresentare sia delle diminuzioni, sia degli incrementi della potenza del segnale in una o più bande di frequenza. In particolare, a seguito di un'attività motoria, si registra una modulazione della potenza nelle bande *Alpha* e *Beta* [Pfurtscheller and da Silva, 1999], [Toma et al., 2002]. La preparazione al movimento tipicamente inibisce le oscillazioni corticali con una conseguente riduzione della potenza in banda *Alpha* nell'area motoria [Pfurtscheller and Aranibar, 1979] che prende il nome di ERD (Event-Related Desynchronization); si ritiene che l'ERD rifletta una perdita di sincronia nell'attività delle popolazioni neuronali. A seguito del completamento del movimento, l'EEG registrato mostra un andamento della potenza in banda *Beta* opposto, chiamato ERS (Event-Related Synchronization), corrispondente al ristabilirsi della sincronia post movimento.

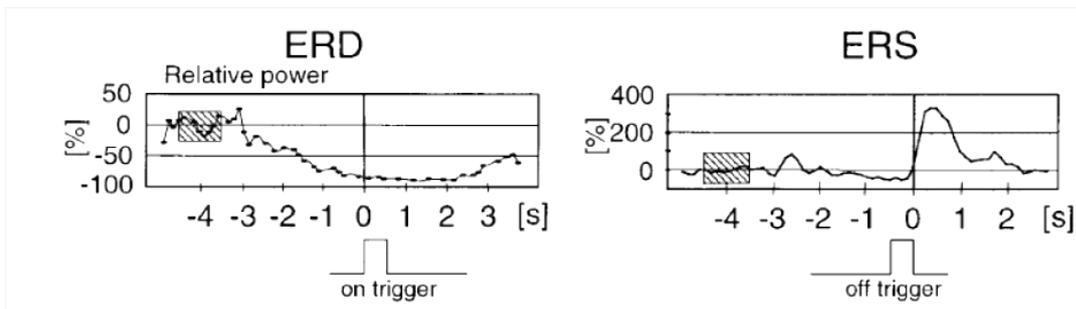


Figura 2.3: Rappresentazione degli andamenti ERD/ERS a seguito di attività motoria (estensione dita della mano). Nel grafico a sinistra è mostrata la desincronizzazione pre-movimento in Banda *Alpha*, l'inizio del movimento è indicato sotto il grafico dall' on trigger. Nel grafico a destra è mostrata la sincronizzazione post-movimento in Banda *Beta*, la fine del movimento è indicata sotto il grafico dall'off trigger [Pfurtscheller G. et al.,1999].

Uno dei passaggi necessari per analizzare la risposta dell'attività cerebrale al movimento, è la distinzione dell'informazione di interesse rispetto all'informazione di un periodo di riferimento chiamato baseline, in cui il soggetto non esegua movimento. La nostra scelta è stata quella di selezionare come baseline un periodo di un secondo compreso tra 3,5 e 2,5 secondi prima dell'onset del movimento per l'analisi ERD e prima dell'offset del movimento per l'analisi ERS. La definizione della baseline riveste un ruolo estremamente importante: una sua identificazione errata può infatti inficiare i risultati ottenuti. La misura dell'ERD/ERS è quindi calcolata come potenza relativa (percentuale) alla potenza del periodo di riferimento considerato.

### **2.3.1 Estrazione delle epoche**

Prima di procedere all'analisi ERD/ERS vera e propria, è necessario preparare il segnale da utilizzare. Il segnale utilizzato per la nostra analisi corrisponde al canale C3 dell'EEG, relativo all'area sensori-motoria controlaterale rispetto al movimento (mano destra), campionato a 256Hz.

A partire dal segnale EMG registrato sulla mano contemporaneamente all'EEG, è stato possibile definire gli onset (l'inizio) e gli offset (fine) delle attività di movimento, indispensabili al fine della trattazione ERD/ERS (Figura 2.1). Il segnale EMG è stato inizialmente filtrato con un filtro passa basso di Chebyshev1, con frequenza di taglio 4Hz per l'estrazione dell'involucro del segnale; nel passaggio successivo si è preferito procedere manualmente per rilevare in maniera precisa gli istanti esatti di inizio e fine del movimento tenendo conto del ritardo di fase introdotto dal filtro.

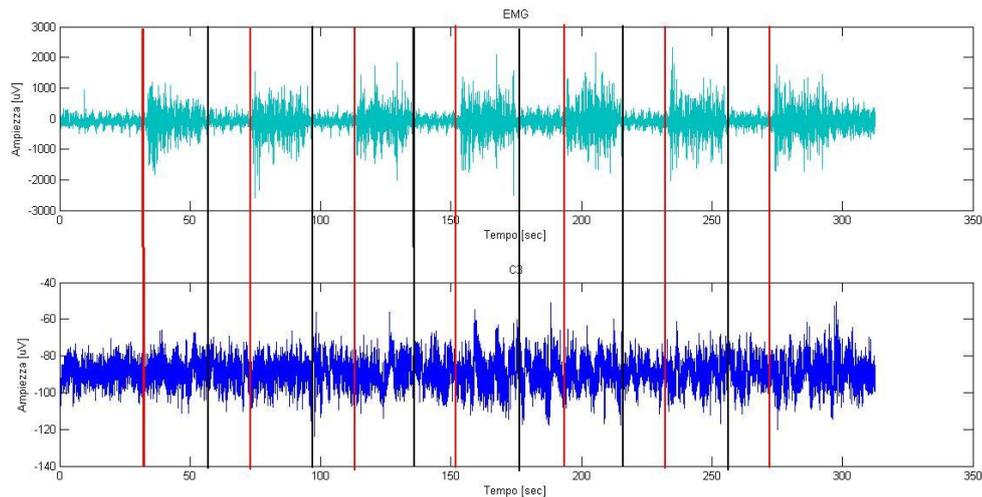


Figura 2.3: Determinazione degli onset (linee rosse) e degli offset (linee nere) di movimento. Nel pannello in alto (in azzurro) è riportato il segnale EMG registrato durante attività di hangrip ripetute, mentre in basso (in blu) è riportato il corrispondente segnale EEG-canale C3

Il segnale EEG è stato quindi suddiviso in epoche (trials), selezionando finestre di segnale relative agli eventi che si intendeva studiare. Sono state considerate finestre di segnale di lunghezza fissa pari a 9 secondi. In particolare per l'analisi ERD si è scelto di considerare 6 secondi prima e 3 secondi dopo l'onset di movimento. Per l'analisi ERS si è invece scelta una finestra di segnale di 4 secondi prima e 5 secondi dopo l'offset di movimento.

### 2.3.2 Algoritmo dell'ERD/ERS

Di seguito verrà introdotto l'algoritmo generale per l'analisi dell'ERD/ERS : verranno descritti i passaggi fondamentali nell'analisi della sincronizzazione e desincronizzazione comuni a tutti i metodi utilizzati in questo lavoro di tesi, rimandando la trattazione delle varianti ai paragrafi successivi.

A seguito dell'estrazione delle epoche dal segnale (trials) sono necessari i seguenti passaggi:

1. Separazione di ogni trial nelle bande di frequenza di interesse;

2. Calcolo della potenza nelle bande;
3. Averaging della potenza sui trials per ogni banda;
4. Filtraggio a media mobile;
5. Calcolo dell'ERD/ERS percentuale.

La separazione dei trials nelle bande di frequenza di interesse e il calcolo della potenza nelle bande viene effettuato in modi diversi nei 3 metodi. Il metodo classico d'analisi ERD/ERS proposto da Pfurtscheller nel 1999 [Pfurtscheller and Lopes da Silva,1999] prevede il filtraggio passa banda dei trials per il punto 1 e la quadratura del valore dei campioni, ottenendo così la potenza per campione, per il punto 2. Per ogni banda di interesse e per ogni trial, si otterranno gli andamenti della potenza che verranno poi mediati sui trials (punto 3) ottenendo un andamento temporale medio della potenza del segnale in quella specifica banda frequenziale. Il risultato dell'averaging viene poi filtrato nel tempo (punto 4) con un filtro a media mobile per la riduzione della variabilità dei dati; la lunghezza di tale filtro è stata scelta pari a 128 campioni (frequenza di campionamento del segnale pari a 256Hz). Infine, per ottenere i valori percentuali dell'ERD/ERS (punto 5) l'andamento temporale medio di potenza in una specifica banda in frequenza, indicato con A, e quello calcolato nel periodo di riferimento, indicato con R, vengono utilizzati nell'equazione seguente:

$$ERD\% = \left( \frac{A - R}{R} \right) * 100 \quad (2.1)$$

La stessa formula viene utilizzata per il calcolo dell' *ERS%*.

Poiché l'ERD è definito come decremento in potenza e l'ERS come incremento in potenza, valori negativi saranno ottenuti per la desincronizzazione (ERD), mentre valori positivi saranno espressione di una sincronizzazione (ERS).

## **2.4 Modello autoregressivo adattativo e decomposizione spettrale**

L'analisi spettrale classica fornisce una stima spettrale attendibile se è verificata l'ipotesi di stazionarietà per il segnale in analisi. Essa, quindi, non risulta adatta alla rappresentazione dei segnali EEG condotta in questo lavoro di tesi. Si vuole rappresentare l'andamento tempo-frequenza della potenza del segnale: a tale scopo si è scelto di utilizzare un metodo parametrico con modello autoregressivo tempo-variante. Tali metodi, a scapito di un maggiore onere computazionale, permettono anche di effettuare una decomposizione spettrale che fornisce in modo automatico la potenza e la frequenza centrale delle componenti spettrali di interesse [Bianchi et al., 1997].

L'approccio parametrico per la stima della densità spettrale di potenza, assume che la serie temporale analizzata sia l'output di un dato processo i cui parametri sono sconosciuti. Alcune volte sono note delle informazioni a priori sul processo, o è possibile prendere in considerazione alcune ipotesi sul meccanismo di generazione della serie e questo può portare ad una selezione più mirata della struttura del modello da usare. Più di frequente invece, il modello è indipendente dalla fisiologia o dall'anatomia del processo biologico che genera i dati e la sua formulazione è basata su relazioni di tipo input-output, in accordo all'approccio black-box. Per poter ottenere un'affidabile stima spettrale, è necessaria una validazione a posteriori del modello identificato.

L'approccio spettrale parametrico segue una procedura che può essere riassunta in tre step principali:

1. Scelta del modello corretto per la descrizione dei dati
2. Stima dei parametri del modello basata sui dati acquisiti
3. Calcolo della densità spettrale di potenza (power spectral density-PSD) attraverso delle equazioni proprie, in accordo al modello selezionato, nelle quali vengono inseriti i parametri del modello stimato.

La letteratura fornisce vari modelli che possono essere utilizzati a questo proposito [Kay and Marple, 1981]. Nella pratica vengono utilizzati più di frequente modelli lineari con

funzioni di trasferimento razionali poiché questi ultimi possono descrivere affidabilmente un ampio range di segnali differenti. Tra questi vengono preferiti i modelli autoregressivi (AR) per la loro funzione di trasferimento a tutti-poli: l'identificazione dei modelli AR si riduce infatti alla soluzione di un sistema di equazioni lineari. Questo comunque non è un limite: infatti come assicura il teorema di Wald, se l'ordine del modello è sufficientemente elevato è equivalente ad un modello ARMA (Autoregressive Moving Average) o ad un modello MA (Moving Average). Una corretta validazione del modello selezionato è comunque sempre richiesta [Box and Jenkins, 1970].

I modelli AR sono però applicabili solo a segnali stazionari. Tale assunzione non è valida per segnali EEG, in particolare quando si ha a che fare con segnali EEG evento-relati. Essi sono infatti una collezione di registrazioni ripetute, ovvero un set di trials ognuno dei quali è pensato come una realizzazione dello stesso processo stocastico [Florian and Pfurtscheller, 1995]. Per tale ragione i modelli AR non sono direttamente applicabili in questo lavoro di tesi. Per tenere in conto la non stazionarietà del segnale EEG è utile utilizzare dei modelli AR adattativi ( AAR ) o tempo varianti, modelli cioè nei quali i parametri possono variare nel tempo. Di seguito verrà presentato il caso generale dei modelli AR, utile per la trattazione successiva relativa ai modelli AAR.

### **2.4.1 Analisi spettrale parametrica: modello AR**

Vi sono due ragioni principali sul perché l'approccio AR per l'analisi spettrale venga considerato superiore alle tecniche tradizionali basate sulla trasformata di Fourier:

- la risoluzione in frequenza di uno spettro AR è infinita e non dipende dalla lunghezza del segmento di dati che viene analizzato, questo è un particolare vantaggio quando vengono considerati piccoli segmenti di dati [Florian and Pfurtscheller, 1995];
- lo spettro di potenza di un modello AR può essere visto come una sovrapposizione di termini, ognuno corrispondente ad una certa componente in frequenza [Zetterberg, 1969].

La scomposizione dello spettro di potenza di un segnale EEG in tali termini può rivelare importanti informazioni.

Un generico processo AR di ordine  $p$  può essere descritto come segue:

$$y_k = a_1 * y_{k-1} + \dots + a_p * y_{k-p} + w_k; \quad (2.4.1)$$

$$\text{con } w_k = N\{0, \sigma_x^2\}.$$

$w_k$  è un rumore bianco a media nulla e varianza  $\sigma_x^2$ ; l'indice  $k$  è un numero intero e descrive istanti di tempo discreti ed equidistanti. Il tempo  $t$  in secondi è  $t = k/f_0 = k * \Delta T$  con frequenza di campionamento  $f_0$  e intervallo di campionamento  $\Delta T = 1/f_0$ .

$y_{k-i}$  con  $i = 1 \dots p$  sono i  $p$  valori dei campioni precedenti,  $p$  è l'ordine del modello AR e  $a_i$  sono i parametri del modello AR.

Per semplicità, viene introdotta la notazione vettoriale:  $\mathbf{a}$  è il vettore dei parametri del modello e  $\boldsymbol{\phi}_{k-1}$  è il vettore che contiene i  $p$  campioni passati.

$$\mathbf{a} = [a_1, \dots, a_p]^T; \quad (2.4.2)$$

$$\boldsymbol{\phi}_{k-1} = [y_{k-1}, \dots, y_{k-p}]^T; \quad (2.4.3)$$

In accordo con tale notazione il modello AR può essere rappresentato come segue:

$$y_k = \mathbf{a}^T * \boldsymbol{\phi}_{k-1} + w_k; \quad (2.4.4)$$

La funzione di trasferimento nel dominio Z è:

$$\frac{Y(z)}{X(z)} = \frac{1}{(1 - a_1 * z^{-1} - \dots - a_p * z^{-p})}; \quad (2.4.5)$$

e lo spettro di potenza del processo è:

$$S(\omega) = \frac{\sigma^2}{2\pi} \frac{1}{|1 - a_1 e^{-j\omega} - \dots - a_p e^{-jp}|^2}; \quad -\pi \leq \omega \leq \pi; \quad (2.4.6)$$

dove  $\omega$  corrisponde alla metà della frequenza di campionamento (frequenza di Nyquist).

In Figura 2.4 è rappresentato uno schema di un modello auto regressivo.

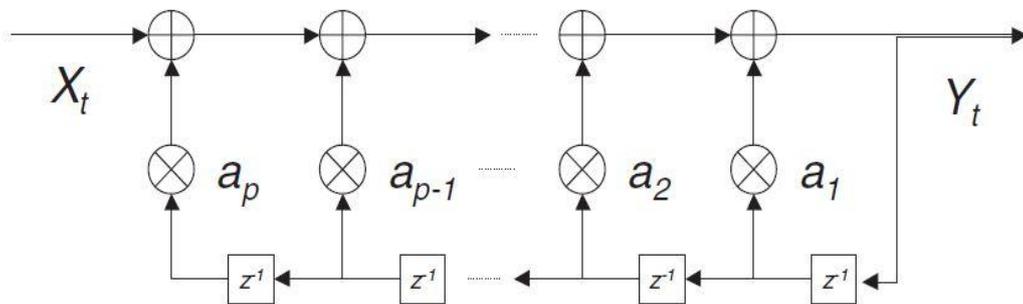


Figura 2.4: Schema di un modello autoregressivo. Si assume che il segnale  $Y_t$  possa essere descritto mediante un white noise  $X_t$  filtrato dal modello AR.

Il modello AR può anche essere visto come un filtro lineare avente come ingresso un rumore bianco. Il processo in uscita è stazionario se tutti i poli della funzione di trasferimento (ovvero le radici del denominatore) sono all'interno della circonferenza unitaria. Il rumore bianco è caratterizzato da uno spettro a banda piatta, lo spettro del processo in uscita è invece completamente determinato dai parametri dell'AR [Schlögl, 2000].

## 2.4.2. Analisi spettrale tempo variante: modello AAR

L'identificazione dei parametri dell'AR viene eseguita di solito risolvendo un problema di predizione lineare il quale fornisce una loro stima basata su una sequenza di dati noti. Quando un nuovo valore è disponibile (ad esempio perché un nuovo campione del segnale è stato acquisito), l'intera procedura di identificazione deve essere ripetuta da principio [Bianchi, 2011]. Potrebbe quindi essere utile in questi casi, mantenere le informazioni già ottenute e valutare solo l'innovazione che i nuovi campioni forniscono al modello usando metodologie ricorsive. In letteratura esistono differenti metodi per l'identificazione parametrica ricorsiva. Essi permettono di aggiornare un set di parametri autoregressivi ogni volta che un nuovo campione è disponibile.

Come verrà spiegato in seguito, l'utilizzo di un adeguato fattore d'oblio permette che l'aggiornamento dipenda principalmente dai dati più recenti e che quindi il modello segua i cambiamenti del segnale ogni volta che l'ipotesi di stazionarietà non è verificata. Dal modello AR tempo-variante o adattativo (AAR) si avrà quindi una stima spettrale che varierà nel tempo in accordo ai cambiamenti nel segnale. Gli algoritmi di stima spettrale adattativa provengono da due categorie principali: gli approcci basati sull'approssimazione di gradiente (i quali includono l'algoritmo least mean square, LMS) e gli algoritmi di stima ricorsiva ai minimi quadrati (recursive least square, RLS). In questa analisi è stato utilizzato un algoritmo di stima ricorsiva ai minimi quadrati.

### 2.4.2.1 Recursive Least Square

Richiamiamo l'espressione che rappresenta un modello lineare autoregressivo AR in forma vettoriale:

$$y(t) = \phi^T(t)a + w(t); \quad (2.4.7)$$

Tralasciando dall'equazione precedente il termine di rumore  $w(t)$  si ottiene la forma predittiva:

$$\hat{y}(t) = \phi(t)^T a; \quad (2.4.8)$$

dove  $\hat{y}(t) = \hat{y}(t/t-1)$  e  $y(t)$  è il campione acquisito. La differenza tra il valore assunto dal campione misurato  $y(t)$  e la sua predizione  $\hat{y}(t)$  viene detta residuo filtrato o errore a priori, perché utilizza il vettore dei coefficienti definito nell'istante temporale precedente. La formulazione analitica del residuo filtrato è la seguente:

$$\varepsilon(t) = y(t) - \hat{y}(t) = y(t) - \Phi(t-1)^T \hat{\mathbf{a}}(t-1); \quad (2.4.9)$$

Dopo il calcolo di  $\varepsilon(t)$  si procede all'aggiornamento dei coefficienti del modello utilizzando la tecnica dell'identificazione ai minimi quadrati ricorsiva RLS.

Dato che i campioni del segnale provengono nel nostro caso da un processo non stazionario, possiamo introdurre nella formulazione ricorsiva un fattore d'oblio,  $\lambda$ . Il fattore d'oblio, che può assumere valori  $0 \leq \lambda \leq 1$ , pesa esponenzialmente i campioni dell'errore di

predizione nel calcolo della cifra di merito  $J$ , dando quindi maggiore importanza ai valori più recenti nell'aggiornamento mentre quelli più lontani nel tempo vengono progressivamente dimenticati con una costante di tempo  $T = 1/(1 - \lambda)$  che viene definita memoria asintotica dell'algoritmo. Per i criteri utilizzati nella scelta del fattore d'oblio si rimanda al paragrafo 2.4.5.

La formulazione di  $J$  diventa quindi la seguente:

$$J_N = \sum_{t=1}^N \lambda^{T-t} |\varepsilon(t)|^2; \quad (2.4.10)$$

La tecnica RLS non prevede la stima dei coefficienti in maniera diretta mediante la minimizzazione della cifra di merito: i coefficienti ottenuti all'istante precedente vengono, invece, aggiornati mediante l'aggiunta di un termine di innovazione legato all'informazione aggiuntiva data dal campione corrente:

$$\mathbf{a}(t) = \mathbf{a}(t - 1) + K(t)\varepsilon(t); \quad (2.4.11)$$

Nella formula 2.4.11 il termine di innovazione è dato dal prodotto tra l'errore a priori  $\varepsilon(t)$  e il guadagno tempo-variante  $K(t)$ . La formulazione di quest'ultimo è legata al vettore delle osservazioni, al coefficiente di oblio e al termine  $P$  coincidente con l'inverso della matrice di autocorrelazione dei dati.

Nel seguito si riportano le formulazioni analitiche del guadagno tempo-variante e della matrice  $P$ :

$$\mathbf{K}(t) = \frac{\mathbf{P}(t - 1)\Phi(t)}{\lambda + \Phi(t)^T \mathbf{P}(t - 1)\Phi(t)}; \quad (2.4.12)$$

$$\mathbf{P}(t) = \frac{1}{\lambda} \left[ \mathbf{P}(t - 1) - \frac{\mathbf{P}(t - 1)\Phi(t)\Phi(t)^T \mathbf{P}(t - 1)}{\lambda + \Phi(t)^T \mathbf{P}(t - 1)\Phi(t)} \right]; \quad (2.4.13)$$

Se si sostituisce il vettore dei coefficienti aggiornati  $\mathbf{a}(t)$  nell'equazione 2.4.9 si ottiene l'errore di predizione, o errore a posteriori, quest'ultimo differisce dal residuo filtrato perché è calcolato in funzione dei coefficienti stimati per l'istante corrente  $t$ . Ne consegue

che la stima di  $\sigma^2$  data dalla cifra di merito  $J$  debba essere calcolata utilizzando l'errore a posteriori e non quello a priori. In conclusione, grazie alla combinazione della formulazione ricorsiva e del fattore d'oblio, possiamo ottenere la seguente formula dell'aggiornamento del modello autoregressivo la quale è ricorsiva e permette l'adattamento del modello in accordo alle variazioni dinamiche del segnale [Bittanti e Campi, 1994]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \hat{\mathbf{a}}(t) = \hat{\mathbf{a}}(t-1) + \mathbf{K}(t) \varepsilon(t) \\ \mathbf{K}(t) = \frac{\mathbf{P}(t-1)\Phi(t)}{\lambda + \Phi(t)^T \mathbf{P}(t-1)\Phi(t)} \\ \varepsilon(t) = y(t) - \Phi(t)^T \hat{\mathbf{a}}(t-1) \\ \mathbf{P}(t) = \frac{1}{\lambda} \left[ \mathbf{P}(t-1) - \frac{\mathbf{P}(t-1)\Phi(t)\Phi(t)^T \mathbf{P}(t-1)}{\lambda + \Phi(t)^T \mathbf{P}(t-1)\Phi(t)} \right] \end{array} \right.$$

Per ogni nuovo istante di tempo possiamo in questo modo ottenere un nuovo vettore dei parametri  $\mathbf{a}(t)$  il quale ci permette di ottenere la densità spettrale di potenza e ci dà una descrizione del contenuto in frequenza del segnale allo stesso istante nel dominio della frequenza e nel dominio del tempo [Bianchi, 2011].

### 2.4.3 Decomposizione Spettrale: Metodo dei Residui

In questa tesi è stato utilizzato il metodo descritto dal gruppo di Baselli [Baselli et al., 1987] per la decomposizione spettrale a partire dal modello AAR generato secondo i criteri descritti nei paragrafi precedenti. Il metodo scompone lo spettro calcolato mediante il modello AAR in componenti spettrali e ne calcola direttamente la potenza associata basandosi su un algoritmo che sfrutta il metodo dei residui. Lo spettro viene diviso in curve a campana e le caratteristiche di potenza e frequenza di ogni componente spettrale vengono estratte dalla posizione e dal residuo di ogni polo. Di seguito viene descritto il

procedimento implementato in Matlab utilizzato in questa analisi, mentre per una trattazione completa sul metodo dei residui si rimanda all'Appendice A.

Partiamo dalla formula generale dello spettro di un AR:

$$\begin{aligned} S(f) &= T * \check{S}(z)|_{z=\exp(2\pi ifT)} \\ &= T * H(z)\sigma^2 H(z^{-1})|_{z=\exp(2\pi ifT)}; \end{aligned} \quad (2.4.14)$$

dove  $\check{S}(z)$  è la funzione spettrale complessa.  $H(z)$  è la funzione di trasferimento del modello AR<sub>p</sub>:

$$H(z) = \frac{1}{A(z)} = \frac{1}{1 + a(1) * z^{-1} + \dots + a(p) * z^{-p}} = \frac{1}{\prod(z - p_k)}; \quad (2.4.14)$$

e  $p_k$  con  $(k = 1, 2, \dots, p)$  sono i  $p$  poli del processo. La fattorizzazione dell'equazione 1 induce alla decomposizione della funzione di autocovarianza e conseguentemente dello spettro di potenza del processo AR [Zetterberg, 1969]. Lo spettro di potenza può essere quindi visto come una sovrapposizione di termini distinti, ognuno corrispondente ad una certa componente in frequenza.

La densità spettrale di potenza di un segnale (PSD) può essere calcolata a partire dai coefficienti  $a_k$  del modello e dalla varianza  $\sigma^2$ :

$$P_y(f) = \frac{\sigma^2 \cdot \Delta t}{|1 - \sum_{k=1,p} a_k z^{-k}|^2}_{z=e^{j2\pi f \Delta t}}; \quad (2.4.15)$$

dove  $\Delta t$  è l'intervallo di campionamento. Come anticipato, la PSD totale ottenuta a partire da un modello AR(p) può essere suddivisa in curve a campana ottenute a partire da una coppia di poli complessi coniugati o da un polo reale. Queste curve sono calcolate attraverso il teorema dei residui applicato all'equazione analitica AR. Nello studio in esame, avendo scelto un modello AR(11) si ottengono 11 poli. I criteri adottati per la scelta dell'ordine del modello verranno descritti nel paragrafo successivo. Appare chiaro come, nell'analisi delle componenti armoniche del segnale, sia meglio descrivere il modello in termini di posizione dei poli, sia per un immediato sguardo qualitativo sul processo che per una stima quantitativa dei parametri spettrali. Infatti conoscendo la posizione dei poli all'interno del cerchio di raggio unitario, la frequenza  $f_i$  di ogni picco può essere ottenuta

dalla fase  $\Phi_i$  di ogni polo  $z_i$  mentre la potenza può essere stimata dal residuo  $r_i$  [Baselli et al., 1987]:

$$f_i = 2\pi\Phi_i = 2\pi \arctan\left(\frac{\text{Im}(z_i)}{\text{Re}(z_i)}\right); \quad (2.4.16)$$

$$r_i = z^{-1}(z - z_i)H(z)|_{z=z_i}; \quad (2.4.17)$$

Il valore di potenza ottenuto è pari a  $2\text{Re}(r_i)\sigma^2$  nel caso di coppie di poli complessi e coniugati e  $\text{Re}(r_i)\sigma^2$  nel caso di un polo reale (Zetterberg, 1969).

Nel nostro caso, avendo a che fare con un segnale EEG, si è scelto di suddividere i picchi spettrali in base alla frequenza  $f_i$  nelle 5 bande caratteristiche del segnale:

<b>Banda Frequenziale</b>	<b>Limite inferiore [Hz]</b>	<b>Limite superiore [Hz]</b>
Delta	1	4
Theta	5	8
Alpha	8	12
Beta	12	30
Gamma	30	40

Tabella 2: definizione delle bande frequenziali del segnale EEG utilizzate nella decomposizione spettrale-metodo dei residui

Le componenti spettrali la cui frequenza centrale ricade all'interno di una stessa banda, vengono quindi sommate per ottenere la potenza totale del ritmo in esame. Questa assegnazione tiene conto della dinamica del segnale.

#### **2.4.4 Scelta dell' Ordine del Modello**

L'ordine del modello  $p$  influenza significativamente l'andamento dello spettro di potenza stimato: un valore di  $p$  troppo basso determinerebbe uno spettro troppo piatto con

risoluzione insufficiente, mentre un valore di  $p$  troppo elevato introdurrebbe picchi spettrali spuri [Sörnmo, 2005].

In letteratura sono presenti numerosi criteri per la scelta dell'ordine del modello [Schlögl, 2000]. L'idea comune a questi criteri è la definizione di una funzione che incorpori la varianza dell'errore di predizione, funzione decrescente di  $p$ , e una funzione di penalità, che tenda a penalizzare ordini alti per evitare una sovrapparametrizzazione del modello. L'ordine ottimo del modello è dato quindi dal valore di  $p$  che minimizza la cifra. I criteri più conosciuti sono il criterio FPE (Final Prediction Error), il criterio AIC (Akaike Information Criterion) e il criterio MDL (Minimum Description Length) [Priesley, 1981] [Marple 1987].

Dall'analisi della letteratura si è riscontrato l'utilizzo di diversi di questi criteri per la selezione dell'ordine del modello in segnali EEG [Merieke, 2007] [Kannathal, 2005] con variabili livelli di riuscita. La difficoltà nella selezione dell'ordine del modello  $p$  per tali segnali è dovuta alla sua dipendenza dalla lunghezza del segmento di dati osservato, dalla frequenza di campionamento ( $p$  aumenta all'aumentare di essa) e da proprietà specifiche di ogni EEG quali il numero di componenti in frequenza (per un dato valore di  $p$  il numero massimo di picchi nello spettro è pari a  $p/2$ ) [Schlögl, 2000] [Zetterberg, 1969].

Per tali ragioni, la maggior parte degli studi assume un ordine del modello dipendente dai propositi dell'analisi. Ordini di modello più bassi forniscono sufficienti dettagli spettrali per la classificazione dello spettro EEG e assicurano una robustezza contro rumore e artefatti; un ordine più alto può essere considerato quando è richiesta una rappresentazione più dettagliata dello spettro di potenza. Un criterio proposto in letteratura [Schlög, 2000] [Sörnmo, 2005] suggerisce che il limite inferiore nella scelta di  $p$  sia pari al doppio del numero di picchi spettrali di interesse più uno per le componenti a bassa frequenza. Il limite superiore è fornito da  $p < N/3$  [Andrew, 2005], con  $N$  lunghezza del segmento di dati considerato, anche se l'ordine selezionato è tipicamente molto più basso di  $N/3$ . In accordo con tale criterio, nella nostra analisi è stato scelto un ordine del modello pari 11 per tutti i segnali analizzati al fine di poter confrontare i risultati ottenuti senza dover considerare la variabilità introdotta dalla modellizzazione.

## 2.4.5 Scelta del Fattore d'Oblio

Le performance dell'algoritmo RLS sono fortemente dipendenti dalla scelta del fattore d'oblio  $\lambda$ . La scelta di un fattore d'oblio ottimale è un punto critico nell'uso di modelli tempo varianti. Infatti alti valori di  $\lambda$  potrebbero determinare l'incapacità di tenere traccia delle dinamiche veloci del segnale, mentre valori troppo bassi potrebbero rendere l'algoritmo troppo sensibile alle variazioni casuali dovute al rumore [Bianchi, 2011]. Per queste ragioni, in letteratura sono state proposte differenti formulazioni del fattore d'oblio nel tentativo di trovare un giusto compromesso tra le due situazioni. Alcune di queste sono interessanti dal punto di vista teorico [Fortescue and Ydstie, 1981], [Kulhavy and Karny, 1984], [Lorito, 1993], a spese però di un aumento nella complessità dell'algoritmo e con la difficoltà aggiuntiva della richiesta di informazioni a priori sul processo esaminato.

Uno dei metodi con vantaggi rilevanti dal punto di vista applicativo si basa sul calcolo della cifra REV - Relative Error Variance . La cifra REV si ottiene dal rapporto tra la cifra MSE (Mean Squared Error) e la cifra MSY (Mean Squared signal Y) :

$$REV = \frac{MSE}{MSY} ; (2.4.18)$$

dove MSE rappresenta la varianza dell'errore di predizione a posteriori:

$$MSE = var\{\varepsilon_k\} = mean [\varepsilon_k^2]; \quad (2.4.19)$$

e MSY rappresenta la varianza del segnale:

$$MSY = var\{y_k\} = mean [y_k^2]; \quad (2.4.20)$$

La cifra MSE è utilizzata per misurare quanto bene il modello AAR descriva il processo  $y$  osservato. La normalizzazione di MSE per la varianza del segnale MSY permette la comparazione di risultati di differenti set di dati. Per una specifica serie di dati, essendo MSY costante, la REV può essere utilizzata invece di MSE come misura della bontà di stima [Schlögl, 2000].

Da ciò si evince che la REV definisce quanto del segnale non è spiegato dai parametri del modello di stima. Un valore di REV pari ad 1 significa che i parametri del modello sono nulli e il segnale è quindi un white noise; al contrario un valore REV pari a 0 significa che il segnale può essere completamente spiegato dal modello (MSE = 0). Se  $0 < REV < 1$ , REV ci dice quanto del segnale è dovuto al white noise e quanto invece arriva dal processo di predizione a un passo. Più piccola è la MSE e quindi la REV, più grande sarà la parte della varianza del segnale ( $MSY - MSE$ ) spiegata dai parametri del modello AAR stimati.

In Figura 2.5 è mostrato l'andamento della REV calcolata al variare del fattore d'oblio e al variare dell'ordine del modello per uno dei segnali EEG da noi analizzati :

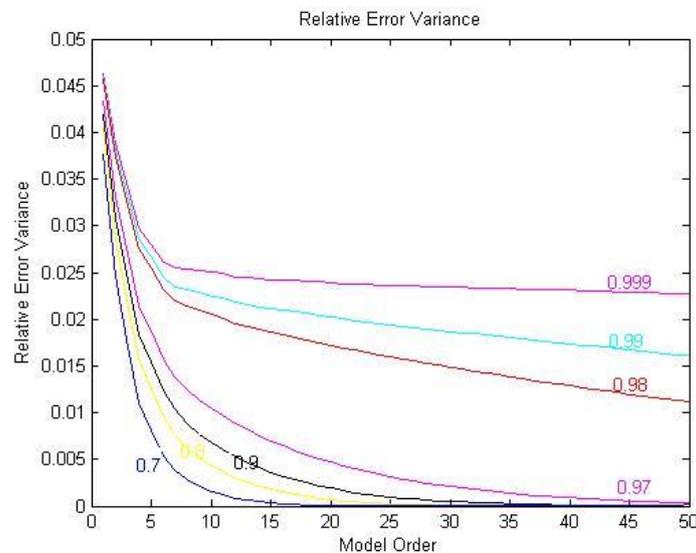


Figura 2.5: Andamento della REV in funzione dell'ordine del modello, al variare del fattore d'oblio.

Si noti come, a parità di ordine del modello, per valori del fattore d'oblio via via crescenti, si abbia un aumento della Relative Error Variance. Secondo il criterio della minimizzazione della REV, la scelta sarebbe dovuta ricadere sul fattore d'oblio più piccolo. Per un dato fattore d'oblio, la memoria asintotica ovvero il numero di campioni che contribuiscono alla stima, viene calcolata come:

$$T = \frac{1}{1 - \lambda} ; \quad (2.4.21)$$

Scegliere un valore troppo piccolo, significherebbe considerare un numero troppo basso di campioni: in particolare nel caso di  $\lambda=0.7$ , ovvero il minimo fattore d'oblio considerato, si avrebbe una memoria asintotica  $T \cong 3$  campioni, valore che risulta troppo basso. Dal grafico si nota però come il valore di  $\lambda$  pari a 0.97 riesca a separare le curve di REV in due gruppi: la scelta è perciò ricaduta su tale valore di  $\lambda$  che rappresenta il giusto compromesso tra la minimizzazione della REV e il fattore memoria  $T \cong 33$  campioni.

## **2.4.6 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS**

Torniamo al caso dell'analisi ERD/ERS. Il primo passaggio che è stato eseguito è relativo all'estrazione di trials di uguale lunghezza a partire dal segnale originario, come definito nel paragrafo 2.3.1. Questo ha portato a generare un set di N trials, in numero pari al numero di eventi di interesse selezionati nell'EEG di ciascun soggetto. A partire da ogni trial considerato è stato generato il modello AAR ad esso relativo mediante il metodo RLS descritto nel paragrafo 2.4.2.1 mantenendo fisso l'ordine del modello (pari a 11) e il fattore d'oblio (pari a 0.97). La funzione RLS che è stata implementata, aggiorna i coefficienti del modello per un numero di volte pari alla lunghezza del segnale considerato. La matrice degli aggiornamenti generata a partire da un certo trial sarà quindi caratterizzata da un numero di coefficienti pari all'ordine del modello (nel nostro caso 11) e da un numero di aggiornamenti pari al numero dei campioni del trial corrente. Essa viene poi mandata in ingresso alla funzione che effettua la decomposizione spettrale secondo il metodo descritto in 2.4.3. Tale funzione separa le componenti spettrali la cui frequenza centrale ricade all'interno di bande diverse, mentre componenti spettrali appartenenti ad una stessa banda vengono sommate per ottenere la potenza totale del ritmo ad essa relativo. In questo modo è possibile selezionare da ogni trial l'andamento temporale di potenza del ritmo di interesse e quindi fare una media di tali andamenti per ognuna delle bande. Prima del calcolo percentuale dell'ERD/ERS, il segnale mediato viene filtrato mediante un filtro moving average al fine di ridurre la variabilità. In Figura 2.6 vengono rappresentati i passaggi principali dell'analisi ERD/ERS eseguita utilizzando il modello AR adattativo e la decomposizione spettrale.

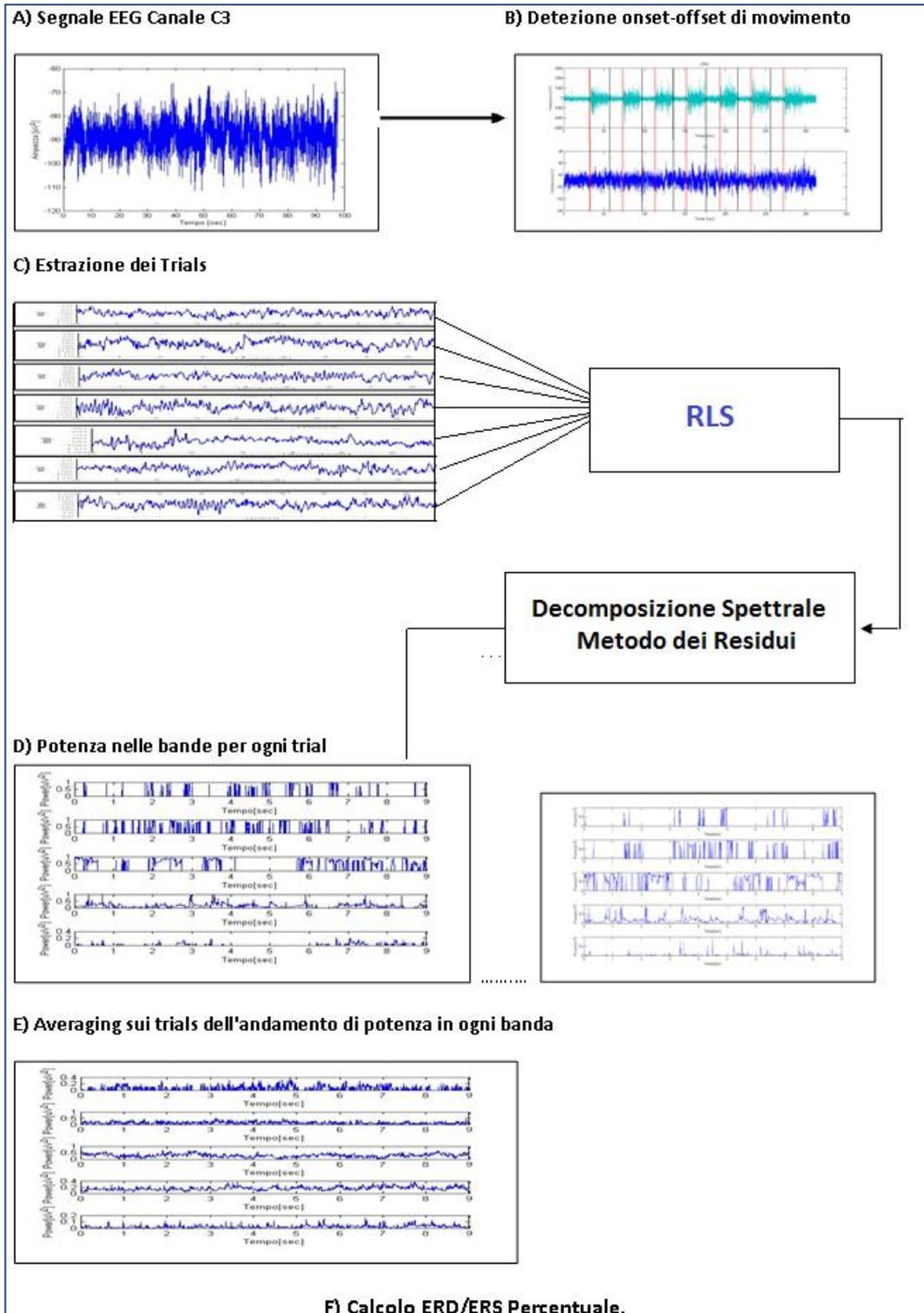


Figura 2.6: Passi da seguire nell'analisi ERD/ERS mediante Metodo AR adattativo

## 2.5 Metodo del Filtraggio passa-banda

Uno dei primi metodi utilizzati nell'analisi dell'andamento della potenza nelle bande determina il passaggio del segnale EEG in un banco di filtri passa-banda paralleli, centrati su particolari frequenze.

Mediante tale metodo, il segnale viene scomposto nelle bande caratteristiche dell'EEG, identificando i ritmi *Delta*, *Theta*, *Alpha*, *Beta* e *Gamma*. Il banco di filtri utilizzato in questo lavoro, consta di 5 filtri passa-banda IIR (Infinite Impulse Response). Il segnale in uscita da ogni filtro verrà poi utilizzato per il calcolo della potenza del segnale nella sua banda caratteristica. Il calcolo della potenza è stato effettuato secondo due differenti modalità alle quali ci riferiremo come al Metodo Classico ed al Metodo dell'Intertrial Variance e che verranno descritti nei paragrafi successivi. L'unica differenza tra i due metodi risiede nello step relativo al calcolo della potenza, il filtraggio è stato definito invece secondo le stesse modalità.

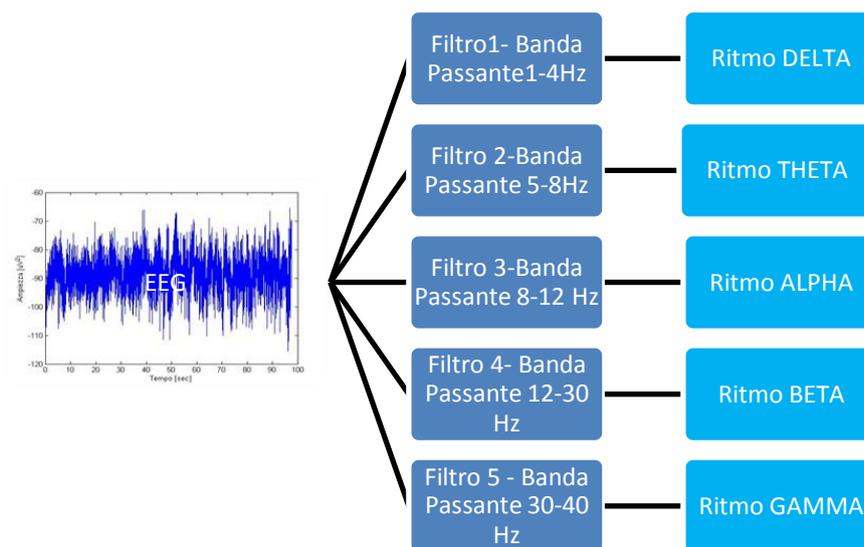


Figura 2.7: Banco di filtri passa Banda per l'estrazione dei ritmi EEG

Questo metodo è relativamente semplice da implementare ed interpretare ma in generale non è possibile ottenere una buona risoluzione temporale e spettrale simultaneamente [Allen,2010]. In prima istanza la risoluzione spettrale è dipendente dal numero di filtri utilizzati mentre la risoluzione temporale è dipendente dallo smoothing dei dati dovuto al filtro Moving Average la cui lunghezza della finestra è tipicamente pari all'inverso della frequenza di Nyquist del segnale. In realtà questa è una semplificazione, in quanto la risoluzione in entrambi i domini è influenzata dal tipo e dall'ordine dei filtri passa-banda utilizzati. Per ottenere una buona risoluzione spettrale è necessario un filtro con banda passante limitata. Per la dualità della trasformata di Fourier, più stretta è la banda passante del filtro, più lunga sarà la risposta all'impulso. Di contro, riducendo la risposta all'impulso si avrà una maggiore larghezza di banda e quindi una riduzione nella risoluzione spettrale. Per un dato tipo di filtro, la lunghezza della risposta all'impulso e la pendenza della banda di transizione, cioè la capacità di eliminare frequenze al di fuori della banda passante desiderata, sono dipendenti dall'ordine del filtro. In generale, maggiore è l'ordine del filtro, più lunga sarà la sua risposta all'impulso e più ripida la banda di transizione. Nel caso di un'analisi ERD/ERS, il tipo e l'ordine del filtro selezionato riflettono l'importanza che la risoluzione spettrale o temporale giocano nell'applicazione corrente. Per esempio, il filtro Butterworth ha una risposta all'impulso relativamente lunga e una banda passante piatta ed è per questo che si presta bene agli studi che richiedono elevata risoluzione spettrale [Allen,2010].

I filtri utilizzati in questo lavoro appartengono a due distinte famiglie:

- Banco di filtri Butterworth;
- Banco di filtri Chebyshev tipo 1.

I filtri di Butterworth hanno il vantaggio principale di avere un guadagno costante nella banda passante; d'altra parte necessitano di un ordine elevato per ottenere una buona selettività e presentano una fase non lineare. È necessario quindi trovare un compromesso tra le due situazioni. Si è scelto un ordine del filtro basso al fine di preservare la linearità di fase e sono stati impostati dei valori di frequenze di cut-off che permettessero di avere una banda passante piatta nel range di frequenze di interesse.

I filtri di Chebyshev tipo 1 hanno una banda di transizione più stretta e miglior attenuazione in banda arrestata rispetto ai filtri Butterworth ma hanno una peggiore risposta di fase. Per tale ragione, anche in questo caso, sono stati utilizzati ordini dei filtri bassi. Le specifiche dei filtri, definiti gli estremi della banda passante come  $f_{lo}$  e  $f_{hi}$  sono definite come riportato nelle Tabelle 3 e 4.

Type	Butterworth
Order	2
Sample Frequency	256
Pass-band edges	$f_{lo}, f_{hi}$ Hz
Stop-band edges	$f_{lo} - 0.8; f_{hi} - 0.8$
Stop-band attenuation	3 dB

Tabella 3: Specifiche dei filtri Butterworth utilizzati per il metodo Classico e il metodo dell'Intertrial Variance

Type	Chebyshev - 1
Order	2
Sample Frequency	256
Pass-band edges	$f_{lo}, f_{hi}$ Hz
Stop-band edges	$f_{lo} - 0.8; f_{hi} - 0.8$
Pass-band ripple	0.1 dB
Stop-band attenuation	3 dB

Tabella 4: Specifiche dei filtri Chebyshev -1 utilizzati per il metodo Classico e il metodo dell'Intertrial Variance

Nelle Figure 2.8 e 2.9 sono rappresentati gli andamenti del modulo e della fase dei due filtri di ordine 2 utilizzati per il filtraggio della banda *Alpha*. I filtri sono stati generati mediante il toolbox fdatool di Matlab.

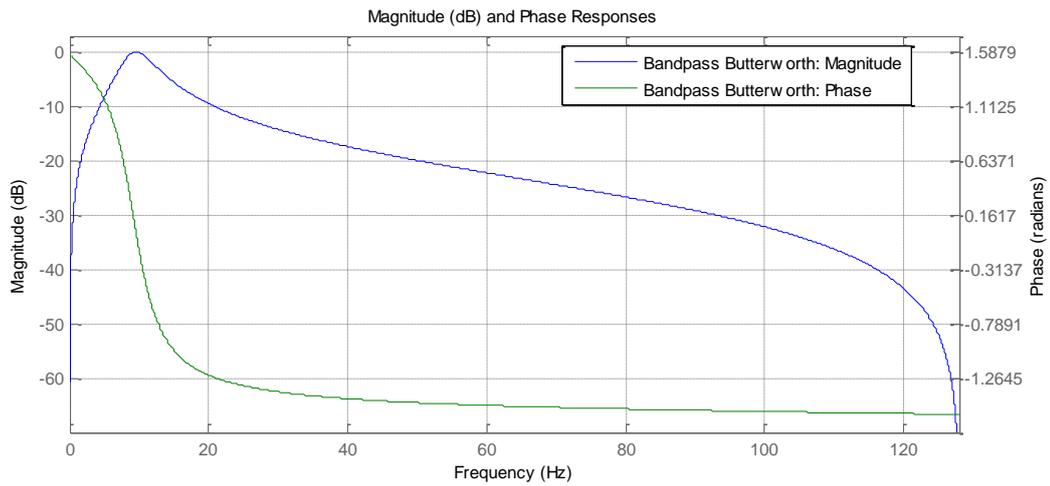


Figura 2.8: Modulo e fase di un filtro Butterworth di ordine 2 con banda passante 8-12 Hz

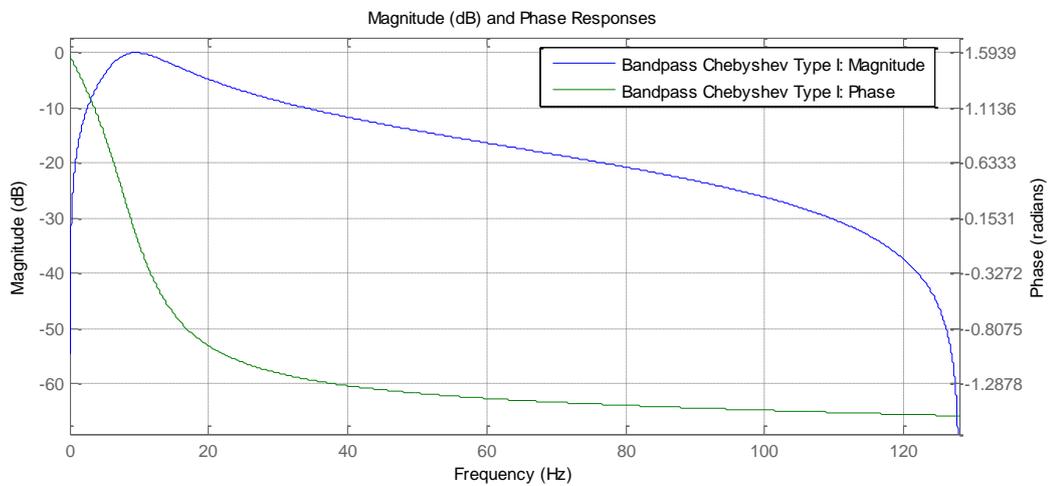


Figura 2.9: Modulo e fase di un filtro Chebyshev tipo 1 di ordine 2 con banda passante 8-12 Hz

A seguito del filtraggio del segnale si dovrà procedere al calcolo della potenza. Il calcolo è stato effettuato secondo due varianti del metodo che verranno descritte nei due paragrafi successivi.

## 2.5.1 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS: Metodo Classico

Con la notazione "Metodo Classico" ci riferiamo al metodo proposto da Pfurtscheller e Da Silva [Pfurtscheller G. and Lopes da Silva FH., 1999], quello più largamente utilizzato per l'analisi ERD/ERS. L'implementazione di tale metodo nel nostro lavoro di tesi è stata effettuata seguendo esattamente i passaggi proposti nell'articolo. Per ogni soggetto, a seguito della suddivisione dell'EEG di interesse in trials, è stato effettuato il filtraggio passa-banda mediante due diversi banchi di filtri le cui specifiche sono state definite nel paragrafo 2.3. Il passaggio successivo è stato quello di calcolare la potenza per campione elevando al quadrato i campioni del segnale. Infine sono stati eseguiti i due step finali nell'analisi ERD/ERS comuni a tutti i metodi utilizzati in questo lavoro di tesi, definiti nel paragrafo 2.1.2, ovvero il calcolo della potenza media dei campioni su tutti i trials e il calcolo dell'ERD/ERS percentuale. Il metodo è riassunto negli step seguenti:

1. filtraggio passa banda dei trials;
2. quadratura del valore del campione in posizione  $j$ -esimo del trial  $i$ -esimo per calcolo della potenza :

$$y_{i,j} = (x_{i,j})^2 ; \quad (2.5.1)$$

3. media della potenza sui trials con  $N_i$  numero dei trials:

$$B_j = \frac{1}{N_i - 1} \sum_{i=1}^{N_i} y_{i,j} ; \quad (2.5.2)$$

4. filtraggio a media mobile per lo smoothing dei dati;
5. calcolo ERD/ERS percentuale.

Questo metodo però non consente di distinguere tra attività phase-locked e non-phase locked. Per attività phase-locked si intendono tutti i tipi di potenziali evento-correlati (ERPs, Event Related Potentials) come i potenziali evocati e i lenti cambiamenti di potenziale. Le attività non-phase-locked includono le oscillazioni indotte, come ad esempio le attività indotte in banda *Alpha* e *Beta* [J. Kalcher and G. Pfurtscheller, 1995]. Gli

ERD/ERS sono definiti come l'attenuazione/l'aumento dell'ampiezza delle oscillazioni dei ritmi *Alpha* o *Beta* dell'EEG, sono quindi definite come attività non-phase-locked. L'utilizzo del metodo classico, nel caso in cui attività phase-locked e non-phase-locked siano nella stessa banda di frequenza, non ne permette la discriminazione. Ciò significa che un ERP (attività phase-locked) potrebbe mascherare una desincronizzazione/sincronizzazione dell'EEG (attività non-phase-locked).

## 2.5.2 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS: Metodo dell' Intertrial Variance.

Per far fronte al problema della discriminazione tra attività phase-locked e non-phase-locked è stato implementato il metodo dell' Intertrial Variance [J. Kalcher and G. Pfurtscheller,1995], una variante al metodo classico. Di seguito indicheremo con  $N_i$  il trial  $i$ -esimo e con  $N_{i,j}$  il campione  $j$ -esimo del trial  $i$ -esimo. I passi seguiti nell'implementazione sono i seguenti:

1. filtraggio passa banda dei trials;
2. calcolo della media di ogni campione su tutti i trials

$$\bar{x}_j = \frac{1}{N_i} \sum_{i=1}^{N_i} x_{i,j} ; \quad (2.5.3)$$

dove  $x_{i,j}$  è il campione  $j$ -esimo del trial  $i$ -esimo filtrato attraverso il filtro passa banda e  $N_i$  è il numero dei trials. Allora  $\bar{x}_j$  rappresenta la media su tutti i trial del campione  $j$ -esimo.

3. Sottrazione della media da ciascun campione ed elevamento al quadrato della differenza per il calcolo della potenza:

$$y_{i,j} = (x_{i,j} - \bar{x}_j)^2 ; \quad (2.5.4)$$

4. Media della potenza sui trials:

$$B_j = \frac{1}{N_i - 1} \sum_{i=1}^{N_i} y_{i,j} ; \quad (2.5.5)$$

$B_j$  rappresenta perciò la varianza intertrial per il campione j-esimo.

5. Filtraggio a media mobile per lo smoothing dei dati
6. Calcolo ERD/ERS percentuale.

In figura 2.10 viene riportato un esempio dei passi seguiti nel metodo dell'intertrial variance fino all'averaging (punto 4 nell'elenco precedente). In fig. 2.9 vengono schematizzate le differenze tra il metodo classico e il metodo dell'intertrial variance.

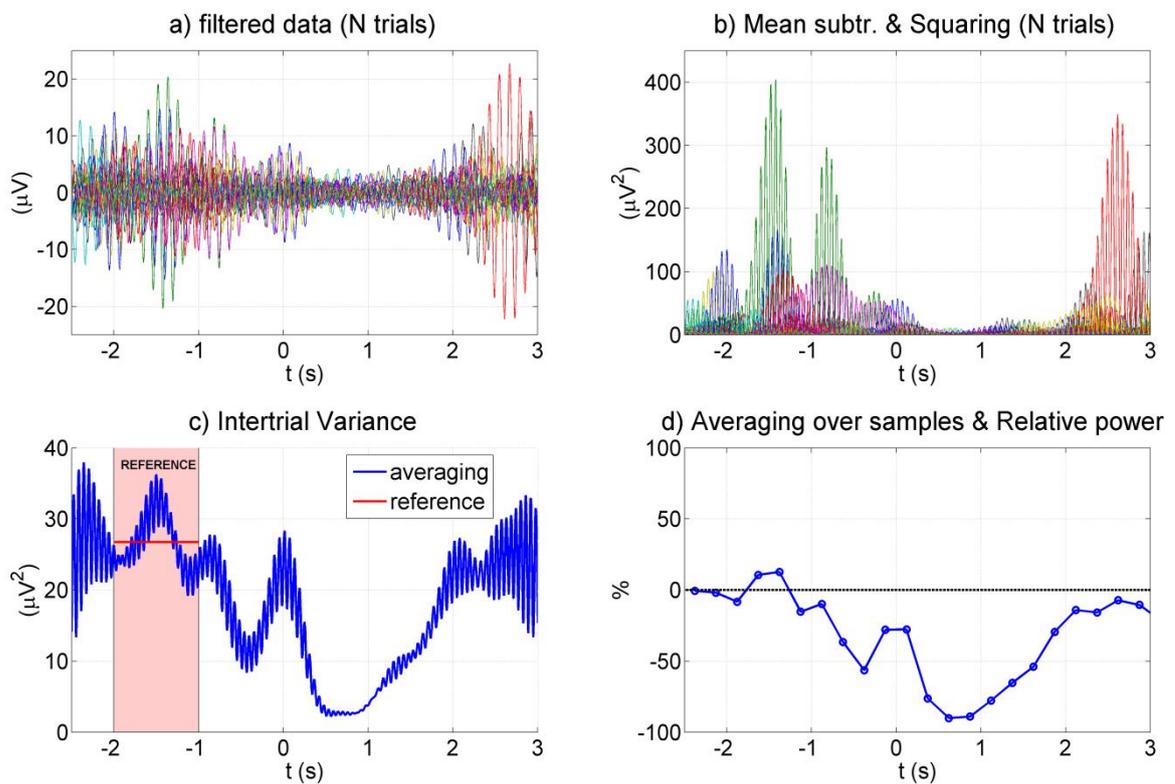


Figura 2.10: a)filtraggio passa banda, rappresentazione degli  $N_i$  trials; b) sottrazione delle medie sui trails e squaring, rappresentazione  $N_i$  trials; c) intertrial variance ottenuta mediando sui trials; d) averaging sui campioni temporali e potenza relativa al reference period.

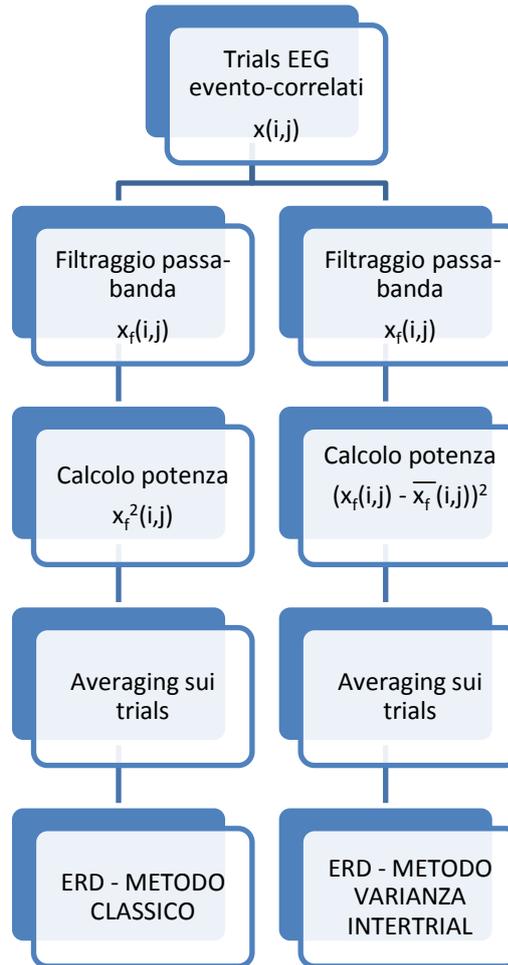


Figura 2.11: Confronto dei passaggi principali nell'analisi ERD/ERS tra il metodo classico (blocchi di sinistra) e il metodo della varianza intertrial (blocchi di destra).

## 2.6 Trasformata Wavelet

L'ultimo dei metodi utilizzati per definire l'andamento tempo-frequenza della potenza nel segnale EEG, prevede l'utilizzo della Trasformata Wavelet (WT). La scelta è stata indirizzata su tale metodo poiché la WT fornisce un miglior compromesso tra risoluzione nel tempo e nella frequenza rispetto ad altre tecniche di analisi tempo-frequenza, quali ad esempio quelle basate sulla Short Time Fourier Transform (STFT). Quest'ultima presenta infatti lo svantaggio di mantenere fissa una data finestra temporale per tutte le frequenze del segnale analizzato: ciò può causare una sostanziale perdita di informazioni a frequenze molto basse o a frequenze molto alte. Alla base di questo fenomeno vi è il principio di indeterminazione di Heisenberg il quale, in termini di elaborazione dei segnali, stabilisce

che il miglioramento della risoluzione nel tempo determina un peggioramento della risoluzione in frequenza e viceversa. L'analisi Wavelet di un segnale EEG permette di ovviare a tale problema utilizzando lunghi intervalli temporali per informazioni più precise alle basse frequenze e intervalli temporali più brevi per informazioni più precise alle alte frequenze. In Figura 2.12 viene rappresentata la risoluzione tempo-frequenza per la STFT e la WT:

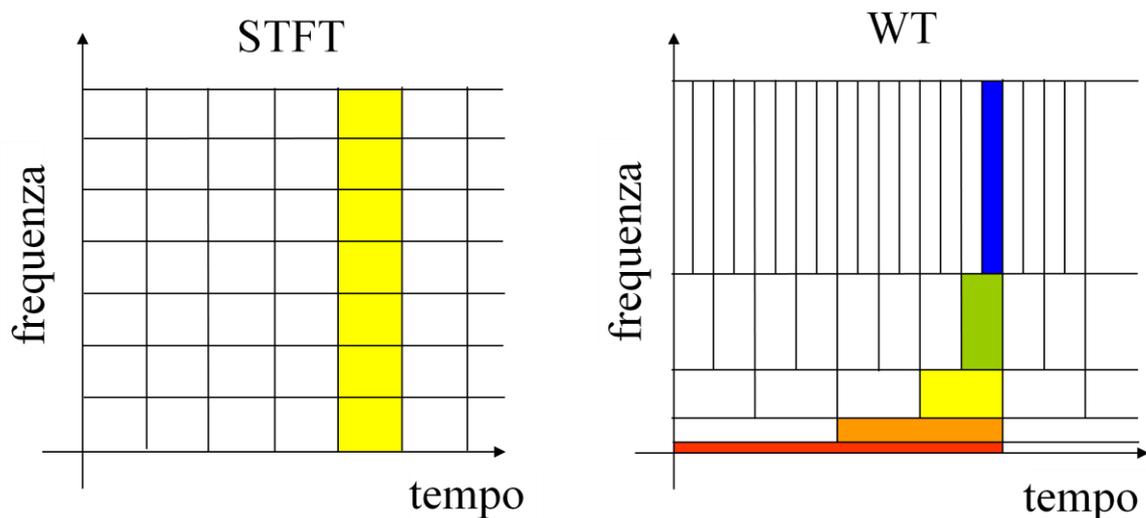


Figura 2.12: Risoluzione tempo-frequenza per STFT ( $\Delta t = \text{cost}$  e  $\Delta f = \text{cost}$ ) e WT ( $Q = \Delta f / f = \text{costante}$ ).

Descriviamo quindi nel dettaglio la Trasformata Wavelet. Essa scompone il segnale di interesse tramite un set di funzioni base chiamate appunto Wavelets. Ognuna di queste funzioni base è una versione scalata e traslata di una funzione prototipo, la Wavelet madre. Le funzioni base nel dominio della frequenza costituiscono le risposte in frequenza di filtri passa-banda, la cui larghezza della banda passante è determinata dalla lunghezza temporale della finestra. La WT utilizza quindi finestre di lunghezza variabile: corte alle alte frequenze e lunghe alle basse frequenze. Il vantaggio principale della trasformata Wavelet è che permette un'analisi multirisoluzione che ottimizza la risoluzione temporale e frequenziale per ogni valore di frequenza.

Se analizziamo la situazione interpretando la WT come un banco di filtri, la larghezza della banda passante varia al variare della sua frequenza centrale secondo la legge :

$$\frac{\Delta f}{f} = Q = \text{costante}; \quad (2.6.1)$$

Il banco di filtri sarà composto quindi da filtri passa-banda con larghezza di banda relativa costante (Q-factor costante). Quando l'equazione 2.6.1 è soddisfatta,  $\Delta f$  e quindi  $\Delta t$  cambiano con la frequenza centrale del filtro considerato.

Dunque la risoluzione in frequenza (e quindi nel tempo) dipende dalla frequenza in esame. Per il principio di indeterminazione di Heisenberg, le risoluzioni nel tempo e nella frequenza non possono essere entrambe arbitrariamente piccole, poiché il loro prodotto è limitato inferiormente:

$$\Delta t \Delta f \geq \frac{1}{4\pi}; \quad (2.6.2)$$

Anche nel caso delle WT ovviamente deve essere soddisfatto tale principio ma grazie alla proprietà multirisoluzione che le caratterizza, la risoluzione temporale diventa arbitrariamente buona alle alte frequenze e la risoluzione in frequenza diventa arbitrariamente buona alle basse frequenze.

## 2.6.1 Trasformata Wavelet Continua

La Trasformata Wavelet Continua (CWT) segue esattamente i criteri citati sopra introducendo una semplificazione: tutte le risposte all'impulso del banco di filtri sono definite come una versione traslata e scalata dello stesso prototipo, o Wavelet madre,  $h(t)$ :

$$h_{a,\tau}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} h\left(\frac{t-\tau}{a}\right); \quad (2.6.3)$$

dove  $a$  è un fattore di scala, la costante  $1/\sqrt{|a|}$  è usata per la normalizzazione dell'energia e  $\tau$  definisce la traslazione.

La Trasformata Wavelet Continua di un segnale  $x(\tau)$  è definita come:

$$CWT_x(\tau, a) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) h^* \left( \frac{t-\tau}{a} \right) dt ; \quad (2.6.4)$$

dove  $h^*$  è il complesso coniugato della funzione wavelet madre e  $h^* \left( \frac{t-\tau}{a} \right)$  è una sua versione traslata e scalata. Per ogni istante di tempo  $t$ , la CWT calcola quindi la correlazione tra il segnale  $x(t)$  e una versione traslata e scalata di  $h^*$ .

La densità di energia del segnale nel piano tempo-scala, chiamato Scalogramma, è dato dalla seguente formula :

$$P_x(\tau, a)_{CWT} = |CWT_x(\tau, a)|^2 ; \quad (2.6.5)$$

Selezionare un appropriato tipo di wavelet per una data applicazione implica trovare un andamento della wavelet madre che corrisponda alle caratteristiche di interesse del segnale analizzato. Nel caso dell'analisi ERD/ERS affinché venga evidenziata l'attività oscillatoria dell'EEG, è appropriata la scelta di una wavelet madre con caratteristiche oscillatorie [Allen et al., 2009]. La Wavelet di Morlet complessa definita dalla seguente espressione. si presta bene a tale compito:

$$h(t) = \frac{1}{\pi^{1/4}} \exp(j2\pi f_0 t) \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) ; \quad (2.6.6)$$

essa è equivalente ad una senoide complessa con involucro Gaussiano [Zhan et al., 2006].

Nell'analisi wavelet non esiste una relazione fisica tra scala  $a$  e frequenza. Nel caso della wavelet di Morlet o di altre wavelet oscillatorie, la WT può essere definita anche in termini di frequenza scegliendo per il fattore  $a$  l'espressione:

$$a = \frac{f_0}{f} ; \quad (2.6.7)$$

con  $f_0$  frequenza centrale dello spettro di Fourier di  $h(t)$ .

Viene quindi definita la CWT complessa di un segnale  $x(t)$  in termini di tempo-frequenza come segue [Zhan et al., 2006]:

$$CWT_x(t, f) = \sqrt{\left| \frac{f}{f_0} \right|} \int_{-\infty}^{+\infty} x(\tau) h^* \left( \frac{f}{f_0} (\tau - t) \right) d\tau; \quad (2.6.8)$$

Di conseguenza è possibile anche una conversione dalla rappresentazione tempo-scala della distribuzione dell'energia del segnale ( scalogramma ) ad una tempo-frequenza:

$$P_x(t, f)_{CWT} = |CWT_x(t, f)|^2; \quad (2.6.9)$$

Il valore di  $f_0$  determina il numero di oscillazioni o cicli della wavelet di Morlet. In generale, valori più elevati di  $f_0$  determinano una migliore risoluzione spettrale, ma con una più bassa risoluzione temporale [De Moortel et al., 2004]. Infatti, affinché la Morlet possa essere "ammessa" come wavelet, è richiesto un valore minimo di  $2\pi f_0 = 6$ , cioè  $f_0 \sim 1\text{Hz}$  [Farge, 1992].

## 2.6.2 Applicazione del metodo all'analisi ERD/ERS

È stata applicata una trasformata Wavelet continua ai segnali EEG utilizzando la Wavelet Morlet con una risoluzione in frequenza di 1Hz al fine di estrarre le onde *Delta, Theta, Alpha, Beta, Gamma*. Il segnale è stato suddiviso in trial, coerentemente con gli altri metodi per rendere possibile il confronto dei risultati. Per ogni trial e per ogni banda frequenziale è stato poi calcolato il quadrato del segnale e mediato sugli istanti di tempo, in modo da ottenere l'andamento temporale medio di potenza in ogni banda frequenziale. In figura 2.11 è rappresentato un diagramma a blocchi sugli step da seguire nell'analisi ERD/ERS mediante Trasformata Wavelet.

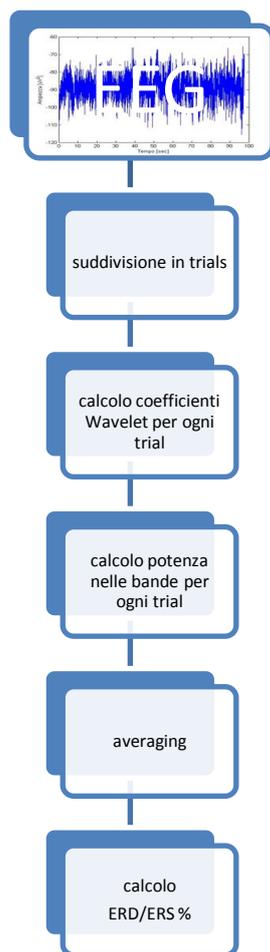


Figura 2.13: Step da seguire per effettuare l'analisi ERD/ERS mediante il metodo Wavelet.

## 2.7 Correlazione dei segnali EEG - BOLD

L'analisi quantitativa del segnale BOLD permette di rilevare e delineare le aree cerebrali attivate dopo uno specifico stimolo o compito. Tali regioni possono essere identificate calcolando il coefficiente di correlazione dei dati rispetto ad una forma d'onda di riferimento e costruendo poi un'immagine di cross correlazione [Bandettini et al.,1993] o utilizzando l'approccio GLM (General Linear Model) [Friston et al.,1995] ed assumendo un modello per la descrizione della risposta emodinamica (HRF - Hemodynamic Response Function) corrispondente alla forma d'onda della risposta BOLD che ci si aspetta dovuta alla presentazione dello stimolo.

Nell'analisi GLM, utilizzato in questa tesi, per ogni voxel il vettore dei dati fMRI ( $y \in R^{N \times 1}$  con  $N$  pari al numero di volumi acquisiti) viene espresso come una combinazione lineare delle variabili esplicative contenute nella matrice nota ( $X \in R^{N \times M}$  con  $M$  pari al numero dei coefficienti di regressione non noti), comunemente chiamata design matrix, per mezzo di un vettore dei parametri non conosciuto ( $\beta \in R^{M \times 1}$ ) più un termine di errore ( $\varepsilon \in R^{N \times 1}$ ):

$$y = X \cdot \beta + \varepsilon; \quad (2.7.1)$$

Le basi teoriche del General Linear Model nell'analisi fMRI possono essere trovate in [Friston et al.,1995]. La matrice di design  $X$  è cruciale per l'ottenimento dei risultati dello studio.

Nell'ambito di questa tesi per indagare la connessione tra l'attività oscillatoria dell'EEG e il segnale BOLD, è stata effettuata un'analisi a partire dalla derivazione C3 dell'EEG. La design matrix è stata costruita utilizzando come regressori gli andamenti temporali di potenza per le cinque bande di frequenza convoluti con una risposta emodinamica canonica (HRF- Hemodynamic Response Function). Si è scelto di utilizzare come regressori tutte le bande di frequenza inclusi anche i ritmi *Gamma*, *Delta* e *Theta* che non sono direttamente coinvolti nelle attività motorie. Tale scelta consente di includere regressori che coprono un range più ampio di frequenze dell'EEG per la predizione della risposta fMRI. I regressori ottenuti dall'EEG sono stati convoluti, oltre che con la risposta emodinamica standard, anche con le sue derivate rispetto al tempo ed alla dispersione: ciò permette di tener conto della variabilità dell'HRF stessa in termini di ampiezza e latenza, sia tra diverse regioni cerebrali che tra diversi soggetti [Friston et al.,1995]. L'analisi è stata effettuata utilizzando il pacchetto Software SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>).

## 3 RISULTATI

Scopo del presente capitolo è l'analisi dei risultati ottenuti attraverso i metodi di elaborazione descritti in precedenza. Si farà riferimento inizialmente all'analisi ERD/ERS effettuata su segnale simulato secondo i metodi descritti nel capitolo 2:

- Modello AutoRegressivo Adattativo e Decomposizione Spettrale;
- Metodo Classico (o di Pfurtscheller):
  - Banco di filtri Butterworth;
  - Banco di filtri Chebyshev tipo1;
- Metodo dell'Intertrial Variance:
  - Banco di filtri Butterworth
  - Banco di filtri Chebyshev tipo1;
- Trasformata Wavelet Continua, Wavelet di Morlet.

Si procederà quindi con la presentazione dei risultati della stessa analisi effettuata su segnali reali, registrati su soggetti sani e soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg. Verranno in seguito presentati i risultati ottenuti dalla correlazione EEG-fMRI distinta tra soggetti sani e soggetti patologici. Infine verrà presentato il funzionamento del toolbox "EEGanalysis" sviluppato in questo lavoro di tesi.

### 3.1 Analisi ERD/ERS su Segnale Simulato

I metodi utilizzati per l'analisi ERD/ERS su segnali reali sono stati applicati anche a un Segnale EEG Simulato. Si è scelto di generare un Segnale EEG che riproducesse

l'esperimento motorio di movimento della mano destra, al fine di valutare la correttezza dei metodi di analisi utilizzati.

Nei segnali reali esaminati in questo lavoro di tesi, uno dei limiti riscontrati è relativo al basso numero, se confrontato con le analisi presenti nella letteratura, delle ripetizioni del movimento. Le analisi ERD/ERS relative ad attività motorie presenti in letteratura, le quali si riferiscono quasi esclusivamente ad attività motorie di estensione di una delle dita della mano, prevedono un numero di ripetizioni del movimento che varia tra le 50 e le 90 ripetizioni. I dati analizzati in questo contesto si riferiscono a un numero di ripetizioni per ogni soggetto pari a 10. Da ciò è nata l'esigenza di generare un segnale simulato che permettesse di rimediare a tale limite e valutare in quale misura il numero di ripetizioni del movimento influenzasse i risultati delle analisi.

Il segnale EEG simulato è stato generato dal filtraggio di un white noise mediante un filtro AR tempo variante di ordine 5, i cui parametri sono stati definiti a partire dalla posizione dei poli all'interno della circonferenza unitaria. Modulo e fase dei poli sono stati scelti in funzione dell'andamento ERD/ERS desiderato.

È stata applicata di volta in volta l'analisi ERD/ERS ad un numero variabile di finestre evento-relate del segnale simulato ed è stato valutato per ogni applicazione l'errore percentuale calcolato tra l'andamento ERD/ERS teorico (ovvero l'andamento desiderato per il quale erano stati definiti i parametri di generazione del segnale) e quello ottenuto dall'applicazione dei metodi.

Nella tabella seguente viene riportato il numero identificativo associato alle simulazioni effettuate ed il numero di ripetizioni simulate del movimento effettuate per ogni simulazione:

<b>ID SIMULAZIONE</b>	<b>NUMERO RIPETIZIONI</b>
1	5
2	10
3	100
4	1000

Tabella 3.1 : Numero di ripetizioni del movimento utilizzate per le analisi ERD/ERS su segnale simulato

Di seguito verranno esposti i risultati ottenuti dall'applicazione dell'analisi ERD effettuata sul segnale simulato mediante il metodo Classico utilizzando un filtro Butterworth di ordine 2, mediante il metodo delle Wavelet utilizzando la Wavelet Continua di Morlet e mediante il modello AAR e la decomposizione spettrale. Per ogni simulazione verrà rappresentato l'andamento dell'ERD insieme all'andamento teorico definito nella fase di generazione del segnale simulato e verrà calcolato quindi l'errore percentuale per valutare quanto l'andamento a seguito dell'analisi si discosti dall'andamento teorico al variare del numero di ripetizioni dell'attività motoria.

### ERD SIMULATO METODO CLASSICO:

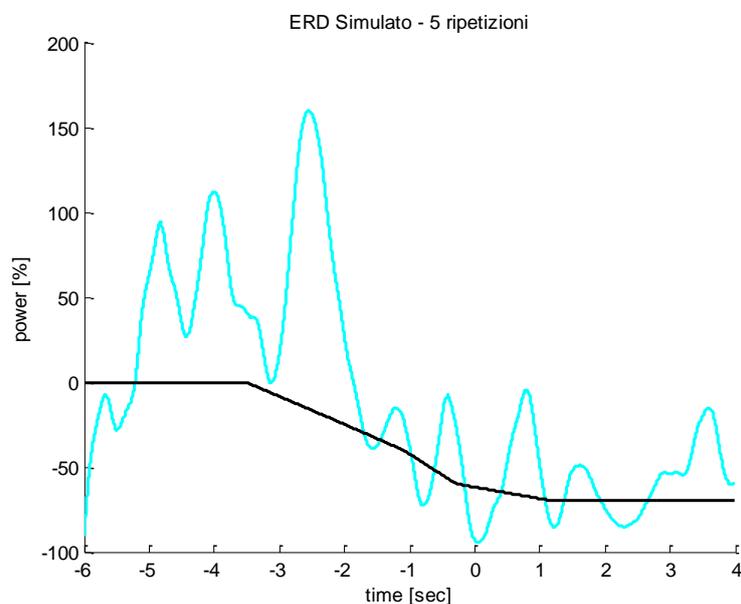


Figura 3.1: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in azzurro) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

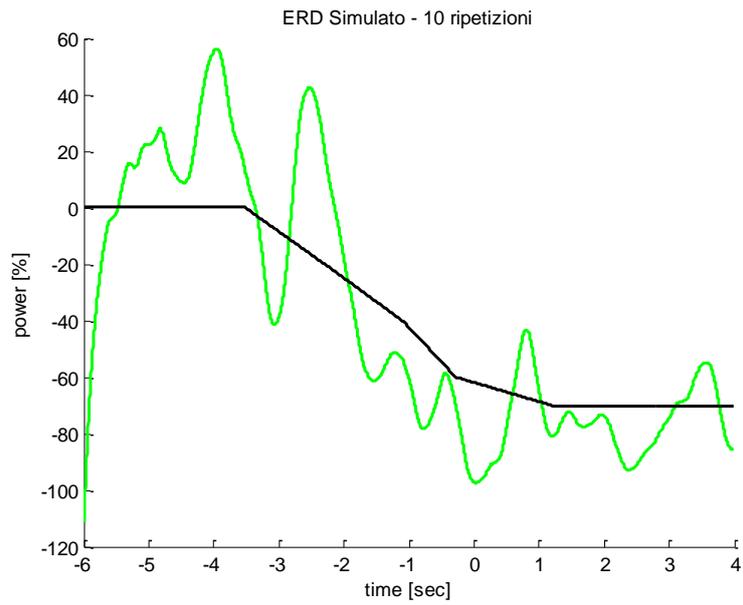


Figura 3.2: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in verde) con 10 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

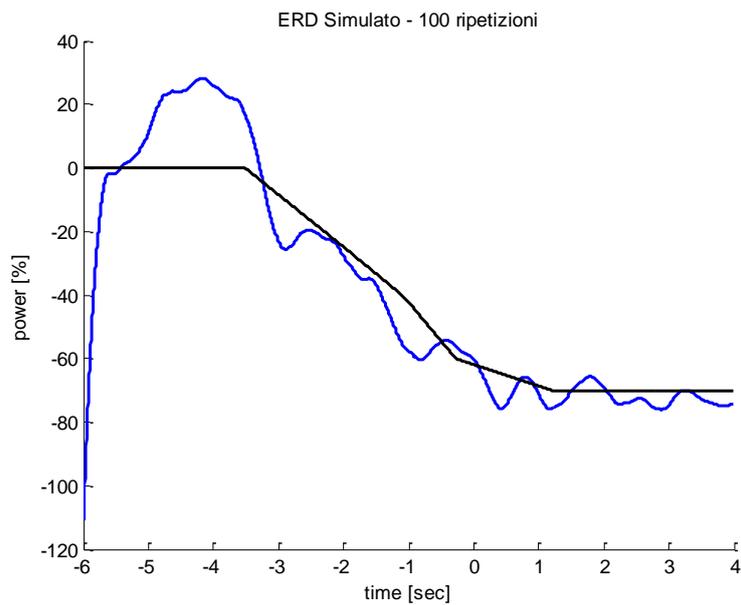


Figura 3.3: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in blu) con 100 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

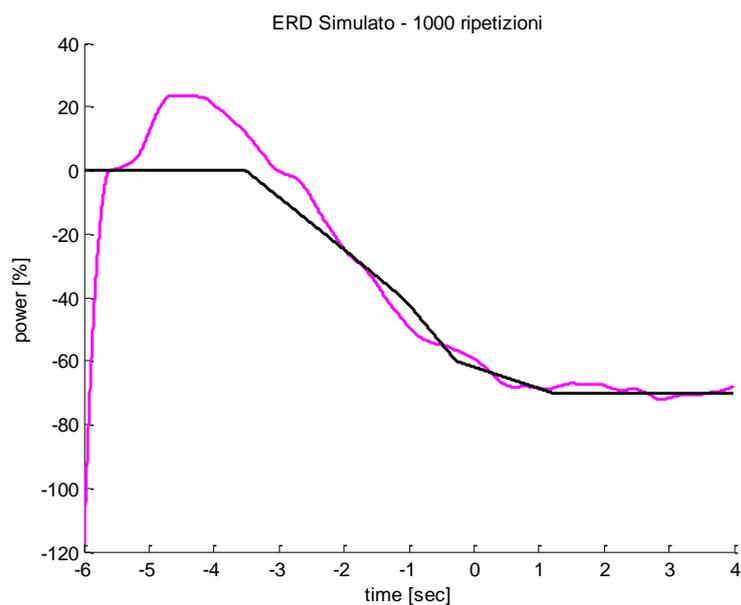


Figura 3.4: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in rosa) con 1000 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero

<b>SIMULAZIONE</b>	<b>NUMERO RIPETIZIONI</b>	<b>ERRORE PERCENTUALE [%]</b>
1	5	90.95
2	10	46.48
3	100	43.30
4	1000	5.39

Tabella 3.2: Errore percentuale tra l'andamento ERD teorico del segnale simulato e l'andamento ERD calcolato secondo il metodo Metodo Classico su segnale simulato al variare del numero di ripetizioni del movimento.

## ERD SIMULATO- METODO WAVELET

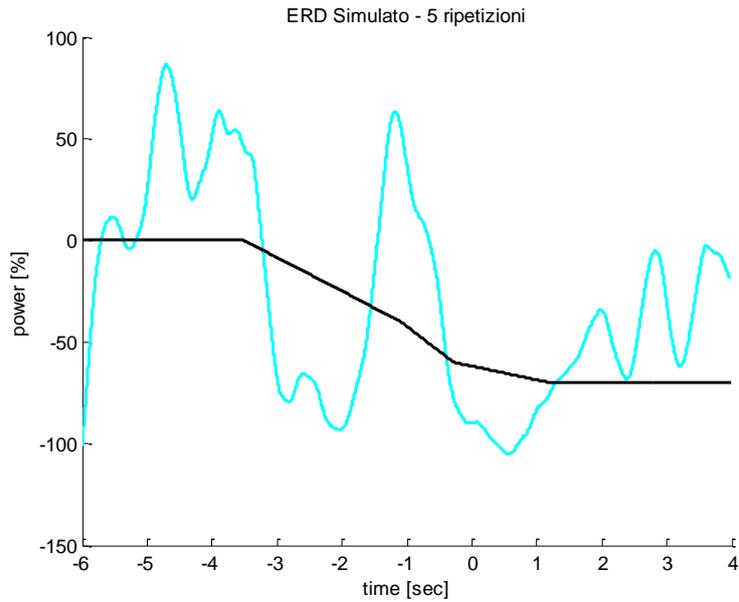


Figura 3.5: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in azzurro) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

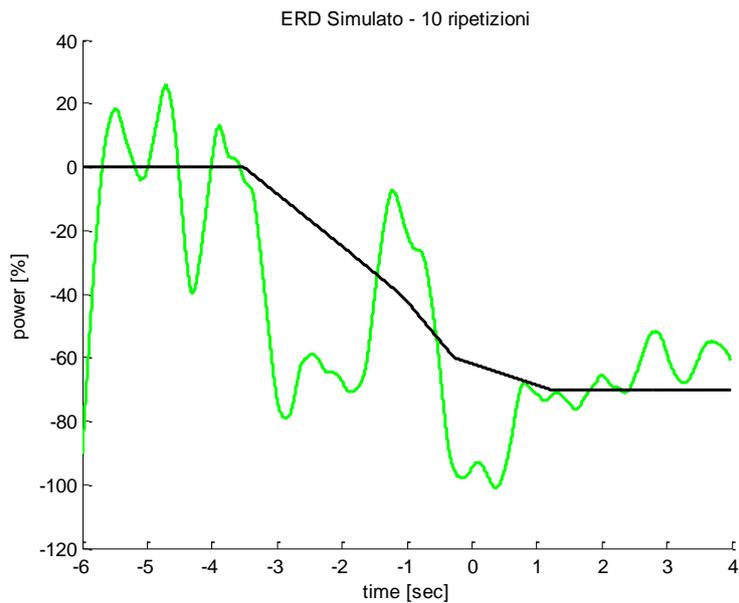


Figura 3.6: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in verde) con 10 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

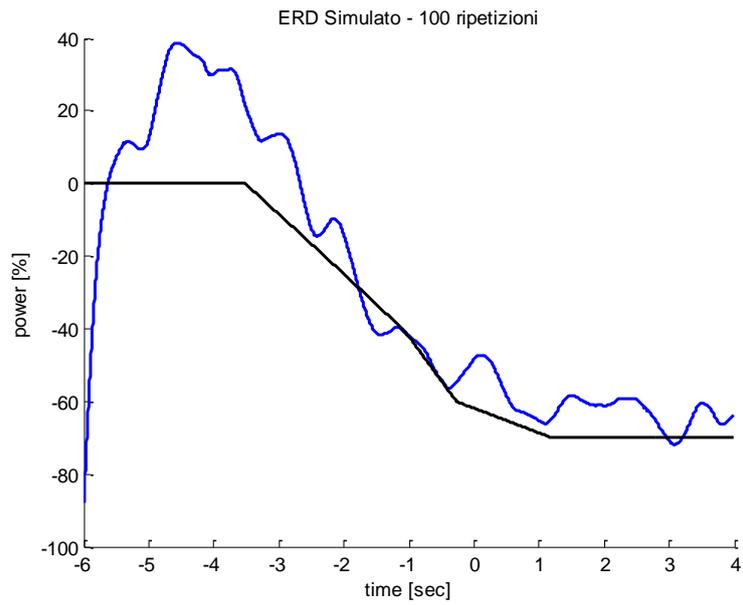


Figura 3.7: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in blu) con 100 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

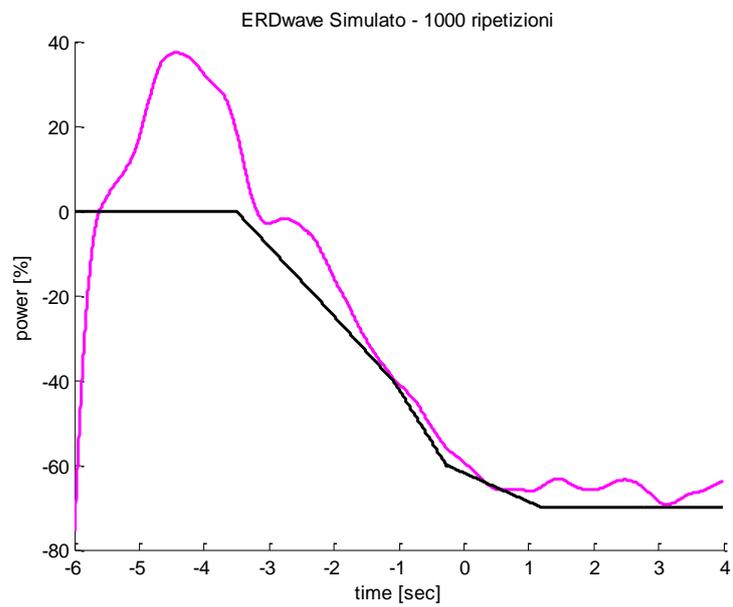


Figura 3.8: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in rosa) con 1000 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

<b>SIMULAZIONE</b>	<b>NUMERO RIPETIZIONI</b>	<b>ERRORE PERCENTUALE [%]</b>
1	5	94.27
2	10	68.53
3	100	48.32
4	1000	45.42

Tabella 3.3: Errore percentuale tra l'andamento ERD teorico del segnale simulato e l'andamento ERD calcolato secondo il metodo Wavelet su segnale simulato al variare del numero di ripetizioni del movimento.

#### ERD SIMULATO METODO AAR

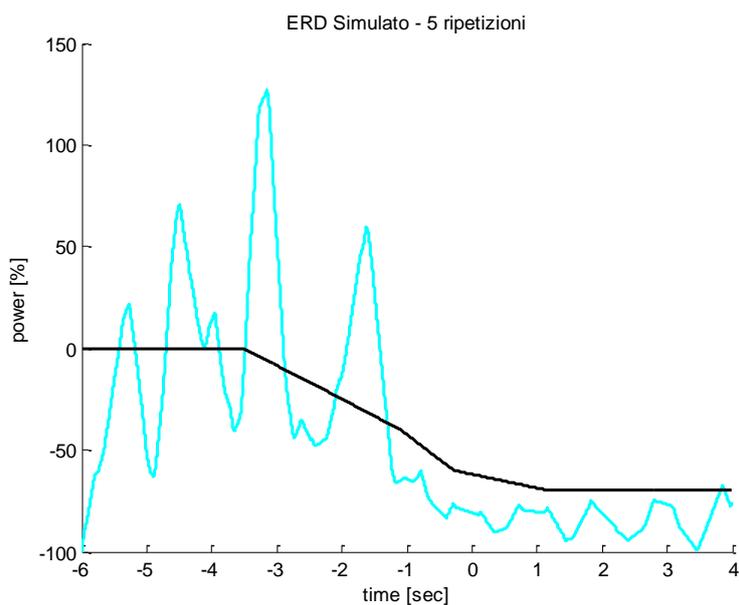


Figura 3.9: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in azzurro) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

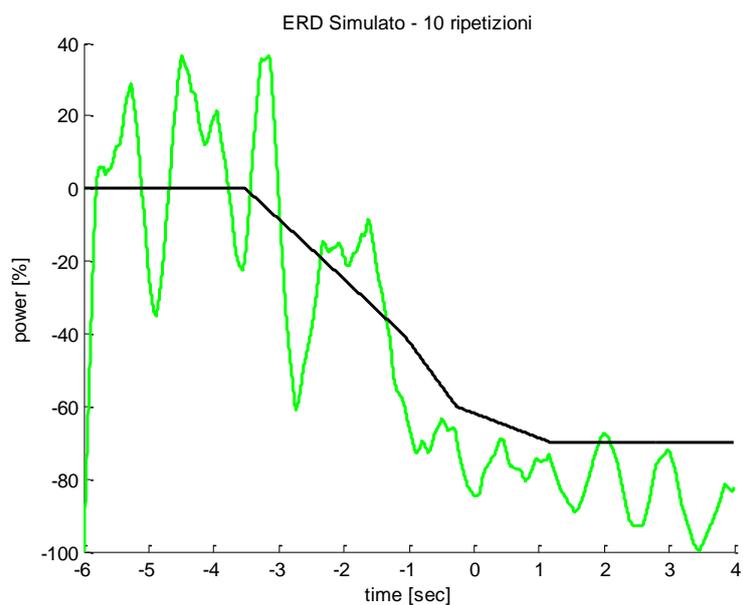


Figura 3.10: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in verde) con 10 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

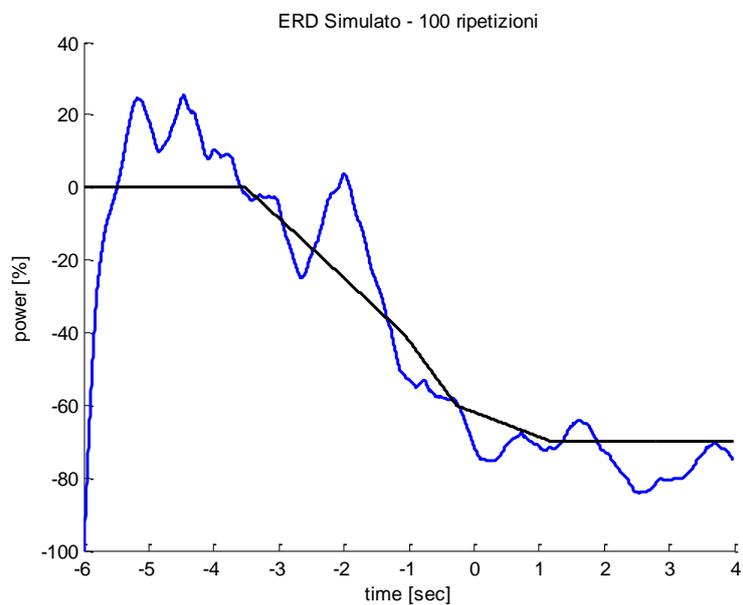


Figura 3.11: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in blu) con 100 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

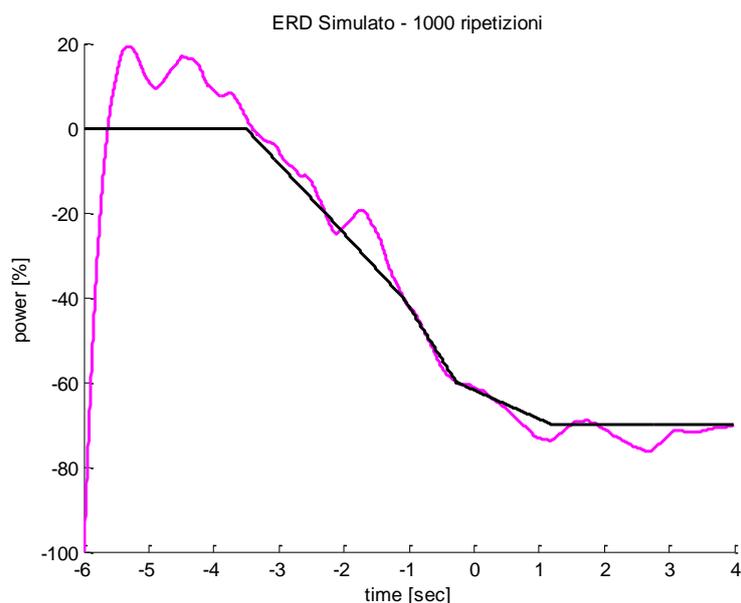


Figura 3.12: Andamento ERD del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in rosa) con 1000 ripetizioni di movimento, andamento ERD teorico in nero.

<b>SIMULAZIONE</b>	<b>NUMERO RIPETIZIONI</b>	<b>ERRORE PERCENTUALE [%]</b>
1	5	21.37
2	10	21.26
3	100	4.05
4	1000	0.82

Tabella 3.4: Errore percentuale tra l'andamento ERD teorico del segnale simulato e l'andamento ERD calcolato secondo il metodo Metodo AAR su segnale simulato al variare del numero di ripetizioni del movimento.

I risultati presentati di seguito si riferiscono all'analisi ERS effettuata su segnale simulato secondo il Metodo Classico mediante filtraggio Butterworth, Metodo della Trasformata Wavelet mediante Wavelet Continua di Morlet e Metodo AAR e decomposizione spettrale. Per ogni metodo si è valutato l'errore percentuale tra l'ERS teorico e l'ERS calcolato al

variare del numero di ripetizioni del movimento simulato, coerentemente con quanto fatto per l'analisi ERD.

### ERS SIMULATO METODO CLASSICO

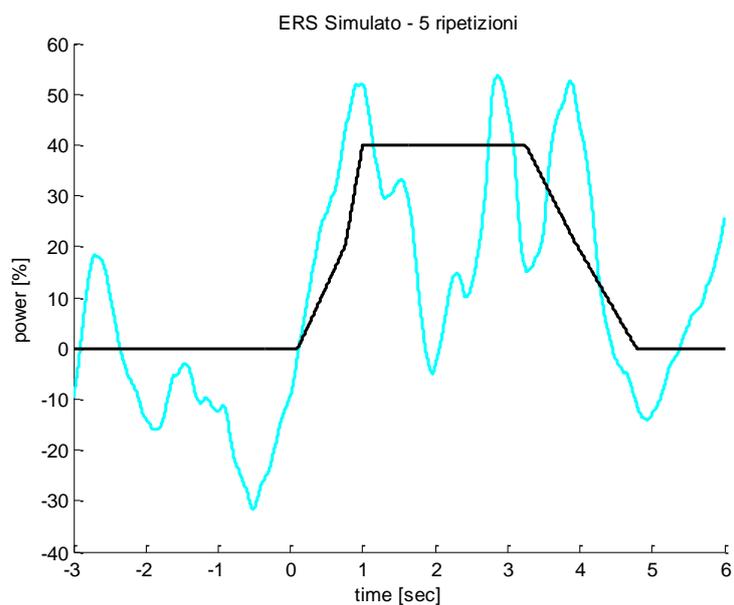


Figura 3.13: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in azzurro) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

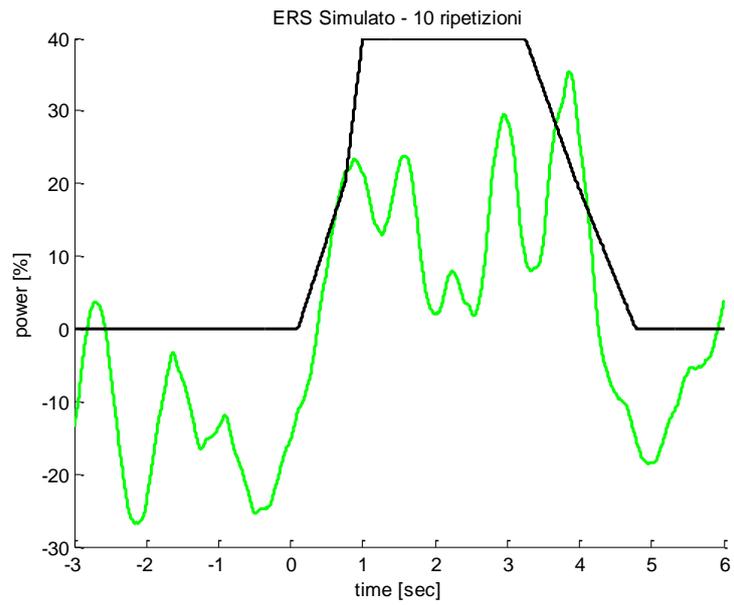


Figura 3.14: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in verde) con 10 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

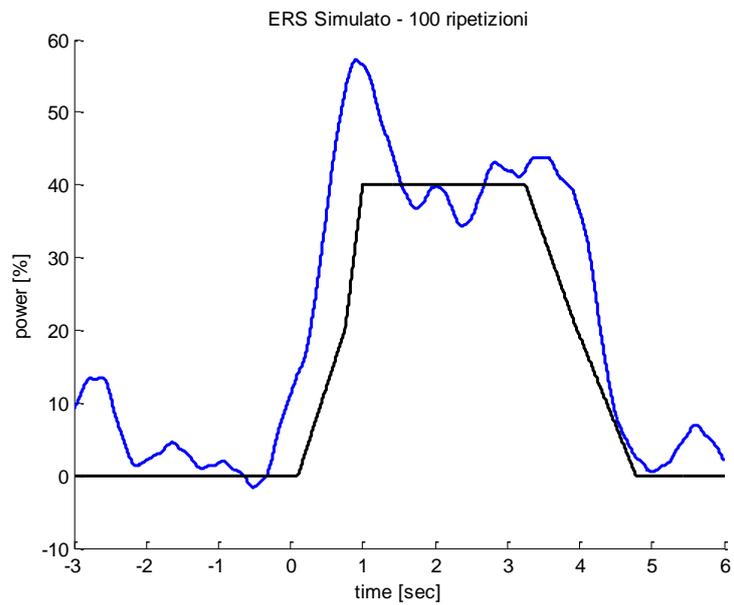


Figura 3.15: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in blu) con 100 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

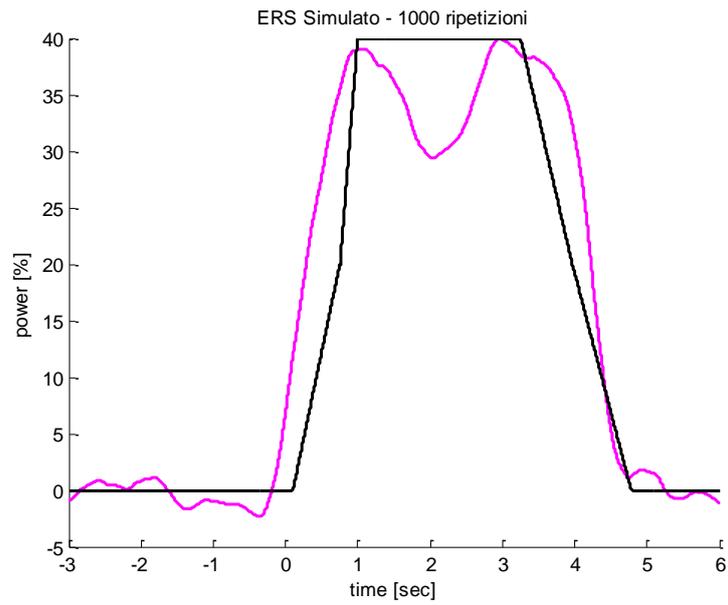


Figura 3.16: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Classico (in rosa) con 1000 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

<b>SIMULAZIONE</b>	<b>NUMERO RIPETIZIONI</b>	<b>ERRORE PERCENTUALE [%]</b>
1	5	98.52
2	10	38.34
3	100	16.32
4	1000	8.86

Tabella 3.5: Errore percentuale tra l'andamento ERS teorico del segnale simulato e l'andamento ERS calcolato secondo il metodo Metodo Classico su segnale simulato al variare del numero di ripetizioni del movimento.

## ERS SIMULATO- METODO WAVELET

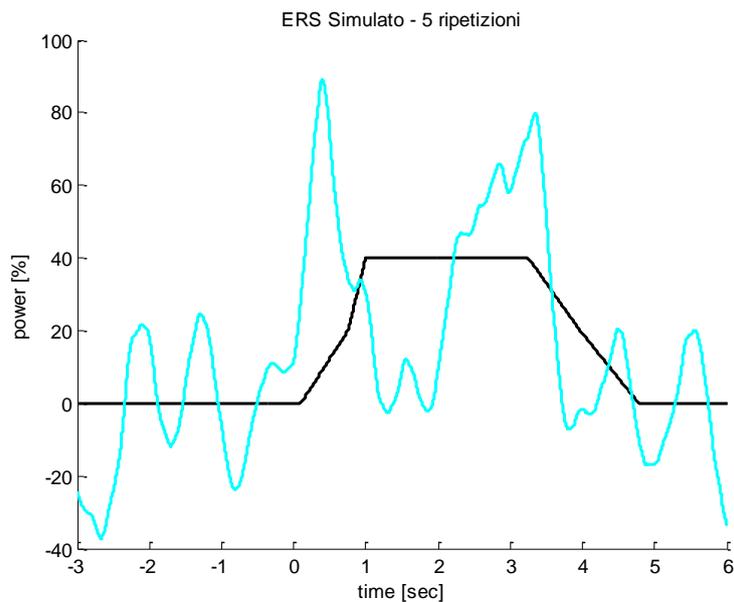


Figura 3.17: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in azzurro) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

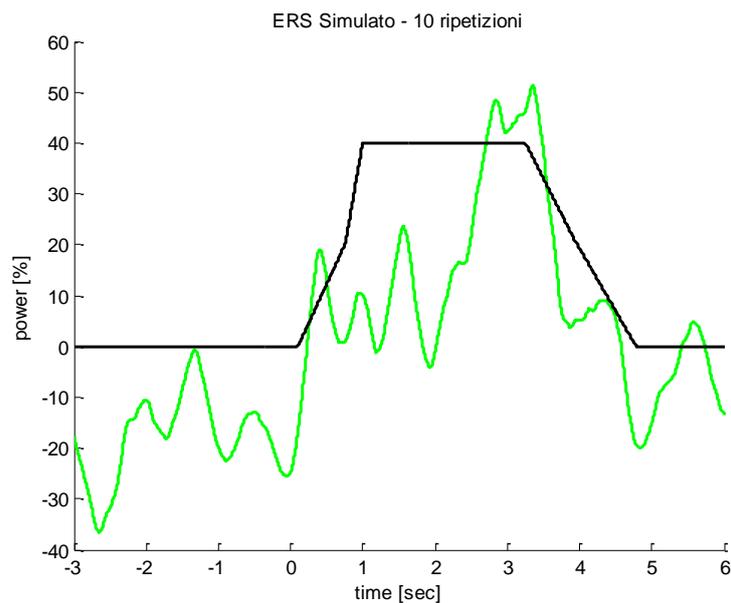


Figura 3.18: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in verde) con 10 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

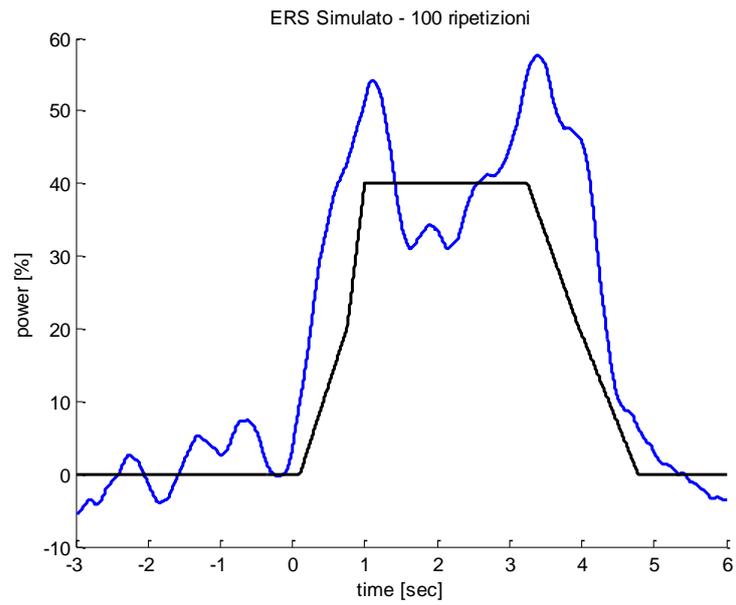


Figura 3.19: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in blu) con 100 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

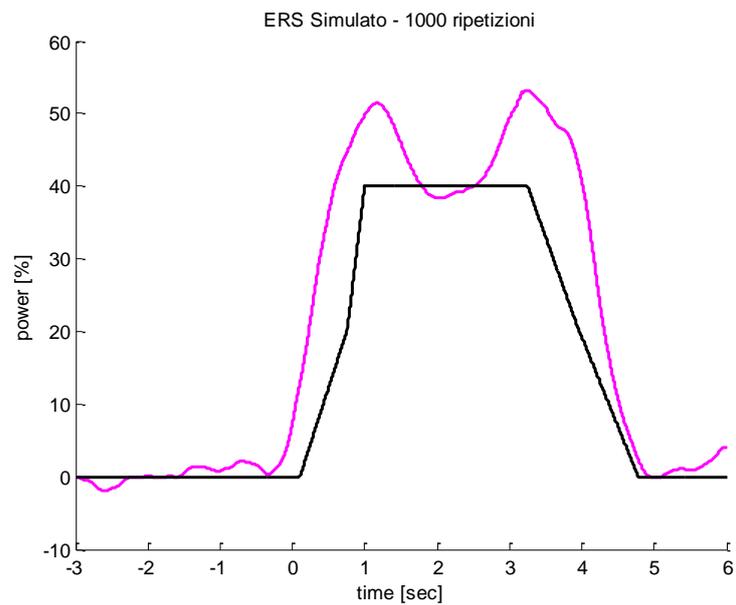


Figura 3.20: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo Wavelet (in rosa) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

SIMULAZIONE	NUMERO RIPETIZIONI	ERRORE PERCENTUALE [%]
1	5	125,5
2	10	66,5
3	100	54,35
4	1000	37,61

Tabella 3.6: Errore percentuale tra l'andamento ERS teorico del segnale simulato e l'andamento ERS calcolato secondo il metodo Metodo Wavelet su segnale simulato al variare del numero di ripetizioni del movimento.

#### ERS SIMULATO METODO AAR

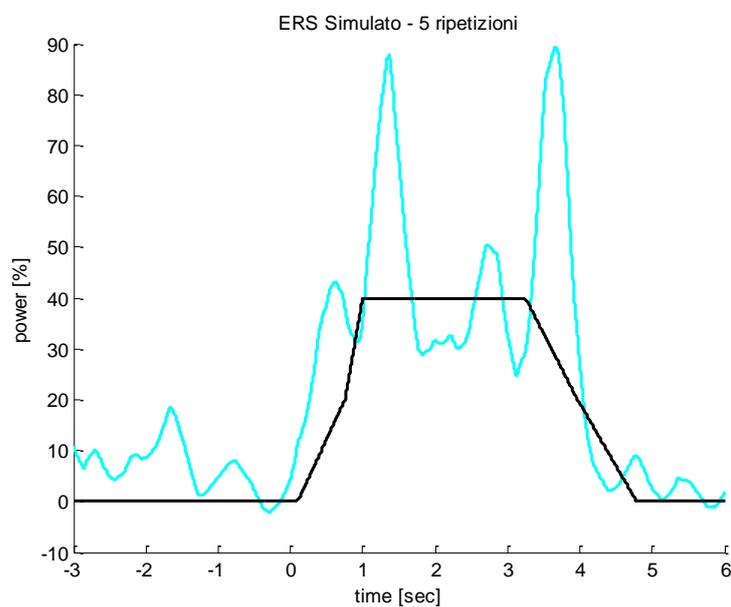


Figura 21: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in azzurro) con 5 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

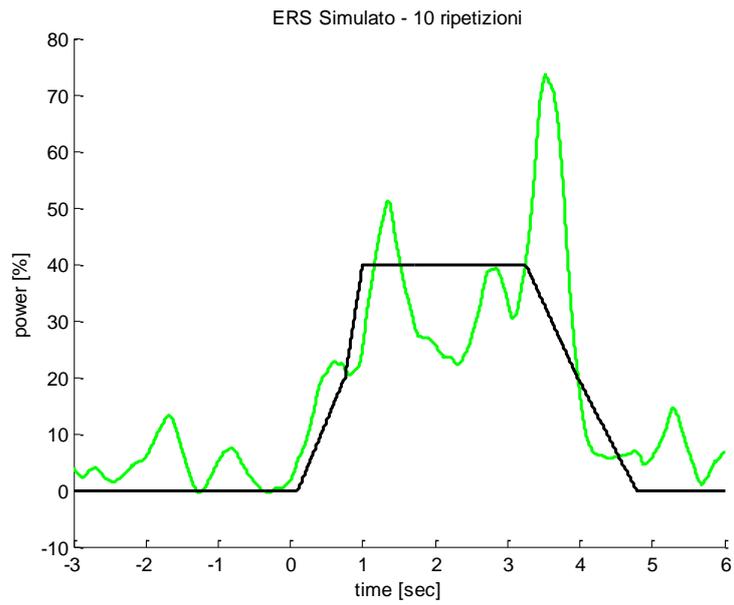


Figura 3.22: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in verde) con 10 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

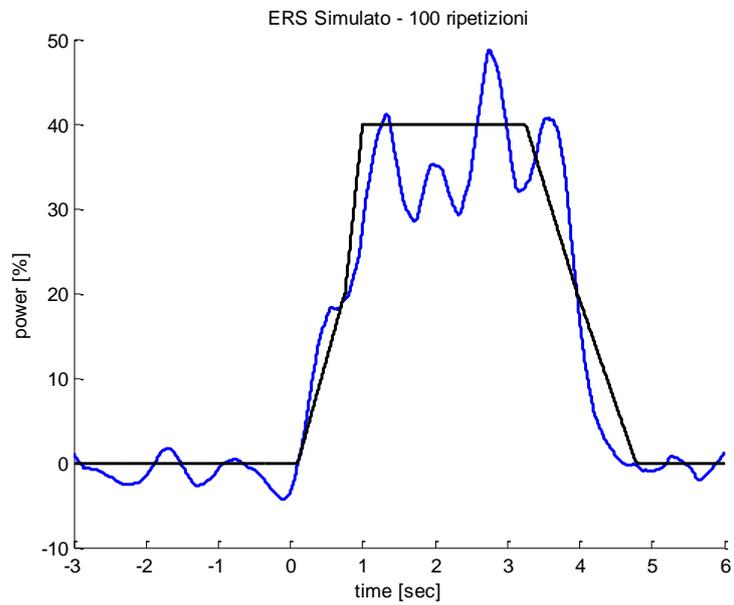


Figura 3.23: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in blu) con 100 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

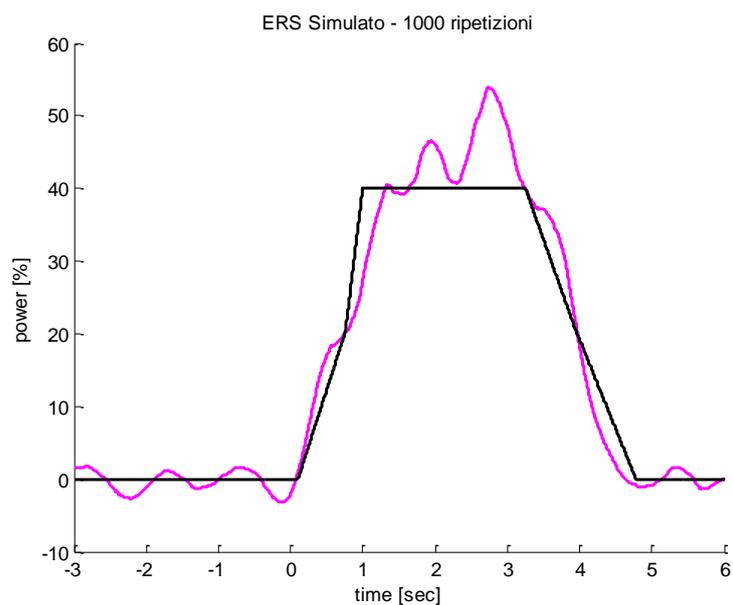


Figura 3.24: Andamento ERS del Segnale Simulato ottenuto mediante il metodo AAR (in rosa) con 1000 ripetizioni di movimento, andamento ERS teorico in nero.

<b>SIMULAZIONE</b>	<b>NUMERO RIPETIZIONI</b>	<b>ERRORE PERCENTUALE [%]</b>
1	5	19.39
2	10	11.94
3	100	10.48
4	1000	7.16

Tabella 3.7: Errore percentuale tra l'andamento ERS teorico del segnale simulato e l'andamento ERS calcolato secondo il metodo Metodo AAR su segnale simulato al variare del numero di ripetizioni del movimento.

## 3.2 Analisi ERD/ERS su Segnali Reali

Di seguito si riportano i risultati ottenuti dall'analisi ERD/ERS effettuata su segnali reali. Sono stati utilizzati i metodi implementati secondo le modalità descritte nel capitolo 2.

I Soggetti analizzati sono stati suddivisi in due gruppi:

- Gruppo 1 : Soggetti Sani;
- Gruppo 2 : Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg.

I risultati delle analisi effettuate sui due gruppi verranno presentati separatamente.

L'indagine si è concentrata sullo studio dell'area motoria contro laterale: per tutti i soggetti si è deciso di analizzare il movimento della mano destra e quindi l'area motoria contro laterale relativa corrisponde all'area sottostante l'elettrodo C3.

### 3.2.1 Gruppo 1 : Soggetti Sani

In tabella 3.8 viene indicato per ogni soggetto il valore del picco di potenza minima precedente l'onset del movimento per l'analisi ERD in banda *Alpha*, in tabella 3.9 il valore del picco di potenza massima successivo all'offset del movimento per l'analisi ERS in banda *Beta*. In entrambe le tabelle viene riportato l'istante temporale in cui i picchi di minimo o di massimo si presentano rispetto all'inizio (analisi ERD) o alla fine (analisi ERS) del movimento. Vengono indicati i risultati ottenuti con ognuno dei metodi di calcolo dell'ERD/ERS descritti nel capitolo 2 .

Nei risultati nelle tabelle seguenti, il segno meno davanti all'ampiezza percentuale del picco indica una riduzione percentuale di potenza rispetto alla *baseline* (desincronizzazione), il segno più indica invece un aumento percentuale di potenza rispetto alla *baseline* (sincronizzazione). La *baseline* è stata selezionata per l'ERD nell'intervallo compreso tra 3.5 e 2.5 secondi prima dell'onset del movimento e per l'analisi ERS tra 3.5 e 2.5 secondi prima dell'offset del movimento [Visani et al., 2010].

Il segno meno davanti agli istanti temporali di accadimento del picco definisce che questo si presenta prima dell'onset del movimento nell'analisi ERD o prima dell'offset del movimento nell'analisi ERS. Viceversa il segno positivo che precede l'istante temporale è

indice del suo accadimento dopo l'onset del movimento (ERD) e dopo l'offset del movimento (ERS). Sono state inoltre calcolate media e deviazione standard (STD) dei valori dei picchi e degli istanti in cui essi si presentano per ogni soggetto e per ogni metodo.

Soggetto Sano		ANALISI ERD - BANDA ALPHA							
		AAR	BANCO FILTRI - PFURTSCHELLER		BANCO FILTRI - INTERTRIAL		WAVEL ETS	MEDIA $\pm$ STD	
			Butterwo rth	Chebysh ev-1	Butterwo rth	Chebysh ev-1		%	s
		1	-38,05% -1,902s	-39,77% -1,875s	-33,02% -1,398s	-38,31% -1,89s	-32,35% -1,332s	-39,94% -1,883s	-36,91 $\pm$ 3,36
2	-34,68% -0,1s	-42,81% -0,129s	-35,8% -0,105s	-42,34% -0,133s	-35,74% -0,094s	-40,37% -0,168s	-38,62 $\pm$ 3,64	-0,121 $\pm$ 0,027	
3	-21,15% -0,532s	-24,82% -0,668s	-18,94% -0,633s	-26,88% -0,664s	-20,87% -0,613s	-24,55% -0,691s	-22,87 $\pm$ 3,004	-0,633 $\pm$ 0,057	
4	-39,11% -0,031s	-41,28% -0,945s	-31,29% -0,98s	-36,3% -0,996s	-26,73% -1,02s	-37,69% -0,977s	-35,4 $\pm$ 5,41	-0,825 $\pm$ 0,389	
Media $\pm$ STD	%	-33,25 $\pm$ 8,28	-37,17 $\pm$ 8,33	-29,76 $\pm$ 7,45	-35,96 $\pm$ 6,55	-28,92 $\pm$ 6,53	-35,63 $\pm$ 7,46		
	s	-0,641 $\pm$ 0,869	-0,904 $\pm$ 0,73	-0,779 $\pm$ 0,547	-0,921 $\pm$ 0,737	-0,765 $\pm$ 0,535	-0,929 $\pm$ 0,718		

Tabella 3.8: Valore percentuale rispetto alla baseline e istante di accadimento rispetto all'onset di movimento dei picchi di minimo calcolati secondo 6 metodi d'analisi per i Soggetti del Gruppo 1 (Soggetti Sani). Le ultime due colonne contengono media e deviazione standard del valore di picco di minimo e dell'istante di

accadimento calcolate per ogni Soggetto su tutti i Metodi. Le ultime due righe contengono media e deviazione standard del valore di picco di minimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Metodo su tutti i Soggetti.

Coerentemente con i risultati presenti nella letteratura, l'analisi ERD effettuata su Soggetti del Gruppo 1 ha riportato un'evidente desincronizzazione precedente all'onset del movimento per ogni Soggetto analizzato e con ogni metodologia d'analisi. Il nostro studio conferma la presenza di una rilevante desincronizzazione durante la pianificazione motoria. Dai dati in tabella è chiaro come la desincronizzazione massima presenti una forte variabilità interindividuale, sia nel valore della potenza percentuale sia nella sua latenza temporale rispetto al movimento. Si riscontra invece una coerenza dei risultati ottenuti per lo stesso Soggetto con i diversi metodi d'analisi. La desincronizzazione maggiore è stata rilevata per il Soggetto 2 (pari a -42,81%) mentre il Soggetto 3 è quello che presenta la desincronizzazione di entità minore (-18,94%). Da ricordare che l'ampiezza della desincronizzazione è comunque misurata come percentuale di variazione della potenza rispetto all'intervallo di riferimento, e quindi dipende dall'attività neuronale in tale intervallo. Confrontando media e deviazione standard dei vari metodi calcolate su tutti i soggetti, si nota che il metodo Classico e il metodo Intertrial mediante banco di filtri di Chebyshev determinino un picco di minimo di ampiezza minore rispetto agli altri metodi. Questa condizione si riscontra in tutti i soggetti analizzati ed è da ritenersi collegata alla maggiore selettività del filtro Chebyshev piuttosto che ai metodi di analisi in sé, dato che gli stessi metodi utilizzati mediante filtraggio Butterworth forniscono dei valori di ampiezza del picco vicini a quelli rilevati con approcci diversi dal filtraggio.

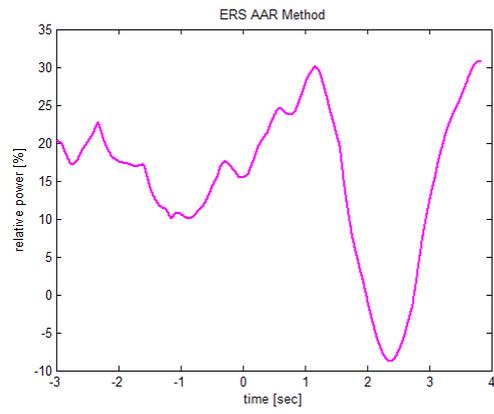
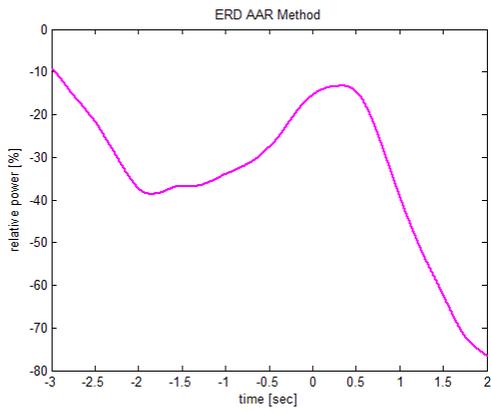
Di seguito verranno presentati i risultati ottenuti secondo l'analisi ERS in Banda *Beta* avvalendosi della stessa notazione utilizzata per l'analisi ERD.

Sog gett o San o	ANALISI ERS - BANDA BETA							
	AAR	BANCO FILTRI - PFURTSCHELLER		BANCO FILTRI - INTERTRIAL		WAVEL ETS	MEDIA $\pm$ STD	
		Butterwo rth	Chebys h ev-1	Butterwo th	Chebys h ev-1		%	s
	1	+30,04 +1,164s	+31,31% +1,027s	+28,05% +1,207s	+28,08% 1,035s	+29,95% +1,227s	+25,47% +0,918s	+28,81 $\pm$ 2,063
2	+69,83% +1,578s	+59,56% +1,617s	+49,83% +1,824s	+61,76% +1,582s	+52,36% +1,797s	+57,74% +1,531s	+58,51 $\pm$ 7,121	+1,65 $\pm$ 0,128
3	+155,3% +3,422s	+150,8% +0,348s	+122,5% +0,25s	+142,6% +0,293s	+119,8% +0,207s	+136,2% +0,41s	+137,86 $\pm$ 14,55	+0.822 $\pm$ 1,27
4	+57,39% +2,945s	+47,85% +4,117s	+42,42s +3,85s	+44,97% +4,43s	+36,1% +3,93s	+43,49% +3,69s	+45,37 $\pm$ 7,56	+3,83 $\pm$ 0,501
Media $\pm$ STD	%	+78,14 $\pm$ 54,05	+72,38 $\pm$ 53,55	+60,7 $\pm$ 42,18	+69,35 $\pm$ 50,73	+59,55 $\pm$ 41,27	+87,63 $\pm$ 81,34	
	s	2,2773 $\pm$ 1,07	+1,777 $\pm$ 1,644	+1,883 $\pm$ 1,816	+1,835 $\pm$ 1,809	+1,79 $\pm$ +1,571	+1,64 $\pm$ 1,44	

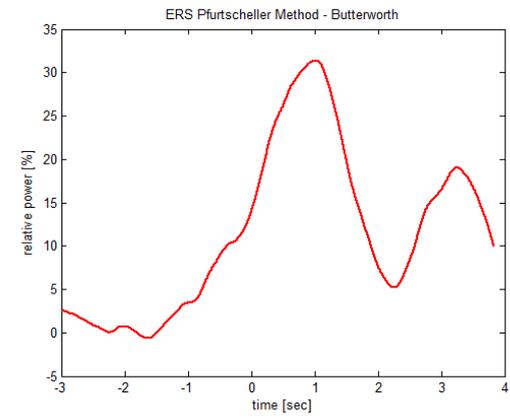
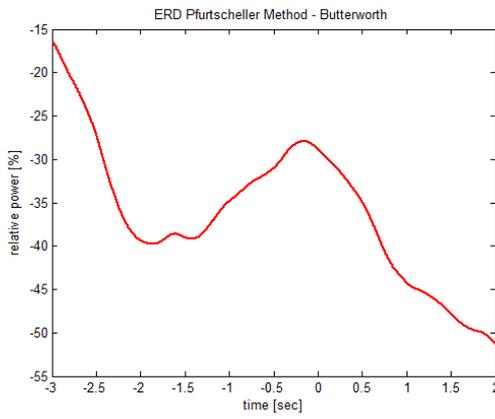
Tabella 3.9: Valore percentuale rispetto alla baseline e istante di accadimento rispetto all'offset di movimento dei picchi di massimo calcolati secondo 6 Metodi d'analisi per i Soggetti del Gruppo 1 (Soggetti Sani). Le ultime due colonne contengono media e deviazione standard del valore di picco di Massimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Soggetto su tutti i Metodi. Le ultime due righe contengono media e deviazione standard del valore di picco di Massimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Metodo su tutti i Soggetti.

Dai dati rilevati nell'analisi ERS, si riscontra effettivamente una comparsa del picco di massimo in banda *Beta* a seguito dell'inizio del movimento: il Soggetto 1 presenta una sincronizzazione massima intorno a 1s dalla fine del movimento in accordo a [Pfurtscheller et al.,1999], il Soggetto 2 intorno a 1,5s, il Soggetto 3 intorno a 0,3s. Il Soggetto 4 rappresenta un'eccezione, poiché si riscontra un picco di massimo a circa 4 secondi dalla fine del movimento. I valori di picco variano tra il 130% circa per il Soggetto 3 e il 28% circa per il Soggetto 4. La Sincronizzazione in banda *Beta* è quindi un fenomeno rilevante e tutti i metodi d'analisi da noi utilizzati hanno dimostrato coerenza con i dati presenti nella letteratura.

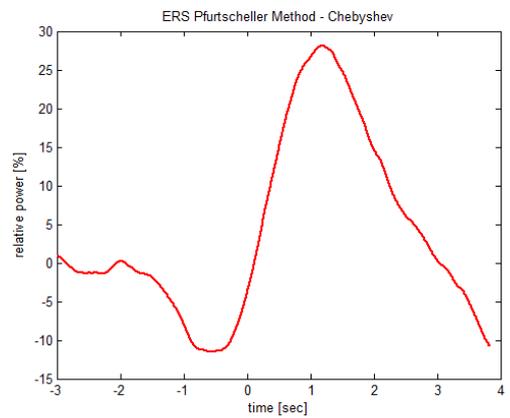
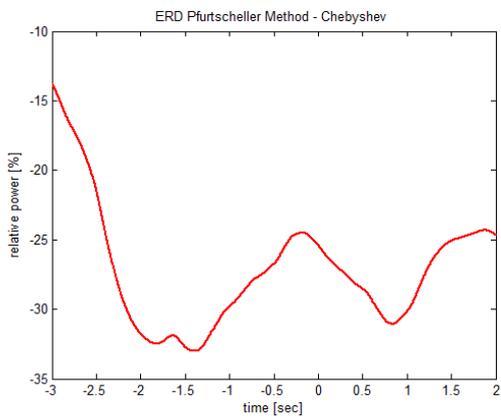
Di seguito verranno rappresentati gli andamenti ERD/ERS per il Soggetto 1 del Gruppo 1 (Soggetti Sani). Nella colonna di sinistra in Figura 3.25 verranno descritti gli andamenti dell'ERD e nella colonna di destra gli andamenti dell'ERS, entrambi ottenuti secondo i diversi metodi d'analisi descritti nel capitolo 2. I grafici in una stessa riga corrispondono agli andamenti dell'ERD e dell'ERS ottenuti secondo uno stesso metodo. Si ricorda che in tutti i casi d'analisi presentati il calcolo dell'ERD e dell'ERS percentuale è stato effettuato rispetto a una *baseline* considerata tra -3,5 e -2,5 secondi prima dell'onset del movimento (ERD) e prima dell'offset del movimento (ERS). Si ricorda inoltre che nei grafici relativi all'ERD l'onset del movimento si trova in corrispondenza dell'istante temporale  $t=0$  e che nei grafici relativi all'ERS l'offset del movimento è relativo all'istante temporale  $t=0$ .



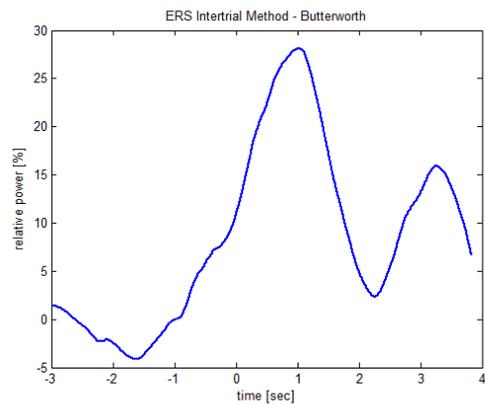
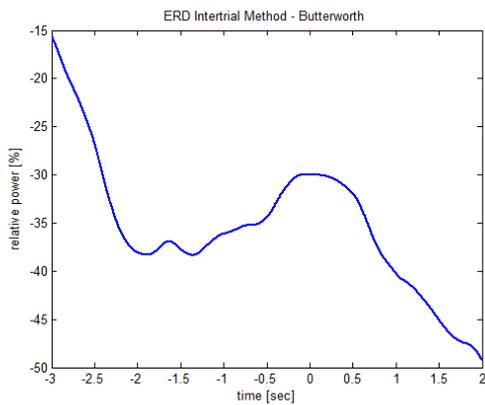
(a)



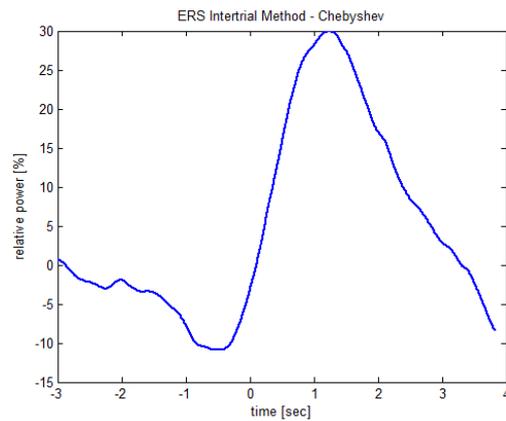
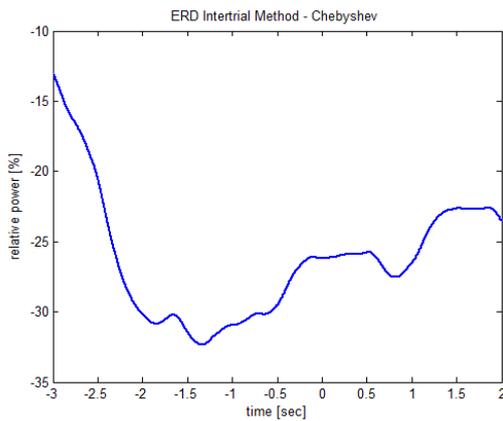
(b)



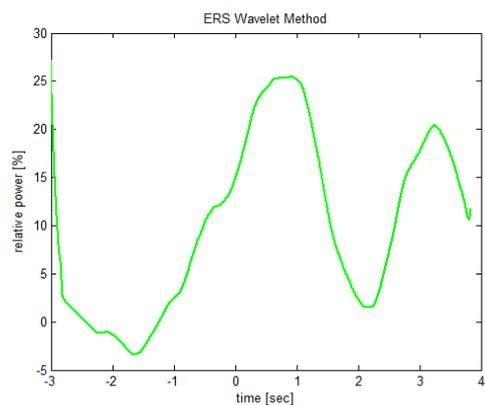
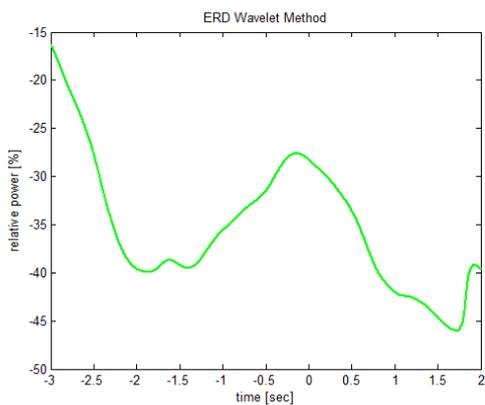
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura 3.25. Andamento dell'ERD (colonna di sinistra) e dell'ERS (colonna di destra) per il Soggetto Sano 1 calcolato secondo i metodi: (a) AAR, (b) Classico-banco di filtri Butterworth, (c) Classico-banco di filtri Chebyshev, (d) Intertrial Variance-banco di filtri Butterworth, (e) Intetertrial Variance-banco di filtri Chebyshev, (f) Wavelet di Morlet.

Osservando i risultati del Soggetto 1 (Fig. 3.25), oltre a notare rare discrepanze tra i risultati proposti dai metodi di elaborazione, è possibile individuare la presenza di una forte desincronizzazione in Banda *Alpha* riscontrabile mediante tutti i metodi d'analisi. Per il Soggetto 1 presentato come esempio la desincronizzazione inizia circa 3s prima e procede fino a 1s prima dell'onset del movimento. L'andamento relativo al filtraggio Butterworth, sia mediante metodo Classico (di Pfurtscheller) sia mediante metodo Intertrial Variance, e quello relativo alle Wavelet, mostrano una piccola desincronizzazione anche a seguito dell'onset del movimento che viene evidenziata ancora meglio dal metodo AAR.

Dalla Figura 3.25 è possibile inoltre notare la presenza della forte sincronizzazione in Banda *Beta* che raggiunge il suo massimo a circa 1 secondo dalla fine del movimento. L'inizio della sincronizzazione è preceduta da una breve desincronizzazione durante il movimento. La salita verso il picco di massimo è piuttosto ripida, segno di una rapida sincronizzazione nell'attività di un elevato numero di neuroni [Pfurtscheller et al.,2006].

Per permettere un confronto immediato tra i risultati dell'analisi ERD/ERS ottenuti secondo i diversi metodi, gli andamenti appartenenti ad una stessa colonna della Figura 3.25 vengono rappresentati su uno stesso grafico:

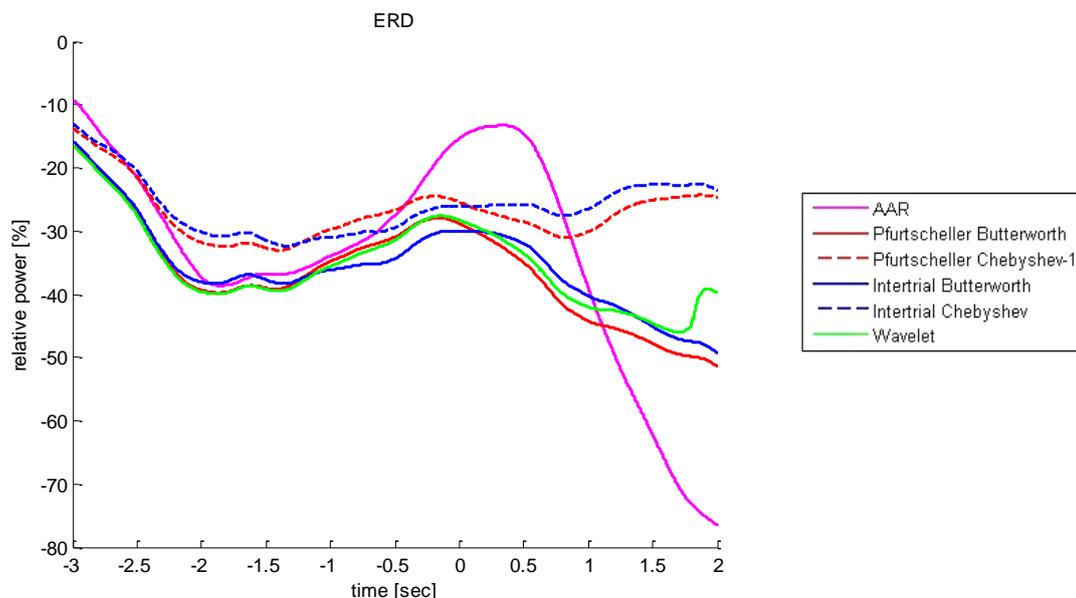


Figura 3.26: Andamenti ERD a confronto calcolati secondo i diversi metodi per il Soggetto 1 del Gruppo1 (Soggetti Sani).

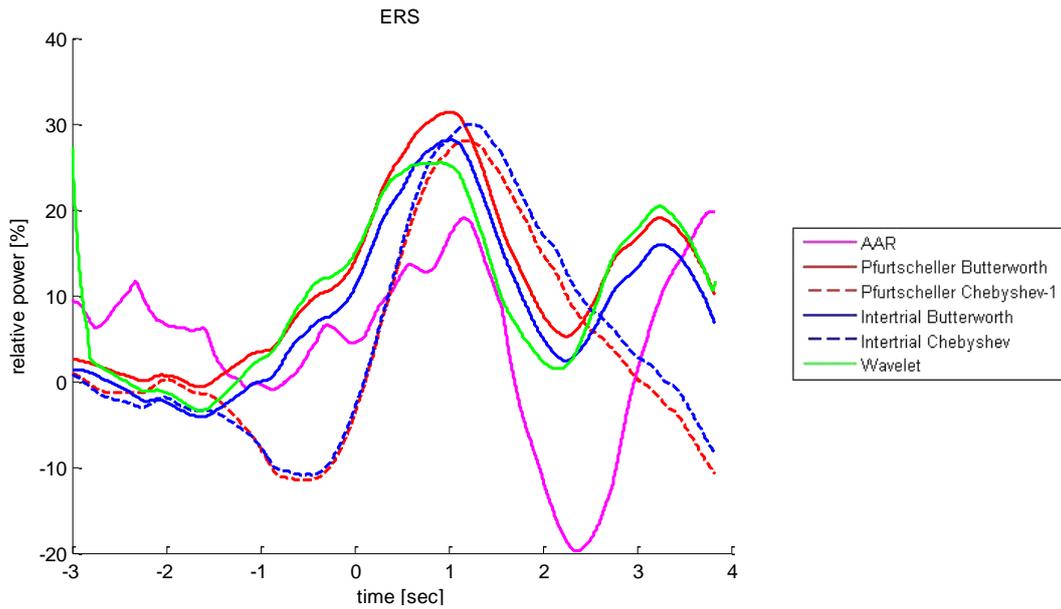


Figura 3.27: Andamenti ERS a confronto calcolati secondo i diversi metodi per il Soggetto 1 del Gruppo 1 (Soggetti Sani).

Infine è stato calcolato il Grand Average ottenuto dalla media, per ogni metodo, degli ERD di tutti i soggetti appartenenti al Gruppo 1 (Soggetti Sani) e degli ERS degli stessi soggetti.

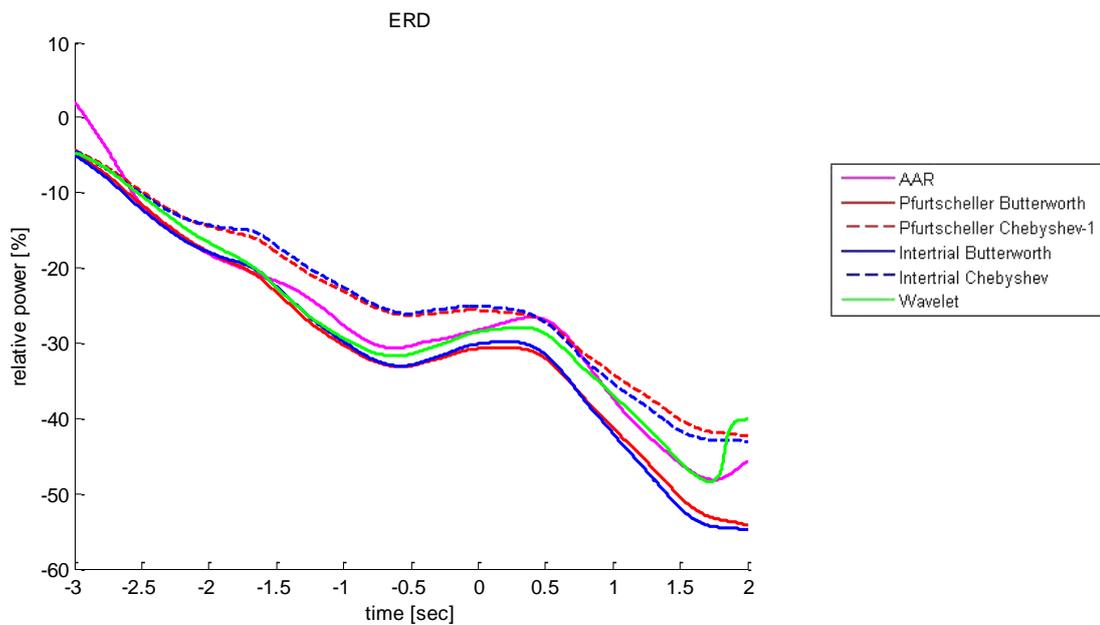


Figura 3.28: Grand Average ERD per i soggetti del Gruppo 1 (Soggetti Sani)

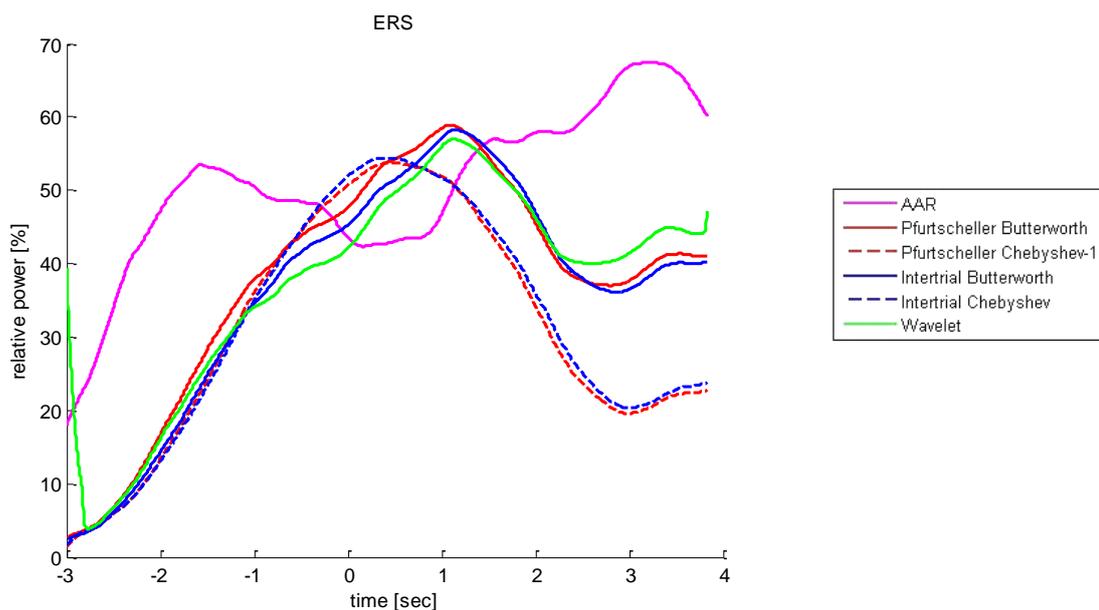


Figura 3.29: Grand Average ERD per i Soggetti del Gruppo 1 (Soggetti Sani)

### 3.2.2 Gruppo 2 : Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg

L'analisi descritta nel paragrafo precedente è stata eseguita in modo analogo sui dati relativi al Gruppo 2 (Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht Lundborg). Nella Sindrome di Unverricht-Lundborg (ULD Unverricht-Lundborg Disease) i movimenti volontari sono compromessi dalla manifestazione del mioclono [Koskiniemi et al.,1974]. Secondo i risultati delle analisi riportate da [Visani et al., 2006] e da [Visani et al.,2010], gli andamenti ERD/ERS su pazienti affetti dalla patologia sottolineano una desincronizzazione dell'attività neuronale della corteccia motoria durante la pianificazione del movimento e una attenuata sincronizzazione post-movimento della corteccia motoria.

In questa sezione si vuole indagare se i valori dei picchi di massimo per l'analisi ERS e di minimo per l'analisi ERD si discostano da quelli riscontrati negli studi effettuati su Soggetti appartenenti al Gruppo 1. In linea con quanto riportato da [Visani et al.2006], ci si aspetta una desincronizzazione in Banda *Alpha* nei soggetti affetti da ULD confrontabile con quella riscontrata nei soggetti sani e una sincronizzazione in Banda *Beta* per i pazienti ridotta rispetto ai soggetti Sani.

Nell'analisi su Soggetti Patologici è stata selezionata una *baseline* per l'ERD nell'intervallo compreso tra 3.5 e 2.5 secondi prima dell'onset del movimento e per l'analisi ERS tra 3.5 e 2.5 secondi prima dell'offset del movimento coerentemente con quanto fatto nell'analisi sui dati del Gruppo1. In Tabella 3.10 viene indicato per ogni soggetto il valore del picco di minimo precedente all'onset del movimento per l'analisi ERD in banda *Alpha*, in Tabella 3.11 il valore del picco di massimo successivo all'offset del movimento per l'analisi ERS in banda *Beta*. In entrambe le tabelle viene riportato l'istante in cui i picchi di minimo o di massimo si presentano rispetto all'inizio (analisi ERD) o alla fine (analisi ERS) del movimento. Vengono indicati i risultati ottenuti con ognuno dei metodi di calcolo trattati in questo lavoro di tesi. I segni meno e più davanti agli istanti temporali indicano rispettivamente una comparsa del picco precedente o successiva allo zero dei grafici corrispondente all'onset di movimento per l'ERD e all'offset di movimento per l'ERS. I segni meno e più davanti ai valori percentuali di ampiezza dei picchi indicano rispettivamente una desincronizzazione o una sincronizzazione nell'attività della popolazione dei neuroni in corteccia motoria. Così come fatto per l'analisi su Soggetti Sani, sono state calcolate media e deviazione standard (STD) dei valori dei picchi e degli istanti in cui essi si presentano per ogni soggetto e per ogni metodo.

Soggetto Patologico	ANALISI ERD - BANDA ALPHA							
	AAR	BANCO FILTRI - PFURTSCHELLER		BANCO FILTRI - INTERTRIAL		WAVEL ETS	MEDIA $\pm$ STD	
		Butterworth	Chebyshev	Butterworth	Chebyshev		%	s
1	-22,71% -0,535s	-41,64% -0,23s	-31,09% -0,18s	-39,39% -0,23s	-28,8% -0,18s	-39,53% -0,242s	-33,86 $\pm$ 7,49	-0,266 $\pm$ 0,134
2	-8,39% -0,68s	-9,76% -0,339s	-13,23% -0,309s	-13,07% -0,305s	-15,62% -0,277s	-7,76% -0,339s	-11,88 $\pm$ 3,11	-0,314 $\pm$ 0,026
3	-25,56% +1,18s	-39,94% +1,012s	-40,41% +1,055s	-39,36% +1,023s	-40,34% +1,066s	-41,31% +0,98s	-40,27 $\pm$ 0,705	-1,027 $\pm$ 0,034
Media $\pm$ STD	%	-18,88 $\pm$ 9,2	-30,45 $\pm$ 17,93	-28,24 $\pm$ 13,81	-30,61 $\pm$ 15,19	-28,25 $\pm$ 12,37	-29,53 $\pm$ 18,88	
	s	-0,425 $\pm$ 1,553	+0,148 $\pm$ 0,75	+0,189 $\pm$ 0,753	+0,163 $\pm$ 0,746	+0,203 $\pm$ 0,749	+0,133 $\pm$ 0,735	

Tabella 3.10: Valore percentuale rispetto alla baseline e istante di accadimento rispetto all'onset di movimento dei picchi di minimo calcolati secondo 6 metodi d'analisi per i Soggetti del Gruppo2 (Soggetti Patologici). Le ultime due colonne contengono media e deviazione standard del valore di picco di minimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Soggetto su tutti i Metodi. Le ultime due righe contengono media e deviazione standard del valore di picco di minimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Metodo su tutti i Soggetti.

I dati in Tabella 3.10 evidenziano la presenza di picchi di desincronizzazione massima con una riduzione percentuale di potenza rispetto alla *baseline* che varia tra il -8% (Soggetto 2) e il -40% (Soggetto 3). Relativamente al Soggetto 3, si può notare la comparsa temporale del picco di minimo successiva all'onset del movimento segno di una desincronizzazione che si prolunga anche a seguito dell'inizio del movimento.

Da un confronto tra i dati delle analisi ERD riportati per soggetti del Gruppo 1 e soggetti del Gruppo 2 non si evidenzia una forte differenza nei valori di picco.

Soggetto Patologico		ANALISI ERS - BANDA BETA							
		AAR	BANCO FILTRI - PFURTSCHELLER		BANCO FILTRI - INTERTRIAL		WAVE LETS	MEDIA $\pm$ STD	
			Butterworth	Chebyshev	Butterworth	Chebyshev		%	s
1	+9,54% +0,906s	+11,28% +1,016s	+9,92% +1,36s	+9,35% +0,977s	+7,72% +0,426s	+11,5% +1,008s	+9,88 $\pm$ 1,39 (*)	+0,948 $\pm$ 0,301	
2	+6,34% +2,46s	+5,62% +1,49s	+7,23% +1,269s	+6,22% +1,488s	+5,92% +1,297s	+7,56% +1,54s	+6,48 $\pm$ 0,757 (*)	+1,591 $\pm$ 0,44	
3	+20,89% +1,121s	+16,24% +1,113s	+17,83% +1,148s	+13,78% +1,121s	+14,65% +1,152s	+19,2% +1,09s	+16,34 $\pm$ 2,23 (*)	+1,125 $\pm$ 0,026	
Media $\pm$ STD	%	+12,26 $\pm$ 7,65	+11,05 $\pm$ 5,31	+11,66 $\pm$ 5,51	+9,71 $\pm$ 3,9	+9,43 $\pm$ 4,61	+12,77 $\pm$ 5,91		
	s	+1,49 $\pm$ 0,84	+1,221 $\pm$ 0,234	+1,259 $\pm$ 0,106	+1,194 $\pm$ 0,261	+0,958 $\pm$ 0,467	+1,213 $\pm$ 0,286		

Tabella 3.11: Valore percentuale rispetto alla baseline e istante di accadimento rispetto all'offset di movimento dei picchi di massimo calcolati secondo 6 metodi d'analisi per i Soggetti del Gruppo 2 (Soggetti Sani). Le ultime due colonne contengono media e deviazione standard del valore di picco di massimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Soggetto su tutti i Metodi. Gli asterischi (\*) indicano una

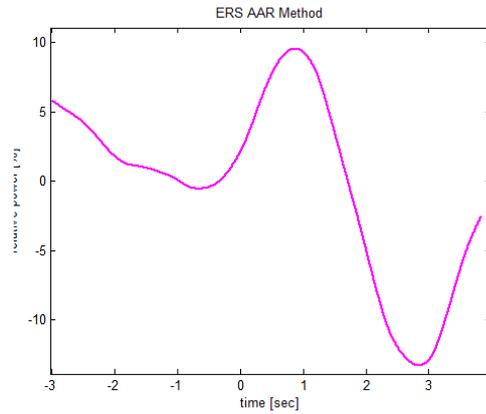
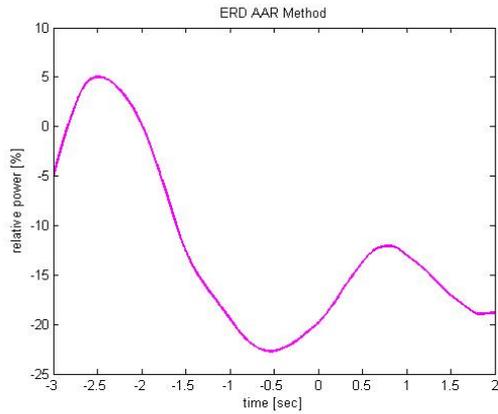
significativa differenza tra il valore massimo per il Soggetto Patologico indicato e il valore di massimo relativo ai Soggetti Sani ( $H_0$ :differenza del valore mediano delle due popolazioni; p-value:  $4.48 \cdot 10^{-7}$ ). Le ultime due righe contengono media e deviazione standard del valore di picco di minimo e dell'istante di accadimento calcolate per ogni Metodo su tutti i Soggetti.

Nella Tabella 3.11 vengono riportati i valori di picco e gli istanti temporali di comparsa del picco relativi alle analisi ERS effettuate sui soggetti del Gruppo 2. La comparsa del picco avviene intorno a 1s dalla fine del movimento per tutti i soggetti, mentre i valori di picco presentano dei valori percentuali rispetto alla baseline minori rispetto a quelli riscontrati nelle analisi su soggetti del Gruppo 1, coerentemente a quanto riportato in letteratura.

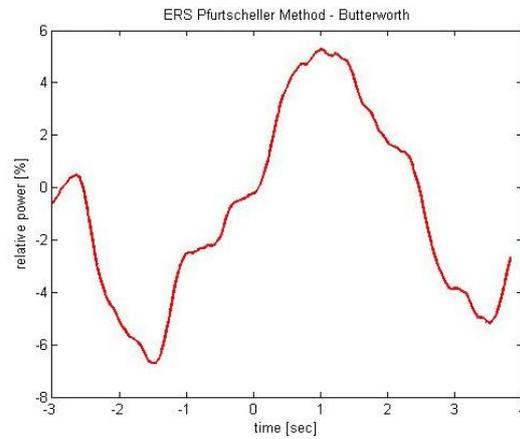
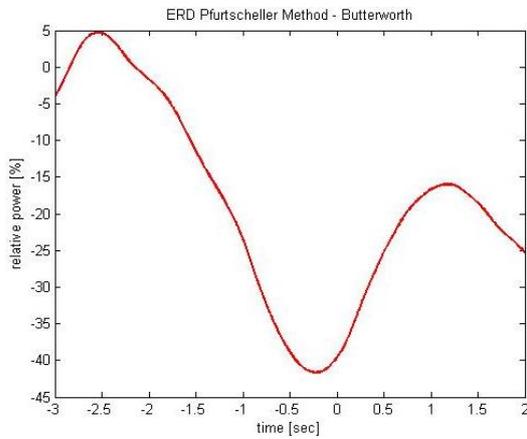
È stata effettuata un'analisi statistica sui risultati ottenuti su Soggetti Sani e Soggetti Patologici. A causa della bassa numerosità del campione analizzato, si è scelto di utilizzare test non parametrici al fine di indagare sia l'equivalenza tra i metodi implementati che la differenza tra i risultati ottenuti sui due gruppi analizzati. Per testare l'equivalenza tra metodi si è scelto di utilizzare il test non parametrico di Friedman equivalente al test parametrico ANOVA a due vie. Il test statistico ha mostrato l'equivalenza di tutti i metodi per l'analisi ERD e una lieve differenza tra i metodi AAR e il metodo dell'Intertrial Variance mediante filtraggio Chebyshev per l'analisi ERS. Per il confronto tra Sani e Patologici è stato utilizzato il test non parametrico di Kruskal-Wallis equivalente al test parametrico ANOVA ad una via. L'applicazione di tale test ai dati relativi all'analisi ERS ha evidenziato una differenza significativa tra soggetti sani e patologici.

Di seguito verranno rappresentati gli andamenti ERD/ERS per il Soggetto 1 del Gruppo 2 (Soggetti Patologici). Nella colonna di sinistra in Figura 3.30 verranno descritti gli andamenti dell'ERD e nella colonna di destra gli andamenti dell'ERS entrambi ottenuti secondo i diversi metodi d'analisi descritti nel capitolo 2. I grafici in una stessa riga corrispondono agli andamenti dell'ERD e dell'ERS ottenuti secondo uno stesso metodo. Si ricorda che in tutti i casi d'analisi presentati il calcolo dell'ERD e dell'ERS percentuale è stato effettuato rispetto a una *baseline* considerata tra -3,5 e -2,5 secondi prima dell'onset del movimento (ERD) e prima dell'offset del movimento (ERS). Si ricorda inoltre che nei grafici relativi all'ERD l'onset del movimento si trova in corrispondenza dell'istante

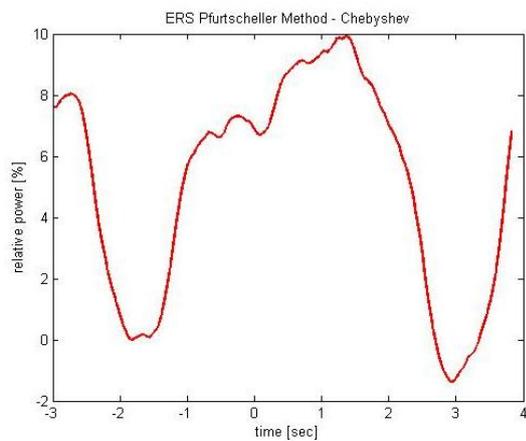
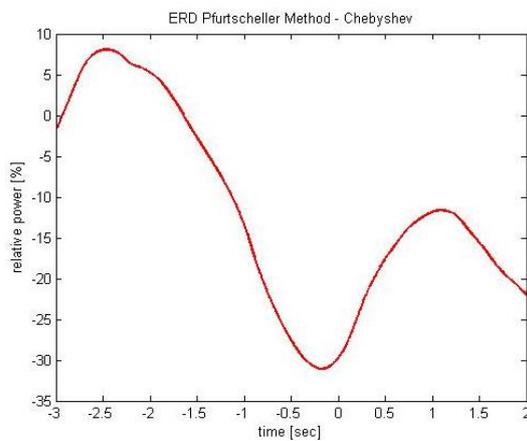
temporale  $t=0$  e che nei grafici relativi all'ERS l'offset del movimento è relativo all'istante temporale  $t=0$ .



(a)



(b)



(c)

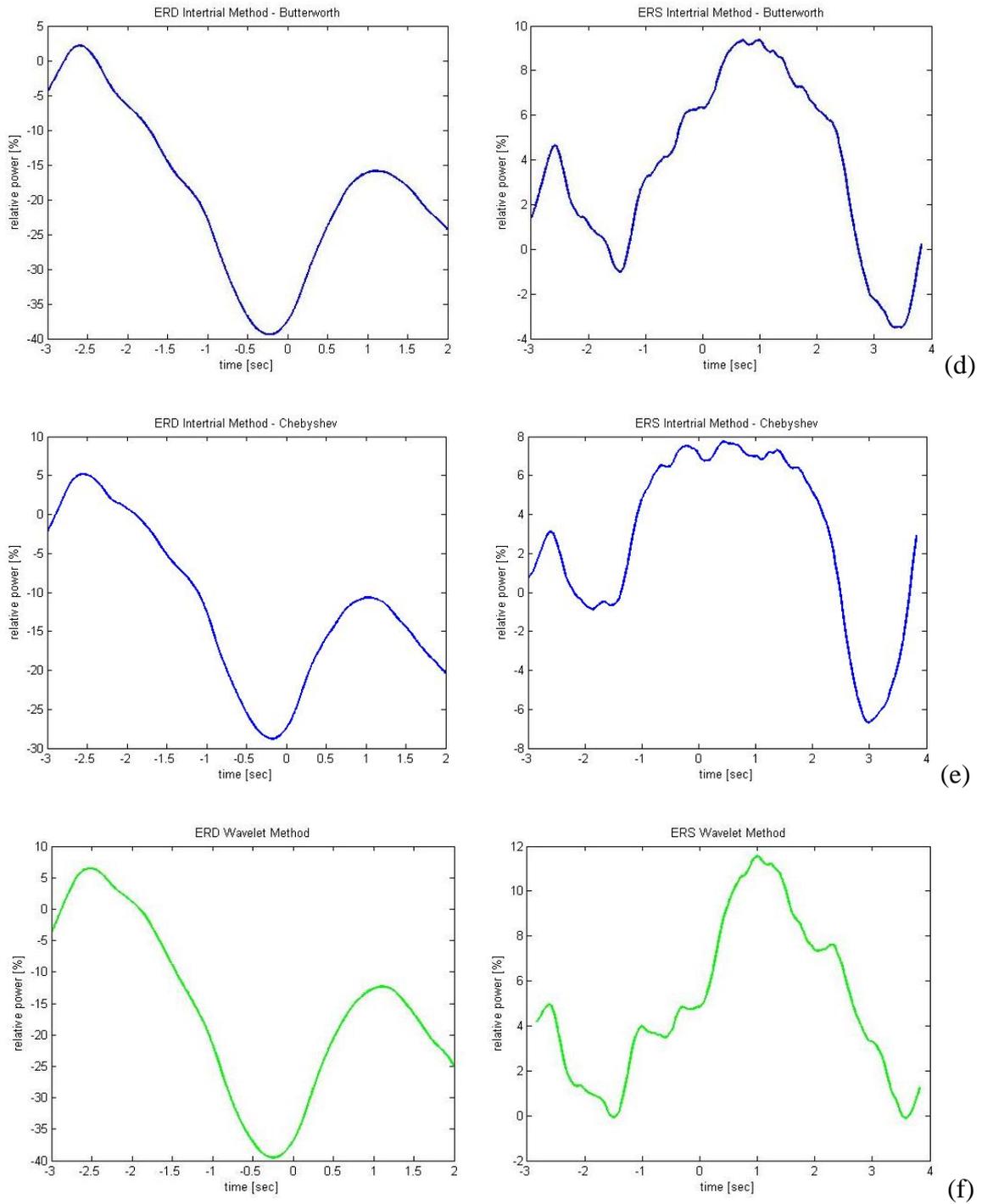


Figura 3.30: Andamento dell'ERD (colonna di sinistra) e dell'ERS (colonna di destra) per il Soggetto Patologico 1 calcolato secondo i metodi: (a) AAR, (b) Classico - banco di filtri Butterworth, (c) Classico - banco di filtri Chebyshev, (d) Intertrial Variance- banco di filtri Butterworth, (e) Intetertrial Variance- banco di filtri Chebyshev, (f) Wavelet di Morlet.

Analogamente a quanto fatto nell'analisi su Soggetti Sani, al fine di un confronto immediato tra gli andamenti ERD/ERS ottenuti secondo i diversi metodi, gli andamenti appartenenti ad una stessa colonna in Figura 3.30 vengono rappresentati su uno stesso grafico:

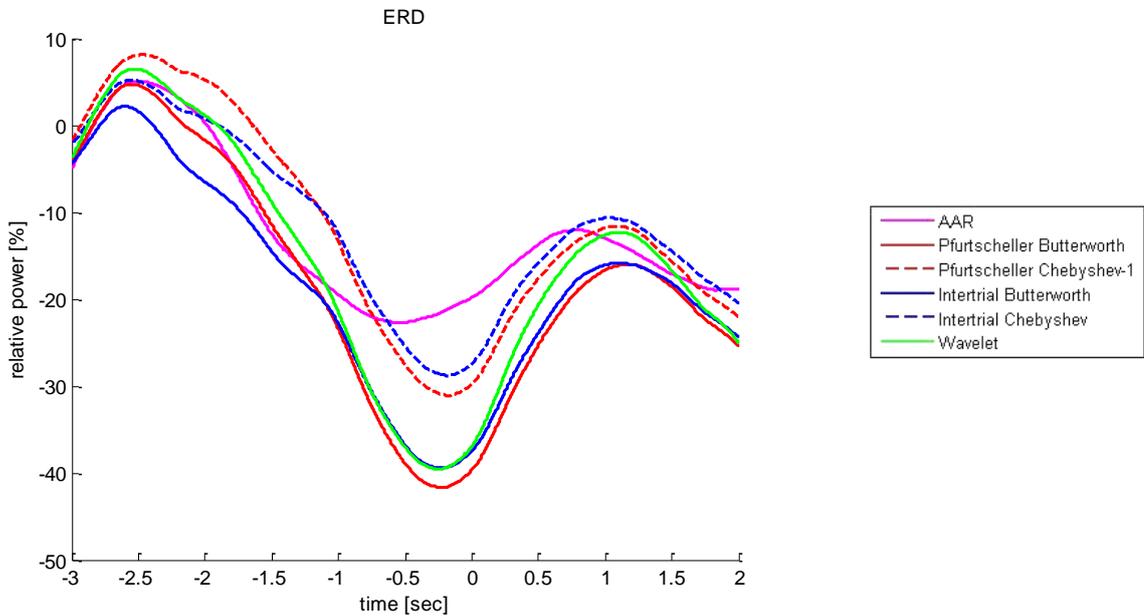


Figura 3.31: Andamenti ERD a confronto calcolati secondo i diversi metodi per il Soggetto 1 del Gruppo 2 (Soggetti Patologici).

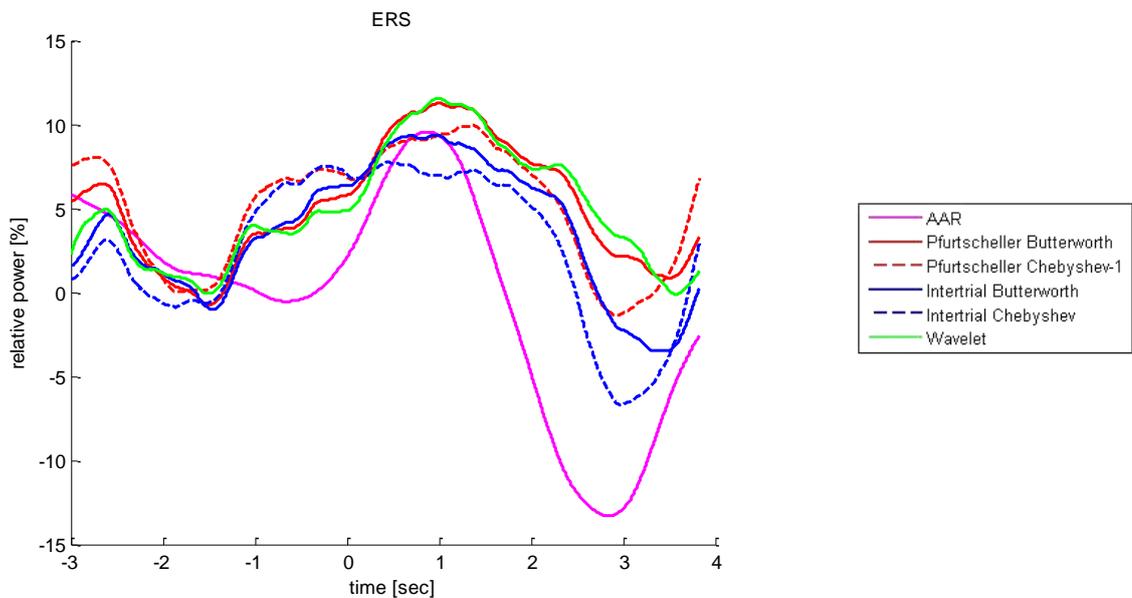


Figura 3.32: Andamenti ERS a confronto calcolati secondo i diversi metodi per il Soggetto 1 del Gruppo2 (Soggetti Patologici).

Infine è stato calcolato il Grand Average ottenuto dalla media, per ogni metodo, degli ERD di tutti i soggetti appartenenti al Gruppo 2 (Soggetti Patologici) e degli ERS degli stessi soggetti.

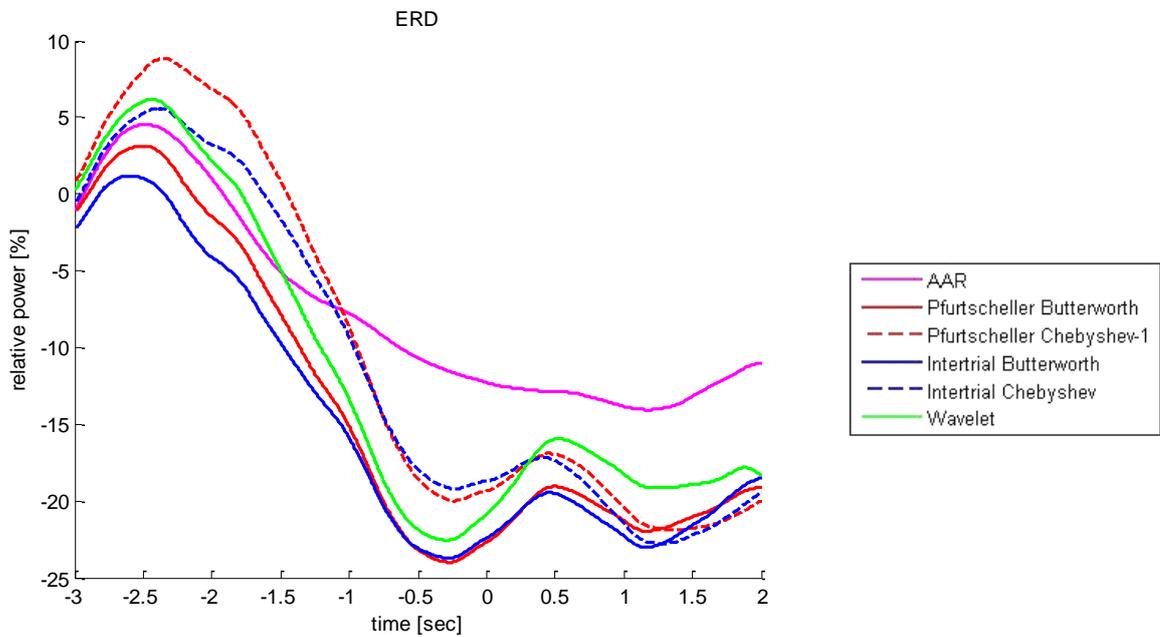


Figura 3.33 : Grand Average ERD per i soggetti del Gruppo 2 (Soggetti Patologici)

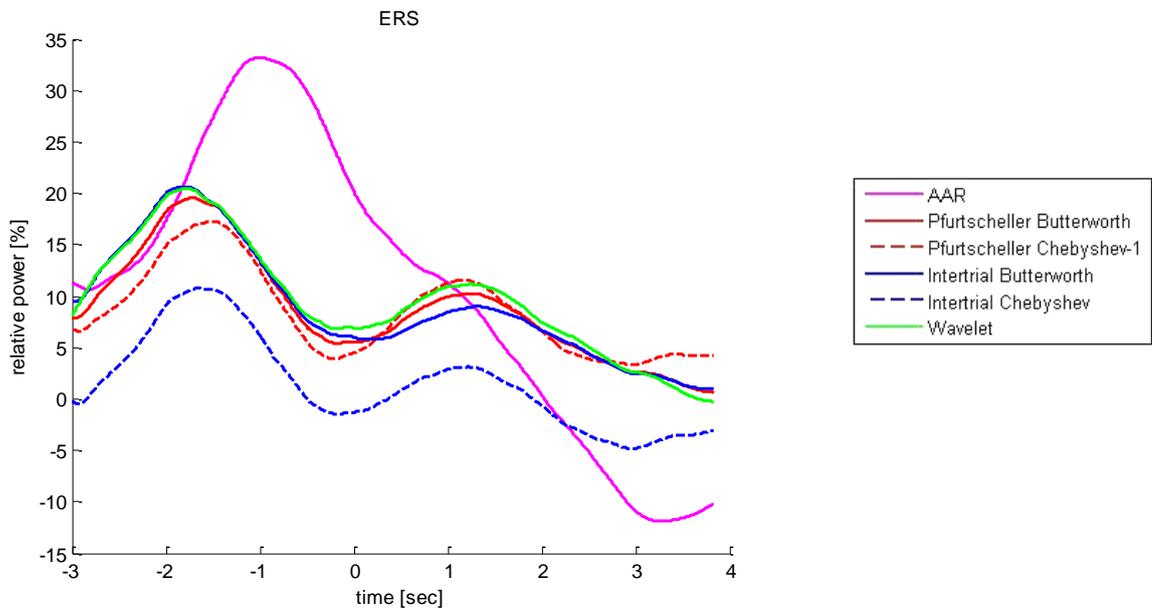


Figura 3.34 : Grand Average ERS per i soggetti del Gruppo 2 (Soggetti Patologici).

### 3.3 Correlazione EEG - BOLD

In questo paragrafo verranno presentati i risultati ottenuti dalla correlazione tra segnali EEG e segnali BOLD. In particolare verranno rappresentate le regioni cerebrali attivate durante l'attività motoria di handgrip della mano destra. L'analisi è stata effettuata, secondo le specifiche definite nel paragrafo 2.7, su soggetti appartenenti al Gruppo 1 (Soggetti Sani) e su soggetti appartenenti al Gruppo 2 (Soggetti Patologici), ed i risultati per i due gruppi di soggetti verranno presentati separatamente.

Per ogni Soggetto è stato selezionato il canale C3 dell'EEG e sono stati utilizzati come regressori per la correlazione EEG-BOLD gli andamenti temporali di potenza calcolati secondo i metodi:

- Modello AutoRegressivo Adattativo e Decomposizione Spettrale;
- Metodo del Filtraggio Passa-Banda mediante Banco di Filtri Butterworth;
- Metodo delle Wavelet mediante Wavelet Continua di Morlet.

Noto che le bande frequenziali dell'EEG direttamente coinvolte con le attività motorie sono le bande *Alpha* e *Beta*, verranno mappate le attivazioni  $\alpha$ -correlate e  $\beta$ -correlate.

### 3.3.1 Gruppo 1 : Soggetti Sani

Presentiamo di seguito le mappe d'attivazione fMRI correlate con i ritmi *Alpha* e *Beta* del canale C3 del segnale EEG per il Soggetto 2 del Gruppo 1:

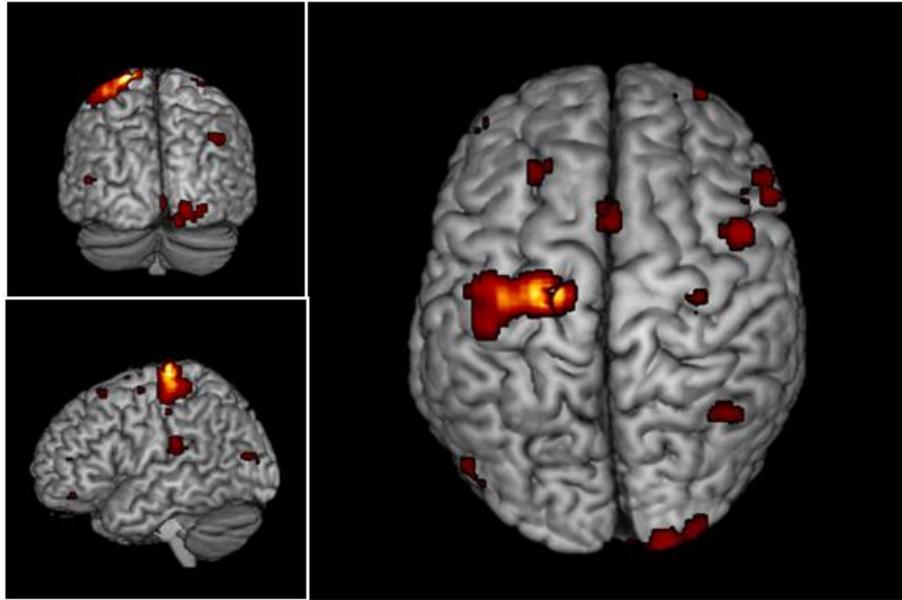


Figura 3.35: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Beta* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo di Pfurtscheller.

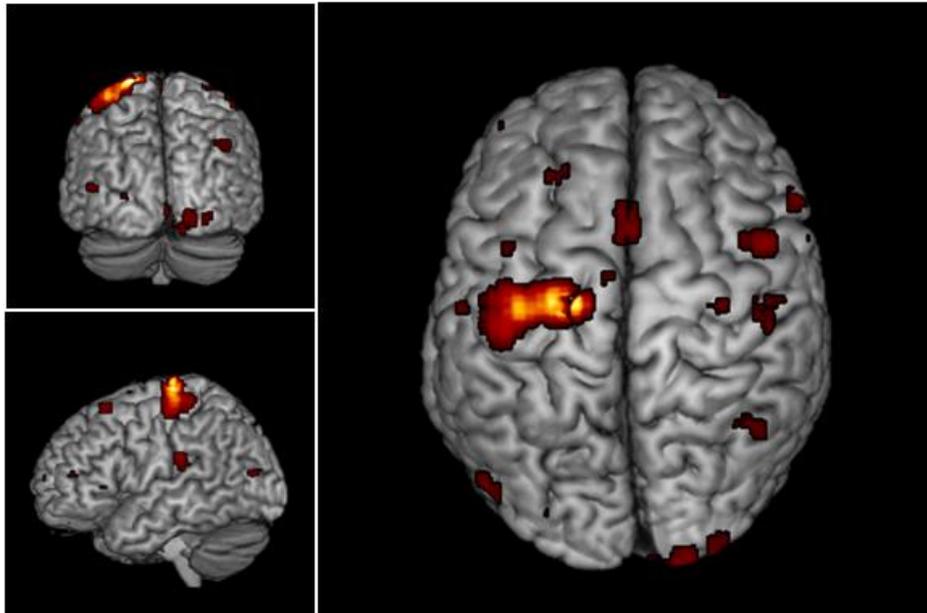


Figura 3.36: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Beta* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo Wavelet.

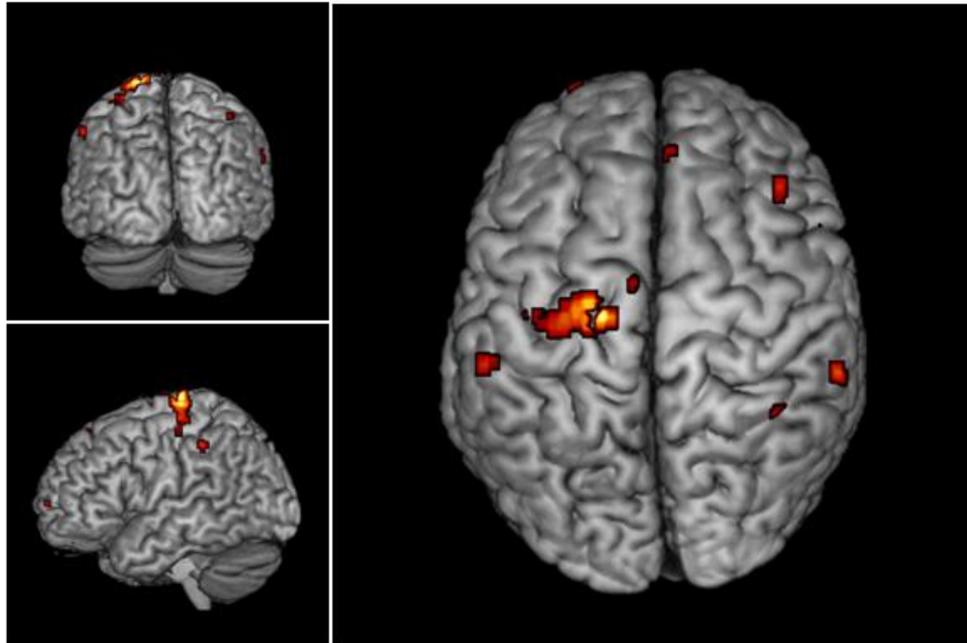


Figura 3.37: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Beta* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo AAR.

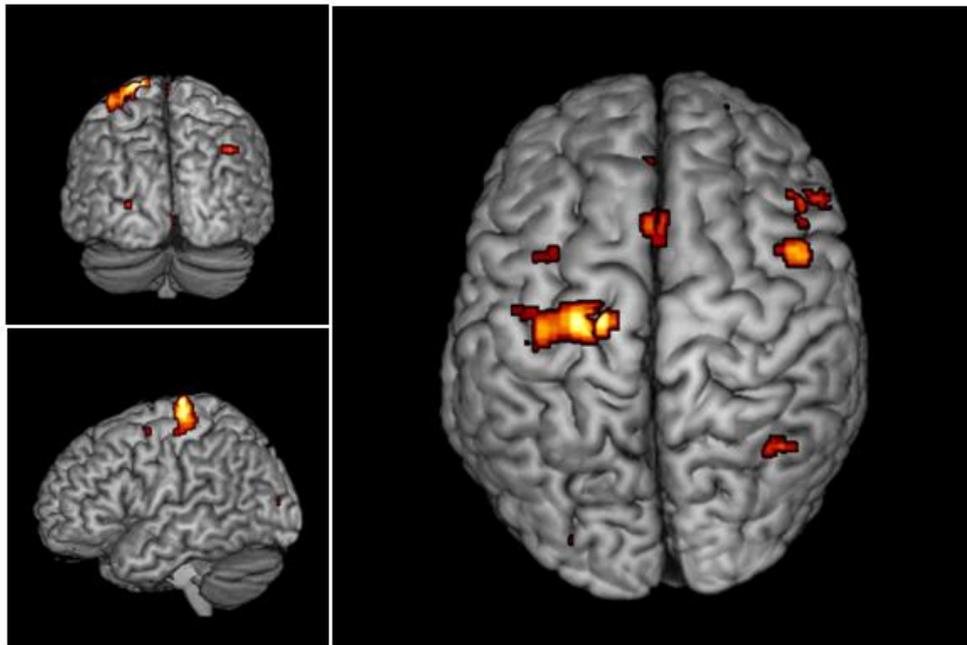


Figura 3.38: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Alpha* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo di Pfurtscheller.

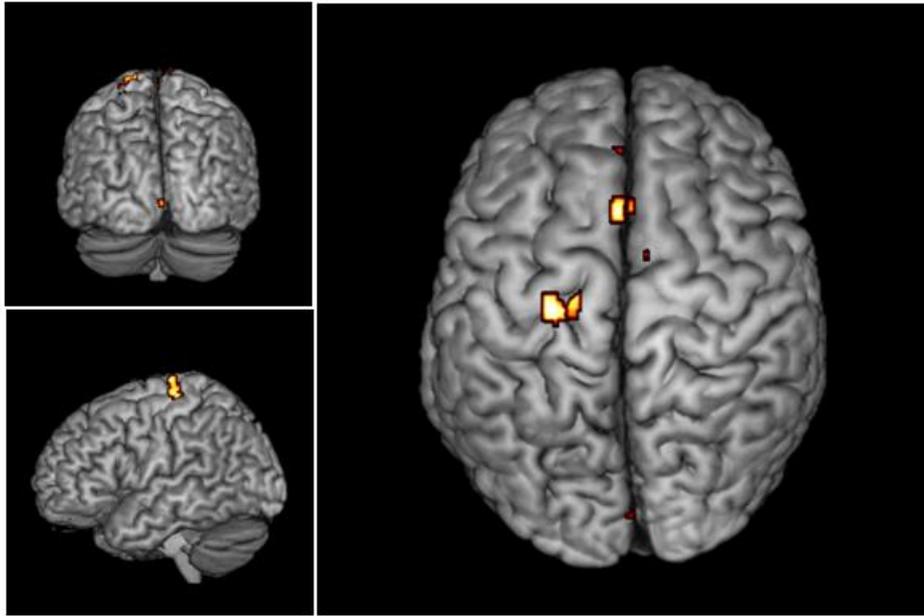


Figura 3.39: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Alpha* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo Wavelet.

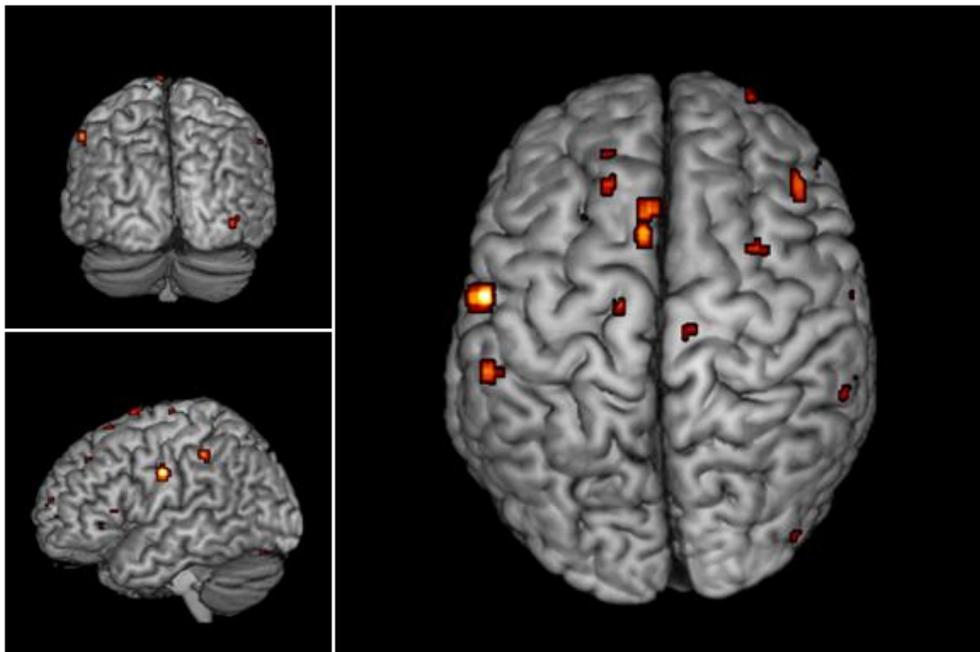


Figura 3.40: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Alpha* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo AAR.

### 3.3.2 Gruppo 2 : Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht Lundborg

Presentiamo di seguito le mappe d'attivazione fMRI correlate con i ritmi *Alpha* e *Beta* del canale C3 del segnale EEG per il Soggetto 1 del Gruppo 2.

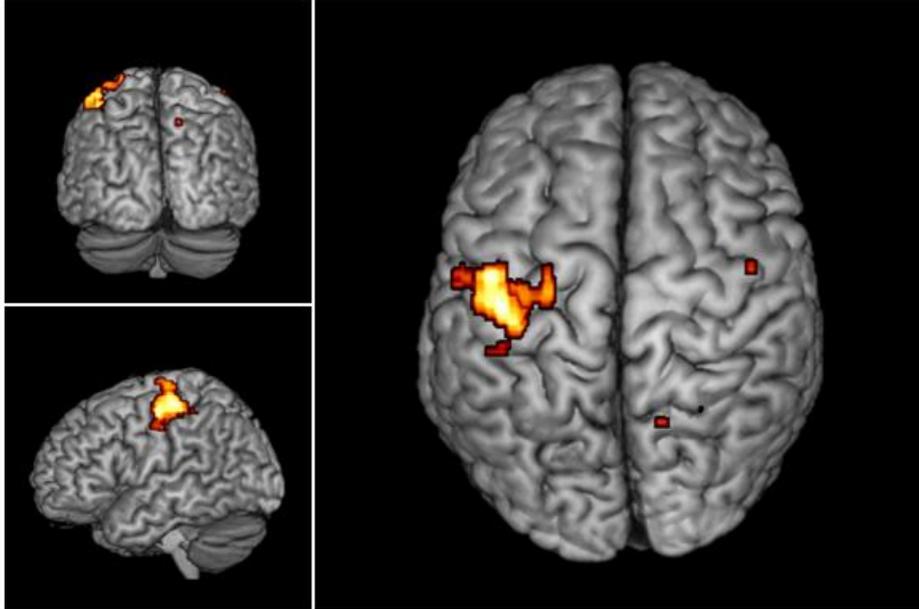


Figura 3.41: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Beta* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo di Pfurtscheller.

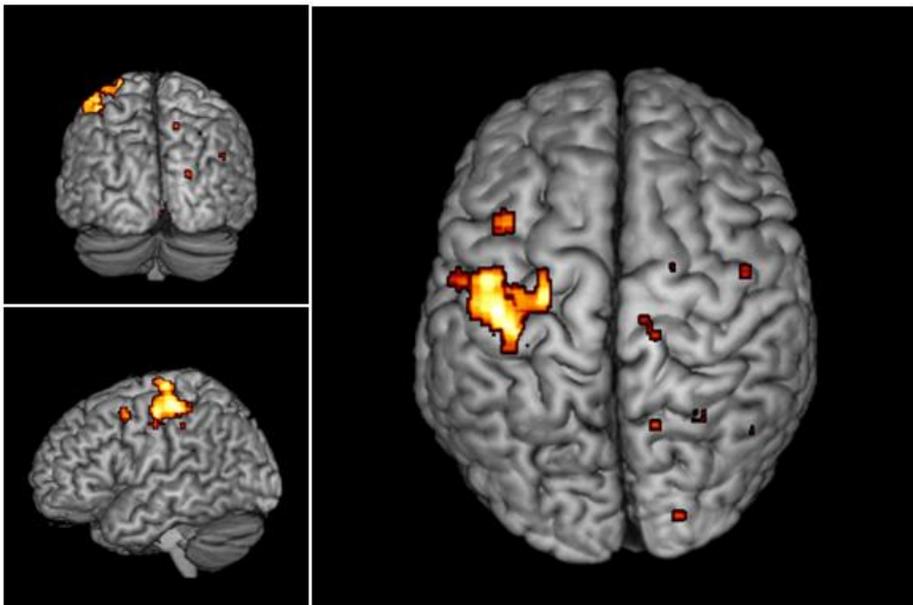


Figura 3.42: : Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Beta* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo Wavelet.

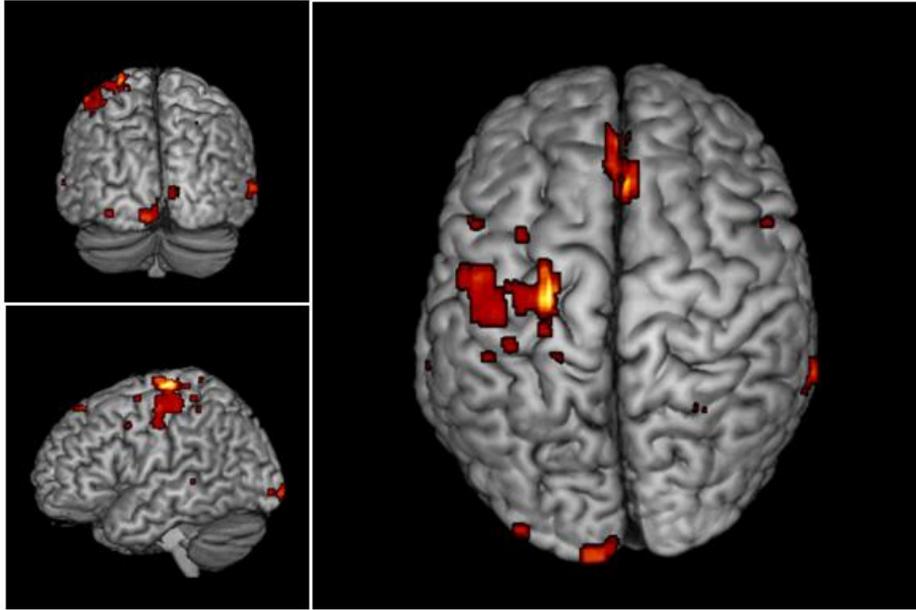


Figura 3.43: : Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Beta* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo AAR

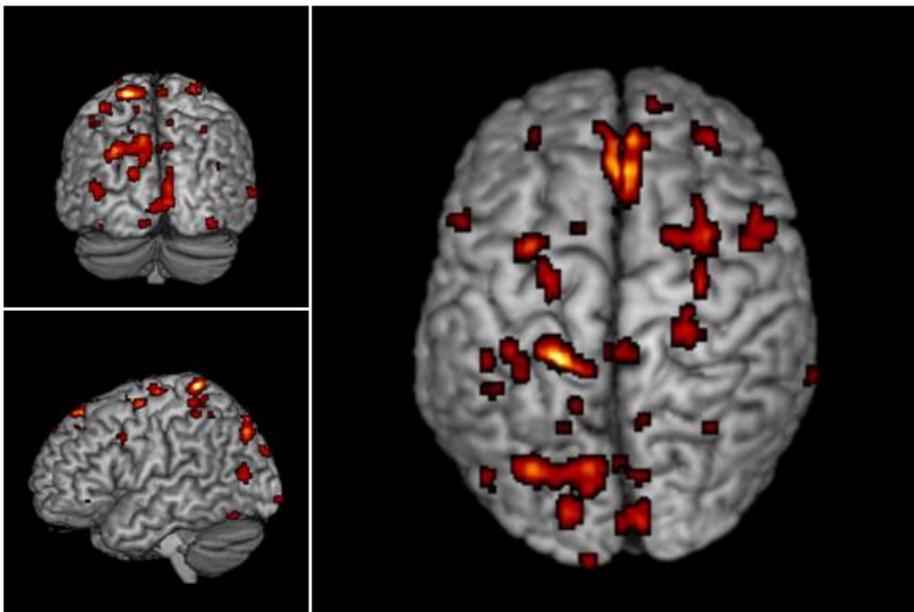


Figura 3.44: Mappe d'attivazione fMRI correlate con i ritma *Alpha* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo di Pfurtscheller.

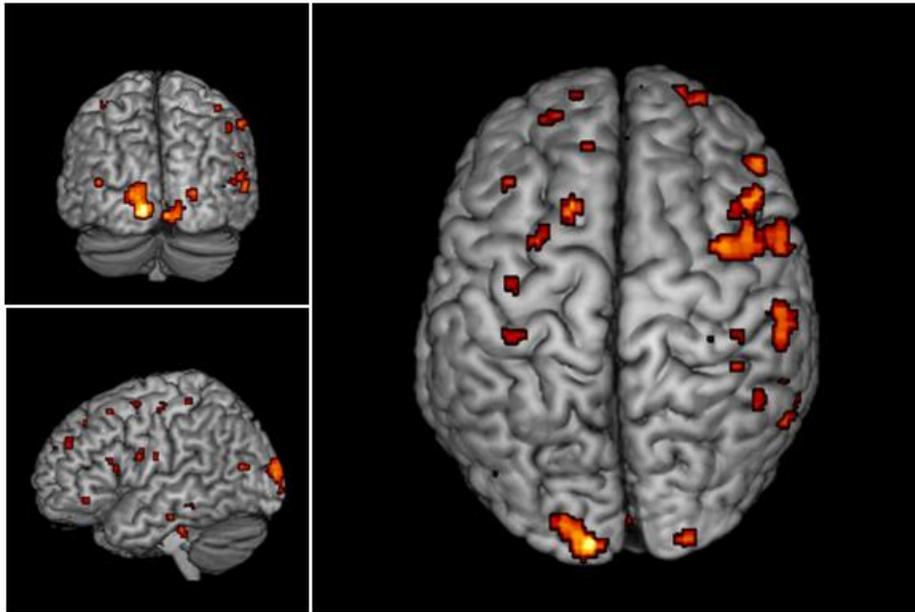


Figura 3.45: Mappe d'attivazione fMRI correlate con i ritma *Alpha* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo Wavelet.

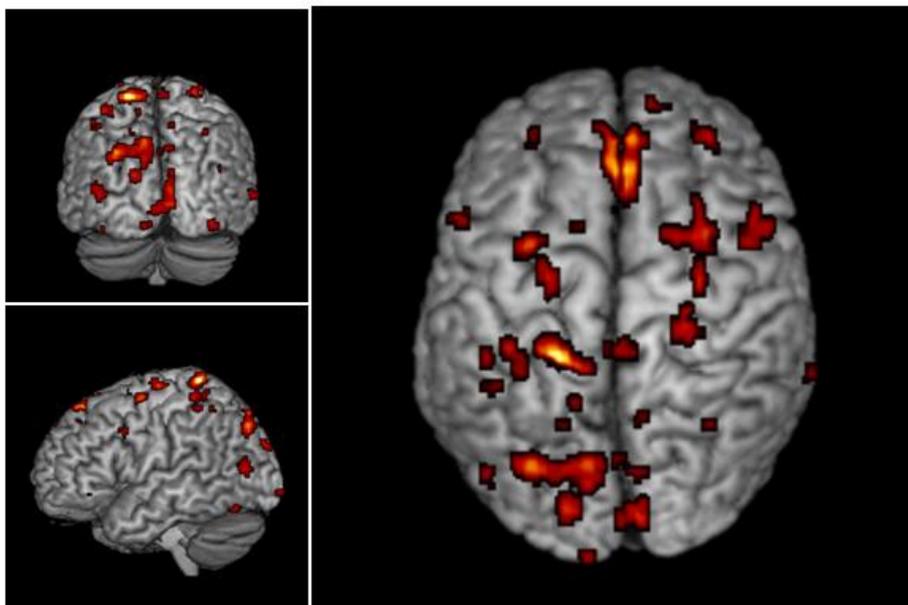


Figura 3.46: Mappe d'attivazione fMRI correlate con il ritmo *Alpha* dell'EEG. Calcolo dello spettro di potenza per i regressori mediante metodo AAR

In Tabella 3.11 sono riportate le regioni attivate per i Soggetti del Gruppo 1 e del Gruppo 2 analizzati, la loro localizzazione anatomica, le aree di Brodmann corrispondenti, il numero di voxel delle aree attivate e le coordinate dei massimi locali. Vengono riportati i dati relativi alla correlazione fMRI con il ritmo *Beta* dell'EEG.

I Soggetti 1s, 2s, 3s, 4s sono i Soggetti 1,2,3,4 appartenenti al Gruppo 1 (Soggetti Sani). I Soggetti 1p e 2p sono i Soggetti 1 e 2 appartenenti al Gruppo 2 (Soggetti Patologici). Le analisi eseguite sul Soggetto 3 dello stesso gruppo non hanno evidenziato aree significativamente correlate ai regressori EEG.

<b>SOGGETTO</b>	<b>METODO</b>	<b>REGIONE CEREBRALE ATTIVATA</b>	<b>AREA DI BRODMANN</b>	<b>VOXEL</b>	<b>COORDINATE DEL MASSIMO [x<sup>a</sup>,y<sup>a</sup>,z<sup>a</sup>]</b>
1s	AAR	Left Precentral Gyrus	Left area 6	147	[-20,-28,85]
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	27	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 6	424	
	FILTER	Left Precentral Gyrus	Left Area 6	424	[-24,-30,85]
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	126	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	113	
	WAVELET	Left Precentral Gyrus	Left Area 6	467	[-22,-30,83]
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	150	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	140	
2s	AAR	Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	105	[-44, -35,71]
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	30	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 3	12	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 6	5	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	358	
	FILTER	Left Postcentral Gyrus	Left Area 2	321	[-40,-40,65]
		Left Precentral Gyrus	Left Area 6	204	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 3	141	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	102	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 2	498	
	WAVELET	Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	463	[-50,-32,65]
		Left Precentral Gyrus	Left Area 6	239	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 3	177	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	121	
3s	AAR	Left Precentral Gyrus	Left Area 4	67	[-30,-36,65]
		Left Precentral Gyrus	Left Area 6	46	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 4	84	
	FILTER	Left Postcentral Gyrus	Left Area 4	84	[-48,-26,67]
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 6	72	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	49	
	WAVELET	Left Precentral Gyrus	Left Area 6	201	[-36, -32,71]
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	176	
		Left Precentral Gyrus	Left Area 4	131	
4s	AAR	Left Precentral Gyrus	Left Area 6	817	[-58,2,41]
	FILTER	Left Precentral Gyrus	Left Area 6	586	[-58,2,41]
	WAVELET	Left Precentral Gyrus	Left Area 6	779	[-58,2,41]
1p	AAR	Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	103	[-44,-32,59]
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 6	57	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 4	30	
	FILTER	Left Postcentral Gyrus	Left Area 6	183	[-44,-28,63]
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	100	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 3	89	
	WAVELET	Left Precentral Gyrus	Left Area 4	83	[-42,-30,61]
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 6	105	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 1	93	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 3	89	
		Left Postcentral Gyrus	Left Area 4	81	
2p	FILTER	Right Supplementary Motor Area	Left Area 6	18	[6,-18,81]

Tabella 3.11: Localizzazione anatomica delle regioni attivate durante attività di handgrip della mano destra, aree di Brodmann corrispondenti, numero di voxel associati ad ogni area attivata e posizione dei massimi locali. I dati si riferiscono a Soggetti del Gruppo 1 (1s,2s,3s,4s) e a Soggetti del Gruppo 2 (1p,2p).

### 3.4 Un toolbox per il calcolo e la visualizzazione dell'andamento di potenza nelle bande EEG : EEGanalysis Toolbox

Nell'ambito di questo lavoro di tesi è stato sviluppato un toolbox in ambiente Matlab per il calcolo e la visualizzazione dell'andamento tempo-frequenza della potenza dei segnali EEG nelle bande caratteristiche  $\delta, \vartheta, \alpha, \beta, \gamma$ .

Il toolbox permette di calcolare la potenza secondo tre differenti modalità:

- AAR Method: Generazione di un modello AutoRegressivo Adattativo a partire dal segnale e Decomposizione Spettrale secondo il metodo proposto da [Baselli et al.,1987] per il calcolo della potenza nelle Bande;
- Filter Method: Filtraggio Passa-Banda del segnale mediante Banco di Filtri di tipo Butterworth o Ellittico ( a seconda della scelta dell'utente ) e calcolo della potenza per campione mediante quadratura del valore di ogni campione.
- Wavelet Method: Trasformata Wavelet Continua mediante Wavelet Morlet o Wavelet Haar ( a seconda della scelta dell'utente ) per l'estrazione delle bande caratteristiche dell'EEG e calcolo della potenza mediante quadratura e media dei coefficienti per ogni istante temporale.

I metodi di calcolo utilizzabili tramite il toolbox sono gli stessi presentati nel capitolo 2 Materiali e Metodi.

Per iniziare l'analisi è necessario digitare nel command prompt di Matlab il comando: "*EEGanalysis*" che aprirà la seguente schermata:

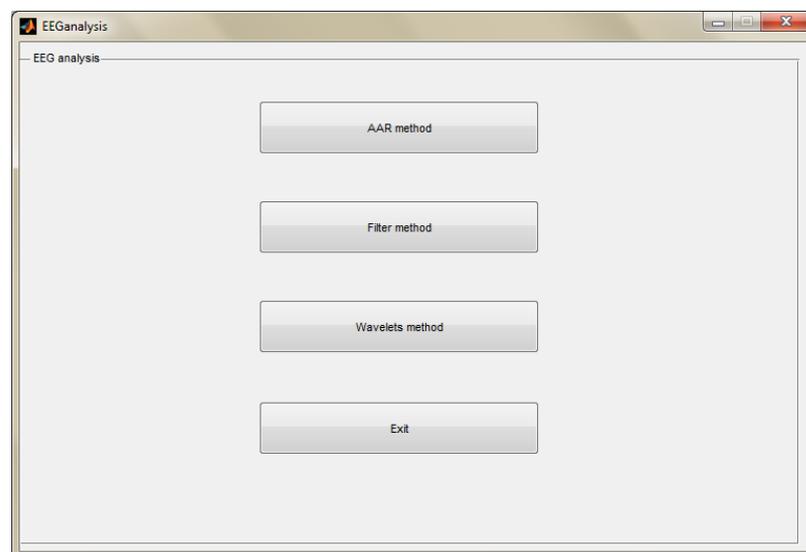


Figura 3.47: Schermata iniziale del toolbox EEGanalysis sviluppato in questo lavoro di tesi.

Cliccando su uno dei primi tre bottoni è possibile selezionare il metodo con cui effettuare la suddivisione in bande frequenziali e il calcolo del relativo andamento di potenza. L'ultimo bottone permette di uscire dal programma.

Il primo pulsante mostra la seguente schermata:



Figura 3.48: Schermata del toolbox EEGanalysis: prima modalità di calcolo della potenza del segnale EEG, Metodo AAR.

Il primo passo da eseguire, comune a tutti i metodi d'analisi, è il caricamento dati. Cliccando sul pulsante Load in basso a sinistra vengono caricati i dati relativi al segnale EEG che si vuole analizzare. Il caricamento dati avviene per mezzo del programma EEGLAB:

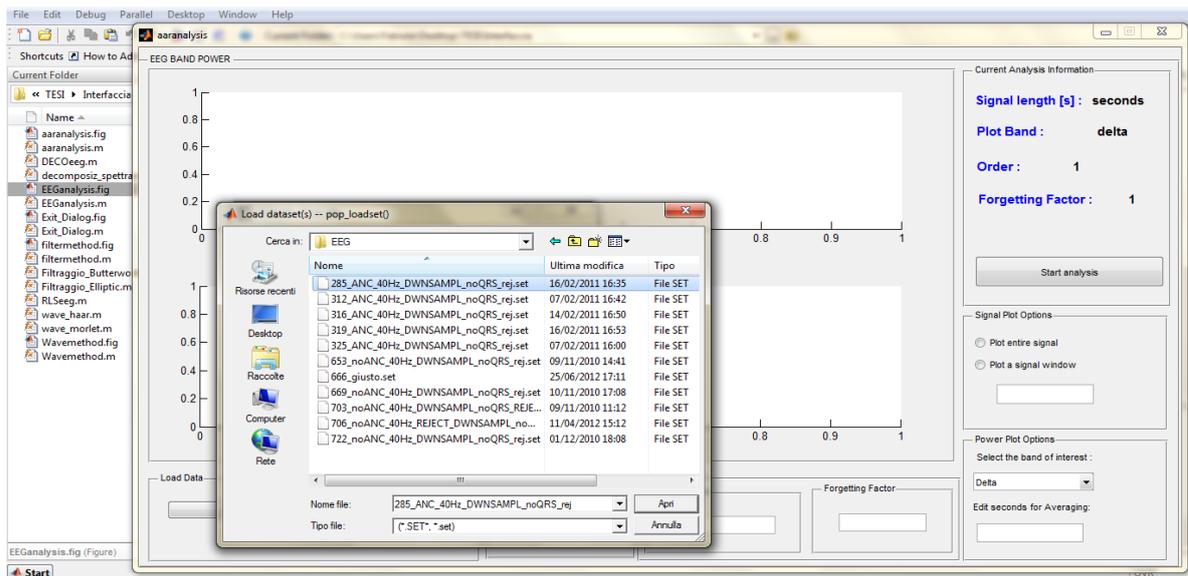


Figura 3.49: Caricamento dati dal toolbox EEGanalysis

A seguito del caricamento dati è possibile inserire i parametri richiesti dal toolbox ai fini dell'analisi. Innanzitutto è necessario digitare il numero relativo al canale EEG da analizzare, ad esempio il canale C3 utilizzato in questo lavoro di tesi corrisponde al numero 9. È possibile visualizzare il numero corrispondente alla posizione di un elettrodo tramite il software EEGLAB:

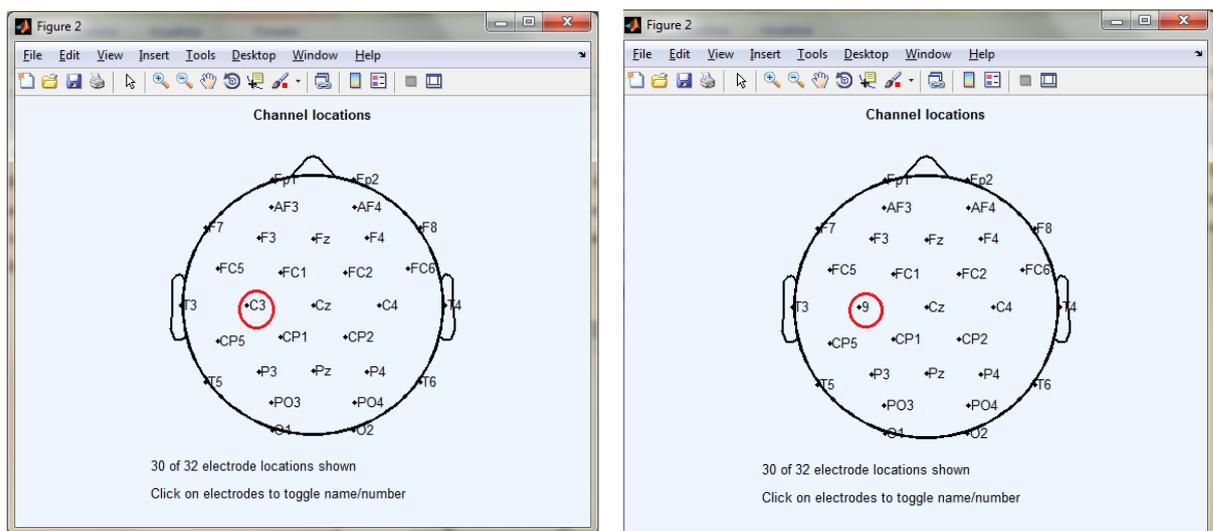


Figura 3.50: Visualizzazione della posizione degli elettrodi. Cliccando sul nome dell'elettrodo di interesse è possibile visualizzare il numero ad esso corrispondente (pannello di destra).

Nell' AAR Method, i campi da completare possono essere distinti in:

- Dati relativi al segnale: Frequenza di Campionamento;
- Dati relativi al Metodo AAR: Ordine del Modello, Fattore d'Oblio;
- Opzioni di visualizzazione del Segnale: è possibile visualizzare il segnale completo oppure una sua finestra;
- Opzioni di visualizzazione dell'andamento di Potenza: selezionare la banda di interesse per il plot della potenza e la lunghezza, in secondi, delle finestre di segnale da mediare.

Dopo aver completato i campi richiesti dal toolbox, per poter effettuare l'analisi è necessario cliccare sul bottone Start Analysis.

Nella figura seguente viene riportato un esempio dell'andamento della potenza in Banda *Beta* calcolata secondo l' AAR Method utilizzando un modello di ordine 11 ed un fattore d'oblio pari a 0,97 :

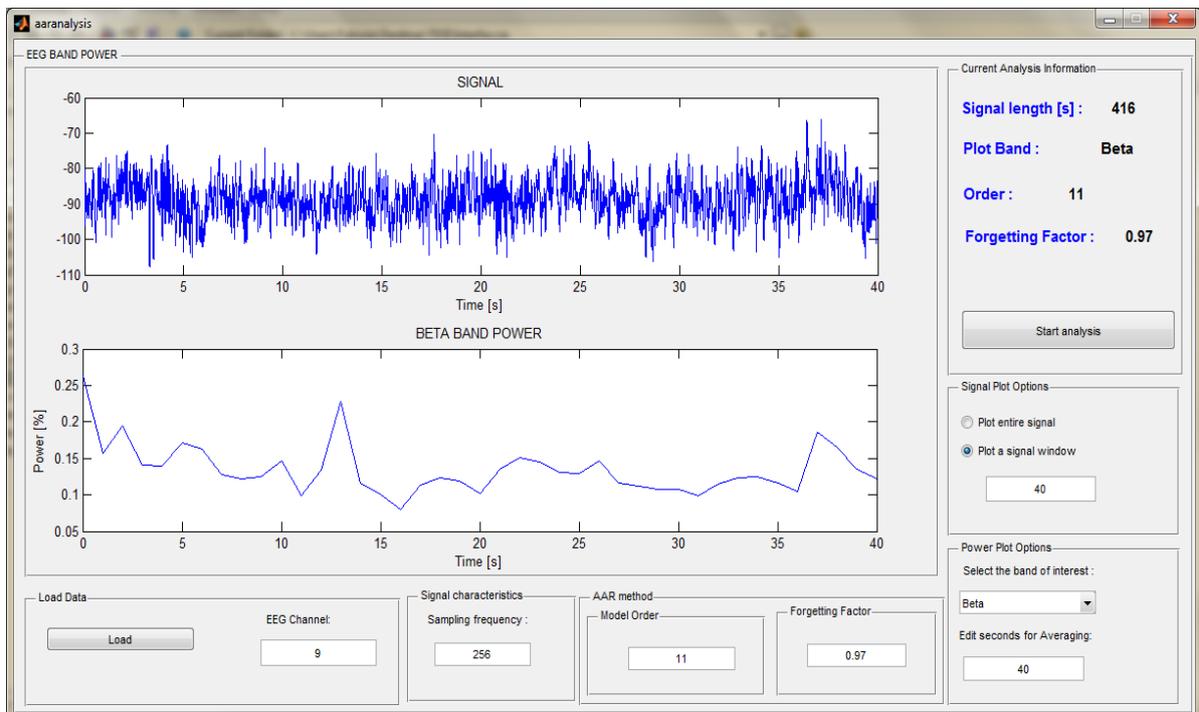


Figura 3.51: Andamento della potenza in Banda *Beta* calcolato mediante il metodo AR. Schermata dell'EEGanalysis toolbox.

Nel riquadro in alto a destra, chiamato Current Analysis Information, sono presenti i dati relativi all'analisi appena eseguita: lunghezza complessiva del segnale EEG analizzato, Banda EEG analizzata, ordine del modello e fattore d'oblio utilizzati nell'analisi.

Il Filter Method permette di scegliere tra due tipi di filtri: filtro Butterworth o filtro Ellittico.

I parametri richiesti da questo metodo d'analisi sono:

- Dati relativi al segnale: Frequenza di Campionamento;
- Dati relativi al Filter Method: tipo di filtro, ordine del filtro;
- Opzioni di visualizzazione del Segnale: è possibile visualizzare il segnale completo oppure una sua finestra;
- Opzioni di visualizzazione dell'andamento di Potenza: è possibile selezionare la banda di interesse per il plot della potenza e la lunghezza, in secondi, delle finestre di segnale da mediare.

Nella figura seguente viene riportato un esempio dell'andamento di potenza in banda *Alpha* calcolato secondo il Filter Method utilizzando un filtro Butterworth di ordine 2:

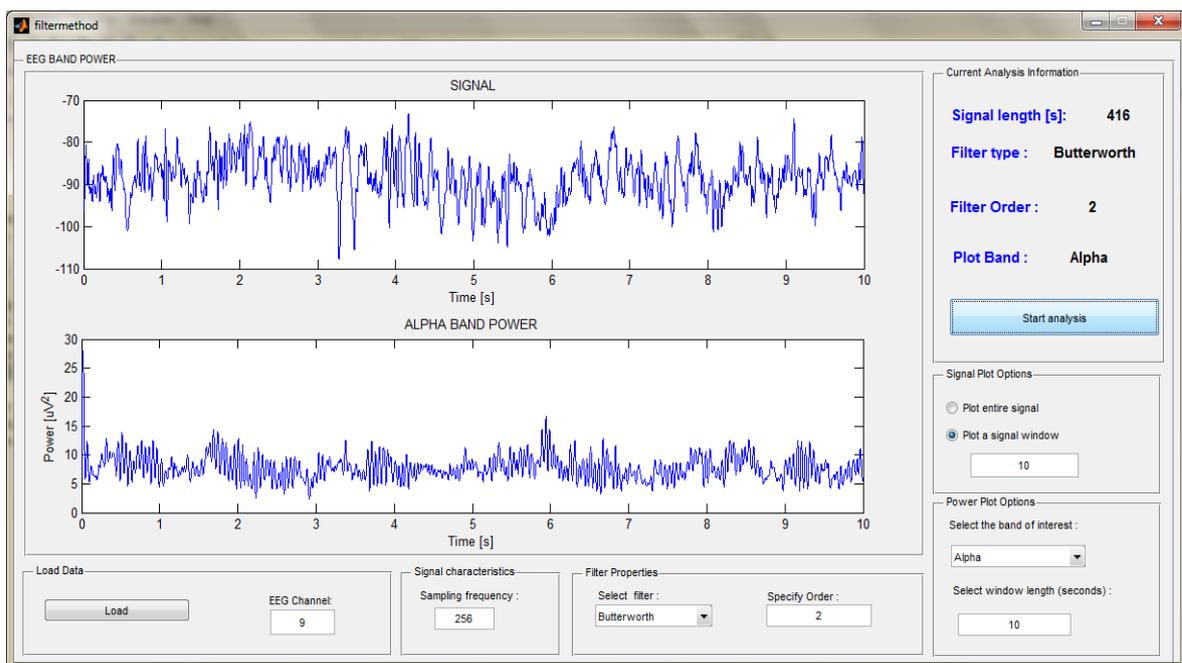


Figura 3.52: Andamento della potenza in Banda *Alpha* calcolato mediante il metodo del Filtraggio Passa-Banda. Schermata dell'EEGanalysis toolbox.

Nel riquadro Current Analysis Information è possibile visualizzare le specifiche d'analisi impiegate.

Il Wavelet Method permette di effettuare una Trasformata Wavelet Continua mediante due tipi di Wavelet: Wavelet di Morlet e Wavelet di Haar.

I parametri richiesti da questo metodo d'analisi sono:

- Dati relativi al segnale: Frequenza di Campionamento;
- Dati relativi al Wavelet Method: tipo di Wavelet;
- Opzioni di visualizzazione del Segnale: è possibile visualizzare il segnale completo oppure una sua finestra;
- Opzioni di visualizzazione dell'andamento di Potenza: è possibile selezionare la banda di interesse per il plot della potenza .

Nella figura seguente viene riportato un esempio dell'andamento della potenza in Banda Theta calcolata secondo il Wavelet Method utilizzando la Wavelet di Morlet:

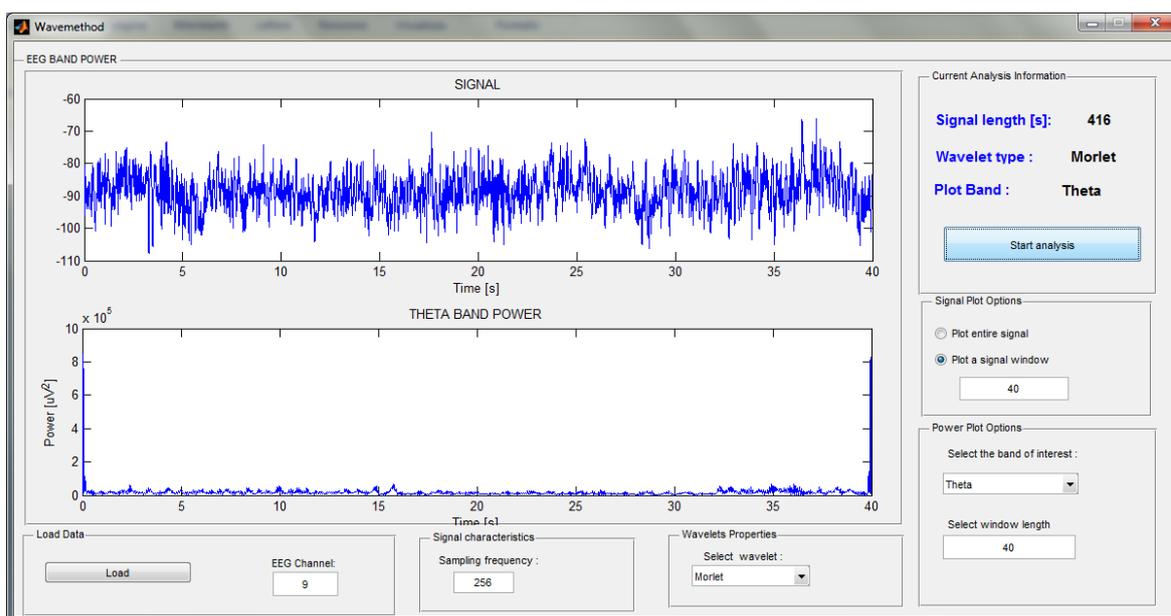


Figura 3.53: Andamento della potenza in Banda Theta calcolato mediante il metodo Wavelet. Schermata dell'EEGanalysis toolbox.

I risultati di tutte le analisi effettuate possono essere salvati dall'utente come file .mat e sono quindi consultabili e riutilizzabili per successive elaborazioni.

Cliccando il bottone Start Analysis viene aperta una finestra di dialogo che permette all'utente di salvare l'andamento della potenza per la banda selezionata, di scegliere il nome della variabile ed il percorso.

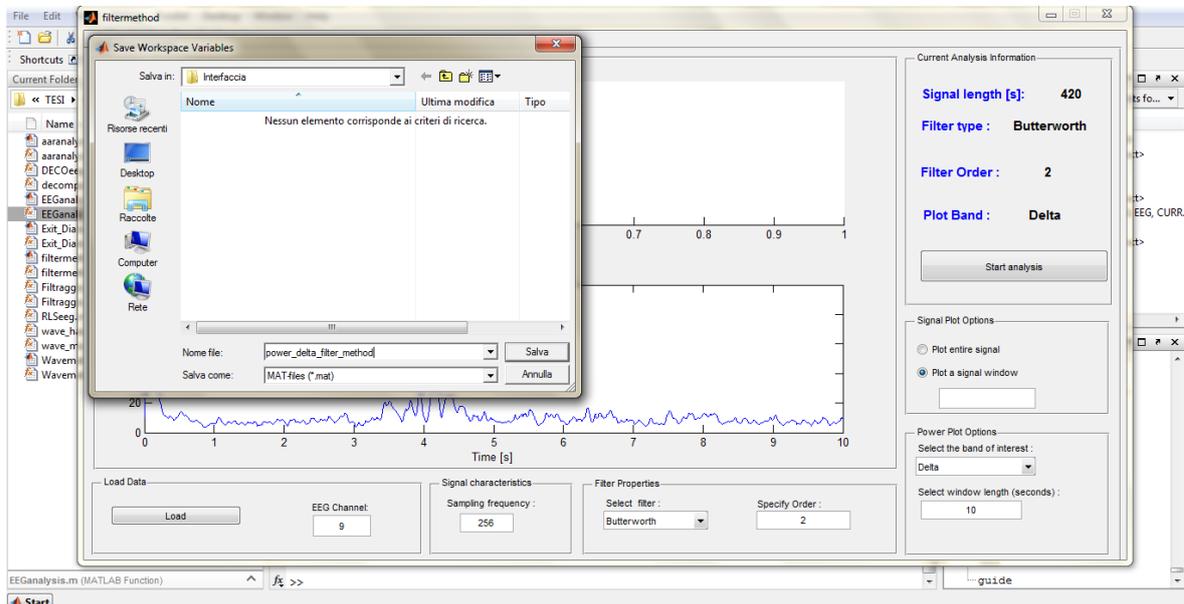


Figura 3.54: Salvataggio dei dati in formato .mat calcolati mediante i diversi metodi disponibili nell'EEGanalysis toolbox.

## 4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il lavoro di tesi presentato è finalizzato alla comparazione tra metodi tempo-frequenza per l'estrazione dell'andamento della potenza del segnale EEG durante attività motoria. I segnali utilizzati a questo scopo sono segnali EEG acquisiti durante attività ripetuta di handgrip della mano destra. L'attività motoria induce delle variazioni nella potenza in specifiche bande di frequenza. Diversi studi precedenti hanno mostrato la capacità del ritmo *Alpha* di rilevare variazioni dell'attività cerebrale in compiti percettivi, di memoria e di movimento volontario. [Pfurtscheller et al.,1999] rilevano una forte desincronizzazione che ha inizio prima dell'avvio del movimento. Anche [Kranzioch et al.,2008] e [Labyt et al., 2003] rilevano un decremento della potenza in banda *Alpha* prima dell'esecuzione di un movimento volontario. Tale desincronizzazione è stata ipotizzata essere collegata alla preparazione inconscia di movimenti volontari [Labyt et al., 2003]. Questa preparazione corrisponde ad una pre-attivazione aspecifica dei neuroni delle aree motorie [Pfurtscheller et al.,1999] [Gomez et al.,2004].

La sincronizzazione in banda *Beta* successiva alla fine del movimento mostra le seguenti caratteristiche [Pfurtscheller et al.,1996]:

- ha un'organizzazione somatotopica;
- è significativamente più rilevante all'aumentare della massa corporea in movimento durante l'esecuzione del gesto motorio;
- è presente non solo dopo l'esecuzione di un movimento ma anche dopo un compito di immaginazione del movimento (motor imagery);
- il massimo della sincronizzazione coincide con la riduzione dell'eccitabilità dei neuroni della corteccia motoria.

La sincronizzazione post-movimento è un fenomeno relativamente robusto e raggiunge la sua ampiezza massima circa 1s dopo la fine del movimento [Pfurtscheller et al.,1999]. Essa viene rilevata nelle aree motorie contro laterali e viene considerata un indicatore di una de-

attivazione della corteccia motoria come risultato di un controllo inibitorio delle aree corticali durante l'esecuzione del movimento.

I metodi implementati in questo lavoro di tesi per rilevare la desincronizzazione in Banda *Alpha* pre-movimento e la sincronizzazione in Banda *Beta* post-movimento sono principalmente tre:

- Metodo AAR tempo variante e Decomposizione Spettrale;
- Metodo del Filtraggio Passa Banda;
- Metodo della Trasformata Wavelet Continua.

In una prima fase di questo lavoro di tesi si è deciso di testare tali metodi su un segnale simulato che riproducesse l'andamento tipico dell'ERD in banda *Alpha* e dell'ERS in banda *Beta* indotto da movimento. Il segnale simulato è stato generato inviando un white noise di media nulla e varianza unitaria ad un modello Autoregressivo tempo variante. La simulazione del segnale ha permesso di valutare quanto il numero delle ripetizioni dell'evento simulato influisse sulle performance dei diversi metodi, tramite la valutazione dell'errore percentuale calcolato tra gli andamenti ERD e ERS, ottenuti secondo i differenti metodi d'analisi, e gli andamenti ERD e ERS teorici, definiti nella fase di progettazione del segnale simulato, al variare del numero delle ripetizioni. Tutti i metodi applicati al segnale simulato hanno rilevato l'andamento ERD in Banda *Alpha* e ERS in Banda *Beta*. Dai risultati riportati nel paragrafo 3.1 si nota come gli andamenti ERD/ERS calcolati secondo i metodi del Filtraggio Passa Banda, delle Wavelet e dell' AAR si avvicinino agli andamenti ERD/ERS teorici all'aumentare del numero delle ripetizioni simulate del movimento. Infatti le analisi ERD/ERS presuppongono l'utilizzo di tecniche di media sincrone le quali, all'aumentare del numero delle finestre temporali mediate, determinano un aumento del rapporto segnale-rumore e permettono quindi di evidenziare meglio gli andamenti comuni. In effetti l'errore percentuale, indice di uno scostamento tra l'andamento teorico e l'andamento calcolato, si riduce all'aumentare del numero delle ripetizioni mediate. Confrontando i valori dell'errore percentuale tra i diversi metodi a parità del numero delle ripetizioni si nota come il metodo delle Wavelet (Tabelle 3.3 e 3.6) introduca un errore maggiore mentre il metodo AAR (Tabelle 3.4 e 3.7) introduca l'errore più basso sia nell'analisi ERD che nell'analisi ERS. Ciò è coerente con i risultati attesi, infatti il segnale simulato è stato generato come uscita di un modello AutoRegressivo e il

metodo che determina l'errore percentuale più basso è basato sulla stima di un modello AutoRegressivo a partire del segnale. In questo caso è ovvio che il metodo d'analisi AAR, che calcola l'ERD/ERS secondo un procedimento opposto a quello di generazione del segnale, determini i risultati migliori. Dall'andamento ERS simulato si nota come il metodo delle Wavelet sovrastimi il valore della potenza percentuale rispetto all'andamento teorico e rispetto agli altri metodi d'analisi. Ciò è in linea con quanto riscontrato dalle applicazioni su dati reali. Infatti, da un confronto dei dati presentati nelle Tabelle 3.9 e 3.11 del capitolo 3, emerge che i valori dei picchi di massimo dell'ERS su Soggetti Sani e Soggetti Patologici ottenuti secondo il metodo delle Wavelet sono maggiori rispetto a quelli rilevati con gli altri metodi. Il Metodo del Filtraggio Passa-Banda riesce a seguire meglio gli andamenti ERD/ERS teorici rispetto al Metodo delle Wavelet: al fine di ottenere dei risultati soddisfacenti è necessario prestare attenzione nella fase di scelta del tipo e delle specifiche del filtro da utilizzare.

Dalle analisi su segnale simulato si può concludere che tutti i metodi riescono effettivamente a rilevare le variazioni attese di potenza del segnale. Di seguito verranno commentati i risultati ottenuti dell'applicazione degli stessi metodi su Segnali Reali.

I dati a disposizione si riferiscono a segnali EEG acquisiti su due gruppi di Soggetti: Soggetti Sani e Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg. Il protocollo motorio seguito nello studio consiste in un periodo iniziale di riposo (rest) di 20 secondi, seguito da blocchi, di 20 secondi ognuno, di handgrip della mano destra e termina con un periodo di riposo finale di 20 secondi.

Il protocollo utilizzato in questo lavoro di tesi differisce dai protocolli classici adottati negli studi di questo tipo presenti in letteratura. Infatti, l'analisi ERD/ERS è stata applicata più frequentemente a dati relativi all'estensione del dito, mentre non risultano analisi relative ad attività di handgrip. Ciò implica delle differenze tra i risultati ottenuti dall'analisi effettuata in questo studio e le analisi presenti in letteratura.

Dall'analisi ERD effettuata su Soggetti Sani si può notare che tutti i metodi implementati riescono a rilevare una desincronizzazione pre-movimento nella Banda *Alpha*. I dati mostrano una forte variabilità inter-individuale, sia nei valori dei picchi di minimo sia nelle loro latenze temporali, riscontrata anche nelle analisi su Soggetti Patologici e negli andamenti ERS. I valori percentuali dei picchi di minimo variano tra il -22 % e il -38% e si presentano fino a 1,7 secondi prima del movimento. La Figura 3.25 del Capitolo 3

mostra che effettivamente tutti i metodi applicati allo stesso Soggetto definiscono un andamento ERD comune. La stessa analisi effettuata su Soggetti Patologici rileva l'andamento atteso di desincronizzazione pre-movimento. In questo caso i picchi di minimo si presentano fino a -1,027 secondi prima del movimento e hanno dei valori percentuali che variano tra il -40% e il -11% e che non si discostano molto da quelli evidenziati dalle analisi su Soggetti Sani. L'analisi in Banda *Beta* effettuata su Soggetti Sani mostra la presenza di un'ampia sincronizzazione post-movimento se confrontata con i risultati ottenuti dall'analisi su Soggetti Patologici. Nei Soggetti Sani, infatti, i picchi di massimo hanno valori compresi tra +29% e +138% mentre nei Soggetti Patologici tra il +6,5% e il +10%. Questo risultato è concorde con gli studi effettuati da [Visani et al., 2010] su Soggetti affetti dalla stessa Patologia. La minore sincronizzazione post-movimento nei Soggetti Patologici è indice di una ridotta inibizione della corteccia motoria.

Dal confronto dei risultati ottenuti secondo i diversi metodi, sia per Soggetti Sani sia per Soggetti Patologici, si evidenzia che il metodo AAR, nonostante riesca a rilevare gli andamenti ERD e ERS attesi, presenta l'andamento che si discosta maggiormente dagli altri. Il metodo del Filtraggio Passa Banda, come già accennato, è dipendente dal tipo di filtro e dalle specifiche scelte. Questo è evidente dal confronto tra i metodi Classico e dell'Intertrial Variance applicati utilizzando il banco di filtri Butterworth e il banco di filtri Chebyshev: quest'ultimo infatti attenua maggiormente le componenti in banda passante rispetto al primo. Il metodo della Trasformata Wavelet fornisce invece una sovrastima dell'altezza del picco rispetto agli altri metodi.

Dai risultati ottenuti dall'analisi ERD/ERS si può quindi dedurre che i metodi del filtraggio Passa-Banda e delle Wavelet determinano lievi discrepanze nei valori dei picchi e nell'istante nel quale essi si presentano, ma mostrano degli andamenti ERD/ERS comuni. Il metodo dell'AAR presenta un andamento che si discosta leggermente da quelli definiti dagli altri metodi ma è statisticamente equivalente ad essi.

La seconda parte di questo lavoro di tesi è relativa alla correlazione dei segnali EEG e delle immagini fMRI al fine di identificare le regioni corticali attivate a seguito di handgrip della mano destra. In particolare sono state utilizzate le informazioni frequenziali specifiche ottenute dal segnale EEG per il calcolo dei regressori necessari alla correlazione con il segnale BOLD-fMRI secondo il General Linear Model (GLM). I risultati ottenuti dalla

correlazione e presentati nel paragrafo 3.3 mostrano le attivazioni correlate con il ritmo *Beta* e con il ritmo *Alpha* per Soggetti Sani e Soggetti affetti dalla Sindrome di Unverricht-Lundborg. La correlazione con il ritmo *Beta* ha evidenziato la presenza di attivazioni nell'emisfero sinistro (controlaterale) sia nei Soggetti del Gruppo 1 sia nei Soggetti del Gruppo 2; la maggior parte delle aree attivate sono relative al Giro PostCentrale e al Giro PreCentrale. In Tabella 3.11 sono riportate le aree di Brodmann corrispondenti. In particolare le attivazioni coinvolgono le aree della corteccia motoria primaria (area di Brodmann 4), della corteccia motoria supplementare e dell'area pre-motoria (area di Brodmann 6) e dell'area somatosensoriale (area di Brodmann 1,2,3) controlaterali rispetto all'esecuzione del movimento. L'interpretazione di tali risultati è abbastanza immediata: infatti tutti i movimenti volontari inducono feedback sensoriali ed il comando motorio della mano destra ha origine dall'area motoria sinistra. L'attivazione della corteccia motoria supplementare e dell'area pre-motoria può essere spiegata dall'attivazione di tali aree nella pianificazione del movimento e in particolare nel coordinamento di movimenti complessi quali quelli della mano. Uno dei Soggetti ha mostrato anche un'attivazione dell'area Motoria Supplementare destra.

La correlazione con il ritmo *Alpha* ha mostrato solo in pochi casi un'attivazione delle aree della corteccia motoria ma in generale non presenta dei risultati soddisfacenti. Questo può essere dovuto al fatto che la sincronizzazione in Banda *Beta* è un fenomeno più robusto rispetto alla desincronizzazione in Banda *Alpha*. La correlazione del ritmo *Beta* con il segnale BOLD determina quindi l'identificazione di attivazioni maggiori rispetto al ritmo *Alpha*.

Il calcolo dei regressori mediante i Metodi del Filtraggio Passa Banda e della Trasformata Wavelet determina dei risultati simili tra i metodi, mentre il Metodo AAR, seppur in grado di evidenziare correttamente le regioni attivate, mostra dei risultati leggermente diversi.

Dal confronto tra i due Gruppi di Soggetti analizzati non si evince una sostanziale differenza: vengono attivate le stesse regioni e non si presentano cambiamenti significativi nell'estensione delle regioni attivate. Anche in questo caso i risultati sono coerenti con quanto riportato dalla letteratura [Visani et al., 2010].

In conclusione i metodi tempo-frequenza implementati in questo lavoro di tesi per il calcolo della potenza nel segnale EEG hanno soddisfatto le attese sia nella fase di applicazione alle analisi ERD/ERS sia nel calcolo dei regressori per la correlazione EEG-

fMRI. Come dimostrato dalle analisi effettuate su segnale simulato, i risultati ottenuti in questo lavoro potrebbero essere migliorati grazie all'utilizzo di un protocollo che preveda un maggior numero di ripetizioni del movimento al fine di evidenziare meglio gli andamenti ERD/ERS.

Tra i diversi metodi implementati, l'AAR è quello che si differenzia maggiormente dagli altri, permettendo comunque di pervenire a risultati soddisfacenti sia nell'analisi ERD/ERS sia nella correlazione EEG-fMRI. Il vantaggio di questo metodo risiede nella possibilità di identificare in maniera precisa la frequenza alla quale avviene la sincronizzazione e desincronizzazione: infatti, mentre il metodo del Filtraggio Passa Banda e il metodo delle Wavelet presuppongono la scelta di un range di frequenze prima dell'effettiva analisi, il metodo AAR calcola la frequenza corrispondente ad ognuno dei picchi spettrali mediante la decomposizione spettrale.

Con riferimento agli sviluppi futuri di questo lavoro di tesi si potrebbero identificare le frequenze specifiche soggettive alle quali avvengono la desincronizzazione pre-movimento e la sincronizzazione post-movimento mediante il metodo AAR. Inoltre le analisi presentate, nonostante trovino un riscontro positivo con i risultati presenti nella letteratura, si riferiscono ad un campione limitato di soggetti. Al fine di confermare i risultati ottenuti in questo lavoro si potrebbe ripetere l'analisi su una popolazione con maggior numero di individui.

# APPENDICE A - METODO DEI RESIDUI

Partiamo dalla formula generale dello spettro di un processo AR:

$$\begin{aligned} S(f) &= T * \check{S}(z)|_{z=\exp(2\pi ifT)} & A.1 \\ &= T * H(z)\sigma^2 H(z^{-1})|_{z=\exp(2\pi ifT)} \end{aligned}$$

dove  $\check{S}(z)$  è la funzione spettrale complessa.  $H(z)$  è la funzione di trasferimento del modello  $AR_p$ . Le caratteristiche della decomposizione spettrale possono essere mostrate considerando la trasformata inversa di  $\check{S}(z)$ , la quale porta alla funzione di autocorrelazione (ACF, AutoCorrelation Function) :

$$r(\tau) = \oint_{|z|=1} \frac{\check{S}(z)}{z} z^\tau dz; \quad \tau = 0,1,2, \dots; \quad A.2$$

L'integrale può essere ottenuto sommando le componenti calcolate come residui dell'argomento rispetto ai poli all'interno della circonferenza unitaria ( i poli di  $H(z)$ ).

$r(0)$  è la somma dei residui di  $\check{S}(z)/z$  che sono definiti come:

$$\gamma_k = \text{Res} \left[ \frac{S(z)}{z} \right]_{p_k} = \lim_{z \rightarrow p_k} (z - p_k) * \frac{\sigma^2}{z * A(z) * A(z^{-1})}; \quad A.3$$

$\gamma_k$  può essere calcolato nel modo seguente:

$$\gamma_k = \frac{\gamma^2}{z * \prod_{h \neq k} (z - p_h) * \prod (z^{-1} - p_h)} |_{z=p_k}; \quad A.4$$

I residui per il calcolo dell'integrale  $r(\tau)$ , sono calcolati dal prodotto di  $r(0)$  per un fattore  $p_k^\tau$ . Quindi,  $r(\tau)$  viene diviso nella somma di componenti  $r_k(\tau)$  che sono serie esponenziali con base  $p_k$ :

$$\begin{aligned} r(\tau) &= \sum_{k=1}^p r_k(\tau) = \sum_{k=1}^p \gamma_k * p_k^\tau; & A.5 \\ \tau &= 0,1,2, \dots; \quad r_k(-\tau) = r_k(\tau); \end{aligned}$$

Le componenti spettrali desiderate

$$S_k(f) = T * S_k(z)|_{z=\exp(2\pi jfT)}$$

sono ottenute considerando la trasformata  $z$  bilaterale delle componenti della funzione di autocorrelazione (ACF):

$$S_k = \frac{\gamma_k * p_k}{z^{-1}-p_k} + \gamma_k + \frac{\gamma_k * p_k}{z-p_k} \quad A.6$$

Le componenti relative a poli reali sono anch'esse reali e generano componenti spettrali centrate a 0Hz oppure alla frequenza di Nyquist  $1/2T$ , a seconda del segno del polo. La combinazione di una coppia di poli coniugati ( $p_k, p_k^*$ ) produce una componente della funzione di autocorrelazione reale ( $r_k(\tau) + r_k(\tau)^* = 2\text{Re}[r_k(\tau)]$ ) che è una sinusoide smorzata con frequenze  $f_k = \arg(p_k)/(2\pi T)$  e costante di tempo di smorzamento  $-T/\log |p_k|$  (lo smorzamento è minore quando il polo è vicino alla circonferenza unitaria). Per la simmetria della funzione di autocorrelazione, la componente spettrale relativa è anch'essa reale ( $S_k(f) + S_k(f)^* = 2\text{Re}[S_k(f)]$ ) e ha le caratteristiche desiderate di avere una forma a campana centrata attorno la frequenza del polo  $f_k$  con un picco che diventa più alto e più acuto quando il polo si avvicina alla circonferenza unitaria. La potenza delle componenti è  $\gamma_k$  per poli reali e  $\gamma_k + \gamma_k^* = 2\text{Re}[\gamma_k]$  per una coppia di poli complessi coniugati. Infatti la somma delle  $\gamma_k$  fornisce la varianza del processo  $r(0)$  che rappresenta la sua potenza totale.

I risultati precedenti possono essere ricavati direttamente nel dominio  $z$  mediante la scomposizione di Heavyside di  $\check{S}(z)$  in semplici frazioni relative a tutti i suoi poli, entrambi i poli  $p_k$  all'interno della circonferenza unitaria e i loro reciproci  $p_k^{-1} = \bar{p}_k$  all'esterno per  $k = 1, \dots, p$ . Le semplici frazioni sono pesate dai relativi residui di  $\check{S}(z)$ ,  $\gamma_k * p_k$  e  $\bar{\gamma}_k * \bar{p}_k$  rispettivamente. Una componente spettrale relativa al polo  $p_k$  è ricavata dalla sua semplice frazione e da quella del suo reciproco

$$S_k(z) = \frac{\gamma_k * p_k}{z - p_k} + \frac{\bar{\gamma}_k * \bar{p}_k}{z - \bar{p}_k}; \quad A.7$$

Infatti la prima frazione semplice è il terzo addendo in A.8, mentre considerando che  $\gamma_k = -\bar{\gamma}_k$  può essere facilmente verificato che la seconda frazione semplice di A.9 corrisponde al primo e secondo addendo in A.6 [Baselli,1987].

## BIBLIOGRAFIA

*"Basi fisiologiche dei segnali biologici complessi"*.

<http://fc.units.it/ppb/Segnali/Segnali1.html>

Allen D.P., MacKinnon C.D. *"Time–frequency analysis of movement-related spectral power in EEG during repetitive movements: A comparison of methods"*. Journal of Neuroscience Methods 186 (2010) 107–115

Andrew A. Fingelkurts, Alexander A. Fingelkurts, Seppo Kähkönen. *"New perspective in pharmaco-electroencephalography"*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 29, Issue 2, February 2005, Pages 193-199

Bandettini P.A., Jesmanowicz A., Wong E.C., and Hyde J.S.. *"Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain"*. Magn Reson Med, 30:161–173, Aug 1993.h". Journal of Neuroscience Methods 2006;156:322–32.

Baselli G., Cerutti S., Civardi S., Lombardi F., Malliani M., Merri M., Pagani M., Rizzo G. 1987, *"Heart rate variability signal processing: A quantitative approach as an aid to diagnosis in cardiovascular pathologies,"* International Journal of Bio-Medical Computing, 20(1): 51-70

Beck A. *"Die Bestimmung der Localisation der Gehirn-und Rückenmarksfunctionen `vermittelst der elektrischen Ersch einungen. Zentralbl"*. F. Physiol. 1890a; 4, 473–476.

Beck, A. *"Strome der Nervencentren. `Zentralbl"*. F. Physiol. 1890b; 4, 572.

Berger H. *"Über das Elektroenkephalogram des Menschen"*. Arch Psychiat 1929;87:527-70.

Bianchi A.M. *"Time-Variant Spectral Estimation"* in Cerutti S., Marchesi *"Advanced Methods of Biomedical Signal Processing"*. C. A John Wiley & Sons, Inc. Publication, 2011.

Bianchi A.M., Mainardi L.T., Meloni C., Chierchiu S. and Cerutti S., *"Continuous monitoring of the sympatho-vagal balance through spectral analysis,"* Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE, vol. 16, pp. 64-73, 1997.

Billingsley-Marshall RL, Simos PG, Papanicolaou AC. *"Reliability and validity of functional neuroimaging techniques for identifying language-critical areas in children and adults"*. Dev Neuropsychol 2004;26(2):541-63.

- Box, J. E. P., and Jenkins, G. M., "*Time Series Analysis Forecasting and Control*", Holden Day, 1970.
- Brooks RA, Battocletti JH, Sances A, Larson SJ, Bowman RL, Kudravcev V. "*Nuclear Magnetic relaxation in blood*". IEEE Trans Biomed Eng 1975;22:12-8.
- Caton, R. "*The electrical currents of the brain*". Br. Med. J. 1875; 2 (278), 103–105.
- Cooreman C., Sclocco R., Tana M.G., Vanderperren K., Visani E., Panzica F., Franceschetti S., Van Huffel S., Cerutti S., Bianchi A.M. "*BOLD Correlates of Alpha and Beta EEG-Rhythm during a Motor Task*". Preprint submitted to 5th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering. Received January 14, 2011.
- De Moortel I, Munday SA, Hood AW. "*Wavelet analysis: the effect of varying basic wavelet parameters*". Solar Physics 2004;222:203–28.
- Florian G. and Pfurtscheller G. (1995) "*Dynamic spectral analysis of event-related EEG data*". Electroenceph. clin. Neurophysiol. 95: 393-396.
- Fortescue, T. R., and Ydstie, B. E., "*Implementation of Self-Tuning Regulators with Variable Forgetting Factors*". Automatica, Vol. 17, n. 6, 617–26, 1981.
- Fox PT, Raichle ME. "*Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects*". Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:1140-4.
- Frackowiak R.S.J., Friston K.J., Frith C., Dolan R., Price C.J., Zeki S., Ashburner J., Penny W.D., "*Human Brain Function, 2nd edition*". Academic Press, 2003.
- Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J-P., Frith C.D., and Frackowiak R.S.J.. "*Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach*". Hum Brain Mapp, 2:189–210, Apr 1995.
- Genton, P. (2010). "*Unverricht-lundborg disease (EPM1)*". Epilepsia, 51 Suppl 1, 37-39.doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02441.x
- Goense J. B. M. and Logothetis N. K., "*Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys*," Curr. Biol., vol. 18, pp. 631-640, May 2008.
- Goldman R., Stern J., Engel J., Cohen M., "*Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm*" .NeuroReport, vol. 180, no. 13, pp. 2492-2587, 2002.
- Gomez C.M., Vaquero E., Lopez-Mendoza D., Gonzales-Rosa J., Vazquez-Marrufo M. "*Reduction of EEG power during expectancy periods in humans*" Acta Neurobiol Exp (Wars) 2004; 64(2): 143-151

- Kalcher J, Pfurtscheller G. "*Discrimination between phase-locked and non-phase-locked event-related EEG activity*". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 94(5):381-4.
- Kannathal N., U. Rajendra Acharya, C.M. Lim, P.K. Sadasivan. "*Characterization of EEG - A comparative study*". *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Volume 80, Issue 1, October 2005, Pages 17-23
- Kay, S. M., and Marple, S. L., "*Spectrum Analysis—A Modern Perspective*", *Proc. IEEE*, Vol. 69, No. 11, 1981.
- Koskiniemi M., Toivakka E., and Donner M., "Progressive myoclonus epilepsy. Electroencephalographical findings," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 50, pp. 333–359, 1974.
- Kranczoch C., Athanassiou S., Shen S., Gao G., Sterr A. "*Short-term learning of a visually guided power-grip task is associated with dynamic changes in EEG oscillatory activity*" *Clinical Neurophysiology* 119 (2008) 1419-1430
- Kulhavi, R., and Karny, D. "*Tracking of Slow Varying Parameters by Directional Forgetting*". In *Proceedings of 9th IFAC World Congress*, pp. 79–84, 1984.
- Labyt E., Szurhaj W., Bourriez J.L., Cassim F., Lefebvre L., Destee A. "*Changes in oscillatory cortical activity related to a visuomotor task in young and elderly healthy subjects*" *Clinical Neurophysiology* 2003; 114(6): 1153-1166
- Laufs H., Kleinschmidt A., Beyerle A., Eger E., Salek-Haddadi A., Preibisch C., Krakow K. "*EEG correlated fMRI of human alpha activity*". *NeuroImage*, vol. 40, no. 19, pp. 1463-1476, 2003.
- Lorito, F. "*RLS Techniques with Generalized Forgetting Devices for the Identification of Time-Varying Systems*". Internal report 92.069, Dept. of Electronics, Politecnico di Milano, 1993.
- Malmivuo J., Plonsey R. "*Bioelectromagnetism. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*". Oxford University Press, 2005. <http://www.bem.fi/book/13/13.htm>
- Marple Jr. A.L. "*Digital spectral Analysis with applications*". Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1987.
- Merieke K. van Vugt, Per B.Sederberg, Michael J. Kahana. "*Comparison of spectral analysis methods for characterizing brain oscillations*". *Journal of Neuroscience Methods*, Volume 162, Issues 1–2, 15 May 2007, Pages 49-63

- Niedermeyer E. and da Silva F.L. *"Electroencephalography : Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields"*. 2004.
- Nunez P.L. and Srinivasan R.. *"Electric Fields of the Brain : The Neurophysics of EEG"*. Oxford University Press, 2nd edition, 2006. New York.
- Ogawa S, Lee TM. *"Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation"*. Magn Reson Med 1990;16:9-18.
- Ogawa S., Menon R.S., Kim S.G., K Ugurbil : *"On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain"*; Annu. Rev. Biophys. Bimol. Struct., (1998);
- Ormerod W. *"Richard Caton (1842-1926): pioneer electrophysiologist and cardiologist"*. J.Med.Biogr., 2006 ;14(1):30-5.
- Pauling L, Coryell C. *"The magnetic properties and structure of hemoglobin"*. Proc Natl Acad Sci USA 1936;22:210-6.
- Pfurtscheller G, Aranibar A. *"Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movements"*. Electroenceph clin Neurophysiol 1979;46:138±146.
- Pfurtscheller G, Aranibar A. *"Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG"*. Electroencephalogr ClinNeurophysiol 1977;42(6):817-26.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. *"Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles"*. Clin Neurophysiol 1999;110(11):1842-57.
- Pfurtscheller G. *"Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest"*. Electroenceph clin Neurophysiol 1992;83:62±69.
- Pfurtscheller G., Stancàk Jr A., Neuper C. *"Event-related synchronization: a correlate of an idling motor area."* Electroenceph clin Neurophysiol 1996; 98: 281-293
- Priestley M.B. *"Spectral Analysis and Time Series"*. Academic Press, London, UK;1981.
- Schlögl A. *"The Electroencephalogram And The Adaptive Autoregressive Model: Theory And Applications"*. Shaker Verlag, Aachen, Germany ; 2000.
- Sijertit Z., Agarwd G. *"Tree Structured Filter Bank for Time-Frequency Decomposition of EEG Signals"*. 1995 IE13E-EMBC and CMBEC Theme 41: Signal Processing

Sörnmo L. and Laguna P. *"Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications"*. Elsevier, 2005.

Sörnmo L., Laguna P. *"Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications"*. Academic Press 2005

Storti S.F., Formaggio E., Beltramello A., Fiaschi A., Manganotti P.. *"Wavelet analysis as a tool for investigating movement-related cortical oscillations in EEG-fMRI coregistration"* Brain Topogr, 23 (1) (2010), pp. 46–57

Visani E, Minati L, Canafoglia L, Gilioli I, Salvatoni L, Varotto G, Fazio P, Aquino D, Bruzzone MG, Franceschetti S, Panzica. *"Simultaneous EEG-fMRI in patients with Unverricht–Lundborg disease: event-related desynchronization/synchronization and hemodynamic response analysis"*. Comput Intell Neurosci 164278; 2010.

Visani E., Agazzi P., Canafoglia L., Panzica F., Ciano C., Scaioli V., Avanzini G., Franceschetti S., *"Movement-related desynchronization/synchronization (ERD/ERS) in patients with Unverricht-Lundborg disease,"* NeuroImage, vol. 33, pp. 161-168, 2006.

Zetterberg, L.H. *"Estimation of parameters for a linear difference equation with application to EEG analysis"*. Math. Biosci., 5: 227-275; 1969

Zhan Y, Halliday D, Jiang P, Liu XG, Feng JF. *"Detecting time dependent coherence between non-stationary electrophysiological signals: a combined statistical and time-frequency approach"*. Journal of Neuroscience Methods 156 (2006) 322–332.

## ***Ringraziamenti***

*Desidero ringraziare la professoressa Anna Maria Bianchi per avermi dato la possibilità di realizzare questa tesi seguendomi con attenzione e professionalità e stimolando il mio interesse. Ringrazio sentitamente l'ing. Roberta Sclocco per l'aiuto, i consigli e il supporto che mi ha dato in ogni fase di questo percorso. Grazie infinite.*

*Un grazie speciale a Matteo che mi ha sostenuto in questi due anni di Laurea Magistrale, facendomi acquistare fiducia nelle mie potenzialità e aiutandomi a superare le difficoltà con il sorriso e con tanto coraggio.*

*Ringrazio tutti i colleghi del Politecnico che hanno condiviso con me quest'importante esperienza di vita e che, tra lezioni, aperitivi e serate hanno reso piacevole la mia permanenza a Milano. In particolare ringrazio Claudia, Billo, Arge, Ivan e Daniele.*

*Ringrazio le mie amiche di sempre Mary, Danila, Manuela, Chiara e Nella che sento sempre vicine nonostante le distanze. Un grazie a Valentina per il suo sostegno, i suoi consigli e la sua presenza costante nella mia vita.*

*Un caloroso grazie ai miei genitori che mi hanno permesso di portare avanti il mio percorso di studi dandomi fiducia ed essendo fieri della mia preparazione, senza di loro tutto questo non sarebbe stato possibile. Un grazie infinito va a mia sorella Simonetta per il sostegno che mi ha dato da sempre in ogni ambito della mia vita.*

*Grazie a tutti,*

*Fabiola.*