

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale

in Ingegneria Biomedica

Tesi di Laurea Magistrale

Analisi dello sguardo e dell'EEG per la diagnosi precoce delle
malattie dello spettro autistico



Relatore

Prof.ssa Gabriella Olmo

Correlatori

Prof. Alfredo Benso

Prof. Gianfranco Michele Maria Politano

Candidata

Carmen De Giovanni

Anno Accademico 2020/2021

INDICE

Elenco delle figure	iv
Elenco delle tabelle	vi
Sommario	1
1 Stato dell'arte autismo	3
1.1 Eziologia.....	3
1.2 Importanza diagnosi precoce	4
1.3 Ricerca biomarcatori ASD	5
1.3.1 Analisi EEG	7
1.3.2 Analisi dello sguardo	8
1.3.3 Analisi della frequenza cardiaca	10
1.3.4 Analisi dei disturbi motori	11
2 Muse Headband - EEG	12
2.1 Introduzione	12
2.2 Ricerca biomarcatori tramite l'analisi dei dati EEG	13
2.2.1 Pre-Processing.....	15
2.2.2 Estrazione delle caratteristiche del segnale EEG.....	16
2.3 Caratteristiche lineari - Analisi spettrale dei segnali EEG	16
2.3.1 Decodifica dello stato mentale.....	18
2.4 Caratteristiche non lineari - Dinamica delle informazioni.....	20
2.4.1. Detrended Fluctuation Analysis.....	20
2.4.2 Esponente di Hurst.....	21
2.4.3 Petrosian Fractal Dimension (PFD).....	22
2.4.4 Entropia.....	22
3 Muse Headband - PPG	24
3.1 Fotopletiplomografia (PPG)	24
3.2 Ricerca biomarcatori tramite l'analisi dei dati PPG	25

3.2.1 Pre-processing del segnale PPG.....	27
3.2.2 Estrazione delle caratteristiche del segnale PPG	28
3.3 Caratteristiche lineari - Analisi nel dominio del tempo	31
3.4 Caratteristiche non lineari	31
3.5 Frequenza respiratoria.....	32
4 Muse Headband - Analisi del movimento	34
4.1 Accelerometro	34
4.1.1 Algoritmo di rilevamento delle oscillazioni.....	35
4.2 Giroscopio	39
4.2.1 Estrazione delle caratteristiche del segnale di un giroscopio.....	41
5 Risultati	42
Conclusioni.....	47
Bibliografia.....	48

ELENCO DELLE FIGURE

Figura 2.1: (a) MUSE Headband EEG (b) Posizionamento degli elettrodi EEG secondo lo standard 10-20 (Asif et al., 2019).....	14
Figura 2.2: Schema a blocchi generico per l'estrazione delle caratteristiche da un segnale EEG	14
Figura 2.3: Segnali EEG grezzi, dall'alto canali TP9, AF7, AF8, TP10.	15
Figura 2.4: Segnali EEG filtrati, dopo il preprocessing, dall'alto canali TP9, AF7, AF8, TP10.	16
Figura 2.5: Stima della densità spettrale nelle bande di frequenza delta, theta, alpha e beta nel canale a) AF7 b) AF8 c) TP9 d) TP10	18
Figura 3.1: Forma tipica del PPG; x ampiezza dei picchi sistolici, y ampiezza del picco diastolico(Elgendi,2012).....	26
Figura 3.2: Due onde PPG consecutive, intervallo picco- picco (Elgendi, 2012).....	26
Figura 3.3:Schema a blocchi per l'estrazione delle caratteristiche da un segnale PPG.	27
Figura 3.4:Segnale PPG1, a destra prima del preprocessing a sinistra dopo.	28
Figura 3.5: Segnale PPG2, a destra prima del preprocessing a sinistra dopo il preprocessing.	28
Figura 3.6: Segnale PPG3, a destra prima del preprocessing a sinistra dopo il preprocessing.	28
Figura 3.7: Processo di estrazione del picco, (I) punti di intersezione dove l'ampiezza del segnale è maggiore della media mobile; (II) posizione del picco; (III) media mobile incrementata gradualmente; (IV) rilevamento dell'interruzione del segnale e risultato dopo interpolazione (Gent et al., 2019).....	29
Figura 3.8: Picchi rilevati per segmenti di 10 s, nei segnali ,dall'alto, PPG1, PPG2, PPG3. ...	30
Figura 3.9: Grafico poincarè (van Gent, 2018).	32
Figura 4.1: Asse X prima e dopo il pre-processing.....	36
Figura 4.2: Asse Y prima e dopo il pre-processing.....	36
Figura 4.3: Esempio di rilevamento degli incroci per lo zero	37
Figura 4.4: Esempio di rilevamento degli incroci per lo zero che soddisfano il range di tempo tra gli incroci	38

Figura 4.5: Esempio di rilevamento degli incroci per lo zero che soddisfano il range di altezza dei picchi tra gli incroci.....	38
Figura 4.6: Esempio di rilevamento degli incroci per lo zero che soddisfano tutti i criteri.....	39
Figura 4.7: Orientamento degli assi in MUSE Headband.....	40
Figura 4.8: Rotazione yaw, pitch, e roll nel movimento della testa (Jantunen et al., 2016).....	40
Figura 4.9: Schema a blocchi per l'estrazione delle caratteristiche dal segnale di un giroscopio.	41
Figura 5.1: Violin plot delle bande di potenza assoluta in delta, theta, alfa, beta nei quattro canali TP9, AF7, AF8, TP1043.....	45
Figura 5.2: Violin plot delle metriche dello stato mentale Fatigue, Beta_concentration, Theta_relaxation, Alpha_relaxation nei quattro canali TP9, AF7, AF8, TP10.....	44
Figura 5.3: Violin plot delle features non lineari DFA, PFD, Entropy e Hurst nei quattro canali TP9, AF7, AF8, TP10	44
Figura 5.4: Violin plot delle features estratte dal canale PPG2 (BMI, IBI, SDNN, SDSD, RMSSD, pNN50, pNN20, HR_MAD, SD1, SD2, S, SD1/SD2, BreathingRate).....	45
Figura 5.5: Grafico lineare che identifica i movimenti di oscillazione laterale e sagittale.....	46
Figura 5.6: Grafico lineare che identifica i movimenti della testa, verticale, orizzontale e qualsiasi movimento.....	46

ELENCO DELLE TABELLE

Tabella 2.1: Bande di frequenza convenzionali, utilizzate nel MUSE.....	17
Tabella 4.1: Criteri di zero crossing per la determinazione di oscillazioni laterali e sagittali...	37

SOMMARIO

“Il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) è un disturbo del neurosviluppo a insorgenza precoce caratterizzato da difficoltà nell’interazione e comunicazione sociale e dalla presenza di interessi ristretti e comportamenti ripetitivi e stereotipati” (American Psychiatric Association, 2013). La diagnosi di ASD è definita dal punto di vista comportamentale e non biologico, quindi fare una diagnosi formale di ASD prima dei tre anni di vita è difficile. Le forme più lievi di ASD sono particolarmente complesse da rilevare precocemente, in parte perché un’ampia gamma di sintomi dello sviluppo neurologico sono comuni a diverse diagnosi, tra cui ASD. Uno strumento di supporto consente una diagnosi precoce che favorisce un trattamento educativo adeguato e personalizzato, pensato all’interno di un progetto di vita. La sfida è trovare biomarcatori affidabili che rilevino i sintomi emergenti di ASD, anche in caso di incertezza diagnostica, potrebbero essere utili per lo sviluppo di interventi precoci appropriati. Nel primo capitolo si è esposta una panoramica più ampia sul disturbo dello spettro autistico, descrivendo una triade campi di analisi, ovvero l’analisi dell’EEG, l’analisi della frequenza cardiaca e l’analisi del movimento. Tramite lo studio della letteratura si sono analizzate le metriche più rappresentative per il disturbo ASD.

Nell’identificazione dei bambini autistici si possono usare funzionalità estratte da diversi segnali, acquisiti in questo studio tramite il MUSE Headband.

Il MUSE registra il segnale elettroencefalografico (EEG), il segnale di PPG, di un accelerometro e di un giroscopio.

Il segnale EEG, trattato nel secondo capitolo, è acquisito mediante quattro canali, due elettrodi frontali (AF7 e AF8) e due temporo-parietali (TP9 e TP10). Dall’EEG si sono estratte caratteristiche lineari derivate dall’analisi spettrale, utilizzate già in soggetti con deficit d’attenzione e iperattività. Estrahendo le bande di frequenza alfa, beta, gamma e delta e combinandole tra di loro si sono analizzati gli stati mentali relativi alla fatica, il relax e la concentrazione. Dal segnale EEG si sono estratte anche caratteristiche non lineari come la DFA (Detrended Fluctuation Analysis), il PFD (Petrosian Fractal Dimension), l’entropia e l’esponente di Hurst che caratterizzano le dinamiche neurali del cervello.

Il segnale del PPG, trattato nel terzo capitolo, permette di eseguire l’analisi della frequenza cardiaca, la quale denota, un collegamento diretto con un comportamento sociale adattivo.

L’analisi del movimento è stata trattata nel quarto capitolo. Il segnale dell’accelerometro e del giroscopio entrambi a tre assi, che misurano rispettivamente la variazione della velocità e della posizione e il cambiamento dell’orientamento, sono stati utilizzati per esaminare movimenti stereotipati e comportamenti ripetitivi. Solitamente vengono esaminati tramite osservazione diretta, ma il rilevamento automatico della stereotipia consente il monitoraggio in ambienti

differenti e a lungo termine. Data la posizione dei sensori, si è esaminato il body rocking, tramite caratteristiche di ampiezza e frequenza delle oscillazioni.

In questo studio, mediante l'implementazione di programmi sviluppati in Python, si sono estratte dai segnali caratteristiche capaci di essere sfruttate singolarmente.

Inoltre, aggiungendo la possibilità di unificare tali funzionalità, si è determinato come un approccio multimodale e multifunzionale, ovvero basato su più dati, può essere utile per identificare biomarcatori clinici utili per la diagnosi.

CAPITOLO 1

STATO DELL'ARTE AUTISMO

L'autismo rappresenta uno spettro di disturbi molto severi il cui studio ha impegnato ed impegna studiosi di vari settori, pediatri, psichiatri, riabilitatori etc. Si manifesta mediante un'ampia gamma di sintomi, come difficoltà comportamentali, comprese abilità sociali e di comunicazione, che ne rendono complessa la diagnosi.

Ad oggi la diagnosi viene effettuata seguendo i criteri diagnostici indicati dal DSM-V, i quali prevedono la presenza di deficit nella comunicazione e nell'interazione sociale e comportamenti, interessi e/o attività ristretti e ripetitivi. I deficit comunicativi possono essere di vario tipo come il non riuscire a mantenere una conversazione normale ("botta e risposta") il non condividere interessi, emozioni e reazioni, oppure una scarsa comunicazione non verbale, tramite comportamenti anomali nel contatto oculare e nel linguaggio del corpo, fino alla mancanza di espressività facciale o gestualità. Inoltre, molto spesso si evidenzia la difficoltà nel mantenere rapporti e relazioni, che possono portare ad un'apparente mancanza di interesse per le persone. Tra i comportamenti che portano alla diagnosi, si annoverano movimenti stereotipati (dondolarsi, compiere complessi movimenti della testa, mordersi le mani etc.), dedizione smisurata alla routine, interessi ristretti, iper o ipo-reattività a stimoli sensoriali, come ad esempio attrazione verso le luci o risposte avverse ai suoni.

1.1 Eziologia

Ad oggi non sono ancora note le cause, sebbene l'eziologia coinvolga un insieme di fattori genetici, organici e biochimici. Numerosi studi rilevano come i fattori genetici esercitino un ruolo di fondamentale importanza. In particolar modo ricerche sui gemelli, o famiglie, forniscono una solida evidenza sul contributo genetico, (Bourgeron, 2016) identificando geni coinvolti, inizialmente in numero di circa 15, passando ad una stima attuale di circa 1000.

Inoltre, è stato evidenziato come all'interno delle famiglie di persone affette da autismo, emerga che il rischio di insorgenza tra fratelli è 75-150 volte superiore rispetto alla media della popolazione (Ozonoff et al., 2011). Sempre all'interno della ricerca genetica, gli studi basati sull'epigenetica trovano corrispondenza in una percentuale limitata di casi di autismo,

occupandosi dei cambiamenti neurochimici che influenzano l'espressione genica, piuttosto che da cambiamenti nelle sue sequenze. È comunque evidente che i disturbi dello spettro autistico (ASD) sono dei disordini multifattoriali, e si è verificato che le cause non sono necessariamente di natura genetica. Difatti, un'altra possibile causa di ASD è l'aumento dell'età dei genitori, legato anche a mutazioni genetiche; oppure, a livello prenatale si ipotizza che infezioni e tossine intrauterine possano essere coinvolte nello sviluppo di una patologia autistica. L'ipotesi, portata avanti per molti decenni, che le cure parentali siano responsabili dell'insorgenza dell'autismo sono state scartate; tuttavia, la nascita di un bambino con autismo così come qualsiasi disturbo e disabilità, porta ad una modifica dei comportamenti abituali di una madre. Molti studi si concentrano anche su anomalie immunologiche, fattore con peso considerevole nella diagnosi.

1.2 Importanza diagnosi precoce

Attualmente, non esiste nessuna "cura" risolutiva per l'autismo, che va pertanto considerato come una condizione permanente per tutta la vita. È però necessaria una diagnosi precoce e un trattamento educativo adeguato e personalizzato per consentire uno sviluppo quanto più possibile adeguato. Esso deve essere pensato all'interno di un progetto di vita, attuando un intervento mirato e tempestivo, che permette di creare le premesse per favorire la crescita e ridurre i comportamenti indesiderati e problematici. Infatti, i primi 24 mesi di vita sono ritenuti i più efficaci per indurre lo sviluppo normotipico, data l'alta plasticità di un cervello giovane (Dawson et al., 2012).

L'esordio dell'autismo avviene solitamente nella primissima infanzia o comunque nei primi anni di età, quando il bambino inizia a manifestare uno sviluppo perturbato. Si annoverano anche casi manifestati durante l'infanzia, classificati come autismo regressivo, riferendosi a bambini con uno sviluppo apparentemente normale fino ai due anni di età, che successivamente iniziano a perdere capacità acquisite fino ad allora, assumendo tratti di autismo. I primi segnali di diversità vengono evidenziati dai genitori, i quali riferiscono una mancanza di coinvolgimento.

Sono stati maturati strumenti per l'individuazione dell'ASD in bambini molto piccoli (primi 18 mesi di vita), basandosi su alcuni indicatori di autismo precoce. Tra questi strumenti si può annoverare la Checklist for Autism in Toddlers (CHAT) (Baron-Cohen et al., 1992), successivamente ampliata e modificata nella M-CHAT (Robins et al 2003). La CHAT e la M-CHAT non hanno finalità diagnostiche, ma mirano ad evidenziare le situazioni a rischio di autismo. Viene stilata una lista di indici a rischio di sviluppo atipico, all'interno di un questionario, da proporre ai genitori durante la visita. Tale questionario interroga sulla gestualità del bambino, sull'abilità di mantenere il contatto visivo oppure il fissare il vuoto, sull'interesse ai giochi proposti e sul coinvolgimento emotivo ("Vostro figlio sorride in risposta

alla vostra faccia o al vostro sorriso?”). Seppure questa indagine precoce porti notevoli benefici, i falsi positivi risultano essere notevoli.

Infatti, la diagnosi precoce è difficile da effettuare per la mancanza di materiale reperibile sullo sviluppo precoce, poiché secondo il DSM-V la diagnosi avviene secondo la triade comportamentale “socialità, linguaggio, stereotipie”. Per tale ragione, non si può eseguire in modo certo in età precoce, poiché prima dei tre anni di vita del bambino non si hanno complete capacità linguistiche e sociali. Pertanto, attualmente molti studi si basano sul materiale retrospettivo o analizzando popolazioni a rischio di autismo. Le ricerche sul materiale retrospettivo si basano sull’analisi di video di bambini già segnalati prima dei tre anni, nei quali si esplorano i primi comportamenti e le loro caratteristiche in un contesto naturale. Alcuni di essi evidenziano una asimmetria posturale, delineando come tali posture si presentino sia in condizioni di riposo che nello stare in piedi e sono maggiormente presenti in bambini successivamente diagnosticati ASD (Eshkol & Harris, 2001). Tuttavia, questi studi possiedono limiti rilevanti, poiché registrati dai genitori o parenti nei momenti di gioco, che di conseguenza non riprendono i comportamenti più problematici; per tale ragione, inevitabilmente, si altera il giudizio finale.

Invece, gli studi effettuati su soggetti a rischio si basano selezionando come campione in esame fratelli o familiari diretti di bambini già diagnosticati. La selezione di questo campione conferma le ipotesi già presentate nelle quali l’eziologia, pur essendo incerta, riporta probabilità rilevante di ereditabilità dell’ASD all’aumentare della parentela genetica (Sandin et al., 2014). In molte di queste ricerche si sono riscontrati casi in cui molti fratelli, pur non sviluppando la patologia, mostrano comportamenti problematici, evidenziando la plasticità del cervello e sollevando la possibilità che alcune caratteristiche autistiche si presentino a causa di stimoli sociali o siano scatenate da fattori sociali (Elsabbagh et al., 2009).

1.3 Ricerca biomarcatori ASD

L’autismo spesso si presenta con numerosi ulteriori disturbi associati: circa il 60% dei soggetti presentano ritardo mentale, in altri casi è presente epilessia o disturbi d’ansia e dell’umore. La varietà comportamentale permette di distinguere l’autismo da altri disturbi dello spettro autistico. Le differenze sono dovute alle aree cerebrali colpite o alterate dalla patologia. Infatti, l’ASD in letteratura è riconosciuto come un disturbo multi sistemico che coinvolge il sistema nervoso, immunitario, digerente ed altri. Attualmente però la diagnosi non tiene conto di questi effetti, ma si basa sull’aspetto comportamentale.

Identificare standard diagnostici sulla natura sistemica del disturbo potrebbe portare a riconoscere una metrica oggettiva su base biologica. Inoltre, un passo in questa direzione

avrebbe maggiore significato anche per soggetti ad elevato rischio, ovvero con familiarità alla patologia. Questo condurrebbe ad identificare biomarcatori in grado di valutare con oggettività il disturbo. Un biomarcatore è definito dal National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group come “una caratteristica oggettivamente misurata e valutata come indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte farmacologiche a un intervento terapeutico” (Downing, 2001). Molti studi si sono occupati, e si occupano della ricerca di misure genetiche, metaboliche e fisiologiche per arrivare ad informazioni fondamentali sull’eziologia dell’ASD. Molti di questi valutano l’efficacia di un biomarcatore su una singola misurazione, costruendo quindi un modello univariante per classificare un soggetto ASD da TD (typically developing), tale modello però molte volte risulta fallimentare. Probabilmente proprio per la natura multifattoriale della patologia altri modelli, vista la complessità del disturbo e i vari livelli di gravità, si basano su modelli multivariati, che incorporano contributi di più variabili, e modellano anche le relazioni tra loro. Questi studi sono sviluppati soprattutto tramite algoritmi di apprendimento automatico.

Ad oggi, questi modelli sono applicati a strumenti già attualmente utilizzati per la diagnosi, proprio per ridurre il tasso di falsi negativi che potrebbero ritardare la diagnosi. Tale elemento risulta molto preoccupante per questo disturbo, ma in egual modo anche un falso positivo porterebbe conseguenze non di poca rilevanza. I modelli di apprendimento automatico valutati unitariamente a misure di comportamento più avanzate permettono di consolidare le capacità diagnostiche degli strumenti attuali (Baadel et al., 2020). Questo ha portato ad identificare marcatori precoci, seppur marcatori comportamentali, che quindi richiedono di aspettare che il bambino sia sufficientemente maturo. Ad ogni modo, classificare ed estrarre quali tra questi comportamenti è più predittivo per la diagnosi rappresenta una sfida. Difatti, i ritardi delle abilità motorie, prima che sopraggiungano i movimenti stereotipati, introduce un potenziale indicatore precoce di ASD (Esposito & Pasca, 2013). D’altronde, dare luce a strumenti, come l’eye tracking utilizzato come metodo univariante, in grado di quantificare lo sguardo e l’attenzione dei bambini piccoli, dai 2 a 6 mesi (Klin, 2013), risulta essere un parametro potenzialmente oggettivo, rafforzando l’idea che possano rappresentare biomarcatori precoci di ASD.

Un’altra strada percorsa per identificare biomarcatori ASD è quella del neuroimaging. Si è osservato come i bambini con ASD hanno caratteristiche differenti della neuroanatomia rispetto i bambini TD, come componenti neurochimiche, connettività funzionale e strutturale e morfometria cerebrale alterata, associati a comportamenti ripetitivi e limitati (Li et al., 2017). Ciò è stato ricercato attraverso l’esame della MRI strutturale, che indaga tramite misurazioni non invasive sulla connettività cerebrale, volume cerebrale ed esistenza di connessioni anormali. Quest’esame ha riscontrato un aumento del volume corticale totale delle regioni cerebrali subcorticali e del cervelletto in bambini con ASD (Li et al., 2017). Altri studi presentano questa crescita solo dai 18 ai 4 anni pari al 5/10% del volume totale del cervello,

pur non riuscendo a determinare se questo allargamento si mantiene costante anche nell'adolescenza e poi successivamente in età adulta. Avanzando in questa direzione, altri studi esaminano tramite la fMRI (risonanza magnetica funzionale), analizzando un campione di soggetti con ASD ad alto funzionamento soggetti a stimoli sociali e compiti cognitivi. Gli studi hanno potuto rilevare una connettività alternata nella rete, ovvero iper-connettività nelle regioni subcorticali e sub-connettività in regioni corticali. Tuttavia, il costo di queste ultime due tecniche risulta essere un grande limite. Per tale ragione per misurare la connettività funzionale cerebrale a basso costo sono stati impiegati l'EEG e magnetoencefalografia (MEG).

1.3.1 ANALISI EEG

Le anomalie nei segnali EEG potrebbero essere potenzialmente biomarcatori utili per la diagnosi precoce di ASD. Infatti, la complessità non lineare dei segnali EEG contiene informazioni sull'architettura delle reti neurali nel cervello. Molti studi hanno approfondito il tema ricercando indici quantitativi che caratterizzano le funzioni cerebrali. L'elettroencefalografia quantitativa in condizioni di riposo rappresenta la condizione più utilizzata, anche nella ricerca di ASD. Già in alcuni studi del 1976 erano state compiute analisi di questo genere, nei quali il 75% dei pazienti con EEG "anormale" non riuscivano a vivere autonomamente (Small, 1975). Le ricerche con il passare degli anni si sono sempre di più affinate, ricercando campioni sempre più specifici, ovvero mettendo in luce le differenze tra i diversi gradi di severità dell'ASD, e indagando sui biomarcatori più caratterizzanti.

Gli studi proposti si possono categorizzare in relazione ai metodi suggeriti, che essenzialmente sono tre: connettività funzionale, analisi spettrale, dinamica delle informazioni.

Il primo metodo si basa sulla connettività funzionale e permette di valutare le relazioni tra diverse aree del cervello. Questa valutazione è eseguita tramite una misura di sincronizzazione tra due segnali. Le caratteristiche estratte sono l'indice di sincronizzazione, la sincronizzazione di fase, l'indice di ritardo e di blocco di fase e la coerenza delle misure. Sebbene gli studi siano ancora ad uno stato primordiale, hanno evidenziato una connettività a lungo raggio ridotta in modo coerente nella banda alfa, e una connettività a corto raggio nella banda theta in soggetti affetti da ASD. Tuttavia, questo metodo prevede montaggi complessi di più elettrodi e capacità di calcolo elevata per determinare la forza della connettività tra le posizioni dei sensori. Un'altra evidenza in questo studio è rappresentata dalle comorbidità dei soggetti con ASD, (Tuchman & Rapin, 2002), che purtroppo risultano avere una dipendenza diretta nella misura della connettività funzionale, come d'altronde l'età e le traiettorie di sviluppo (Marosi et al., 1992).

Un secondo metodo si basa sull'analisi spettrale, attraverso la quale si analizzano quantitativamente i segnali EEG, valutando la distribuzione nelle cinque bande di frequenza

"classiche": delta (0–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–12 Hz), beta (12–30 Hz) e gamma (30– 100 Hz). In seguito, questi risultati vengono combinati tra di loro, oppure valutati in banda assoluta e relativa. Tale metodo non richiede un montaggio elaborato degli elettrodi poiché queste misure possono essere estratte anche da un solo elettrodo. Tuttavia, gli studi su questo metodo descrivono il segnale nel dominio della frequenza, quindi sono molto influenzati dal compito svolto durante la misurazione. Uno tra questi analizza le differenze tra soggetti ad alto rischio (fratelli) e soggetti TD, utilizzando la tradizionale analisi della potenza spettrale nelle diverse bande di frequenza. Le conclusioni rilevano una ridotta potenza frontale nell'high-alpha a 3 mesi, associata a capacità linguistiche ridotte verso il primo anno di età (Levin et al., 2017). In altri studi è stato evidenziato un comportamento anomalo del ritmo theta, come indicatore di interferenza cognitiva (Nigbur et al., 2011) e successivamente è stato ipotizzato un coinvolgimento con l'ASD, riferendo come i bambini ASD riportavano una banda theta ridotta rispetto ai soggetti TD in condizioni di stimolazione (Hounung et al., 2019). Tuttavia, conducendo le acquisizioni in uno stato di riposo con occhi chiusi o aperti, l'alterazione delle bande beta e gamma presenta un considerevole aumento della potenza spettrale (Mathewson et al., 2012). Questo mette in luce una mancanza di coerenza in condizioni di stimolazione differenti. Inoltre, come nel metodo precedente i risultati sono influenzati dall'età del paziente e da eventuali terapie farmacologiche assunte (Arzy et al., 2010).

Il terzo metodo si basa su metodi non lineari. Si considerano varie misure non lineari come gli esponenti di Lyapunov, detrended fluctuation analysis (DFA), entropia multiscala etc. Il parametro maggiormente utilizzato finora è l'entropia multiscala, che misura la complessità del segnale cerebrale nei bambini con autismo. In uno studio di questo metodo, è stata riscontrata una riduzione dell'entropia multiscala nei bambini ASD durante una condizione di relax ad occhi aperti (Catarino et al., 2011). In altre ricerche è stato utilizzato questo parametro su neonati ad alto rischio ASD confrontandoli con neonati a basso rischio, osservando come l'entropia multiscala mostra una traiettoria evolutiva complessivamente diversa tra questi due campioni e valutandoli tra i 9-12 mesi di età. I risultati sono incoraggianti, tanto da ipotizzare che l'entropia multiscala possa essere un parametro neuroelettrofisico rilevabile nella prima infanzia (Bosl et al., 2011).

1.3.2 ANALISI DELLO SGUARDO

Nel disturbo dello spettro autistico, come già introdotto in precedenza, si osservano deficit nella reciprocità emotiva, suggerendo l'importanza dello sguardo atipico. Quest'ultimo si è dimostrato un importante biomarcatore già dai 12 mesi di vita. Infatti, già dai primi giorni di vita è osservabile come i neonati prestino molta attenzione agli occhi degli altri, suggerendo uno sviluppo sociale conservato. Tuttavia, nei bambini con autismo il contatto visivo è ridotto,

marcando un segno distintivo della disabilità. I bambini con ASD preferiscono rivolgere lo sguardo ad aspetti meno rilevanti dal punto di vista sociale (Zwaigenbaum et al., 2005). Secondo molti studi, i meccanismi che determinano uno sguardo atipico derivano da disfunzioni in una serie di regioni del cervello, tra cui l'amigdala, la giunzione temporo-parietale, la corteccia prefrontale laterale dorsale e i campi oculari frontali. Inizialmente, queste indagini venivano condotte tramite fotografie statiche e/o immagini a colori, presentando ai soggetti stimoli sociali e non sociali, sempre staticamente, con l'intenzione di misurare la frequenza e il tipo di risposta in entrambe le condizioni. In seguito, con lo sviluppo delle tecnologie i ricercatori e gli scienziati di neuroscienze si sono cimentati nella ricerca e l'analisi oggettiva dello sguardo utilizzando sistemi di tracciamento oculare e di pupillometria. In ogni caso, gli studi vengono condotti sottoponendo stimoli sociali con contenuti molto spesso audiovisivi sotto forma di filmati, preferiti rispetto alle immagini statiche data la possibilità di mostrare meccanismi di comportamento naturale e sociale. Inoltre, la nuova frontiera dei dispositivi, comodamente indossabili e poco ingombranti, permette di acquisire lo sguardo durante interazioni sociali effettive, rappresentate come il campo più promettente poiché più rappresentativo del reale disturbo. Dalle molteplici ricerche condotte si può apprezzare una relativa eterogeneità di risultati. Jones et al., 2008 hanno condotto uno studio nel quale, facendo visionare film a bambini con ASD e bambini TD, si rilevano marcate differenze nei tempi di fissazione visiva nelle regioni degli occhi e della bocca, determinando come l'attenzione dei bambini ASD fosse rivolta agli oggetti presenti nel video (Jones et al., 2008). Sebbene ad oggi le conoscenze relative ad un esordio precoce della malattia non siano sufficienti, alcuni studi condotti su bambini di 6 mesi, selezionati ad alto rischio di autismo e successivamente diagnosticati ASD e bambini a basso rischio, hanno rilevato un modello atipico nei soggetti ad alto rischio negli stimoli sociali. Infatti, la loro durata di fissazione è stata molto più breve in particolare verso il viso ma anche verso gli stimoli sociali, senza peraltro mostrare neanche particolare attenzione agli oggetti (Chawarska et al., 2013). Uno studio più recente, in cui gli stimoli proposti erano stimoli sociali e motivi geometrici, mette in evidenza come i bambini con ASD hanno trascorso una significativa quantità di tempo in più a fissare le immagini geometriche rispetto agli altri soggetti (Moore et al., 2018).

In un altro studio sono stati raccolti oltre ai dati di tracciamento oculare anche le misure della pupillometria, sottoponendo immagini di scene naturali con o senza individui. In esso, hanno potuto rilevare come i bambini con ASD non hanno mostrato una risposta pupillare maggiore alle immagini con esseri umani; inoltre, questi soggetti erano anche più lenti a focalizzare il loro sguardo sugli elementi sociali, determinando una metrica di latenza correlata a misure cliniche di scarso funzionamento sociale (Frost-Karlsson et al., 2019).

1.3.3 ANALISI DELLA FREQUENZA CARDIACA

Tra le varie caratteristiche neurofisiologiche dell'ASD, il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo ha acquistato sempre più importanza. Il sistema nervoso autonomo riveste un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi, ma è influenzato anche nelle interazioni con l'ambiente e gli stati psicologici (Kreibig, 2010), in quanto il sistema nervoso simpatico è dominante in condizioni di stress o cambiamenti e il sistema parasimpatico è coinvolto maggiormente in condizioni di riposo e relax. Da questo si può dedurre come la variabilità della frequenza cardiaca (Heart Rate Variability - HRV) può essere usata, come misurazione dell'attività autonoma.

Per valutare la HRV sono stati utilizzati diversi indici, nel dominio del tempo, della frequenza e non lineari. Gli indici nel dominio del tempo si basano sull'analisi della frequenza cardiaca in base alla sequenza temporale, e sono la deviazione standard degli intervalli RR (SDNN) e media (SDANN), la radice quadrata media delle differenze successive (RMSSD), la proporzione di differenze successive superiori a 50 ms (pNN50) e la proporzione di differenze successive superiori a 20 ms (pNN20). Nel dominio della frequenza invece si analizza lo spettro di potenza nelle diverse bande di frequenza, in alta frequenza (HF) e bassa frequenza (LF) e bassissima frequenza (VLF), e il rapporto LF/HF. L'indice più comunemente usato è l'aritmia sinusale respiratoria definita RSA (Respiratory sinus arrhythmia). Questo viene considerato un parametro specifico parasimpatico. Le misure appena descritte sono state già utilizzate per valutazioni psicologiche e psichiatriche, perché si tratta di una metodologia non invasiva e indolore, che aiuta nell'indagine di fenomeni legati all'autoregolazione a livello cognitivo, emotivo, sociale e sanitario (Laborde et al., 2017).

Possiamo quindi dedurre che la relazione che associa l'analisi dell'HRV con i soggetti affetti da ASD che presentano problemi di interazione sociale è spontanea. Molti studi hanno affrontato questa relazione con la volontà di connettere la HRV, vista come indice correlato alla flessibilità mentale, con l'ASD per definirlo come un possibile biomarcatore. Alcuni studi hanno rilevato un abbassamento della reattività HRV nei bambini autistici, sotto stress sociali. Questa diminuzione è stata riscontrata in maggiore misura anche nella reattività RSA in attività cognitive. Tuttavia, questo andamento è stato trovato anche in altri disturbi psichiatrici come la depressione, l'ansia e la schizofrenia (Alvares et al., 2016). È stato infine evidenziato come la variabilità della frequenza cardiaca di base e la reattività nelle attività cognitive non presentino differenze significative tra i soggetti ASD e TD, ipotizzando che i compiti cognitivi non portino uno stato di ansia elevato (Mottron et al., 2006) (Toichi & Kamio, 2003). Si definisce quindi, lo stress sociale come la situazione più adatta per rivelare la differenza HRV tra soggetti con ASD e non.

Altri studi hanno documentato una relazione tra RSA a riposo e benessere psicologico, mostrando una diminuzione della RSA nei bambini con ASD, riflettendo così una ridotta attività del sistema nervoso parasimpatico, ed un aumento dei sintomi di ansia e minori capacità di socializzare (Guy et al., 2014).

1.3.4 ANALISI DEI DISTURBI MOTORI

I deficit nell'ambito motorio in bambini con disturbo dello spettro autistico secondo molte evidenze precedono i sintomi sociocomunicativi dell'ASD. Ciò ha portato ad una costante crescita di ricerche in tale ambito. Ad esempio, un recente studio ha messo in evidenza che le capacità motorie fini e grossolane a sei mesi di età in neonati ad alto rischio preannunciano una diagnosi di ASD (LeBarton & Landa, 2019). Non esiste un metodo gold standard di valutazione del movimento, ma esistono diversi strumenti che differiscono sullo scopo della valutazione. Le misure acquisite tramite strumenti di supporto come accelerometri e giroscopi sono più idonee per valutare le capacità motorie, ovvero le capacità neuromuscolari che contribuiscono all'esecuzione di un particolare movimento (ad es. coordinazione occhio-mano per lanciare un oggetto).

Per analizzare il movimento, invece, si utilizzano delle “batterie” standard che valutano l'abilità di movimento predisponendo gli obiettivi. Per lo più, gli studi hanno analizzato le anomalie nel contatto visivo, nella postura del corpo e nelle stereotipie motorie. Infatti, le stereotipie motorie rappresentano uno dei criteri principali per la diagnosi, e sono visti come comportamenti prodotti per l'auto gratificazione, principalmente presenti in stati di eccitazione, ansia, noia, isolamento e di esigenza sociale. Si può affermare che le stereotipie si presentano nella primissima infanzia anche in soggetti poi non affetti da ASD, ma in alcuni studi si è determinato come, in soggetti poi diagnosticati ASD, le stereotipie si presentavano in maggior numero e con maggiore varietà (Goldman et al., 2008). È stata esaminata anche l'andatura dei bambini con autismo, i quali riscontrano maggiore difficoltà a camminare su una linea e presentano anche anomalie posturali nella testa e nel tronco (Rinehart et al., 2007). I movimenti atipici della testa nei bambini piccoli è vista clinicamente come altamente esplicita di ASD e sono correlati con difficoltà nella comunicazione verbale e non verbale.

In uno studio i bambini con ASD hanno mostrato maggiore movimento della testa e oscillazioni stando in piedi, rispetto ai bambini senza ASD (Chang et al., 2010). In un altro studio, invece, utilizzando misurazioni oggettive automatizzate, si è dimostrato che i bambini con ASD presentano sia uno spostamento angolare che una velocità angolare maggiore nel compiere rotazioni del capo e in inclinazioni laterali, soprattutto in seguito ad uno stimolo sociale (Martin et al., 2018).

CAPITOLO 2

MUSE HEADBAND - EEG

2.1 Introduzione

Lo strumento utilizzato in questo studio è stato il Muse Headband, che acquisisce il segnale EEG a quattro canali, due temporoparietali (TP9 e TP10) e due frontali (AF7 e AF8). Acquisisce inoltre un segnale PPG a tre derivazioni, il segnale di un accelerometro e di un giroscopio, entrambi triassiali. Il Muse Head band è un archetto di misurazione EEG portatile e facile da usare, (<https://choosemuse.com/why-muse/>), disponibile per uso commerciale per scopi come: la meditazione, il rilassamento e il monitoraggio del sonno. Nel corso degli anni la tecnologia hardware EEG si è evoluta, facendo emergere diversi sistemi wireless multicanale di semplice design, come il Muse, che forniscono segnali EEG di alta qualità, sicuramente più comodi, meno ingombranti e a basso costo rispetto ai sistemi tradizionali. In diversi studi si è appurato come questi sistemi possono essere utilizzati non solo per applicazioni commerciali ma anche in indagini cliniche, seppure in misura ridotta. Inoltre, i sistemi EEG piccoli e wireless, con elettrodi a secco che non richiedono una preparazione della cute, come il MUSE, possono aumentare la tolleranza e l'accettabilità degli utenti.

In alcuni studi sono state messe a confronto tipologie di acquisizione classiche, con quelle low cost, ed in particolare con il Muse. Da parte dei sistemi a basso costo è emersa una naturale inclinazione agli artefatti di blinking e di movimento muscolare della regione frontale. Tuttavia, nel calcolo della potenza spettrale, entrambi gli strumenti risultano approssimativamente uguali, eccetto nel caso della potenza a banda larga che risulta essere maggiore nel MUSE. Si è ipotizzato che tale differenza fosse dovuta dagli elettrodi a secco (Ratti et al., 2017). Inoltre, è stato messo in evidenza che la connessione del MUSE causa un considerevole jitter temporale nei dati acquisiti; solitamente, nelle connessioni Bluetooth si attesta un ritardo da 18 a 20 ms e un jitter di 5 ms (Luque et al., 2012). Ciò nonostante, questo rappresenta un limite nelle acquisizioni condizionate da eventi, o per sincronizzazioni con altri devices, ma non determina un limite in valutazioni quantitative dei segnali come in questo studio. È stato evidenziato come alcune forme o dimensioni della testa, o stile dei capelli rendono difficile l'acquisizione dei dati con il MUSE (Krigolson et al., 2017). L'archetto MUSE è già stato utilizzato in ricerche cliniche per attestare un metodo di riconoscimento delle emozioni, come la felicità, la rabbia e la tristezza (Raheel et al., 2019).

Per studiare lo stato di piacere tramite l'analisi dell'attività cerebrale, in un altro studio che utilizza il MUSE, sono state potenziate le sensazioni con contenuti multimediali e sensazioni olfattive inerenti. Per far ciò sono state analizzate le bande di potenza, estratte dal segnale EEG. I ricercatori sono stati in grado di costruire un classificatore con maggiore accuratezza per determinare lo stato di gradimento (Raheel et al., 2019).

L'utilizzo del MUSE si ritrova, inoltre, in studi clinici inerenti ai disturbi mentali, in particolare al disturbo depressivo maggiore (Ding et al., 2019). In tale studio, tramite l'utilizzo dei dati EEG, di eye-tracking e di risposta galvanica della cute, sono stati implementati classificatori ad alta accuratezza. Pur utilizzando solo strumentazioni a basso costo, l'approccio di apprendimento automatico costituisce un solido modello per la classificazione.

2.2 Ricerca biomarcatori tramite l'analisi dei dati EEG

L'obiettivo principale in questo studio è quello di estrarre caratteristiche oggettive da segnali EEG, per poter poi classificare un soggetto ASD da uno non ASD. La scelta delle possibili caratteristiche da estrarre si è basata quindi, sugli studi di letteratura, che già in precedenza hanno proposto caratteristiche in grado di classificare i soggetti. Si è posta particolare attenzione a quelli che sono i limiti dello strumento, ma anche l'estesa disponibilità di poter fare acquisizioni da più sensori contemporaneamente. Un EEG a soli quattro canali rappresenta un limite nello studio dei segnali elettroencefalografici per ASD, in quanto le posizioni non sono ottimali per determinate analisi. Ad esempio, la misura della connettività funzionale, trattata al paragrafo 1.3.1, che descrive la possibilità di valutare le relazioni tra diverse aree del cervello. Risulta subottimale un sistema di registrazione a basso costo e non ingombrante, ciò lo rende più agevole da altri punti di vista. Inoltre, si dispone di altri metodi per l'analisi dell'EEG, come ad esempio l'analisi della potenza spettrale e di metodi non lineari trattati nel medesimo paragrafo.

L'attività elettrica della corteccia è stata registrata con la fascia MUSE con una frequenza di campionamento di 256 Hz. Non si è reso necessario utilizzare il marker di eventi poiché si è svolta un'analisi quantitativa. I dati sono stati registrati in forma grezza, per un'elaborazione offline e successivamente sono stati applicati algoritmi di analisi dei dati. Il sistema di posizionamento degli elettrodi del MUSE segue lo standard 10-20, nelle posizioni AF7, AF8, TP9, TP10 mostrate in Figura 2.1 con un elettrodo di riferimento FPz.

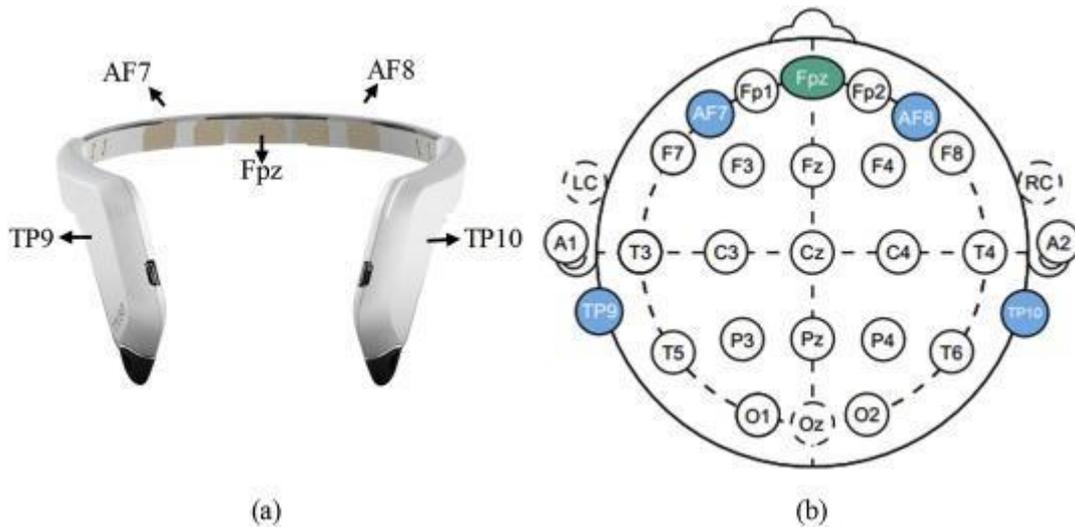


Figura 2.1: (a) MUSE Headband EEG (b) Posizionamento degli elettrodi EEG secondo lo standard 10-20 (Asif et al., 2019)

Dai segnali acquisiti dal MUSE si sono elaborati diversi algoritmi in Python per estrarre le caratteristiche più rappresentative del segnale EEG. I passaggi principali, illustrati nella Figura 2.2, sono l'acquisizione delle attività cerebrali in forma grezza, la preelaborazione delle registrazioni EEG ed infine l'estrazione delle caratteristiche.

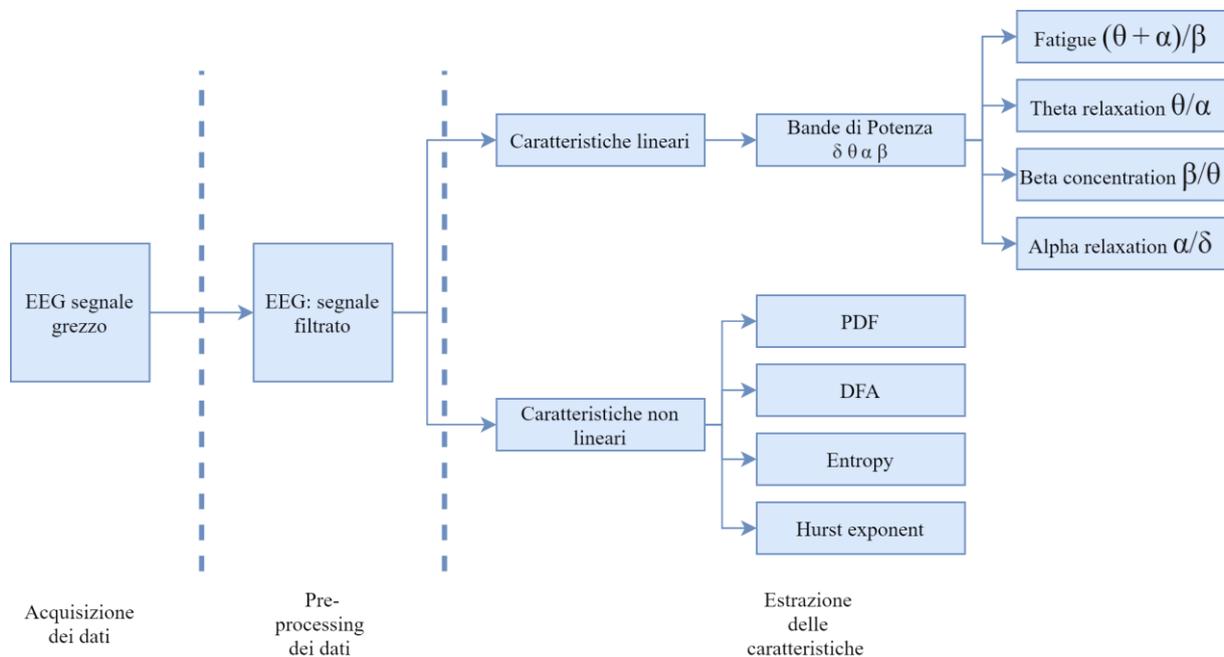


Figura 2.2: Schema a blocchi generico per l'estrazione delle caratteristiche da un segnale EEG

2.2.1 PRE-PROCESSING

I segnali EEG registrati si presentano in forma grezza (Figura 2.3) e contengono molte oscillazioni irrilevanti, quindi vengono preelaborati per rimuovere il rumore, prima di estrarre le caratteristiche. Per rimuovere il rumore si sono utilizzati tre filtri.

Il primo è un filtro passa-alto, noto come filtro a bassa frequenza che consente il passaggio delle alte frequenze, eseguendo un filtraggio su frequenze molto basse (al di sotto di 1Hz). Tale filtro è utile per ridurre l'effetto del blinking. In seguito, si è applicato un filtro Notch solitamente indicato come filtro di esclusione di banda o di interruzione con una banda stretta; viene utilizzato per rimuovere l'interferenza di rete che in Europa si ritrova a circa 50 Hz. Si sono quindi rimosse le frequenze comprese nell'intervallo 47-53 Hz. Infine, si è applicato un filtro passa-basso, noto come filtro ad alta frequenza, che filtra le frequenze poco interessanti per l'analisi da eseguire ed anche gli artefatti muscolari, lasciando inalterate le frequenze rilevanti; si è scelta una frequenza di taglio di 35 Hz.

Al termine della fase di preprocessing il segnale si presenta come in Figura 2.4.

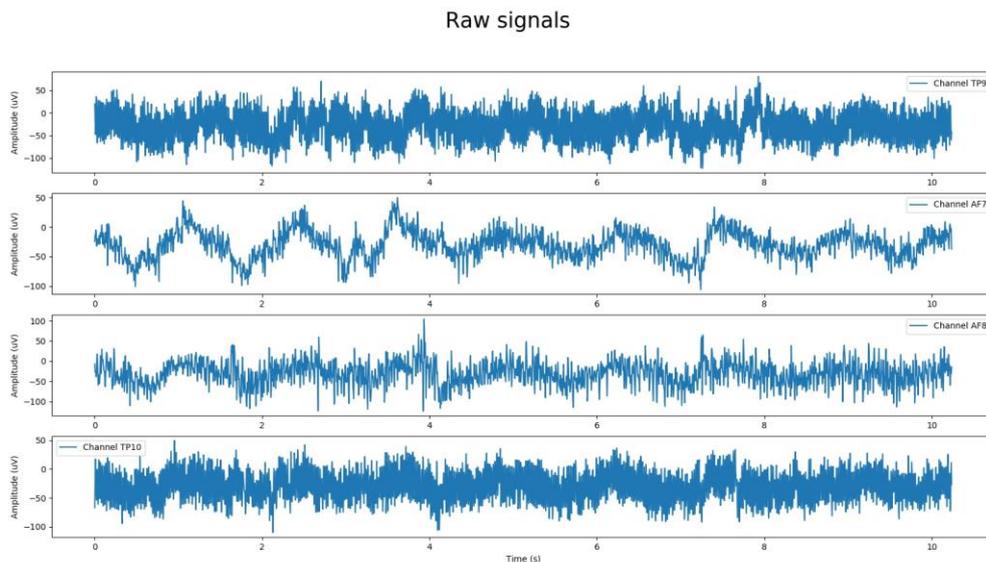


Figura 2.3: Segnali EEG grezzi, dall'alto canali TP9, AF7, AF8, TP10.

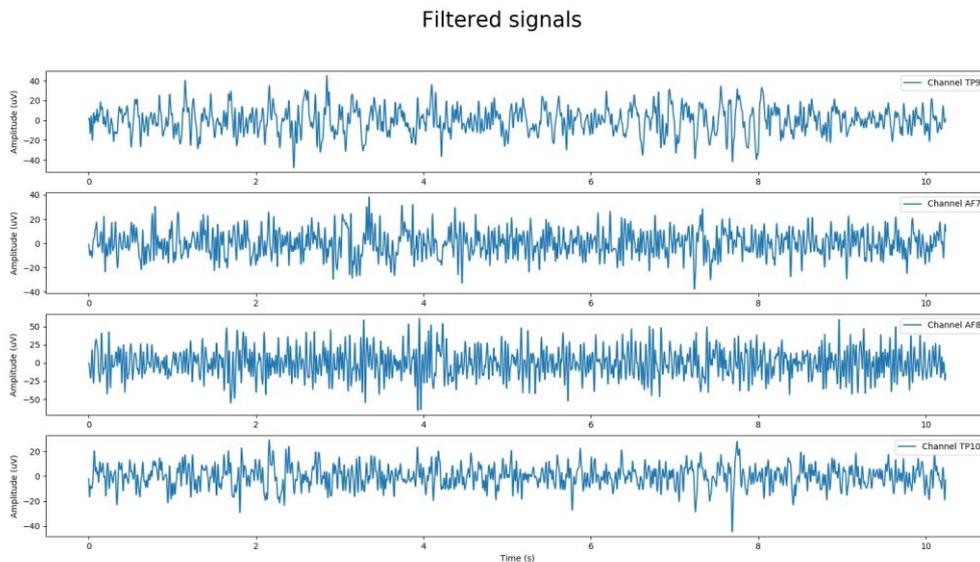


Figura 2.4: Segnali EEG filtrati, dopo il preprocessing, dall'alto canali TP9, AF7, AF8, TP10.

2.2.2 ESTRAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEL SEGNALE EEG

Per estrarre le caratteristiche si sono utilizzati i segnali EEG pre-elaborati. Le feature estratte, come presentato in Figura 2.2, sono caratteristiche lineari e non lineari. Come illustrato nel paragrafo 1.3.1, le caratteristiche lineari sono state ricavate tramite l'analisi spettrale dei segnali, mentre le caratteristiche non lineari tramite metodi computazionali di sistemi dinamici complessi.

2.3 Caratteristiche lineari - Analisi spettrale dei segnali EEG

L'analisi dello spettro di potenza è una classica elaborazione del segnale EEG. I segnali possono essere divisi in un numero discreto di frequenze diverse, utilizzando la Fast Fourier Transform (FFT). La FFT è comunemente usata nell'EEG per stimare la densità spettrale di potenza (PSD), la quale riferisce la distribuzione di energia spettrale per frequenza unitaria.

Tra le tecniche più popolari che utilizzano la FFT ritroviamo il periodogramma classico e il periodogramma di Welch. L'approccio più semplice per calcolare la PSD è il periodogramma semplice. Quest'ultimo è dato dal modulo quadro della trasformata di Fourier del segnale. Tuttavia, questo metodo può produrre artefatti spuri in bande indesiderate. Una soluzione alternativa è data dalla possibilità di applicare finestre sull'intero segnale.

Il metodo di Welch rappresenta un miglioramento del periodogramma classico; applica al segnale finestre con sovrapposizioni e calcola un periodogramma per ciascuna finestra e poi ne fa la media. Il risultato di entrambi i metodi è una rappresentazione della potenza nel dominio della frequenza. La risoluzione in frequenza dipende dal numero di punti utilizzati per calcolare la FFT. La potenza dopo la FFT è normalizzata, così l'unità della PSD è W/Hz, tuttavia è spesso presentato in dB/Hz prendendo il logaritmo in base dieci della potenza.

In questo studio i segnali sono suddivisi in finestre di Hamming di 256 campioni, con una sovrapposizione del 90%, quindi emette un valore a 10 Hz. Le caratteristiche del segnale EEG sono calcolate mediante la stima della densità spettrale di potenza (PSD) al fine di rappresentare selettivamente il segnale. In questo studio si è estratta la potenza assoluta che è la quantità di attività EEG in una banda indipendente dall'attività in altre bande. Per stimare la potenza assoluta in un determinato intervallo di frequenza, il segnale è stato trasformato nel dominio della frequenza utilizzando la FFT, ed in seguito si è fatto il logaritmo della somma della densità spettrale di potenza dei dati EEG su tale intervallo di frequenza.

Le cinque bande di frequenza classiche sono indicate in Tabella 2.1.

Tabella 2. 1: Bande di frequenza convenzionali, utilizzate nel MUSE.

Ritmo	Range di frequenza (Hz)
Delta (δ)	0 – 4
Theta (θ)	4 – 8
Alfa (α)	8 – 12
Beta (β)	12 – 30
Gamma (γ)	30 – 100

In questo studio sono state utilizzate solo le prime quattro bande. Le frequenze più basse (orientativamente al di sotto dei 7 Hz) sono associate a stati di sonno o rilassamento, mentre le frequenze più alte sono coinvolte in compiti cognitivi, o nell'esecuzione di movimenti. La potenza assoluta si è calcolata per tutti e quattro i canali nelle quattro bande di frequenza, estraendo quindi 16 caratteristiche. La stima della densità spettrale viene rappresentata quantitativamente per i quattro canali acquisiti, nelle quattro bande di frequenza nella Figura 2.5.

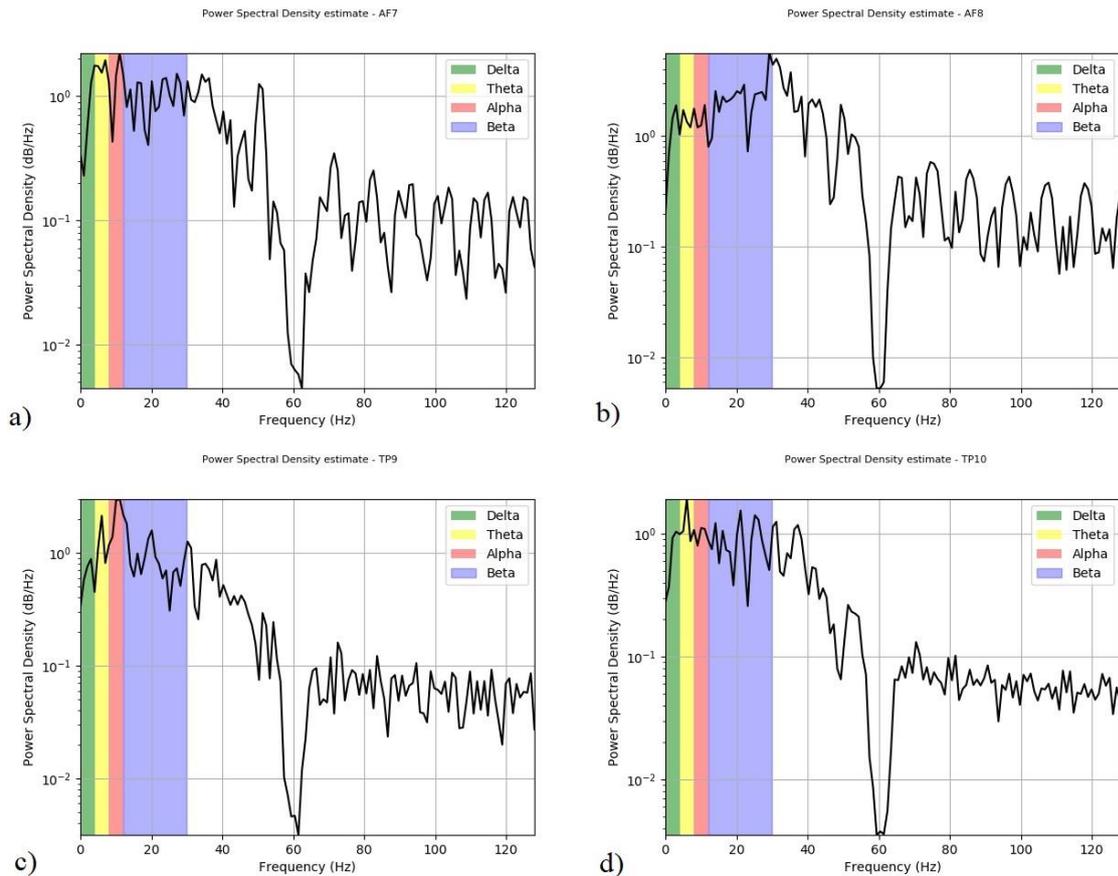


Figura 2.5 : Stima della densità spettrale nelle bande di frequenza delta, theta, alpha e beta nel canale a) AF7 b) AF8 c) TP9 d) TP10

2.3.1 DECODIFICA DELLO STATO MENTALE

La ricerca di biomarcatori si è orientata sulla decodifica degli stati mentali tramite la combinazione delle bande di potenza, già determinanti negli studi condotti su soggetti autistici. Si sono utilizzate le potenze assolute delta, theta, alfa, e beta discusse nel paragrafo precedente. È necessario ricordare che le onde delta sono più rappresentative durante il sonno. Le onde theta aumentano in uno stadio iniziale di sonnolenza. Le onde alfa riflettono uno stato di veglia rilassata, e diminuiscono con la concentrazione, la stimolazione o la fissazione visiva. Le onde beta aumentano durante l'allerta e diminuiscono durante la sonnolenza.

La decodifica degli stati mentali è stata utilizzata in molteplici studi ma per altre applicazioni, come valutare lo stato di stress di operatori sanitari tramite un indice di affaticamento. Il medesimo è stato studiato in alcuni studi condotto su guidatori affaticati (Eoh et al., 2005). Questo indicatore, è definito “*Fatigue*”, è stato calcolato mediante la formula (2.1). Mostra una chiara indicazione di fatica all'aumentare del rapporto tra le attività di onde lente e onde veloci.

$$Fatigue = \frac{(P_{\theta} + P_{\alpha})}{P_{\beta}} \quad (2.1)$$

Un altro indicatore usato è il rapporto tra la banda di potenza assoluta beta e theta (2.2), definito “*Beta_concentration*”. L’aumento di questo indice è rappresentativo del miglioramento delle capacità cognitive. In alcuni studi sul disturbo da deficit di attenzione (ADHD), è stato impiegato l’inverso di questo rapporto rilevando come i bambini affetti da questo disturbo presentano livelli più elevati di attività theta e ridotta attività beta a riposo, questo ha permesso di ipotizzare che questo rapporto sia un buon biomarcatore di ADHD. Tuttavia, impiegando questa misura in tecniche di neurofeedback durante compiti cognitivi si è osservata una significativa diminuzione del rapporto con una riduzione significativa dell’attività theta (Van Doren et al., 2017).

$$Beta_{concentration} = \frac{P_{\beta}}{P_{\theta}} \quad (2.2)$$

Un altro indicatore, definito “*Theta_relaxation*”, è ottenuto dal rapporto tra la banda di potenza assoluta theta e alfa (2.3). Questa misura si associa il più delle volte allo stato di rilassamento del soggetto. Difatti, in studi nei quali si testano le capacità cognitive durante pratiche come lo yoga, si evidenzia che al diminuire di questo rapporto è associata anche una diminuzione della frequenza cardiaca (Nagendra et al., 2015). Questo si pensa sia dovuto all’incremento della potenza in banda α in seguito al miglioramento delle abilità cognitive, del senso di benessere e della reattività.

$$Theta_{relaxation} = \frac{P_{\theta}}{P_{\alpha}} \quad (2.3)$$

Infine, è stato introdotto l’indicatore “*Alpha_relaxation*”, dato dal rapporto tra la banda di potenza assoluta alfa e delta (2.4). È chiamato anche l’indice di “perfusione cerebrale”.

$$Alpha_{relaxation} = \frac{P_{\alpha}}{P_{\delta}} \quad (2.4)$$

2.4 Caratteristiche non lineari - Dinamica delle informazioni

Le caratteristiche non lineari estratte in questo studio appartengono ad una raccolta di nuovi metodi derivanti dall'analisi di sistemi fisici non lineari. Le caratteristiche lineari come quelle illustrate al paragrafo precedente forniscono una quantità limitata di informazioni sull'attività elettrica del cervello, poiché ignorano la dinamica non lineare dell'EEG. Quest'ultima si riferisce al comportamento caotico insito nel sistema nervoso, anche in soggetti privi di disturbi. A tal proposito, sono state introdotte ulteriori informazioni sulle tecniche per rilevare la dinamica non lineare. Una misura di dinamica non lineare complessa è ad esempio la dimensione di correlazione, mentre una misura di stabilità è l'esponente di Lyapunov.

In un sistema dinamico, lo stato è dato da un insieme di valori che descrivono il sistema in un determinato momento; la dinamica è un insieme equazioni che descrivono come cambia lo stato nel tempo. Un sistema dinamico è lineare se tutte le equazioni della sua dinamica sono lineari; in caso contrario il sistema non è lineare. Lo spazio dove convergono i dati, per un tempo sufficiente, viene definito *attrattore*. In un sistema definito da n-variabili, lo stato è definito da uno spazio n-dimensionale, detto *spazio degli stati*.

L'analisi della dinamica non lineare prevede due fasi principali:

- 1) dalle osservazioni si ricostruiscono le dinamiche nello spazio degli stati;
- 2) si caratterizza l'attrattore risultante mediante misure non lineari dinamiche.

Dopo aver calcolato queste misure, possono essere utilizzate come caratteristiche dei segnali EEG.

In questo studio sono state analizzate quattro misure non lineari tramite il modulo PyEEG (Bao et al., 2011), calcolate sui segnali EEG pre-elaborati e segmentati in epoche di 10 secondi ciascuna.

2.4.1. DETRENDED FLUCTUATION ANALYSIS

Detrended Fluctuation Analysis è un metodo per quantificare la proprietà di correlazione in una serie temporale non stazionaria, calcolando un esponente di scala utilizzando un'analisi quadratica media modificata.

“La procedura per calcolare il DFA di una serie temporale $[x_1, x_2, \dots, x_N]$ è la seguente.

- (1) Innanzitutto, si integra x in una nuova serie $y = [y(1), \dots, y(N)]$, dove $y(k)$ è descritta nella (2.5).

$$y(k) = \sum_{i=1}^{N-m} (x_i - \underline{x}), \text{ dove } \underline{x} \text{ è la media di } x_1, x_2, \dots, x_N \quad (2.5)$$

(2) La serie integrata viene quindi tagliata in caselle di uguale lunghezza n . In ciascuna casella di lunghezza n , una linea dei minimi quadrati è adattata ai dati, e rappresenta l'*andamento* in quella casella. La coordinata y dei segmenti di linea retta è indicata da $y_n(k)$.

(3) La fluttuazione del valore medio quadratico della serie integrata è calcolata dalla (2.6).

$$F(n) = \sqrt{(1/N) \sum_{k=1}^{N-m} [y(k) - y_n(k)]^2} \quad (2.6)$$

$y(k) - y_n(k)$ è chiamata detrending.

(4) La fluttuazione può essere definita come la pendenza della linea che collega $\log F(n)$ a $\log n$.

DFA è una funzione scalare “(Bao et al., 2011).

2.4.2 ESPONENTE DI HURST

“L’esponente di Hurst è anche chiamato Rescaled Range (R/S). Per calcolare l’esponente di Hurst di una serie temporale $X = [x_1, x_2, \dots, x_N]$, il primo passo è calcolare la deviazione accumulata dalle serie temporali nell’intervallo T , come nella (2.7).

$$X(t, T) = \sum_{i=1}^t (x_i - \underline{x}), \text{ dove } \underline{x} = \frac{1}{T} \sum_{i=1}^T x_i, t \in [1 \dots N]. \quad (2.7)$$

Quindi, viene calcolato $R(T)/S(T)$, come nella (2.8).

$$\frac{R(T)}{S(T)} = \frac{\max(X(t, T)) - \min(X(t, T))}{\sqrt{(1/T) \sum_{t=1}^T [x(t) - \underline{x}]^2}}. \quad (2.8)$$

L’esponente di Hurst si ottiene calcolando la pendenza della linea prodotta da $R(T)/S(T)$ verso $\ln(n)$ per $n \in [2 \dots N]$.

L'esponente di Hurst è una funzione scalare" (Bao et al., 2011).

2.4.3 PETROSIAN FRACTAL DIMENSION (PFD)

"Per una serie temporale, PFD è definito come nella (2.9).

$$PFD = \frac{\log_{10}N}{\log_{10}N + \log_{10}(N/(N+0.4 N_{\delta}))} \quad (2.9)$$

dove N è la lunghezza della serie e N_{δ} è il numero di cambiamenti di segno della derivata del segnale. PFD è una funzione scalare" (Bao et al., 2011).

2.4.4 ENTROPIA

In questo studio tra le varie misure di entropia proposte da PyEEG, è stata utilizzata l'entropia approssimativa.

"L'entropia approssimativa ($ApEn$) è un parametro statistico per quantificare la regolarità di una serie temporale.

$ApEn$ viene calcolato con i seguenti passaggi.

- (1) Si fa in modo che il segnale di ingresso sia $[x_1, x_2, \dots, x_N]$.
- (2) Si crea una sottosequenza $x(i, m) = [x_i, x_{i+1}, \dots, x_N]$ per $1 \leq i \leq N - m$, dove m è la lunghezza della sottosequenza.
- (3) Si fa in modo che r rappresenta l'ordine del filtro antirumore, definito come $r = k \times SD$ per $k = 0, 0.1, 0.2, \dots, 0.9$.
- (4) Si crea un insieme di sottosequenza $\{x(j, m)\} = \{x(j, m) \mid j \in [1 \dots N - m]\}$, dove $x(j, m)$ è definito nello step 2.
- (5) Per ogni $x(i, m) \in \{x(j, m)\}$, si calcola seguendo le (2.10), (2.11) e (2.12).

$$C(i, m) = \frac{\sum_{j=1}^{N-m} k_j}{N-m} \quad (2.10)$$

Dove,

$$k_j = \begin{cases} 1 & \text{se } |x(i, m) - x(j, m)| < r \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (2.11)$$

$$ApEn(m, r, N) = \frac{1}{N-M} \left[\sum_{i=1}^{N-m} \ln \frac{C(i, m)}{C(i, m+1)} \right] \quad (2.12)$$

ApEn è una funzione scalare” (Bao et al., 2011).

CAPITOLO 3

MUSE HEADBAND - PPG

3.1 Fotopletismografia (PPG)

La fotopletismografia è una tecnica con applicazioni consolidate nel monitoraggio dei segnali vitali, è attualmente viene utilizzata in molteplici applicazioni mediche quali la stima della frequenza cardiaca e della saturazione di ossigeno. La fotopletismografia è una tecnica di misurazione ottica non invasiva che si esegue mediante una fonte di luce utilizzata per illuminare il tessuto cutaneo. In base al design del dispositivo, l'intensità della luce trasmessa o riflessa viene raccolta da un fotorilevatore per registrare il fotopletismogramma (PPG). Le variazioni di intensità registrate sono associate alle pulsazioni del volume sanguigno nel letto microvascolare del tessuto. L'interazione della luce con il tessuto biologico è piuttosto complessa e può portare a dispersione, riflessione e/o assorbimento. L'intensità della luce è attenuata quando attraversa la pelle a causa dell'assorbimento, che dipende dalla concentrazione degli elementi assorbenti e dalla lunghezza del percorso ottico. Le informazioni ottenute dal PPG possono differire in base alla profondità della penetrazione della luce a particolari lunghezze d'onda. Solitamente maggiore è la lunghezza d'onda maggiore è la profondità (Anderson & Parrish, 1981).

Le sorgenti luminose utilizzate con il PPG generalmente sono il vicino infrarosso (Near Infrared - NIR), rosso, verde e blu. Nel range del visibile, il picco di assorbimento dominante si presenta nella regione blu dello spettro, corrispondente all'assorbimento da parte dei globuli rossi. Le lunghezze d'onda NIR e rosse sono utilizzate soprattutto per le applicazioni cliniche, e presentano un basso assorbimento ed elevate proprietà di diffusione. La sorgente tradizionalmente usata nei sensori PPG è quella del vicino infrarosso. Tramite questa procedura, si è visto come una riduzione della quantità di sangue comporta un aumento dell'intensità di luce rilevata; al contrario, all'aumentare del volume sanguigno a causa della contrazione cardiaca, la quantità di luce assorbita aumenta all'aumentare del tasso di emoglobina e la quantità di luce trasmessa diminuisce. Di conseguenza, nella forma d'onda PPG si osservano salite e discese in base al battito cardiaco (componente pulsatile). Si è dimostrato come le lunghezze d'onda NIR o infrarosse (Infrared - IR) sono migliori nella misurazione del flusso sanguigno nei tessuti profondi.

In altri studi in cui si utilizzano strumenti di misurazione portatili e indossabili è stato dimostrato come la luce verde presenta meno artefatti da movimenti rispetto alla luce rossa e la luce blu (Lee et al., 2013). Tuttavia, la profondità di penetrazione della luce verde è inferiore a quella della luce rossa e della NIR, pertanto non riuscendo a raggiungere strati cutanei e sottocutanei più profondi, non può misurare la variazione del volume sanguigno nei grandi vasi. In quest'ultimi i volumi variano in base alle fasi della circolazione sanguigna, di conseguenza essi riportano le informazioni direttamente associate al flusso sanguigno.

Recenti studi sull'imaging PPG riportano che tale segnale è creato dalla pressione pulsatile delle arterie sui capillari che ne variano le proprietà ottiche; pertanto, si può presumere che anche le acquisizioni più superficiali possono essere significative nello studio del flusso sanguigno (Kamshilin et al., 2015).

Alcune ricerche hanno dimostrato la fattibilità del PPG multi-lunghezza d'onda per misurare i cambiamenti del volume del sangue a diverse profondità (Han et al., 2019); difatti, questa tecnologia è comunemente usata nei cardiofrequenzimetri da polso in commercio.

3.2 Ricerca biomarcatori tramite l'analisi dei dati PPG

Nel MUSE Headband i segnali PPG sono acquisiti su tre canali: PPG1, PPG2, PPG3, che utilizzano diverse sorgenti luminose; rispettivamente, luce ambientale, luce infrarossa e luce rossa. L'acquisizione di questi segnali tramite il MUSE, strumento indossabile e a basso costo, presenta diversi fattori che influenzano la registrazione del PPG.

In uno studio sono stati evidenziati i fattori maggiormente rilevanti nell'acquisizione; tra questi compare il sito di misurazione, la forza di contatto, gli artefatti da movimento, la postura del soggetto e la respirazione (Tamura et al., 2014). È stato evidenziato che la fronte, come sito di misurazione risulta avere una maggiore sensibilità ai cambiamenti del segnale in condizione di bassa perfusione rispetto ad altre posizioni come il polso o il dito. Questa posizione del sensore presenta una diminuzione degli artefatti da movimento durante attività fisica. Inoltre, è stato evidenziato che la forza di contatto sulla sonda, applicando una moderata pressione sul sensore, possa migliorare il segnale PPG.

In questo studio l'analisi dei segnali si è effettuata tramite l'algoritmo HeartyPy che permette di gestire dati acquisiti da sensori PPG a basso costo (Gent et al., 2019).

L'aspetto dell'impulso PPG è suddiviso in due fasi rappresentate in Figura 3.1. Il fronte di salita dell'impulso riguarda principalmente la sistole e il fronte di discesa dell'impulso riguarda la diastole e le riflessioni delle onde dalla periferia.

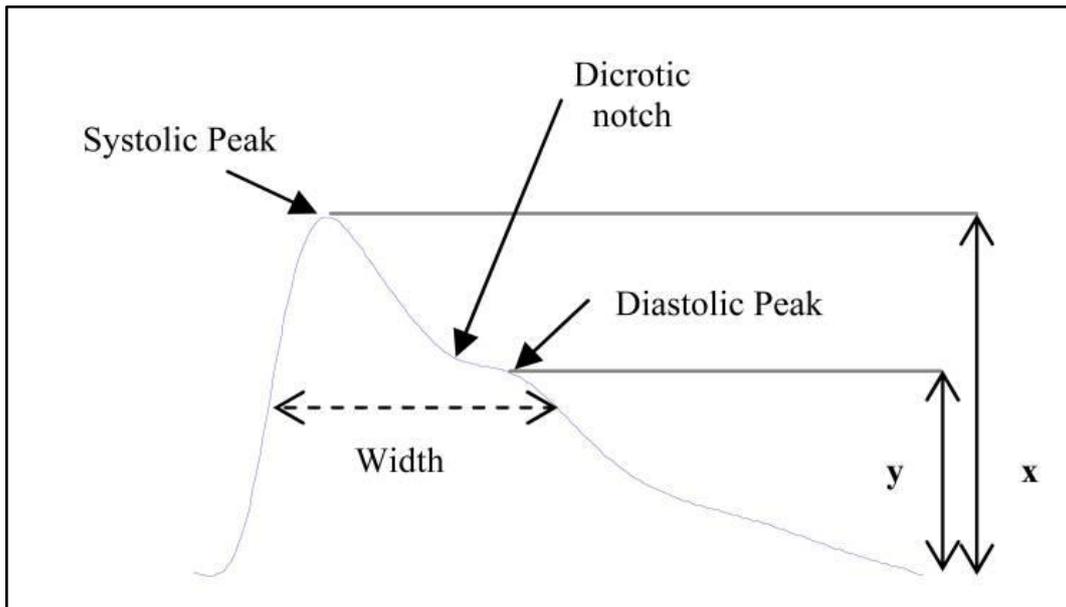


Figura 3.1: Forma tipica del PPG; x ampiezza dei picchi sistolici, y ampiezza del picco diastolico (Elgendi, 2012).

La distanza tra due picchi sistolici consecutivi è indicata come intervallo picco-picco, ed è mostrata in Figura 3.2. Quest'ultimo intervallo è equiparabile all'intervallo R-R del segnale elettrocardiografico (ECG), poiché rappresentano entrambi un ciclo cardiaco completo ed è utilizzato per rilevare la frequenza cardiaca.

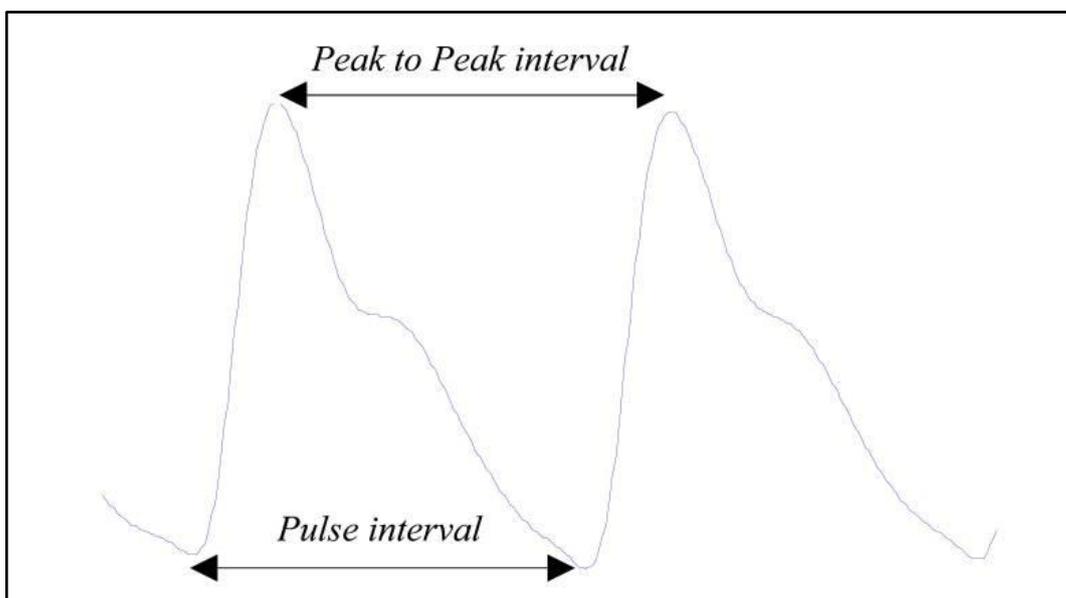


Figura 3.2: Due onde PPG consecutive, intervallo picco- picco (Elgendi, 2012).

L'analisi del segnale cardiaco si basa sulle misure estratte dalla frequenza cardiaca (Heart Rate - HR), intesa come misura del periodo cardiaco, espressa in battiti al minuto e intervallo tra battiti. Da queste misure si valuta la variabilità della frequenza cardiaca (Heart Rate Variability - HRV), che descrive la fluttuazione della frequenza cardiaca tramite misure nel dominio del tempo e della frequenza; tra queste si ritrovano sia misure lineari che non lineari. Infine, si estrae la stima della frequenza respiratoria. In Figura 3.3, si mostrano, i passi principali per estrarre le caratteristiche; la fase iniziale è il pre-processing dei segnali.

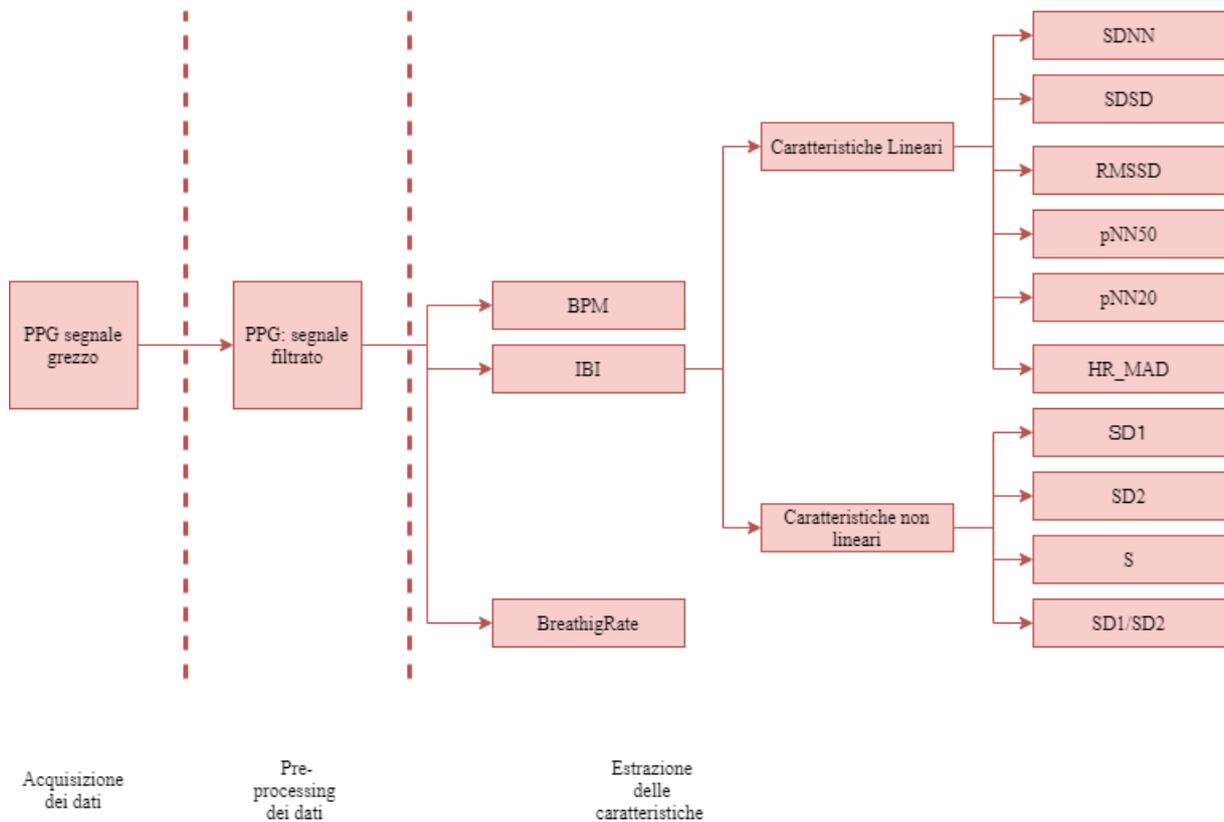


Figura 3.3 :Schema a blocchi per l'estrazione delle caratteristiche da un segnale PPG.

3.2.1 PRE-PROCESSING DEL SEGNALE PPG

I segnali PPG acquisiti sono grezzi, perciò si effettua una fase di preprocessing per rimuovere il rumore. Si applica un filtro Butterworth standard passa-banda e si filtrano le frequenze inferiori a 0.8 Hz (≤ 48 bpm) e superiori a 2.5 Hz (≥ 180 bpm).

Dopo la pre-elaborazione i segnali si presentano come in Figura 3.4 per il canale PPG1, in Figura 3.5 per il canale PPG2, e in Figura 3.6 per il canale PPG3.

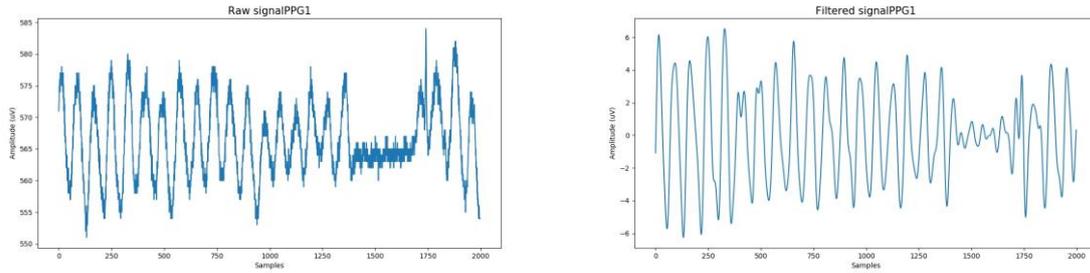


Figura 3.4 :Segnale PPG1, a destra prima del preprocessing a sinistra dopo.

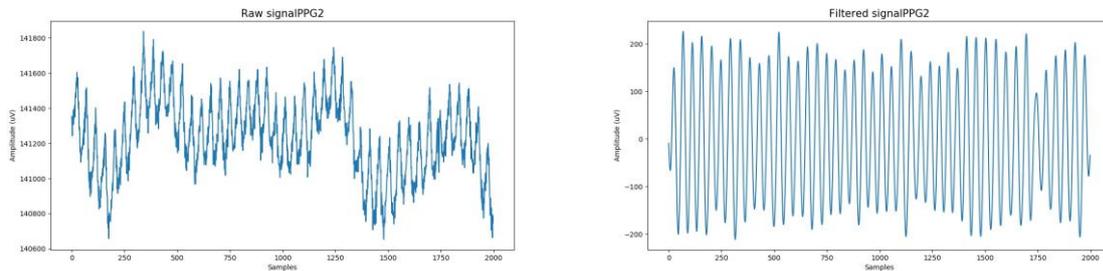


Figura 3.5: Segnale PPG2, a destra prima del preprocessing a sinistra dopo il preprocessing.

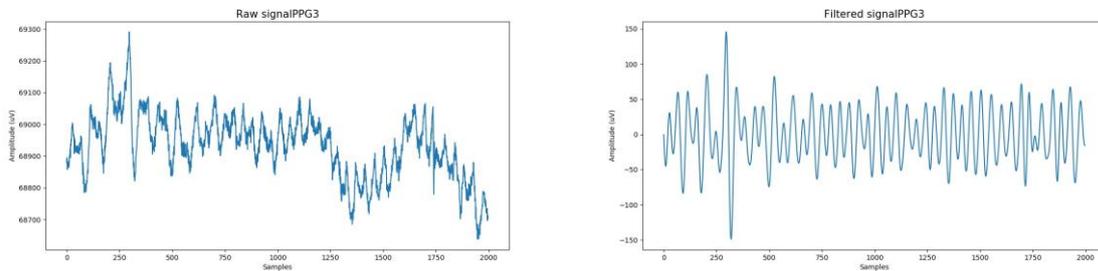


Figura 3.6: Segnale PPG3, a destra prima del preprocessing a sinistra dopo il preprocessing.

3.2.2 ESTRAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEL SEGNALE PPG

La fase di estrazione delle caratteristiche descritta in Figura 3.3, si basa sul rilevamento dei picchi sistolici che permettono di calcolare la distanza tra due picchi consecutivi rappresentativa di un ciclo cardiaco completo. Questi picchi permettono quindi di ricavare le misure relative alla frequenza cardiaca.

La fase di rilevamento dei picchi tenta di adattarsi alla variazione di ampiezze e ai cambiamenti morfologici dei complessi PPG utilizzando una soglia di rilevamento adattiva, mostrata in

Figura 3.7 sezione III, seguita dal rilevamento e dal rigetto dei valori anomali. Per identificare i battiti cardiaci, si calcola una media mobile tramite una finestra di 0.75 secondi a destra e a sinistra di ciascun punto. Le regioni di interesse, ovvero dove ci si aspetta di trovare un picco, si ritrovano tra due punti di intersezione in cui l'ampiezza del segnale è maggiore della media mobile calcolata precedentemente; i due punti sono mostrati in Figura 3.7 sezione I. In seguito, il picco si identifica come il valore massimo di ciascuna regione di interesse, mostrato in Figura 3.7 sezione II. Se il segnale si dovesse interrompere, l'algoritmo tenta di ricostruire i picchi mancanti, mediante l'interpolazione dei 100 ms di segnale precedenti all'interruzione e i 100 ms dopo, ad esempio come mostrato in Figura 3.7 sezione IV (Gent et al., 2019).

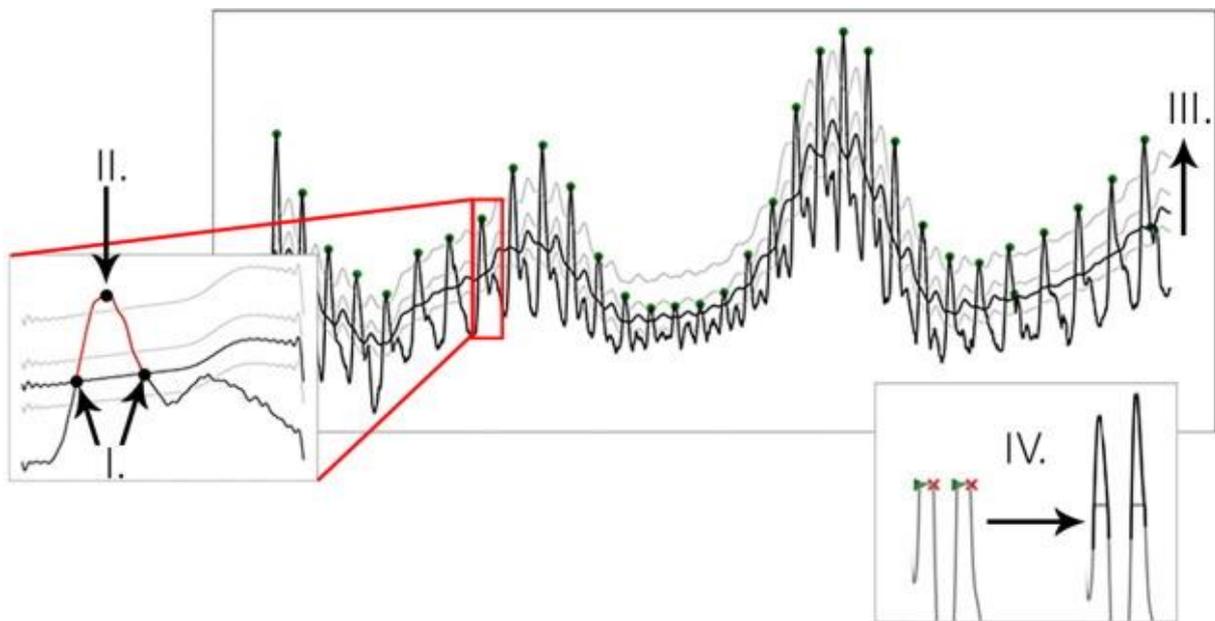


Figura 3.7: Processo di estrazione del picco, (I) punti di intersezione dove l'ampiezza del segnale è maggiore della media mobile; (II) posizione del picco; (III) media mobile incrementata gradualmente; (IV) rilevamento dell'interruzione del segnale e risultato dopo interpolazione (Gent et al., 2019).

A causa degli artefatti da movimento oppure per la morfologia variabile della forma d'onda PPG, è possibile che dopo la fase iniziale di adattamento del picco, alcuni di essi possano essere contrassegnati in modo errato. Questi ultimi si identificano quando l'intervallo tra due picchi devia di oltre il 30% dell'intervallo medio del segnale analizzato. I picchi anomali vengono rigettati e non presi in considerazione per il calcolo delle misure (Gent et al., 2019).

In questo studio il rilevamento dei picchi e delle relative misure è calcolato su segmenti di segnale di 10 s. In Figura 3.8 si mostrano i picchi rilevati nei rispettivi segmenti per i canali PPG1, PPG2, PPG3. In seguito all'individuazione dei picchi si può determinare la frequenza cardiaca, quindi il numero di battiti al minuto (BPM) e gli intervalli di tempo tra i battiti cardiaci consecutivi, chiamati intervalli interbeat (Interbeat Intervals - IBIs).

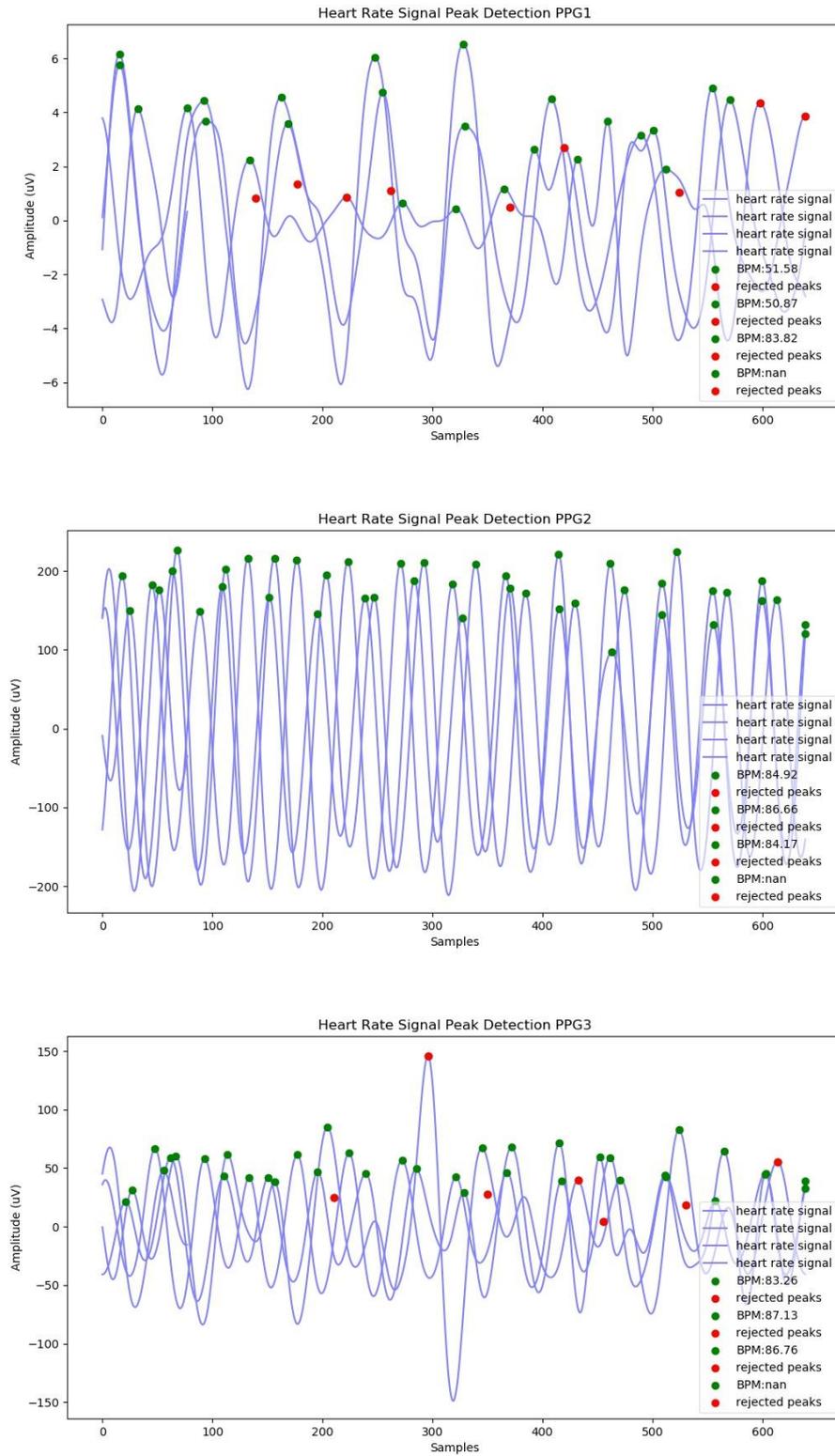


Figura 3.8: Picchi rilevati per segmenti di 10 s, nei segnali, dall'alto, PPG1, PPG2, PPG3.

3.3 Caratteristiche lineari - Analisi nel dominio del tempo

La variabilità della frequenza cardiaca (HRV) è costituita dai cambiamenti negli intervalli di tempo tra i battiti cardiaci consecutivi. Si può descrivere l'HRV utilizzando misure nel dominio del tempo, nel dominio della frequenza e non lineari. Le misure nel dominio del tempo quantificano l'entità di variabilità nelle misurazioni dell'intervallo interbeat. In questo studio si sono utilizzate le metriche riportate in Figura 3.3: la deviazione standard dell'IBIs (SDNN), la deviazione standard delle differenze tra gli IBIs (SDSD), la radice quadratica media delle differenze successive dell'intervallo RR (RMSSD), la percentuale di IBI che differiscono di oltre 20 ms (pNN20), la percentuale di IBI che differiscono di oltre 50 ms (pNN50), la deviazione assoluta mediana degli IBIs (HR_MAD).

La SDNN è misurata in ms e descrive una mediana della variabilità. Essa è influenzata dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico; tanto più SDNN è ridotta, tanto maggiore sarà la prevalenza simpatica. La SDNN è utilizzata su brevi periodi di monitoraggio per sessioni di biofeedback, mentre registrazioni di 24 ore sono utilizzate per determinare possibili rischi cardiaci.

La RMSSD si ottiene calcolando ogni differenza temporale successiva tra i battiti cardiaci in ms; ciascun valore viene elevato al quadrato e in seguito mediato con gli altri, il risultato è ottenuto dalla radice quadrata del totale. Convenzionalmente si utilizza questa metrica su registrazioni di minimo 5 minuti, tuttavia è stata proposta anche per brevi periodi di 10 s, 30 s e 60 s (Salahuddin et al., 2007). La RMSSD riflette la varianza tra un battito e l'altro, infatti è la misura maggiormente utilizzata nel dominio del tempo per stimare una scarsa attività parasimpatica. Un valore basso di RMSSD evidenzia una difficoltà di recupero da uno sforzo fisico o da una situazione ad elevato stress emotivo.

La pNN50 è una misura che riflette la modulazione vagale ampiamente utilizzata per identificare la disfunzione neuroautonomica nei disturbi psichiatrici (Kim et al., 2009).

La pNN20 riflette alterazioni nel sistema nervoso autonomo ed è altamente correlato allo stress con maggiore sensibilità rispetto la pNN50 (Trimmel, 2015)

3.4 Caratteristiche non lineari

La variabilità della frequenza cardiaca prevede anche misurazioni non lineari che quantificano l'imprevedibilità e la complessità di una serie di intervalli interbeat. In questo studio si sono analizzate le misure non lineari prodotte dal grafico Poincaré (mappa di ritorno), rappresentato in Figura 3.9. Quest'ultimo è un grafico a dispersione, che traccia un intervallo IBI rispetto al precedente e consente di cercare visivamente modelli all'interno di una serie temporale.

L'analisi del diagramma Poincaré non è sensibile ai cambiamenti di tendenza degli IBIs. Da questo diagramma si traccia un'ellisse, con semiasse maggiore come bisettrice degli assi del grafico, che in Figura 3.9 porta il nome di *identity line*. Il semiasse minore dell'ellisse è la misura della larghezza, mentre il semiasse maggiore è la lunghezza. La larghezza è la variabile SD1, che misura la deviazione standard della variabilità istantanea dell'IBI. La lunghezza è la variabile SD2 e misura la deviazione standard della variabilità continua dell'IBI. L'area totale dell'ellisse è la variabile S. Il rapporto tra SD1/SD2 misura l'imprevedibilità delle serie temporali e si utilizza per misurare l'equilibrio autonomo quando il periodo è sufficientemente lungo. Nei grafici Poincaré SD1 riflette l'attività parasimpatica, mentre SD2 riflette la modulazione simpatica.

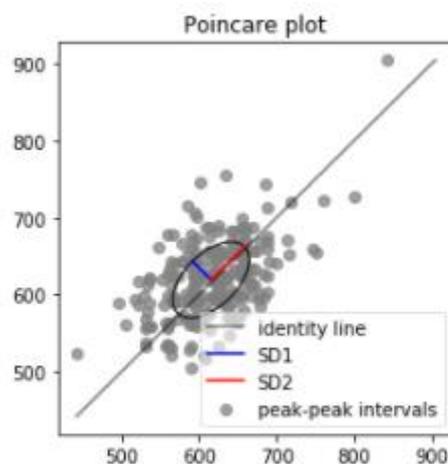


Figura 3.9: Grafico poincaré (van Gent, 2018).

3.5 Frequenza respiratoria

La frequenza cardiaca è influenzata dalla respirazione, e tende ad aumentare durante l'inspirazione e a diminuire durante l'espiazione. Quindi, è possibile estrarre una stima della frequenza respiratoria (Breathing rate - BR) dai dati di frequenza cardiaca. La frequenza respiratoria è un importante segno vitale, e normalmente si attesta tra i 12 e i 20 respiri al minuto, una diminuzione o un aumento può essere indicatore di disfunzione respiratoria.

I metodi basilari per poterla misurare sono dati dall'osservazione dei movimenti della parete toracica o dall'auscultazione. Tuttavia, questi metodi hanno una scarsa riproducibilità e non offrono la possibilità di avere una misurazione continua.

Per estrarre la frequenza respiratoria dai segnali di un elettrocardiogramma (ECG) e di PPG, sono stati implementati diversi algoritmi basati principalmente sull'ampiezza del picco, sulle

oscillazioni della linea di base, sulla stima della densità spettrale di potenza oppure sull'utilizzo delle componenti principali (PCA) e sulla decomposizione in modalità empirica (EMD) dei segnali.

L'algoritmo HeartPy che si utilizza in questo studio effettua la stima della BR tramite la densità spettrale di potenza, utilizzando un periodogramma classico oppure di Welch in base alle impostazioni dell'utente. Questo metodo presentato in Bailon et al., per segnali ECG, stima la frequenza respiratoria tramite la posizione del picco più grande in una media corrente dello spettro di potenza ottenuto dai segnali. La stima della frequenza respiratoria come picco più grande dello spettro comporta il rischio di scegliere la posizione di un picco spurio. Tuttavia, viene ridotto restringendo l'intervallo di ricerca per includere solo quello centrato attorno alla frequenza di riferimento, predefinito di default tra 0.1 e 0.4 Hz, ovvero tra 6 e 24 respiri al minuto.

CAPITOLO 4

MUSE HEADBAND - ANALISI DEL MOVIMENTO

4.1 Accelerometro

Il MUSE Headband registra il segnale di un accelerometro triassiale. Questo strumento è stato utilizzato per determinare la presenza o meno di un movimento stereotipato, molto comune nei soggetti con ASD, ovvero il body rocking. Quest'ultimo è dato dalla presenza di oscillazioni laterali o antero-posteriore ripetitive.

Attualmente non ci sono strumenti in uso dai medici e dagli operatori sanitari per monitorare accuratamente, facilmente e in modo affidabile i movimenti stereotipati. Le misure ad oggi utilizzate si basano su scale di valutazione durante l'osservazione diretta o visualizzazione di video. Le scale di valutazione esprimono una stima globale della frequenza e della gravità dei movimenti. Tuttavia, queste sono soggettive non riuscendo a catturare variazioni interindividuali nella forma, quantità e durata dei movimenti.

Sono state esplorate diverse metodologie per rendere questo processo automatizzato, al fine di rendere la misura oggettiva, dettagliata, precisa e più veloce. In molti studi sono stati utilizzati gli accelerometri indossabili, già utilizzati per rilevare attività fisiche, posture e deambulazione (Bao & Intille, 2004). Alcuni movimenti stereotipati coinvolgono soprattutto il movimento delle mani, agitandole, battendole; altri movimenti riguardano tutto il corpo, (ondeggiare etc.). Quindi solitamente in ricerca si utilizzano molteplici sensori, indossati sui polsi, sulla vita, sul collo e sulle caviglie. In un altro studio sono stati registrati i segnali degli accelerometri durante i diversi movimenti stereotipati simulati da soggetti normotipici, etichettandoli come tali per costruire un classificatore che si è rivelato avere un'accuratezza del 92% (Westeyn et al., 2005). In un altro studio sono stati applicati i sensori direttamente ai soggetti autistici in ambienti controllati e sono stati registrati sia i segnali dei sensori che i video dei soggetti. Tramite questi ultimi i dati sono stati annotati da medici e da operatori sanitari, per poter costruire un classificatore, che in seguito ha mostrato un'accuratezza del 88% (Albinali et al., 2012). Un'altra ricerca basata sull'esame del movimento stereotipato di "sbattimento delle mani" è stata in grado di misurare la quantità e la durata del movimento, correlandola anche alla frequenza cardiaca per mezzo di un "braccialetto amichevole". Anche in questo studio è stato costruito un classificatore a partire dai movimenti simulati da soggetti normotipici e in seguito da soggetti ASD (Rodrigues et al., 2013).

In questo studio non si possiedono dati di registrazioni di eventi simulati o di soggetti con ASD durante movimenti stereotipati; per tale ragione si è implementato un metodo preso in esame da un caso di studio che utilizza direttamente le caratteristiche di ampiezza e frequenza dei segnali dell'accelerometro (Gilchrist et al., 2018). Questo algoritmo non richiede modelli di apprendimento automatico nella fase di ricerca del movimento stereotipato, ed è generalizzabile tra gli individui, sebbene le impostazioni possano essere personalizzate per individuare meglio gli schemi specifici di stereotipia.

Gilchrist et al. hanno raccolto i dati di quattro accelerometri posizionati sui polsi, torace e collo, per identificare i movimenti di “sbattimento delle mani” e di body rocking. Per riconoscere questi ultimi hanno utilizzato l'accelerometro posto sul collo poiché forniva maggiore rappresentazione di quelli che erano i movimenti della testa, questo risulta essere di facile accettazione dagli utenti rispetto al sensore applicato sul torace. Per tale ragione si è pensato che potesse essere quasi equiparabile al sensore posto sulla fronte utilizzato in questo studio. Ad ogni modo, per entrambe le rilevazioni, tramite questo algoritmo sono stati in grado di avere una predittività del movimento stereotipato di “sbattimento delle mani” del 92% e di body rocking del 82% (Gilchrist et al., 2018).

4.1.1 ALGORITMO DI RILEVAMENTO DELLE OSCILLAZIONI

L'algoritmo che si è implementato identifica gli attraversamenti per lo zero con spaziatura e regolarità appropriate per identificare un comportamento oscillatorio. Si sono utilizzati due assi, l'asse laterale (“Y”) per trovare l'oscillazione sul piano trasversale, e l'asse sagittale (“X”) per trovare l'oscillazione da fronte a retro (piano sagittale).

I dati acquisiti dall'accelerometro sono in forma grezza, quindi, sono stati pre-elaborati con un filtro passa banda con bande tra [0.2 – 5] Hz. I segnali prima e dopo l'elaborazione dell'asse X e Y, sono rappresentati rispettivamente in Figura 4.1 e 4.2.

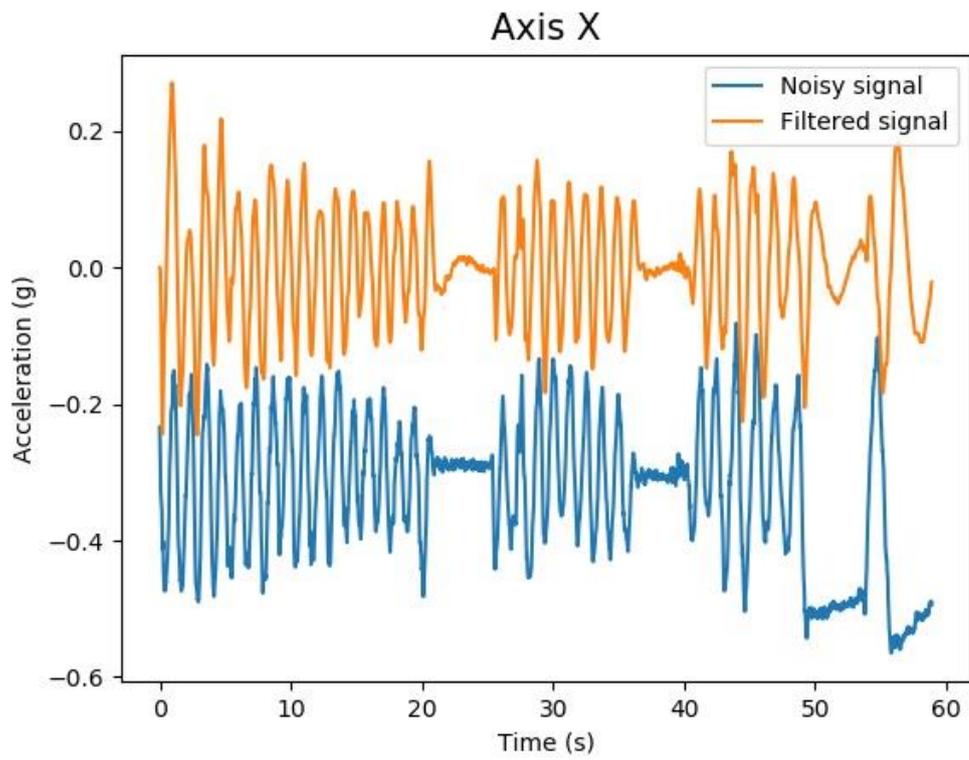


Figura 4.1: Asse X prima e dopo il pre-processing

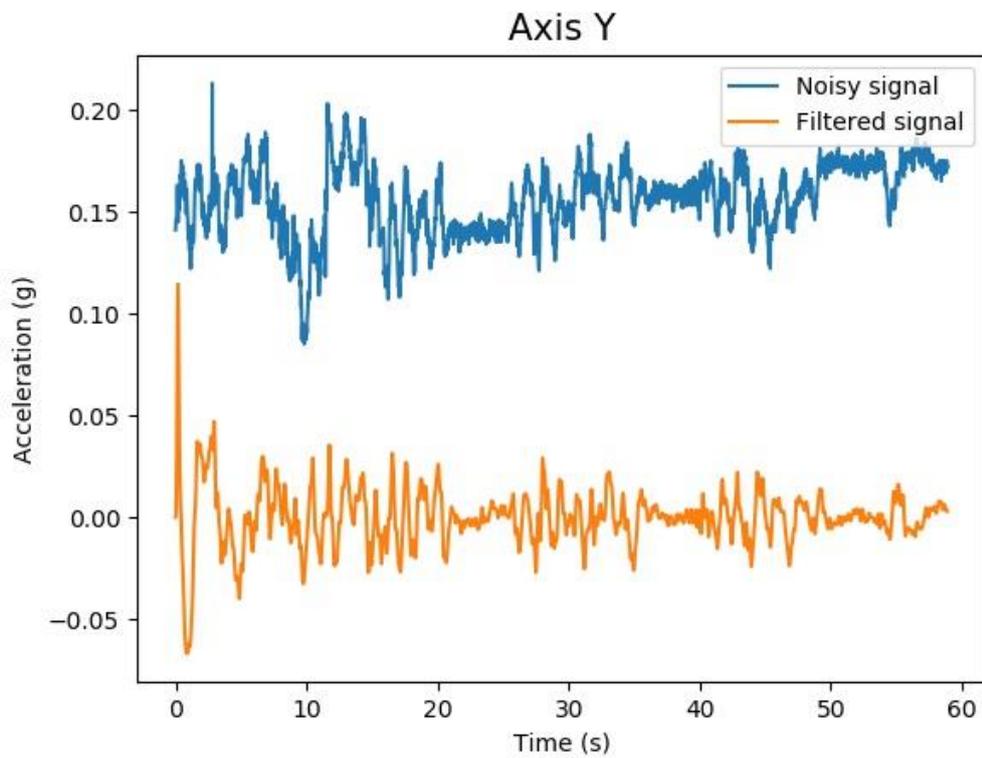


Figura 4.2: Asse Y prima e dopo il pre-processing

Si sono trovati tutti gli attraversamenti dello zero, come mostrato in Figura 4.3. In seguito, si sono selezionati i passaggi per lo zero che soddisfano i criteri di *zero crossing*, indicati in Tabella 4.1, in base al tempo tra gli attraversamenti, l'altezza del picco tra gli attraversamenti, e il numero minimo di zero crossing consecutivi. Le operazioni di selezione degli incroci sono visibili anche in Figura 4.4, 4.5, ed infine i passaggi che soddisfano tutti i criteri sono rappresentati in Figura 4.6. Al termine dell'elaborazione si assegnerà il valore 1 agli istanti dove si è rilevato il movimento stereotipato e 0 dove non c'è stata corrispondenza.

Tabella 4.1: Criteri di zero crossing per la determinazione di oscillazioni laterali e sagittali

	Asse sagittale (X)	Asse laterale (Y)
Tempo tra gli attraversamenti dello zero	0.4 - 2 s	0.75 - 2 s
Altezza del picco	> 0.075 g	0.03 - 0.15 g
Numero minimo di attraversamenti dello zero	4	6

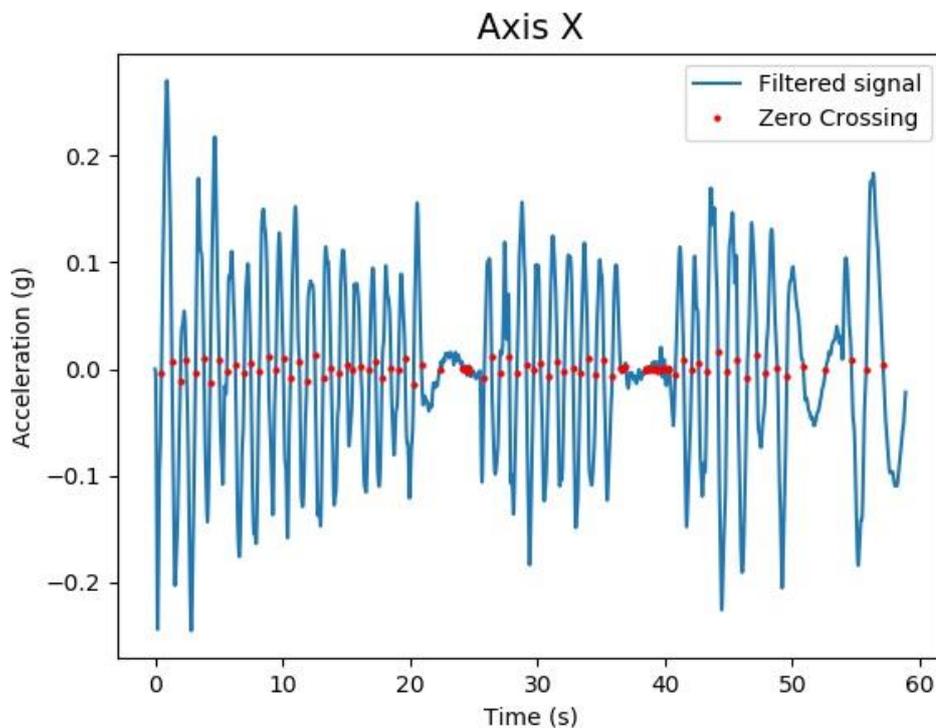


Figura 4.3: Esempio di rilevamento degli attraversamenti dello zero

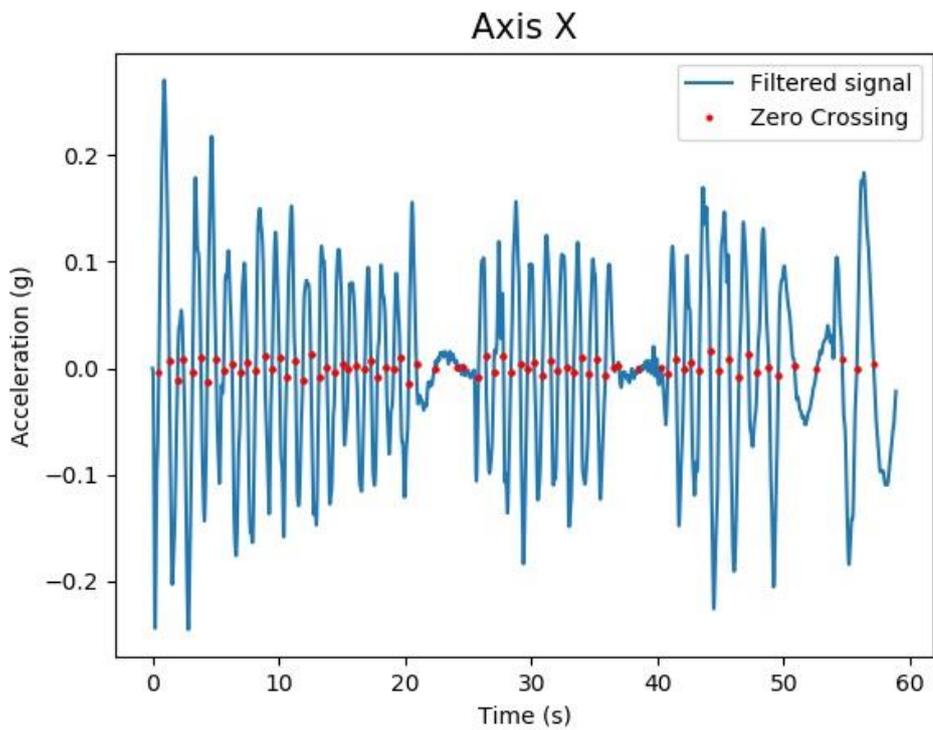


Figura 4.4: Esempio di rilevamento degli attraversamenti dello zero che soddisfano il range di tempo tra gli incroci

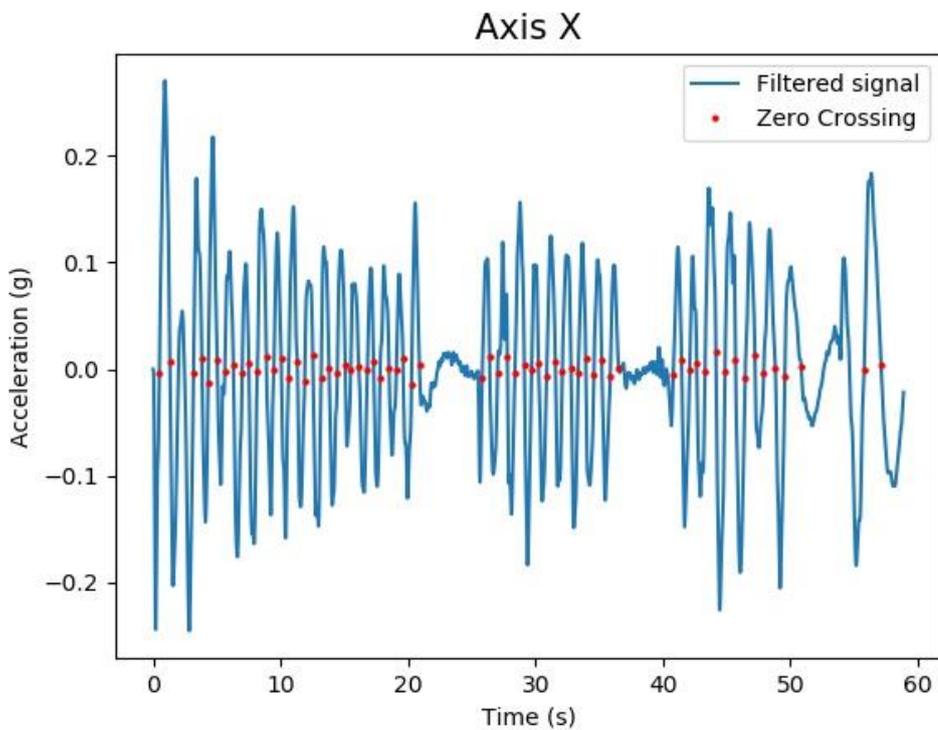


Figura 4.5: Esempio di rilevamento degli attraversamenti dello zero che soddisfano il range di altezza dei picchi tra gli incroci

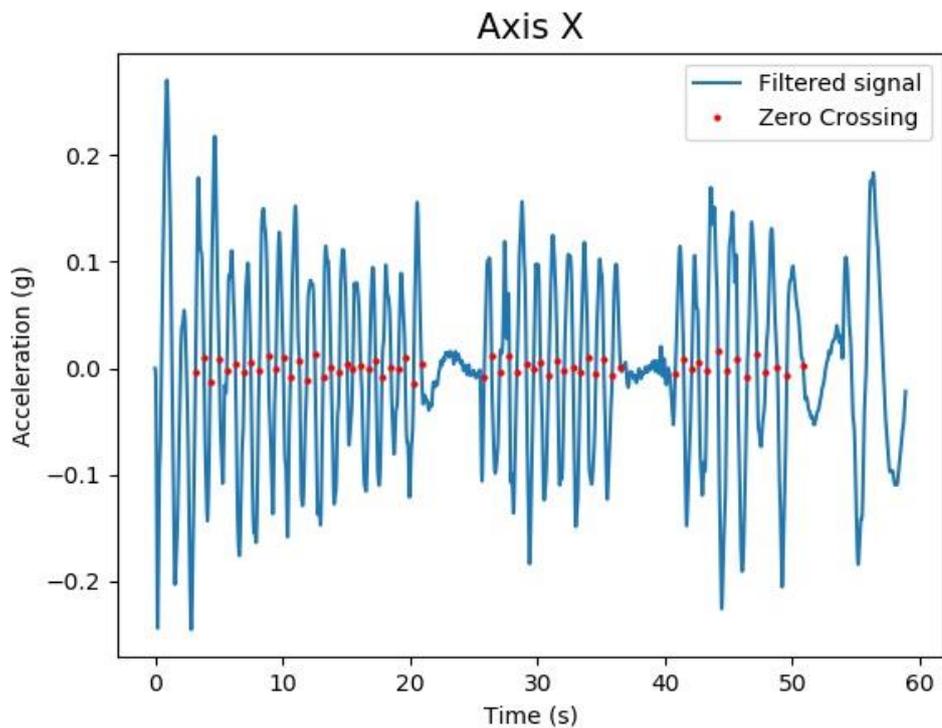


Figura 4.6: Esempio di rilevamento degli attraversamenti dello zero che soddisfano tutti i criteri

4.2 Giroscopio

Il Muse Headband acquisisce anche il segnale di un giroscopio triassiale, che in questo studio è stato utilizzato per rilevare i movimenti della testa. Questi ultimi costituiscono un modo semplice ed efficace per indicare oggetti, manifestare interazioni e comunicare. Pertanto, il rilevamento del movimento della testa ha ricevuto molta attenzione in diversi ambiti di ricerca. Uno dei vari scopi è di consentire all'utente di interagire con un computer.

Un giroscopio misura la velocità angolare della sua rotazione in un sistema di riferimento lungo i tre assi. Nel contesto della misurazione, il sensore ruota simultaneamente attorno ai tre assi del sistema di coordinate. Queste tre rotazioni combinate opportunamente, sono equivalenti alla rotazione effettiva del sensore nel sistema di riferimento.

Secondo la documentazione fornita dal MUSE, i dati del giroscopio sono misurati come la rotazione sui tre assi posti come in Figura 4.7.



Figura 4.7: Orientamento degli assi in MUSE Headband.

La rotazione attorno all'asse X corrisponde all'inclinazione della testa da un lato all'altro. I valori positivi aumentano quando si inclina la testa a destra. Questo movimento è noto come *roll*.

La rotazione attorno all'asse Y corrisponde all'inclinazione della testa su e giù. I valori positivi aumentano quando si guarda in alto. Questo movimento è noto come *pitch*.

La rotazione attorno all'asse Z corrisponde a guardare a sinistra e a destra. I valori positivi aumentano come guardando a destra. Questo movimento è noto come *yaw*.

Questi movimenti sono rappresentati in Figura 4.8.

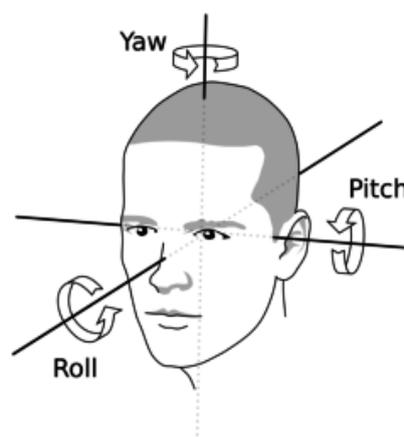


Figura 4.8: Rotazione yaw, pitch e roll nel movimento della testa (Jantunen et al., 2016).

4.2.1 ESTRAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DEL SEGNALE DI UN GIROSCOPIO

In questo studio i segnali del giroscopio, acquisiti ad una frequenza di 52 Hz, sono stati segmentati in epoche di 1 secondo. Per ciascuna di esse sono stati rilevati il movimento della testa orizzontale calcolando l'ampiezza dell'asse Z, il movimento della testa verticale calcolando l'ampiezza dell'asse Y e qualsiasi movimento della testa calcolato come la radice quadrata della somma delle ampiezze al quadrato. Infine, per ciascuna epoca si attribuisce un valore 0 se il valore non è variato di più del 5% rispetto al valore precedente, poiché non si è rilevato un movimento evidente, e un valore 1 se la variazione è maggiore. Il funzionamento dell'algoritmo è presentato in Figura 4.9.

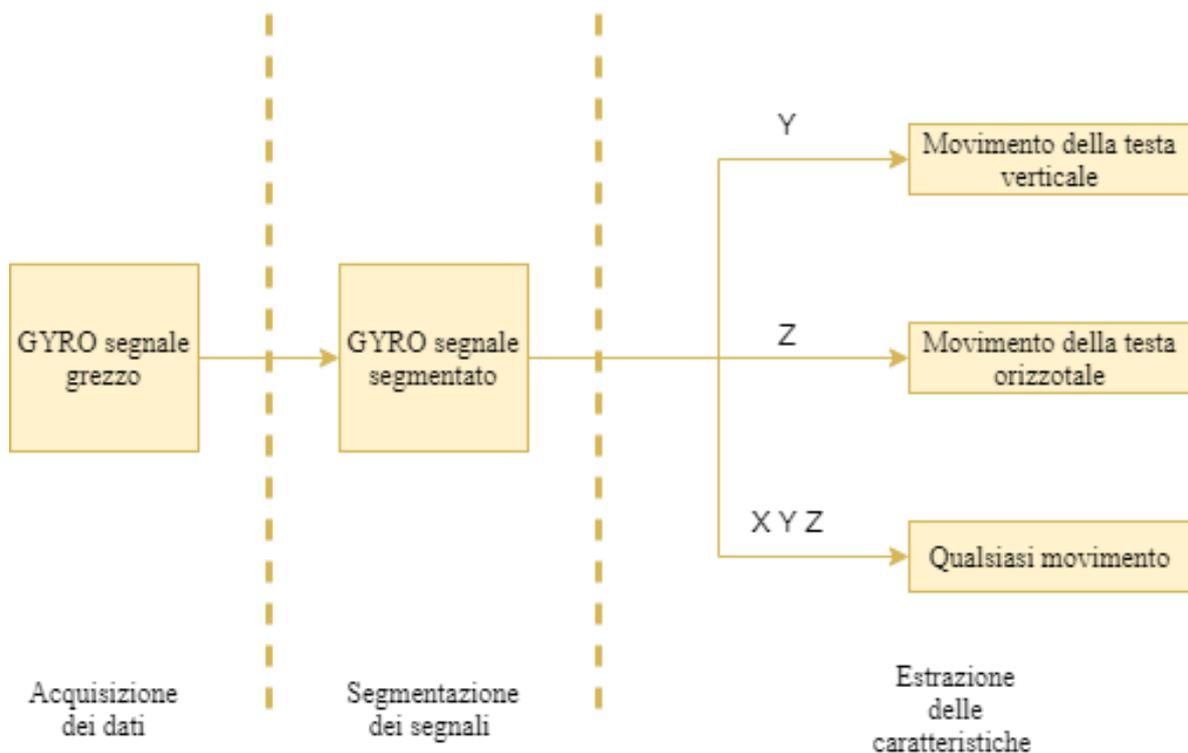


Figura 4.9: Schema a blocchi per l'estrazione delle caratteristiche dal segnale di un giroscopio.

CAPITOLO 5

RISULTATI

In questo studio si è implementato un algoritmo in Python per poter estrarre le caratteristiche dai segnali acquisiti dal MUSE. Al fine di utilizzare quest'ultimo, basta eseguire il file `__main__.py`, riportato in parte nell'Algoritmo 5.1. Tramite il modulo `argparse`, che semplifica la scrittura di interfacce dalla riga di comando, il programma definisce quali argomenti richiede il modulo, e genera automaticamente il messaggio di aiuto e di utilizzo. Tramite l'inserimento del comando `devices` e i relativi argomenti si avvia l'estrazione delle caratteristiche. Con l'argomento `[-m]` o `[--muse]` si analizzano i dati dell'EEG, con `[-p]` o `[--ppg]` si esamina il PPG, con `[-c]` o `[--acc]` i dati dell'accelerometro e con `[-g]` o `[--gyro]` i canali del giroscopio, inoltre se non si desidera analizzare interamente i dati si possono aggiungere i canali da esaminare.

```
1. # -*- coding: utf-8 -*-
2. import argparse
3. import sys
4. from cli import CLI
5. import import_ipynb
6. import matplotlib.pyplot as plt
7. import config
8.
9. def main():
10.
11.     parser = argparse.ArgumentParser(
12.         description='Python package for analysis in the Muse
13.         devices.',
14.         usage=''' __main__ <command> [<args>]
15.         Input
16.         folder          Analyzabile folder
17.         folder          input folder (with files inside)
18.         folder          output folder
19.
20.         Available commands:
21.         devices        Analyzable devices
22.             -m --muse      EEG data
23.             add channel to analyze
24.                 TP9 AF7 AF8 TP10
25.             -p --ppg      Include PPG data
26.             add channel to analyze
27.                 PPG1 PPG2 PPG3
28.             -c --acc      Include accelerometer data
29.             add channel to analyze
30.                 X Y
31.             -g --gyro     Include gyroscope data
32.             add channel to analyze
33.                 Y Z
```

```

34.
35.         P.S.: if a channel isn't inserted, all will be analyzed
36.         '''
37.     parser.add_argument('inputfoldername')
38.     parser.add_argument('outputfoldername')
39.     parser.add_argument('command', help='Command to run.')

```

Algoritmo 5.1: `__main__.py`

Le caratteristiche estratte sono state rappresentate tramite i violin plot. Quest'ultimi rappresentano un metodo per tracciare i dati numerici, sono simili ai box plot, tuttavia mostrano anche la densità di probabilità dei dati a valori diversi ed includono anche un marker per la mediana dei dati. I violin plot si utilizzano per rappresentare il confronto di una distribuzione variabile tra diverse categorie.

Nelle figure successive si mostrano i violin plot delle caratteristiche estratte da un campione di dati EEG di prova. Nella Figura 5.1 si rappresenta la distribuzione dei dati nelle bande di potenza assoluta per i quattro canali, nella Figura 5.2 si mostra la distribuzione delle metriche dello stato mentale e nella Figura 5.3 le caratteristiche non lineari. In totale si estraggono 12 feature per ogni canale e si salvano in un dataframe serializzato tramite *pickle*.

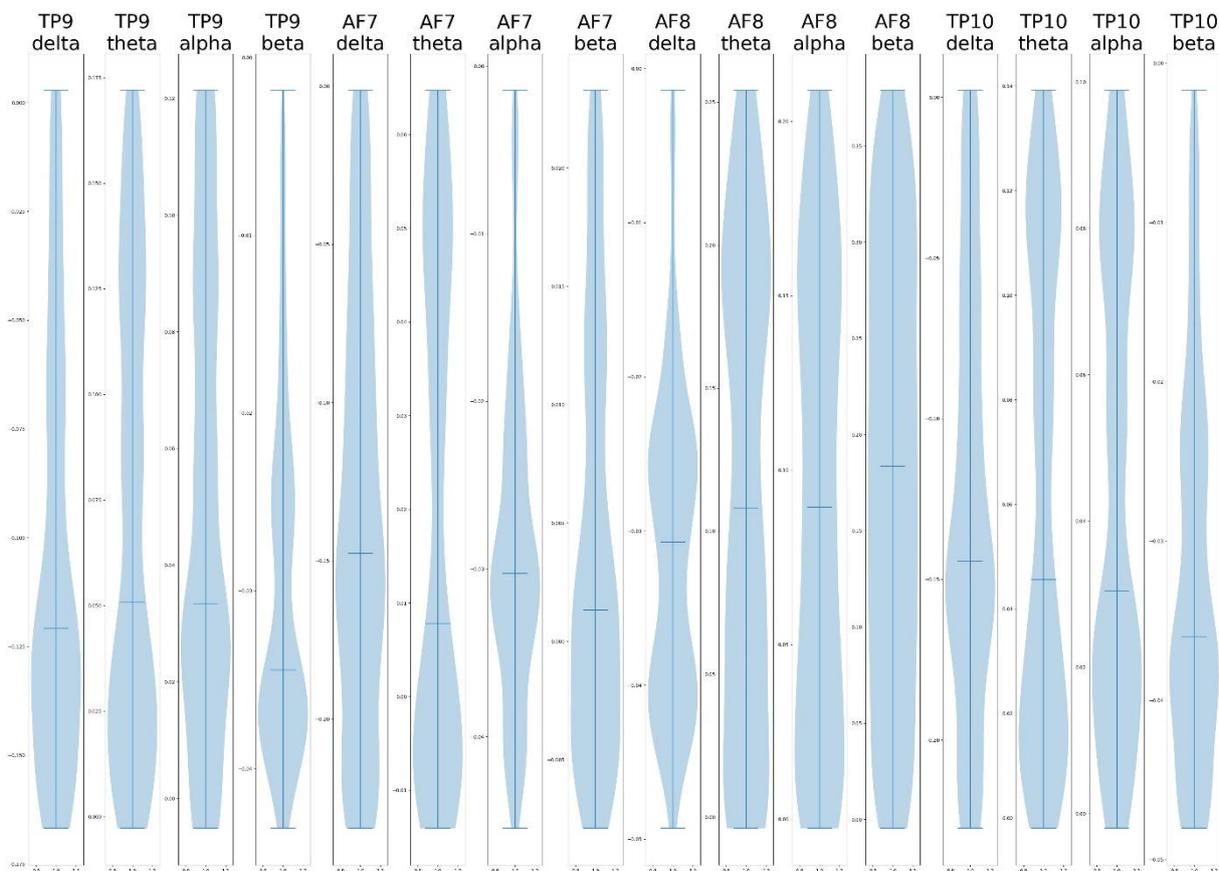


Figura 5.1: Violin plot delle bande di potenza assoluta in delta, theta, alfa, beta nei quattro canali TP9, AF7, AF8, TP10

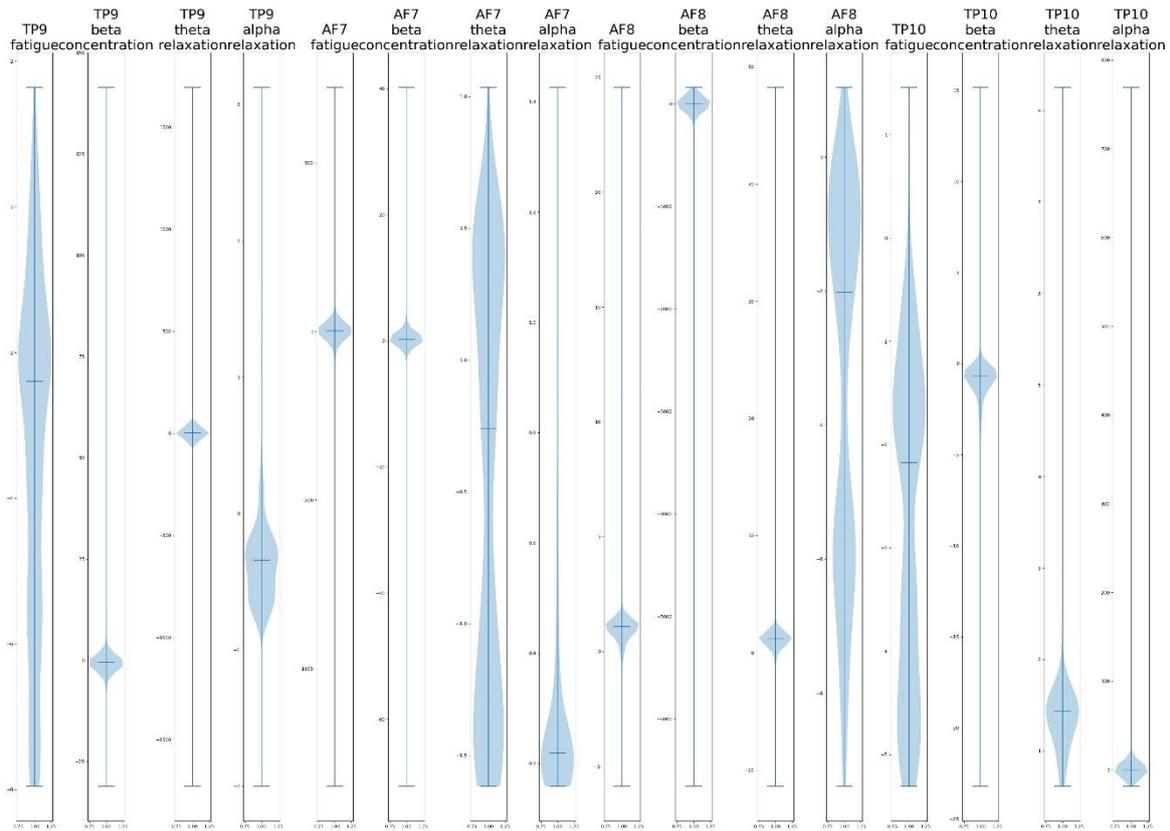


Figura 5.2: Violin plot delle metriche dello stato mentale Fatigue, Beta_concentration, Theta_relaxation, Alpha_relaxation nei quattro canali TP9, AF7, AF8, TP10

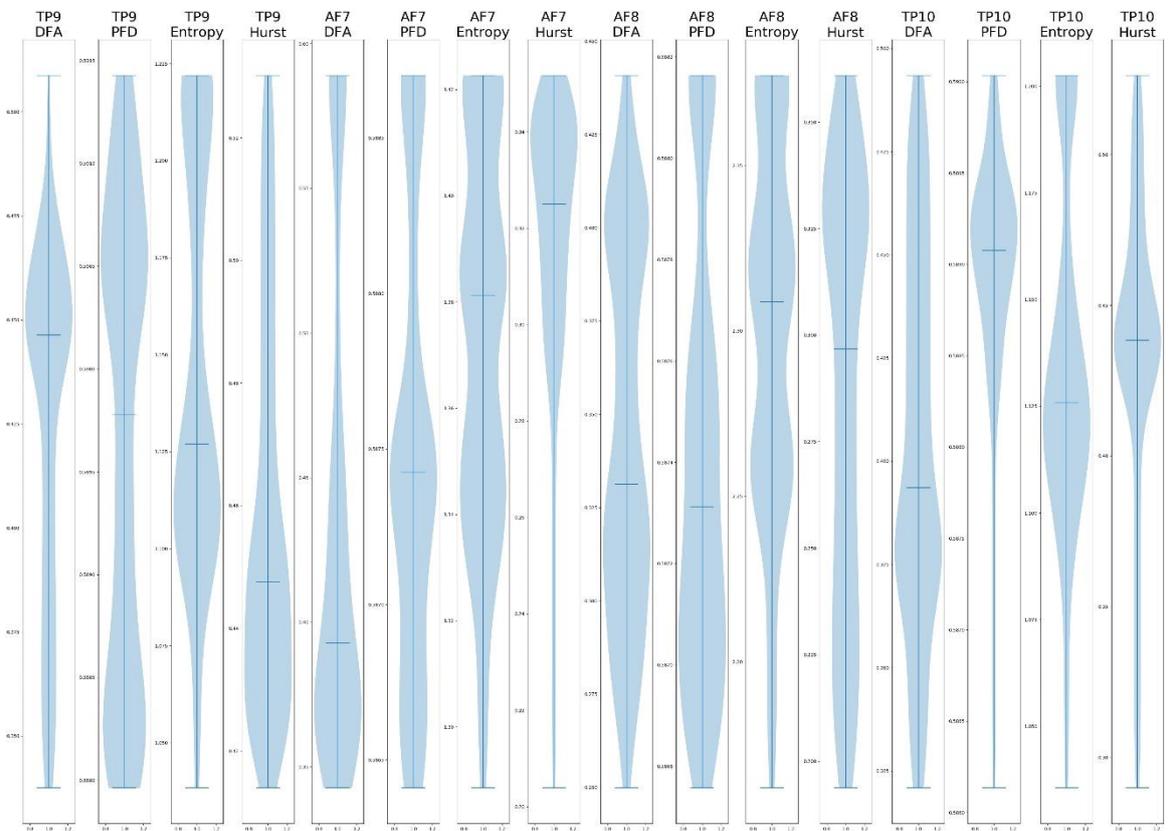


Figura 5.3: Violin plot delle feature non lineari DFA, PFD, Entropy e Hurst nei quattro canali TP9, AF7, AF8, TP10

Le caratteristiche dei segnali PPG si rappresentano nei violin plot, divisi per i tre canali di acquisizione, come rappresentati ad esempio in Figura 5.4 per il canale PPG2. Si estraggono 13 caratteristiche per ogni canale, salvati anche questi in un dataframe serializzato tramite *pickle*.

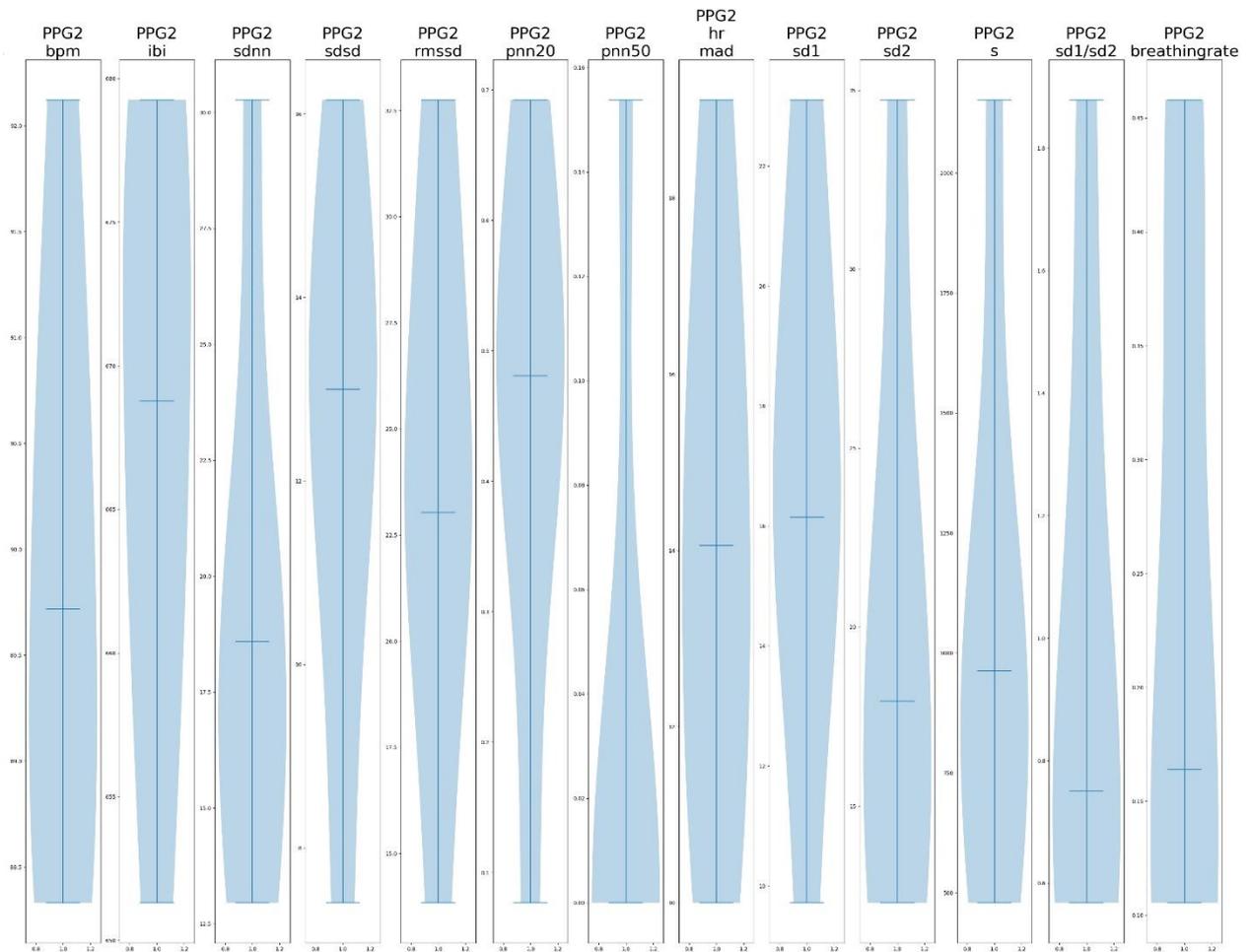


Figura 5.4: Violin plot delle features estratte dal canale PPG2 (BMI, IBI, SDNN, SDSD, RMSSD, pNN50, pNN20, HR_MAD, SD1, SD2, S, SD1/SD2, BreathingRate).

Le caratteristiche estratte dall'accelerometro si presentano tramite un grafico lineare, che individua gli istanti nei quali si rilevano i movimenti oscillatori. Un esempio è presentato in Figura 5.5. In ugual modo si identificano i movimenti rilevati dal giroscopio presentati in Figura 5.6. I dati di entrambi i sensori si salvano in un dataframe serializzato con *pickle*.

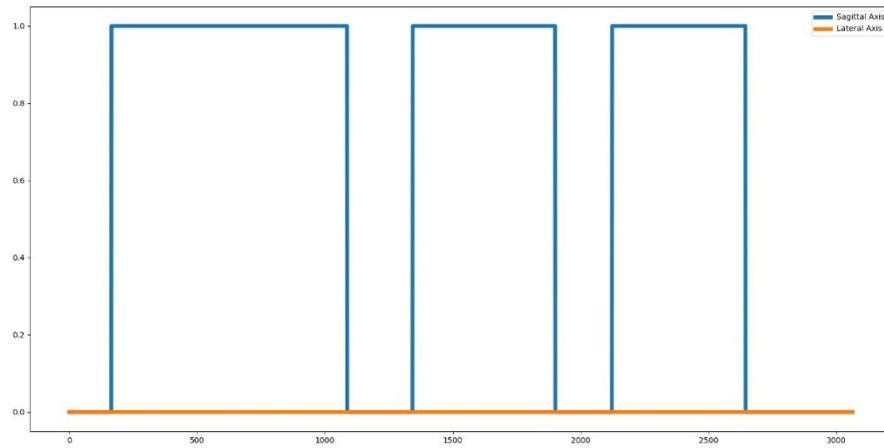


Figura 5.5: Grafico lineare che identifica i movimenti di oscillazione laterale e sagittale.

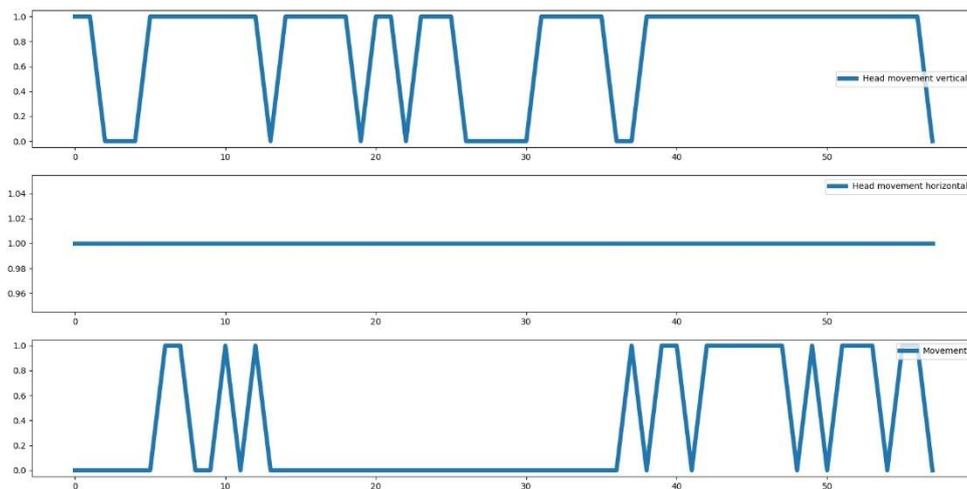


Figura 5.6: Grafico lineare che identifica i movimenti della testa, verticale, orizzontale e qualsiasi movimento.

CONCLUSIONI

La diagnosi precoce è di fondamentale importanza per il trattamento e lo sviluppo dei bambini con ASD. Ad oggi, le ricerche si orientano sul rilevamento di biomarcatori oggettivi, quantificabili e su base biologica, che possano accelerare una diagnosi oggettiva soprattutto in soggetti a rischio. L'ASD è ampiamente riconosciuto come un disturbo multifattoriale, quindi un modello multivariante potrebbe catturare importanti relazioni. L'avanzamento della tecnologia offre strumenti come il MUSE indossabili, a basso costo e non invasivi per i soggetti. Inoltre, l'acquisizione di più sensori contemporaneamente fornisce una visione più ampia del disturbo. Negli ultimi anni, sono stati proposti molti approcci di elaborazione del segnale che utilizzano tecniche di apprendimento automatico e riconoscimento di modelli per la diagnosi di malattie e disturbi cerebrali con risultati interessanti. Questi algoritmi permettono di classificare i dati dopo un apprendimento basato su di essi. L'estrazione delle caratteristiche è tipicamente il primo step per costruire un classificatore. In questo studio si è implementata questa prima fase con costi computazionali relativamente bassi, validata su dati di prova. Si sono estratte in totale 128 caratteristiche dai sensori del MUSE, alcune già validate come feature importanti per la diagnosi dell'ASD ed altre utilizzate per disturbi come ADHD e stress. Per validare la qualità di queste caratteristiche il passo successivo, possedendo i dati, sarà quello di implementare un classificatore.

BIBLIOGRAFIA

- Albinali, F., Goodwin, M., & Intille, S. (2012). Detecting stereotypical motor movements in the classroom using accelerometry and pattern recognition algorithms. *Pervasive and Mobile Computing*, 8(1), 103-114.
- Alvares, G., Quintana, D., Hickie, I., & Guastella, A. (2016). Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 41(2), 89-104.
- Anderson, R. R., & Parrish, J. A. (1981). The Optics of Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 77(1).
- Arzy, S., Allali, G., Brunet, D., Michel, C., Kaplan, P., & Seeck, M. (2010). Antiepileptic drugs modify power of high EEG frequencies and their neural generators. *European Journal of Neurology*, 17(10), 1308-1312.
- Asif, A., Majid, M., & Anwar, S. (2019). Human stress classification using EEG signals in response to music tracks. *Computers in Biology and Medicine*, 107, 182-196.
- Baadel, S., Thabtah, F., & Lu, J. (2020). A clustering approach for autistic trait classification. *Informatics for Health and Social Care*, 45(3), 309-326.
- Bailon, R., Sornmo, L., & Laguna, P. (2006). A robust method for ECG-based estimation of the respiratory frequency during stress testing. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(7), 1273-1285.
- Bao, F., Liu, X., & Zhang, C. (2011). PyEEG: An Open Source Python Module for EEG/MEG Feature Extraction. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 7 pages.
- Bao, L., & Intille, S. S. (2004). Activity Recognition from User-Annotated Acceleration Data. *Pervasive Computing*, 1-17.
- Baron-Cohen, S., Allen, J., & Gillberg, C. (1992). Can autism be detected at 18 months? The needle, the haystack, and the CHAT. *Br J Psychiatry*, 61, 839-843.

- Bosl, W., Tierney, A., & Tager-Flusberg, H. (2011). EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Med*, 9(18).
- Bourgeron, T. (2016, March 26). Current knowledge on the genetics of autism and propositions for future research. *Comptes Rendus Biologies*, 339(7-8), 300-307.
- Catarino, A., Churches, O., Baron-Cohen, S., Andrade, A., & Ring, H. (2011). Atypical EEG complexity in autism spectrum conditions: A multiscale entropy analysis. *Clinical Neurophysiology*, 122(12), 2375-2382.
- Chang, C.-H., Wade, M., Stoffregen, T., Hsu, C.-Y., & Pan, C.-Y. (2010). Visual tasks and postural sway in children with and without autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities*, 31(6), 1536-1542.
- Chawarska, K., Macari, S., & Shic, F. (2013). Decreased Spontaneous Attention to Social Scenes in 6-Month-Old Infants Later Diagnosed with Autism Spectrum Disorders. *Biological Psychiatry*, 74(3), 195-203.
- Dawson, G., Jones, E. J., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., . . . Winter, J. (2012, January 19). Early Behavioral Intervention Is Associated With Normalized Brain Activity in Young Children With Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1150-1159.
- Ding, X., Yue, X., Zheng, R., Bi, C., Li, D., & Yao, G. (2019). Classifying major depression patients and healthy controls using EEG, eye tracking and galvanic skin response data. *Journal of Affective Disorders*, 251, 156-161.
- Downing, G. J. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89-95.
- Elgendi, M. (2012). On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals. *Curr Cardiol Rev.*, 8(1), 14-25.
- Elsabbagh, M., Volein, A., Holmboe, K., Turker, L., Csibra, G., Baron-Cohen, S., . . . Johnson, M. H. (2009). Visual orienting in the early broader autism phenotype: disengagement and facilitation. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(5), 637-642.

- Eoh, H. J., Chung, M., & Kim, S.-H. (2005). Electroencephalographic study of drowsiness in simulated driving with sleep deprivation. *International Journal of Industrial Ergonomics*, 35(4), 307-320.
- Eshkol, N., & Harris, J. (2001). Eshkol wacheman movement notation Part 1. In *The Movement Notation Society: Holon*. Israel.
- Esposito, G., & Pasca, S. P. (2013). Motor abnormalities as a putative endophenotype for Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, p. 43. Tratto da <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2013.00043>
- Frost-Karlsson, M., Galazka, M., & Gillberg, C. (2019). Social scene perception in autism spectrum disorder: An eye-tracking and pupillometric study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(10), 1024-1032.
- Frost-Karlsson, M., Galazka, M. A., Gillberg, C., Gillberg, C., Miniscalco, C., Billstedt, E., . . . Johnels, J. Å. (2019, jun 30). Social scene perception in autism spectrum disorder: An eye-tracking and pupillometric study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 41(10), 1024-1032.
- Gent, P. v., Farah, H., van Nes, N., & van Arem, B. (2019). HeartPy: A novel heart rate algorithm for the analysis of noisy signals. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, 66, 368-378.
- Gilchrist, K. H., Hegarty-Craver, M., Christian, R., Grego, S., Kies, A. C., & Wheeler, A. (2018). Automated detection of repetitive motor behaviors as an outcome measurement in intellectual and developmental disabilities. *J Autism Dev Disord*, 48(5), 1458-1466.
- Goldaman, S., Wang, C., Salgado, M., & Greene, P. E. (2008). Motor stereotypies in children with autism and other developmental disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(1), 30-38.
- Guy, L., Souders, M., & Bradstreet, L. (2014). Brief Report: Emotion Regulation and Respiratory Sinus Arrhythmia in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*, 44, 2614-2620.

- Han, S., Roh, D., Park, J., & Shin, H. (2019). Design of Multi-Wavelength Optical Sensor Module for Depth-Dependent Photoplethysmography. *Sensors*, *19*(24), 5441.
- Hornung, T., Chan, W.-H., Muller, R.-A., Townsend, J., & Keehn, B. (2019). Dopaminergic hypo-activity and reduced theta-band power in autism spectrum disorder: A resting-state EEG study. *International Journal of Psychophysiology*, *146*, 101-106.
- Jantunen, T., Mesch, J., Pupponen, A., & Laaksonen, J. (2016). On the rhythm of head movements in Finnish and Swedish Sign Language sentences. *Speech Prosody*.
- Jones, W., Carr, K., & Klin, A. (2008). Absence of Preferential Looking to the Eyes of Approaching Adults Predicts Level of Social Disability in 2-Year-Old Toddlers With Autism Spectrum Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(8), 946-954.
- Kamshilin, A., Nippolainen, E., & Sidorov, I. (2015). A new look at the essence of the imaging photoplethysmography. *Sci Rep*, *5*(10494).
- Kim, J., Yi, S., Ahn, Y., Lee, K., Yang, S., & Kim, Y. (2009). The pNNx Heart Rate Variability Statistics: An Application to Neuroautonomic Dysfunction of Clozapine-Treated Subjects. *Psychiatry Investing*, *6*(4), 294-298.
- Klin, J. W. (2013). Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, *504*, 427-431.
- Kreibig, S. D. (2010). Autonomic nervous system activity in emotion: A review. *Biological Psychology*, *84*(3), 394-421.
- Krigolson, O., Williams, C., Norton, A., & Colino, F. (2017). Choosing MUSE: Validation of a Low-Cost, Portable EEG System for ERP Research. *Front Neurosci*, *11*(109).
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front. Psychol.*, *213*(8).
- LeBarton, E. S., & Landa, R. J. (2019). Infant motor skill predicts later expressive language and autism spectrum disorder diagnosis. *Infant Behavior and Development*, *54*, 37-47.

- Lee, J., Matsumura, K., Yamakoshi, K., Rolfe, P., Tanaka, S., & Yamakoshi, T. (2013). Comparison between red, green and blue light reflection photoplethysmography for heart rate monitoring during motion. *35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1724-1727.
- Levin, A., Varcin, K., & O'Leary, H. (2017). EEG power at 3 months in infants at high familial risk for autism. *J Neurodevelop Disord*, 9(34).
- Li, D., Karnath, H.-O., & Xu, X. (2017). Candidate Biomarkers in Children with Autism Spectrum Disorder: A Review of MRI Studies. *Neurosci*, 33(2), 219-237.
- Luque, J. R., Maron, M. J., & Casilari, E. (2012). Analytical and empirical evaluation of the impact of Gaussian noise on the modulations employed by Bluetooth Enhanced Data Rates. *EURASIP Journal on Wireless Communications and Networking*, 94.
- Marosi, E., Harmony, T., Sánchez, L., Becker, J., Bernal, J., Reyes, A., . . . Fernández, T. (1992). Maturation of the coherence of EEG activity in normal and learning-disabled children. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(6), 350-357.
- Martin, K., Hammal, Z., & Ren, G. (2018). Objective measurement of head movement differences in children with and without autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 9(14).
- Mathewson, K. J., Jetha, M., Drmic, I., Bryson, S., Goldberg, J., & Schmidt, L. (2012). Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1798-1809.
- Moore, A., Wozinak, M., & Yousef, A. (2018). The geometric preference subtype in ASD: identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking. *Mol Autism*, 9(19).
- Mottron, L., Dawson, M., & Soulières, L. (2006). Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. *J Autism Dev Disord*, 36, 27-43.
- Nagendra, H., Kumar, V., & Mukherjee, S. (2015). Cognitive Behavior Evaluation Based on Physiological Parameters among Young Healthy Subjects with Yoga as Intervention. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2015, 13 pages.

- Nigbur, R., Ivanova, G., & Stürmer, B. (2011). Theta power as a marker for cognitive interference. *Clinical Neurophysiology*, *122*(11), 2185-2194.
- Ozonoff, S., Young, G., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., . . . Cistantino, J. (2011). Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics*, *128*(3), 488-495.
- Raheel, A., Anwar, S., & Majid, M. (2019). Emotion recognition in response to traditional and tactile enhanced multimedia using electroencephalography. *Multimed Tools Appl*, *78*, 13971-13985.
- Raheel, A., Majid, M., & Anwar, S. M. (2019). A study on the effects of traditional and olfaction enhanced multimedia on pleasantness classification based on brain activity analysis. *Computers in Biology and Medicine*, *114*.
- Ratti, E., Waninger, S., Berka, C., Ruffini, G., & Verma, A. (2017). Comparison of Medical and Consumer Wireless EEG Systems for Use in Clinical Trials. *Front. Hum. Neurosci*, *11*(398).
- Rinehart, N. J., Tonge, B. J., Iansek, R., McGinley, J., Brereton, A., & Brandshaw, J. (2007). Gait function in newly diagnosed children with autism: cerebellar and basal ganglia related motor disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *48*(10), 819-824.
- Rodrigues, J., Gonçalves, N., Costa, S., & Soares, F. (2013). Stereotyped movement recognition in children with ASD. *Sensors and Actuators A: Physical*, *202*, 162-169.
- Salahuddin, L., Cho, J., Jeong, M. G., & Kim, D. (2007). Ultra Short Term Analysis of Heart Rate Variability for Monitoring Mental Stress in Mobile Settings. *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 4656-4659.
- Sandin, S., Lichtensten, P., & Kuja-Halkola, R. (2014). The Familial Risk of Autism. *JAMA*, *311*(17), 1770-1777.
- Small, J. (1975). EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biological Psychiatry*, *10*(4), 385-397.

- Tamura, T., Maeda, Y., Sekine, M., & Yoshida, M. (2014). Wearable Photoplethysmographic Sensors—Past and Present. *Electronics*, 3(2), 282-302.
- Toichi, M., & Kamio, Y. (2003). Paradoxical Autonomic Response to Mental Tasks in Autism. *J Autism Dev Disord*, 33, 417-426.
- Trimmel, M. (2015). Relationship of Heart Rate Variability (HRV) Parameters Including pNNxx With the Subjective Experience of Stress, Depression, Well-Being, and Every-Day Trait Moods (TRIM-T): A Pilot Study. *The Ergonomics Open Journal*, 8, 32-37.
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*, 1(6), 352-358.
- Van Doren, J., Heinrich, H., Bezold, M., Reuter, N., & Kranz, O. (2017). Theta/beta neurofeedback in children with ADHD: Feasibility of a short-term setting and plasticity effect. *International Journal of Psychophysiology*, 112, 80-88.
- van Gent, P. (2018). *Arduino heart rate analysis toolkit*. Tratto da https://github.com/paulvangentcom/heart_rate_analysis_Arduino.
- Westeyn, T., Vadas, K., Bian, X., Starner, T., & Abowd, G. D. (2005). Recognizing mimicked autistic self-stimulatory behaviors using HMMs. *Ninth IEEE International Symposium on Wearable Computers (ISWC'05)*, 164-167.
- Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005). Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*, 23(2-3), 143-152.