



**Politecnico  
di Torino**

**Politecnico di Torino**

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica  
a.a. 2020/2021  
Sessione di Laurea Ottobre 2021

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

Relatori:

Prof.ssa Gabriella Olmo  
Prof. Gianfranco Politano  
Prof. Alfredo Benso

Candidati:

Rosario Galazzo



*“Io sono certa che nulla più soffocherà la mia rima,  
il silenzio l’ho tenuto chiuso per anni nella gola  
come una trappola da sacrificio,  
è quindi venuto il momento di cantare  
una esequie al passato.”*

(Merini)

# SOMMARIO

Elenco delle figure .....	v
Elenco delle tabelle .....	vi
Premessa .....	vi
<b>1. Introduzione</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Autismo</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Epidemiologia</b> .....	<b>13</b>
<b>2.2 Eziologia</b> .....	<b>13</b>
<b>2.3 Diagnosi e caratteristiche cliniche</b> .....	<b>14</b>
<b>2.4 Trattamenti</b> .....	<b>15</b>
<b>3. Il contatto visivo</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1 Locus Coeruleus, amigdala e GABA</b> .....	<b>16</b>
<b>4. Analisi dello sguardo</b> .....	<b>18</b>
<b>4.1 Eye-tracking</b> .....	<b>18</b>
<b>4.2 Prima del tracciamento oculare: Change blindness</b> .....	<b>27</b>
<b>4.3 CB + Eye-tracking</b> .....	<b>29</b>
<b>4.4 ASD sul web</b> .....	<b>32</b>
<b>5. Elettroencefalogramma (EEG)</b> .....	<b>39</b>
<b>5.1 L'evoluzione dell'EEG</b> .....	<b>39</b>
<b>5.2 L'analisi QEEG: tra connettività funzionale e analisi spettrale</b> .....	<b>43</b>
<b>5.3 Tecniche non lineari</b> .....	<b>49</b>
<b>Conclusione</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>

# ELENCO DELLE FIGURE

<b>Figura 4- 1:</b> Strumento di eye-traking PUPIL core. Gli elementi rappresentano: 1) Videocamera frontale, 2) Supporti nasali, 3) Videocamera degli occhi, 4) Attacco USB per trasferire i dati acquisiti durante la registrazione ad un qualsiasi dispositivo esterno (Pupil Labs, 2014).....	19
<b>Figura 5-1:</b> (a) Esempio dispositivo ad archetto MUSE HeandBand EEG, (b) Posizionamento degli elettrodi secondo lo standard 10-20. (Asif, Majid, & Anwar, 2019).....	41
<b>Figura 5-2:</b> Design e layout dell’EEG a forma di C per adattarsi all’orecchio (cEEGrid). (A) Alcuni secondi di registrazione di EEG a riposo posizionato all’orecchio destro e sinistro. Gli elettrodi bianchi illustrano la posizione dei canali di riferimento (CMS in alto, DRL in basso. (B) Immagine di un cEEGrid posizionato attorno all’orecchio destro. Per il fissaggio dell’cEEGrid è stato utilizzato un bioadesivo con aperture circolari per gli elettrodi. (C) Vista ravvicinata di due sensori e scama di cablaggio. (Debener, Emkes, De Vos, & Bleichner, 2015) .....	41
<b>Figura 5-3:</b> Schema a blocchi dei passi effettuati per la creazione del classificatore. (Bakheet & Maharatha, 2021).....	52
<b>Figura 5-4:</b> Schema a blocchi generale dei passi effettuati. (Abdolzadegan, Hossein Moattar, & Ghoshunu, 2020).....	56

# ELENCO DELLE TABELLE

<b>Tabella 4-1:</b> Media, mediana, deviazione standard per pagina web alla richiesta di Success. (Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper, 2018).....	32
<b>Tabella 5-1:</b> Tabella delle caratteristiche estratte con i numeri loro assegnati. (Abdolzadegan, Hossein Moattar, & Ghoshunu, 2020).....	55

## PREMESSA

Oggigiorno si sente parlare spesso di ASD, ovvero di disturbo dello spettro autistico, una condizione psicofisica che discosta un individuo da alcune di quelle che sono considerate le qualità base dell'essere umano: la comunicazione e le interazioni comportamentali e sociali.

Per antonomasia l'uomo viene definito come l'*animale sociale*, in quanto ha la tendenza ad aggregarsi con altri individui e a costruirsi in società. (Aristotele, IV secolo a.C)

Questa concezione fu presa in studio successivamente da Darwin, che con la teoria dell'evoluzione, ha attribuito all'uomo la *necessità* di fare gruppo, di creare una comunità sociale che porti aiuto e difesa al singolo individuo. Tale necessità viene chiamata dall'autore *simpatia* per gli altri animali della propria specie. (Darwin, 1859)

Hobbes e Locke hanno sdoganato la concezione di società da ogni qualsiasi pulsazione umana di volontà alla socializzazione, andando ad attribuire per il primo una natura amorale, egoista e asociale dell'uomo (*homo homini lupus*), basata sul sentimento di gloria individuale; mentre per il secondo andando a moralizzare tale natura (frutto della provvidenza divina) rende l'uomo protettore della comunità tutelando il diritto alla vita, alla libertà e agli averi, basandosi su un sentimento di tolleranza.

Sebbene siano attribuite due nature diverse all'uomo, entrambi i filosofi arrivano alla conclusione che una società politica sia la giusta soluzione per la salvaguardia dell'uomo. (Massaro, 2003)

Freud, da parte sua, come descrive in *Al di là del principio del piacere*, incarna il sentimento sociale con il sentimento di gelosia. Qui è il mito di Eros e Thanatos, (identificati come pulsazione di vita e pulsazione di morte) a fare da chiave di lettura. Infatti l'amore che un individuo ha verso la propria madre (eros, pulsazione di vita verso la madre), unito alla consapevolezza che anche i propri fratelli rivendicano il loro amore per la medesima (thanatos, pulsazione di morte verso i fratelli), è il fattore scatenante del sentimento di gelosia. Nasce così quell'esigenza individuale di una giustizia sociale: io rinuncio affinché anche voi tutti rinunciate, una condizione di uguaglianza per tutti. (Freud, 1920)

Molteplici antropologi e filosofi, come Trivers, descrivono la socializzazione con il concetto latino del *do ut des*, ovvero do a te affinché tu dia a me. L'uomo non nasce sociale, ma con il tempo si accorge che creare rapporti sociali è vantaggioso per soddisfare bisogni puramente egoistici.

Con Buber si tocca l'apice della concetto di rapporto duale con la teoria del *Io-Tu*. Qui il riconoscimento del Tu come individuo fuori di sé e il contatto immediato tra Io e Tu portano l'Io alla partecipazione totale della realtà. Per Buber non c'è l'Io reale senza partecipazione alla realtà, e non c'è realtà senza il contatto e il riconoscimento del Tu. (Buber, 1923)

In definitiva, qualsiasi essa sia la pulsazione, l'uomo crea rapporti sociali con gli altri, sia che si parli di una cerchia grande come una comunità e sia che si parli di rapporti duali io-tu.

# 1. INTRODUZIONE

Il disturbo dello spettro autistico (ASD autism spectrum disorder) è una condizione neuroevolutiva eterogenea caratterizzata da deficit della comunicazione sociale, comportamenti restrittivi e ripetitivi e anomalie sensoriali. (APA, 2013)

Negli anni '70 e '80 gli individui diagnosticati come affetti da autismo erano per lo più individui con difficoltà marcate nella comunicazione verbale e con disabilità intellettive.

Quando l'autismo è stato definito per la prima volta come *disturbi autistici del contatto affettivo* ciò che caratterizzava gli individui autistici erano **l'estremo isolamento di se stesso e l'insistenza ossessiva sulla conservazione dell'identità** (Kanner, 1943) (Eisenberg & Kanner, 1955), considerando come effetti secondari e poco rilevanti i disturbi cognitivi e lessicali rispetto ai disturbi di base nelle relazioni umane. (Eisenberg & Kanner, 1955). Tuttavia sia Kanner (Kanner, 1943) che Asperger (Asperger, 1944) nei loro pazienti diagnosticati autistici hanno riscontrato un buon potenziale cognitivo slegando così il concetto che l'autismo fosse correlato a disabilità intellettive.

Ciò ha portato all'evoluzione nosologica: disturbi intellettivi e linguistici iniziarono a far parte delle caratteristiche fondamentali per la diagnosi di autismo.

Il concetto di eterogeneità ha origine dagli studi di Wing (Wing, 1975), egli ha tradotto gli studi di Asperger in lingua inglese e con studi epidemiologici ha dimostrato l'eterogeneità dell'autismo nelle abilità sociali, linguistiche, motorie e cognitive con ritardo dello sviluppo. (Wing & Gould, Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification, 1979) (Wing, Language, social, and cognitive impairments in autism and severe mental retardation., 1987)

L'ampliamento dell'eterogeneità fenotipica ha consentito ad un individuo autistico di essere *verbale o minimamente verbale, attivo o passivo, distante o solitario* (Wing, The autistic spectrum, 1997) e con combinazioni di comportamenti *ripetitivi o stereotipati*.

Per via di questa eterogeneità che, con il mutamento e ampliamento del concetto diagnostico, aumenta, è importante trovare dei marcatori biologici capaci di identificare il singolo individuo il prima possibile.

Nel disturbo dello spettro autistico come detto in precedenza si osservano deficit nella reciprocità emotiva, suggerendo l'importanza dello sguardo atipico. Quest'ultimo si è rivelato un importante biomarcatore già dai 12 mesi di vita. Infatti, già dai primi giorni di vita è

osservabile come i neonati prestano 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 agli aspetti meno rilevanti dal punto di vista sociale come ad esempio le facce. (Dawson, Webb, & McPartland, 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 (Dawson, Webb, & McPartland, 2005), 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. Conseguentemente, 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. Ad ogni modo, con l'incremento della tecnologia, gli studi vengono ugualmente 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 florido poiché più rappresentative del reale disturbo. Dalle molteplici ricerche condotte si può apprezzare una relativa eterogeneità di risultati. (Jones, Klin, & Carr, 2008) hanno condotto uno studio nel quale facendo visionare film, a bambini con ASD e bambini TD, hanno rilevato marcate differenze nei tempi di osservazione nelle regioni degli occhi e della bocca, determinando come l'attenzione dei bambini ASD era rivolta agli oggetti presenti nel video (Jones, Klin, & Carr, 2008). Sebbene ad oggi la conoscenza relativa ad un esordio precoce non è sufficiente, 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 osservazione è stata molto più breve in particolare verso il viso ma anche verso gli stimoli sociali, tuttavia non mostrando neanche particolare attenzione agli oggetti (Charwaska K, Macari S., & Shic F., 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, invece, 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 gli individui 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 (Morgan Frost-Karlsson, et al., 2019).

Si è notato come negli individui affetti da autismo, viene a mancare questo interesse nelle interazioni sociali con gli altri, che possono essere parenti, amici o sconosciuti; un disinteresse che si proietta anche all'ambiente che li circonda.

Questa caratteristica non è una discriminante unica, esistono altri fattori identificativi per diagnosticare tale disturbo: movimenti stereotipati, difficoltà nel cambiare qualcosa nella propria routine, scarso interesse sociale, basso coinvolgimento emotivo.

Un segnale biologico tutt'oggi ancora da scoprire è senza dubbio il segnale dell'encefalogramma, le anomalie che tale segnale presenta potrebbero essere dei marcatori biologici per una diagnosi precoce dell'ASD.

I primi studi nel 1976 hanno evidenziato che i pazienti con segnale EEG anormale non erano in grado di vivere in maniera autonoma (Small, 1975).

I successivi studi che si sono focalizzati sulla ricerca di biomarcatori per ASD si possono distinguere in base alla loro metodologia di ricerca.

Una prima metodica si basava sul concetto di **connettività funzionale** che permette di valutare relazioni di diverse aree del cervello.

Ciò che prevedeva questo tipo di studio era la sincronizzazione di due segnali andando ad estrarre l'indice di sincronizzazione, la sincronizzazione di fase, l'indice di ritardo e di blocco di fase e la coerenza tra le misure. Si è evidenziata una connettività a lungo raggio ridotta nella banda alpha e una connettività a corto raggio nella banda theta in soggetti affetti da ASD. È degno di nota che in studi su questa metodica, una caratteristica degli ASD è la comorbidità che risulta avere una dipendenza diretta nella misura della connettività funzionale. (Tuchman & Rapin, 2002)

Una seconda metodica si basa sull'**analisi spettrale** che permette di quantificare i segnali EEG valutando la distribuzione nelle cinque bande di frequenza: delta (0–4 Hz), theta (4–8 Hz), alfa (8–12 Hz), beta (12–30 Hz) e gamma (30– 100 Hz). Questi segnali vengono valutati o in banda assoluta o relativa oppure attraverso combinazioni tra loro. Essendo dei segnali descritti nel dominio della frequenza sono molto influenzati dal compito che il soggetto sta svolgendo

durante l'estrazione del segnale stesso. Uno studio di analisi spettrale su soggetti ad alto rischio e soggetti TD ha rilevato nei soggetti al alto rischio una ridotta potenza frontale nell'high-alpha a 3 mesi di vita, associata a capacità linguistiche ridotte verso il primo anno di vita. (Levin, Varcin, & O'Leary, 2017)

In alcuni studi è stato evidenziato un comportamento anomalo nella banda theta come indicatore di interferenza cognitiva (Negbur, Ivanova, & Sturmer, 2011), tale anomalia è stata correlata all'autismo attraverso uno studio che ha riscontrato nei bambini ASD in condizione di stimolazione, una banda theta ridotta. (Hournung, Chan, Muller, Townsend, & Keehn, 2019)

Tuttavia si è notato che stimoli differenti causano differenti effetti sull'EEG, infatti in acquisizioni del segnale in stato di riposo sia a occhi aperti che chiusi ha portato a delle alterazioni delle bande beta e gamma con un considerevole aumento della potenza spettrale. (Mathewson, et al., 2012) L'età che avanza e farmaci influenzano l'analisi spettrale dell'EEG. (Arzy, et al., 2010)

L'ultimo metodo si basa su **metodi non lineari** considerando misure come il detrended fluctuation analysis (DFA), gli esponenti Lyapunov, l'entropia multiscala etc. L'entropia multiscala è il parametro più significativo, esso misura la complessità del segnale cerebrale. In uno studio su bambini ASD si è riscontrata una riduzione di tale parametro durante una condizione di relax ad occhi aperti. (Catarino, Churches, Baron-Cohen, Andrade, & Ring, 2011)

In alcuni studi effettuati su bambini tra i 9-12 mesi di vita con alto rischio di ASD e basso rischio di ASD, si è osservata una diversa evoluzione della traiettoria dell'entropia multiscala, e questo porterebbe tale parametro ad essere considerato una caratteristica neuroelettrofisica rilevante ai fini di una diagnosi precoce di ASD. (Bols, Tierney, & Tager-Flusberg, 2011)

## **2. AUTISMO**

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) è una condizione neuroevolutiva caratterizzata da una serie eterogenea di disturbi che iniziano nell'infanzia quali anomalie comportamentali che sono caratterizzati da deficit nella comunicazione sociale, mancata comunicazione, mancanza di empatia, movimenti stereotipati ripetitivi, a causa di iper o ipoeccitazione per l'ambiente, e anomalie nel contatto visivo. Oggi la sindrome di Asperger, la sindrome di Rett e il disturbo disintegrativo dell'infanzia, rientrano nei disturbi dello spettro autistico. (Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, 2017)

### **2.1 Epidemiologia**

Molti studi hanno evidenziato una maggiore propensione di disturbi dello spettro autistico in soggetti di genere maschile piuttosto che nel genere femminile con rapporto medio di circa 4.0 a 1. Si è visto però come il rapporto cambia in base a funzioni intellettuali, di fatti in soggetti affetti da autismo ma senza ritardo mentale tale rapporto aumenta a 6.0 a 1, mentre in soggetti con ritardi mentali moderati o severi, il rapporto è 1.5 a 1. Non è ancora chiaro il motivo, ma una possibile motivazione potrebbe essere una soglia di disfunzione cerebrale più bassa nei maschi che nelle femmine. (Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, 2017)

### **2.2 Eziologia**

Oggi non sono del tutto chiare le cause di tale disturbo e pare che ci siano molteplici fattori quali neurochimici, genetici e immunologici.

A livello genetico, le variazioni del DNA sembrano avere un gran peso nell'affezione di ASD, tuttavia si pensa che anche meccanismi epigenetici e fattori ambientali possano contribuire a tale disturbo. (Geschwind, 2011)

Sostanze come l'ossitocina, pare avrebbero un impatto più diretto nella zona sociale del cervello. Molti studi hanno mostrato un aumento del rapporto di bambini affetti da autismo con complicanze peri- pre- e neonatali. Questo implica che è possibile che una predisposizione

genetica all'autismo possa interagire con fattori perinatali all'insorgere della sindrome. (Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, 2017)

## **2.3 Diagnosi e caratteristiche cliniche**

In accordo con il DSM-5, la diagnostica di ASD richiede il riscontro di tre caratteristiche di comunicazione sociale e due caratteristiche di restrizione e ripetizione del comportamento.

Tra le caratteristiche comportamentali ci sono: i movimenti stereotipati, interesse ristretto e insistente su qualcosa, con difficoltà di cambiare la propria routine, alto interesse e attaccamento ad un oggetto inusuale e una ipo- o ipersensibilità a input visivi e/o uditivi.

Le caratteristiche discriminanti per l'ASD sono visibili già tra i primi 12 e 18 mesi di vita del bambino. Normalmente i bambini mostrano una propensione d'interesse verso le interazioni sociali e interazioni con ciò che li circonda; nei bambini affetti da autismo, questi interessi vengono a mancare ad esempio, quest'ultimi manifestano un piccolo interesse a mantenere il contatto visivo con i volti umani; tuttavia l'interesse alle interazioni umane aumenta con il tempo mantenendo però una comunicazione verbale con il minimo contatto visivo con l'interlocutore. (Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, 2017)

Tali caratteristiche possono essere anche tutte presenti. Tra la scarsa comunicazione sociale, Charwarska afferma che durante il secondo anno di vita si evidenzia un'anormalità nel contatto visivo. (Chawarska K, 2005)

Dallo scorso decennio ad ora uno strumento fondamentale per lo studio della comunicazione sociale-visiva è la tecnologia dell'eye-tracking ovvero una tecnologia che permette di avere il tracciamento degli occhi.

L'eye-tracking usato con EEG, sMRI fMRI e DTI, ha portato biomarcatori per l'ASD; tali marcatori sono capaci di identificare la sindrome già nel primo anno di vita di bambini a cui più tardi verrà diagnosticato l'autismo. (Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, 2017)

Per biomarcatori si intende indicatori misurabili di processi biologici normali o patologici e tale termine indica un qualsiasi indicatore oggettivo che indentifichi in modo accurato e affidabile l'ASD o un sottotipo di ASD. (Strimbu & Tavel, 2010)

## 2.4 Trattamenti

L'autismo è una disabilità a lungo termine per questo è fondamentale una diagnosi precoce per iniziare un percorso terapeutico-educativo il più efficace possibile. Esistono vari trattamenti per i ragazzi autistici per ridurre i comportamenti atipici e incentivare l'acquisizione delle abilità per renderli autonomi. L'approccio di fondo è quello di andare ad educare i ragazzi migliorando a piccoli passi i vari aspetti comportamentali. Ovviamente in alcuni soggetti più gravi, l'aiuto di psicofarmaci migliora la qualità della vita.

Non esiste oggi però una cura all'ASD l'unica possibilità è cercare di diagnosticare il prima possibile la patologia e iniziare i trattamenti educativi al fine di minimizzare le anomalie caratterizzanti. (Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder, 2017)

Il trattamento precoce può influenzare le connessioni funzionali nel cervello in via di sviluppo e portare a risultati migliori per i bambini. (Dawson, et al., 2012) (Dawson, Early behavioral intervention brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder, 2008)

Uno studio ha dimostrato che bambini che hanno iniziato un trattamento comportamentale prima dei 3 anni di vita hanno registrato un guadagno di 15 punti su un test QI standardizzato dopo il trattamento educativo. (Dawson, et al., 2010)

## 3. IL CONTATTO VISIVO

Il cervello è un organo da mille sfaccettature, un organo complesso. Ad ogni azione, emozione, comportamento umano, corrisponde un'attività cerebrale differente con attivazioni di zone localizzate nel cervello. Negli esseri dotati di sistema nervoso centrale, ogni attività porta l'attivazione di una o più zone del SNC. Nell'uomo, definito come un animale sociale, vengono individuate componenti del SNC che si attivano durante attività sociali.

Le attività sociali prese in esame sono quelle dovute al contatto visivo: l'orientazione dello sguardo e l'attenzione.

L'orientazione dello sguardo verso stimoli sociali si presenta già nei primi mesi di vita di un individuo, la latenza (tempo di risposta dell'orientazione degli occhi verso lo stimolo) è davvero piccola, l'oggetto viene fissato velocemente dal soggetto.

Il contatto visivo svolge un ruolo importante in quanto attraverso l'attenzione che il soggetto mostra verso uno stimolo sociale, porta al soggetto l'acquisizione di informazioni di ciò che lo circonda. Uno studio ha mostrato come stimoli sociali di soggetti che parlano, hanno portato i partecipanti a focalizzare la propria attenzione sulla bocca del soggetto così da avere una migliore comprensione del linguaggio. (Frost, 2018)

### 3.1 Locus Coeruleus, amigdala e GABA

Il locus coeruleus o punto blu è localizzato nel tronco encefalico nella porzione superolaterale del pavimento del IV ventricolo, tra la parte più media dell'area visiva pontina e il collicolo facciale, è il sito della norepinephrine (NE), la sua funzione è quella di modulare e trasmettere al resto del cervello la NE.

È il rilascio della NE ad attuare il processo di attenzione del soggetto verso stimoli sociali. Esistono due modi distinti di attività del LC: attività tonica e attività fasica.

L'attività fasica, detta anche *exploitation mode* avviene quando il soggetto è orientato a rilevare stimoli e in questa condizione il LC funge da filtro facendo sì che si ignorino nuovi stimoli che non siano quelli in questione (Laeng B., Sirois, & Gredeback, 2012), mentre l'attività tonica, detta anche *exploration mode* avviene quando si ha uno scrutamento su vari eventi rilevati ma senza mantenere l'attenzione su uno di loro. La funzione del locus coeruleus non è solo quella

di rilevare stimoli sociali da quelli non sociali, ma è responsabile anche del mantenimento dell'attenzione sullo stimolo di interesse (Bast, Poustka, & Freitag, 2018).

L'amigdala è un complesso nucleare situato nella zona dorsomediale del lobo temporale del cervello, si attiva quando vengono mostrati stimoli sociali emotivi.

Il GABA è un neurotrasmettitore importante che regola l'attenzione. L'inibizione del GABA permette la regolazione dell'attività neurale piramidale nella corteccia prefrontale, questa funzione porta la sincronia delle oscillazioni gamma nelle reti corticali attuando il processo di attenzione.

Risultati di iperattività del neurotrasmettitore ha portato a deficit dell'attenzione includendo anche stimoli sociali. (Frost, 2018)

## 4. ANALISI DELLO SGUARDO

La caratteristica predominante dell'uomo nelle interazioni sociali è sicuramente quello di rivolgere la propria attenzione e l'orientazione del proprio sguardo alle persone con cui ci si interfaccia: si orienta il proprio sguardo verso il viso dell'altro, già evidente nei neonati. (Goren, Sarty, & Wu, 1975)

Questo è quello che succede normalmente in persone senza alcun disturbo diagnosticato. (Birmingham & Kingstone, 2009)

L'uomo, attraverso il senso della vista, cerca di attingere il maggior numero di informazioni da ciò che lo circonda andando ad elaborare quelle che sono le immagini date dalla coordinazione degli occhi con il sistema nervoso autonomo. (Frost, 2018)

Infatti egli attraverso la conoscenza del mondo guida il proprio sguardo intelligentemente attraverso le scene che gli si pongono avanti. Attraverso un approccio top-bottom (da globale al particolare) e interazioni dei sistemi cognitivi tra loro e con l'immagine della scena, determina dove posizionare gli occhi per osservare e quanto tempo osservare un punto particolare. (Henderson, 2003)

### 4.1 Eye-tracking

Il tracciamento oculare fa parte dei metodi di rilevamento degli eventi ed è in uso da circa 150 anni (Coco, 2022), e i risultati di rilevamento si mostrano più accurati rispetto a quelli dei metodi tradizionali.

Esso consiste in un processo di tracciamento del movimento degli occhi per misurare il punto in cui si sta guardando e per quanto tempo lo si sta guardando. L'eye-tracking misura la posizione dell'occhio, il movimento e la dimensione della pupilla in un determinato momento per rilevare l'interesse del soggetto. (Klaib, Alsrehin, Melhem, Bashtawi, & Magableh, 2021).

Lo sviluppo della tecnologia sia a livello hardware e sia a livello software, ha portato i dispositivi di eye-tracking ad essere meno ingombranti, lunghi e costosi, producendo sempre dati accurati che possono già essere analizzati da software specifici. Un esempio di questo tipo è il PUPIL core mostrato in Fig 4-1.



**Figura 4- 1:** Strumento di eye-tracking PUPIL core. Gli elementi rappresentano: 1) Videocamera frontale, 2) Supporti nasali, 3) Videocamera degli occhi, 4) Attacco USB per trasferire i dati acquisiti durante la registrazione ad un qualsiasi dispositivo esterno (Pupil Labs, 2014).

La facile versatilità di questo strumento, ha portato la ricerca ad adoperarli in molteplici ambiti tra cui: sistemi visivi (Barr, 2008), psicologia e neuroscienze, psicolinguistica, esperienza e interazione dell'utente, ricerca sui consumatori e marketing, economia, ricerca clinica e istruzione, performance sportiva, trasporti e molti altri settori. L'eye-tracking viene usato anche in applicazioni riabilitative e di assistenza sanitaria utili per anziani e pazienti con bisogni speciali che hanno bisogno del supporto della tecnologia per migliorare la loro qualità della vita. (Klaib, Alsrehin, Melhem, Bashtawi, & Magableh, 2021)

Sono quattro le principali tecniche di tracciamento oculare che vengono usati in molteplici campi e applicazioni, esse sono la tecnica della bobina di ricerca sclerale, l'oculografia infrarossa (IOG), l'elettrooculografia (EOG) e la videooculografia (VOG).

La tecnica della bobina di ricerca sclerale è stata introdotta da Robinson nel 1963, essa consiste in una lente a contatto con specchi attaccati ad una bobina di filo che si muove in un campo magnetico, tale campo induce una tensione nella bobina che produrrà un segnale che rappresenterà la posizione dell'occhio, e una bobina integrata alla lente a contatto che permette di rilevare l'orientamento della bobina in un campo magnetico. I movimenti oculari vengono registrati monitorando le lunghezze d'onda infrarosse che vengono riflesse dallo specchio e registrati dall'eye-tracker. (Robinson, 1963)

Questa tecnica è utilizzata poco rispetto alle altre tecniche in quanto la bobina è molto fragile e soggetta a rotture, può essere indossata solo per un breve periodo di tempo e non funziona su occhi molto sensibili o su soggetti che ammiccano eccessivamente (Murphy, Duncan, Glennie, & Knox, 2001). Tuttavia i vantaggi di questa tecnica risiedono nell'elevata precisione, buona risoluzione, rappresentazione dei dati 3D e l'elevata frequenza di campionamento con gli

svantaggi principali dell'invasività e la complessa implementazione e non può essere usato per movimenti della testa. (Vincent, Alonso-caneiro, & Collins , 2017)

La tecnica dell'oculografia infrarossa (IOG) misura la forza di una luce infrarossa riflessa dalla sclera che fornisce informazioni sulla posizione dell'occhio. La luce è tendenzialmente prodotta da un paio di occhiali, e l'algoritmo si basa sul rilevamento della luce e della pupilla. Questa tecnica ha il vantaggio di saper gestire la chiusura delle palpebre, ma non è in grado di gestire il movimento di torsione (Sorate & Chhajed, 2017). Per risolvere il problema della sensibilità da movimento della testa, si include un punto di riferimento chiamato punto di riflesso o riflesso corneale. Il riconoscimento pupillare consente una migliore enfasi rispetto all'iride e alla sclera (Picanço & Tonneau, 2018).

L'elettrooculografia (EOG) è una tecnica per l'interazione uomo-computer. I sensori sono collegati nell'area che circonda gli occhi per rilevare il campo elettrico che si propaga quando gli occhi ruotano misurando così le fluttuazioni della pelle. Per via della sua scarsa precisione, in quanto si può ottenere un segnale alterato anche senza movimenti oculari, non è di uso quotidiano. L'unico approccio è in campo medico di laboratorio. Questa tecnica permette i movimenti della testa (Chennamma & Yuan, 2013) (Sorate & Chhajed, 2017), ma è limitato a causa di deviazioni oculari e/ o condizioni oculari (Constable , Bach, Frishman, Jeffrey, & Robson , 2017). A far fronte a questo limite, Tsui et al. (2007) hanno sviluppato una soluzione, gli utenti possono utilizzare un puntatore e uno switcher per accendere/spengere il dispositivo di chiamata o inviare un segnale a 1 bit al PC con un alto livello di fermezza e finezza. (Tsui, Jia, Gan, Hu, & Yuan, 2007)

La tecnica della videooculografia consiste in una videoregistrazione dei movimenti oculari e un computer che salva e analizza i dati dello sguardo.

La tecnica VOG può utilizzare sia luce nel visibile che infrarossa e non è un sistema invasivo e il tracciamento oculare è eseguito da remoto. Si possono utilizzare una o più telecamere (Majaranta & Bulling, 2014) e questi dispositivi montati sulla testa, presentano delle limitazioni se utilizzati nelle interazioni uomo-computer a causa dei movimenti della testa. Ma una soluzione a questo può essere quella di inserire due telecamere stereo o una telecamera grandangolare per riprendere il soggetto di fronte e un'altra per puntare il viso e ingrandirlo.

I sistemi con una sola telecamera acquisiscono immagini a campo limitato ad alta risoluzione fissate in un unico punto e la fonte di luce per produrre il riflesso corneale è infrarossa. Il riflesso

corneale dovuto alla luce infrarossa è il punto di riferimento per la stima dello sguardo. Il vettore pupilla-punto di riferimento rimane costante durante il movimento dell'occhio e della testa, mentre cambia il punto durante i movimenti della testa. Questa tecnica ad una sola telecamera presenta un limite, per ottenere immagini ad alta risoluzione è necessaria una vista più ampia, cosa che con una sola telecamera diventa difficile. Una soluzione sarebbe quella di aggiungere più sorgenti luminose alla configurazione. (Chennamma & Yuan, 2013) (Sorate & Chhajed, 2017)

Usando più telecamere, fotocamere grandangolare o con obiettivo mobile e stretto, una fotocamera viene usata per l'occhio e una per catturare le posizioni della testa. I dati di queste telecamere vengono raccolti e combinati e utilizzati per stimare i punti dello sguardo.

Il VOG nasce per ovviare i problemi delle altre tecniche, come il movimento della testa, occhi poco chiari a causa degli ammiccamenti, ciglia piegate etc. Tuttavia è un sistema di registrazione costoso e richiede spazi di archiviazione e dispositivi ad alta capacità di calcolo, inoltre ad occhi chiusi non è possibile effettuare la misurazione. (Chennamma & Yuan, 2013) (Sorate & Chhajed, 2017)

In definitiva le tecniche per il tracciamento oculare, vengono utilizzate per raccogliere e analizzare i dati del tracciamento oculare del mondo reale utilizzando ad esempio occhiali di Tobii, PUPIL Labs, Argus Science e Sensor Motoric Instruments (SMI). Le analisi avanzate sono permesse grazie a le mappe di calore, replay dello sguardo e aree di interesse per determinare metriche come il tempo di prima fissazione e il tempo di osservazione.

In genere hanno una buona risoluzione sia spaziale che temporale e ci permette di misurare il tempo nell'ordine dei millisecondi e un campo visivo di qualche grado, è sia preciso che accurato e viene spesso usato per conoscere ed elaborare comportamenti e processi cognitivi come l'attenzione.

Ciò che un dispositivo di eye-tracking fornisce, sono diverse variabili sia spaziali che temporali e la combinazione di esse stesse.

Alcuni esempi di queste variabili possono essere il punto di osservazione (detto fissazione), la durata dell'osservazione, il ritardo di osservazione e di saccade, dimensione della pupilla,

velocità della saccade etc. Per queste sue qualità l'eye-tracking viene utilizzato spesso per lo studio del Disturbo dello Spettro Autistico (ASD).

Esistono molteplici dispositivi capaci di effettuare questa misurazione e oggi sono tutti strumenti leggeri e pratici, simili a degli occhiali. (Kenned, 2021)

Eye-tracking è molto utile per analizzare la *quantità* dell'attenzione su un elemento e *per quanto tempo* essa è mantenuta sull'elemento in questione. Questa sua attitudine è utile durante i processi di rilevazione dei cambiamenti.

In questa applicazione, la metrica del *tempo di osservazione* dell'eye-tracking, misura il tempo da prima che il soggetto raggiunga visivamente l'oggetto che cambia, questo aiuta a quantificare la rapidità con cui i partecipanti vengono attirati dall'oggetto, mentre la metrica *durata totale dell'osservazione* rappresenta l'intera durata di tempo trascorso nell'osservazione dell'elemento. Quest'ultima misura indica il tempo di elaborazione delle informazioni in quanto tale misurazione inizia quando l'oggetto ha attirato l'attenzione del partecipante.

Senza l'utilizzo dell'eye-tracking non è possibile ottenere informazioni relative alla quantità di tempo che gli individui trascorrono a guardare l'elemento in questione discernendolo dal tempo di risposta.

Una durata di osservazione molto lunga su un elemento può avere più spiegazioni che non si escludono tra loro: l'oggetto suscita un grande interesse, difficoltà di disimpegnare lo sguardo dall'oggetto oppure, a causa dell'ambiguità dell'oggetto, è necessario più tempo per elaborarlo. Alcuni studi di meta-analisi hanno usufruito dell'eye-tracking per analizzare l'attenzione spontanea di persone ASD durante interazioni sociali quando loro stavano guardando scene dinamiche naturali, cosa che era impossibile da fare attraverso esperimenti basati sul paradigma CB.

Le meta-analisi hanno evidenziato come gli individui con autismo mostrano anomalie sullo sguardo, questo suggerisce un problema di fondo con la selezione di informazioni socialmente rilevanti rispetto a informazioni irrilevanti per l'attenzione e questo persiste attraverso l'età e peggiora durante la percezione delle interazioni umane. L'unione delle anomalie dello sguardo tra stimoli e ROI (regione di interesse), potrebbe portare ad una valutazione del rischio, clinicamente utile, e a misurazioni dei risultati quantitativi e oggettivi. (Frazier, et al., 2017)

Inoltre è stato scoperto che l'aumento del contenuto sociale (come l'inserimento di bambini che parlano o di persone che interagiscono tra loro), ha aumentato la probabilità di segnalare una

minore attenzione ai volti nei partecipanti con ASD. (Guillon, Hadjikhani, Baduel, & Rogé, 2014).

Questo implica che individui ASD non dimostrano un deficit generale dell'attenzione verso i volti, ma dipende molto dal contesto. (Chawarska, Macari, & Shic, 2012)

Analizzando studi incongruenti sull'indagine della capacità degli individui ASD di orientarsi verso i volti, la meta-analisi ha ottenuto dei risultati a sostegno della teoria che l'orientamento sociale di base degli ASD non è qualitativamente compromessa ma semplicemente è meno efficiente.

Esaminando studi sul tracciamento oculare che valutano il movimento dello sguardo e la comprensione referenziale dello sguardo di un'altra persona, si è concluso che nella popolazione anziana si ha una difficoltà dell'interpretazione del segnale del movimento oculare, mentre nei bambini e neonati non si è arrivato a nessuna conclusione significativa sulla loro capacità di seguire lo sguardo di altre persone, per questo si necessita di ulteriori studi. (Guillon, Hadjikhani, Baduel, & Rogé, 2014)

Questi studi hanno dimostrato che l'attenzione visiva su caratteristiche emotive (come il viso) è ridotto. (Frazier, et al., 2017)

Uno studio del 2019, ha portato a conclusioni che adolescenti affetti da autismo non rispondono o rispondono poco a stimoli sociali.

Tale studio mette a confronto due gruppi di adolescenti, un gruppo affetto da ASD e un gruppo no-ASD ed entrambi i gruppi vengono sottoposti a immagini statiche rappresentando sia motivi sociali che non sociali.

Tale dispositivo ha registrato la latenza e la durata dello sguardo sull'immagine. Per latenza si intende il tempo che impiega il soggetto dall'inizio dello stimolo all'inizio del focus sull'immagine.

L'intera registrazione per paziente è durata 12 s, ma per 5 s è stata misurata anche la variazione del diametro pupillare di ogni occhio, messo a confronto con il diametro basale dell'occhio stesso.

Dai risultati si è visto come gli adolescenti ASD non hanno avuto nessuna risposta di dilatazione pupillare, una reazione che avviene normalmente, come accaduto per il gruppo no-ASD, quando si vedono persone su un'immagine.

La durata dello sguardo sulla regione di interesse non ha mostrato nessuna concreta differenza tra i due gruppi, mentre il tempo di latenza è maggiore per il gruppo ASD rispetto all'altro

gruppo. I ragazzi con disturbo dello spettro autistico hanno impiegato più tempo per focalizzarsi sull'informazione sociale. (Morgan Frost-Karlsson, et al., 2019)

Essendo l'ASD un disturbo eterogeneo è difficile identificare la preferenza visiva come un biomcatore per discriminare tale disturbo da altri o definire il sottotipo.

Tale eterogeneità clinica non ha portato ancora a biomcatore robusti per l'ASD nei neonati e bambini piccoli e a rendere più difficile tale individuazione è l'insorgenza variabile dei sintomi di ASD. (Pierce, et al., 2016).

È emerso tramite l'eye-tracking che i bambini con ASD soffrono di difficoltà di prestare attenzione a segnali sociali, possono mostrare difficoltà di disimpegno verso un elemento osservato, (definita *sticky attention*, letteralmente attenzione appiccicosa) (Sacrey, Bryson, & Zwaigenbaum, 2013), si è evidenziata anche una ridotta preferenza per il movimento biologico, una ridotta osservazione degli occhi e la regione del volto e difficoltà nell'attenzione congiunta. (Chawarska, Macari, & Shic, 2012)

È evidente come nell'osservazione di stimoli sociali naturali, le persone autistiche mostrano un ridotto interesse per gli occhi dei soggetti che stanno guardando in relazione a bocche, corpi e oggetti dello stimolo stesso. Il tempo di osservazione di bocche e oggetti, escludendo le osservazioni sugli occhi, possono rappresentare elementi di forte predizione del grado sociale dell'individuo ASD. (Klin, Jones, Schutz, Volkmar, & Cohen, 2002)

Esaminando tramite tracciamento oculare diversi gruppi di persone (ASD, con ritardo mentale e TD) e sottoponendo i partecipanti a due tipologie di stimoli uno che proponeva immagini geometriche dinamiche (DGI) e uno che proponeva immagini sociali dinamiche (DSI) è stato formulato un test chiamato GeoPref. Questo test è nato con il fine ultimo di trovare un classificatore di diagnostica per ASD. Esso ha mostrato una grande evidenza che bambini ad alto rischio di ASD preferiscono osservare stimoli DGI. (Pierce, Conant, Hazin, Stoner, & Desmond, 2011)

A seguito di tali risultati, gli stessi autori del test GeoPref, in quanto il test non prevedeva la completa sicurezza che la preferenza di osservazione di immagini geometriche dinamiche fosse unica negli ASD e non riguardava bambini con ritardi linguistici e cognitivi, hanno pensato di ispezionare più gruppi di persone: bambini ASD, bambini vicini all'ASD, bambini DD, bambini appartenenti ad altri gruppi di disturbi, bambini TD e un gruppo di bambini formato dai fratelli

di uno dei precedenti gruppi. Questo ultimo gruppo è stato inserito con lo scopo di trovare informazioni rilevanti su la ricerca di endofenotipi di ASD, ovvero se ci fosse qualche biomarcatore condiviso tra fratelli affetti e non affetti da poter utilizzare come studio. (Pierce, et al., 2016)

Infatti uno studio del 2009 che prevedeva il tracciamento oculare dei bambini ASD e TD durante una interazione tra madre e figlio, ha mostrato correlazioni tra l'osservazione del viso e il linguaggio espressivo. Una maggiore osservazione della bocca della madre durante l'interazione ha mostrato livelli più elevati di linguaggio espressivo e un maggiore rapporto di crescita. Lo sguardo verso la bocca di chi parla potrebbe essere utile nella predizione di differenze individuali nello sviluppo del linguaggio. (Young, Merin, Rogers, & Ozonoff, 2009)

I risultati ottenuti mostrano per i bambini ASD sia anomalia su ciò che preferivano guardare e sia sul numero significativamente inferiore di saccadi durante l'osservazione di figure geometriche rispetto agli altri bambini. Inoltre i bambini che mostravano una preferenza verso le immagini geometriche erano i soggetti con sintomi ASD più gravi, mostrando anche i punteggi del linguaggio e QI più bassi. Questo porta a definire la preferenza dello sguardo come un indicatore prognostico. Tuttavia bambini con ASD con una intensa osservazione verso i motivi sociali hanno mostrato punteggi del linguaggio e del QI migliori rispetto ai bambini con preferenza geometrica.

Non si sono riscontrati però notevoli osservazioni dei motivi geometrici da parte del gruppo di fratelli (Typ Syb) ma si è trovata una correlazione in quanto coppie di fratelli ASD hanno mostrato più alta correlazione nell'attenzione visiva verso immagini geometriche mentre non è stata trovata nessuna correlazione significativa tra coppie di fratelli TD o coppie di fratelli in cui uno solo era ASD.

Il fine ultimo di questo studio non è quello di sostituire la diagnosi clinica di ASD, ma la presenza di un biomarcatore clinico, quale la preferenza dell'osservare motivi geometrici piuttosto che sociali, potrebbe accelerare l'identificazione di tale disturbo e quindi applicare precocemente i trattamenti necessari, evidenziando come il gruppo di ASD GeoPref mostrano un status di ASD peggiore. (Pierce, et al., 2016)

Un terzo studio basato sempre sul test GeoPref propedeutico al secondo aveva lo scopo di andare a trovare delle caratteristiche capaci di distinguere bambini affetti da ASD da bambini affetti da altri disturbi.

Con il terzo studio, si è pensato di andare a rendere più complessi gli stimoli sociali per attirare maggiormente l'attenzione da parte dei bambini autistici. Lo stimolo geometrico è rimasto invariato, mentre lo stimolo sociale prevedeva interazioni di individui e movimenti entusiasti del singolo individuo.

Il fine ultimo di questi due test, era quello di andare a migliorare la sensibilità del classificatore. I parametri presi in considerazione sono stati: il numero di osservazioni, la durata di ogni osservazione, la somma del tempo di osservazione delle due regioni di interesse (AOI). La somma del tempo di osservazione per ogni AOI è stata poi divisa dalla somma totale del tempo di osservazione, ottenendo così una percentuale di tempo di fissazione sia per lo stimolo sociale e sia per lo stimolo geometrico.

Con i gruppi degli stessi pazienti, i due test sono stati combinati per migliorare la classificazione clinica ottenendo un aumento delle prestazioni. Infatti questo studio chiamato Complex Social GeoPref ha portato ai medesimi risultati irrobustendo il biomarcatore dell'osservazione su motivi geometrici per i bambini validandolo come identificatore di ASD nei bambini a livello di singolo soggetto. (Adrienne Moore, et al., 2018)

Si è pure pensato di andare a vedere in bambini affetti da ASD e non ASD la loro risposta comportamentale sotto tre coppie di stimoli differenti.

I bambini sono stati sottoposti alle seguenti coppie di stimoli: *face vs toy*, *towards vs away* e *invariant vs variable*.

Il primo stimolo mostrava sullo schermo due immagini dinamiche: una raffigurante una donna che mostra prima il profilo e poi ruota la testa verso il soggetto e dice << ciao >> sorridendo, mentre il secondo mostra un giocattolo con colori sgargianti che ruota accompagnato da una musica soft di quattro toni.

Il secondo stimolo mostrava da una parte una donna che ruota la testa in direzione del soggetto e poi sorride, dall'altra una donna che gira la testa dando le spalle al soggetto.

La terza coppia di stimoli prevedevano: una donna che gira la testa in direzione del paziente e dice << ciao >> e una donna che gira la testa verso il paziente e dice << ciao >>, << buon lavoro >>.

Le principali variabili chiave che sono state prese in considerazione in questo studio, sono state: **tracciamento dello sguardo**, l'orientazione del primo sguardo, **tempo di osservazione**, quanto tempo il soggetto ha osservato gli stimoli, **frequenza di sorrisi**, il numero di sorrisi che i

bambini hanno effettuato come risposta allo stimolo, indice di gradimento dello stimolo stesso, **visione**, il nuovo orientamento dello sguardo dopo due secondi dal primo sguardo.

Lo studio ha concluso constatando che i bambini con ASD orientano lo sguardo e sorridono di più agli stimoli sociali che a quelli non sociali, questo contrariamente a risultati dei precedenti studi. Tuttavia, la terza coppia di stimoli ha mostrato come i bambini non ASD si orientano e hanno una maggiore interazione con lo stimolo variabile, mentre i bambini ASD non presentano alcuna differenza tra i due stimoli invariant vs variable. (Angelina Verneti, et al., 2018)

Considerando il volto umano come una scena sociale naturale, alcuni studi con eye-tracking basati sulla visione di film con interazioni sociali hanno scoperto che una lunga osservazione sui volti prediceva una bassa disabilità sociale autistica, mentre un tempo maggiore su oggetti prediceva una maggiore disabilità. (Rice, Mouriuchi, Jones, & Klin, 2012)

## **4.2 Prima del tracciamento oculare: Change blindness**

Prima dell'utilizzo della tecnica di eye-tracking, lo studio dell'attenzione visiva veniva effettuato tramite l'approccio tradizionale del *change blindness* (CB), letteralmente cecità al cambiamento. Questo paradigma si basa sul fenomeno percettivo che avviene quando uno stimolo visivo è cambiato e l'osservatore non si accorge del cambiamento. (Rensink, O'Regan, & Clark, 1997).

La tecnica del CB si basa sul *flicker* letteralmente “*sfarfallio*” in quanto la procedura di questa tecnica produce un'immagine tremolante. Si mostra un'immagine seguita da uno schermo vuoto o uno stimolo di mascheramento per delle decine di millisecondi e subito dopo l'immagine iniziale con un cambiamento, se il mascheramento dura più a lungo di 80 millisecondi (limite temporale della persistenza visiva), il cambiamento non viene rilevato automaticamente dal sistema sensoriale visivo. (Rensink, O'Regan, & Clark, 1997)

Per vedere il cambiamento, gli individui necessitano di una elaborazione dell'immagine sotto un'attenta supervisione. (Enns & Trick, 2006)

Lo studio originale del CB presentava due tipi di cambiamenti uno che interessava elementi centrali alla scena e uno che interessava elementi marginali alla scena, i partecipanti facilmente individuavano i primi. (Rensink, O'Regan, & Clark, 1997)

Quando si osserva una scena senza focalizzare lo sguardo verso un punto preciso e avvengono cambiamenti si deve ricorrere alla memoria per intercettare tali cambiamenti. Su questa

considerazione, se i cambiamenti avvengono sull'area che attira l'attenzione, essi vengono individuati più velocemente sia che il cambiamento sia centrale o marginale. (Henderson, 2003) Studi di CB che hanno investigato sui processi di attenzione in individui ASD hanno ottenuto risultati contrastanti sulla rilevazione dei cambiamenti. Smith e Milne, attraverso uno studio effettuato tramite l'utilizzo di brevi filmati con errori appositamente inseriti, hanno riportato che adolescenti con ASD presentano una ridotta risposta ai cambiamenti CB con differenze evidenti per elementi di interesse marginale irrilevanti alla scena, indicando un pregiudizio verso l'elaborazione locale. (Smith & Milne, 2009)

Tutti gli altri studi CB basati sullo *sfarfallio*; tra questi, uno studio ha dimostrato come bambini con ASD riescono a rilevare velocemente i cambiamenti delle immagini di vita quotidiana, principalmente se questi cambiamenti coinvolgono elementi di interesse marginale. (Fletcher-Watson, et al., 2012), (Loth, Gómez, & Happè, 2008) nel loro studio non hanno riscontrato nessun impatto del contesto sul rilevamento dei cambiamenti da parte di persone ASD, mentre (Vanmarcke, Noens, Steyaert, & Wagemans, 2018) hanno mostrato che disturbare la percezione visiva attraverso immagini invertite ha disturbato le performance di rilevazione solo negli adolescenti con sviluppo tipico (TD), cosa che non accadeva per gli adolescenti ASD.

Uno studio del 2018, ha mostrato invece come i cambiamenti che interessavano elementi marginali erano più difficili da individuare rispetto ai cambiamenti di elementi centrali, questo per i ragazzi ASD presentando solo tempi di risposta maggiori (per entrambi i cambiamenti) rispetto ai tempi di risposta di rilevazione dei ragazzi TD. (Hochhauser, Aran, & Grynszpan, 2018)

I risultati di questo studio però vanno contro i risultati ottenuti da (Fletcher-Watson, et al., 2012) nel quale presenta abilità di rilevazione superiori negli individui ASD e le teorie di (Mottron, Dawson, Soulières, Hubert, & Burack, 2006) che vedono come caratteristica peculiare di persone ASD una maggiore percezione dei dettagli, (Hochhauser, Aran, & Grynszpan, 2018) si difendono spiegando i loro risultati come la propensione delle persone ASD a ridurre la velocità di elaborazione quando stanno guardando immagini complesse in quanto richiede un grande sforzo cognitivo.

Tuttavia, in accordo con ciò, uno studio del 2017 ha mostrato come, in individui affetti da disturbo dello spettro autistico, si ha una risposta CB ridotta per cambiamenti marginali in termini di latenza, mentre si ha un aumento della risposta CB per cambiamenti marginali in termini di numero di rilevazioni. (Ashwin, Wheelwright, & Baron-Cohen, 2017)

Questi dati contrastanti hanno portato ad integrare lo studio CB con misure del tracciamento oculare capace di dare supporto per l'analisi dell'attenzione durante la rilevazione di cambiamenti nella scena.

### **4.3 CB + Eye-tracking**

Su questa linea si è mosso uno studio che unisce CB e eye-tracking che ha cercato di verificare se, negli ASD, il tempo di osservazione sui volti, misurato tramite eye-tracking, durante la visione libera di scene sociali fosse correlato con il tempo di osservazione su elementi di interesse marginale nell'esperimento CB. (Hochhauser, Aran, & Grynszpan, 2021)

Quando una persona ASD viene sottoposta alla visione di un film con personaggi che si rivolgono direttamente a lui, egli mostra una riduzione dell'attenzione visiva sul personaggio stesso. (Chawarska, Macari, & Shic, 2012).

Sull'ipotesi che le osservazioni sui volti di personaggi che comunicano siano ridotti (Chawarska, Macari, & Shic, 2012), tale studio ha analizzato la latenza dello sguardo sull'orientazione sul personaggio che parla e il tempo di osservazione di esso stesso. Precedenti studi di eye-tracking suggerivano che gli individui ASD sono più lenti nel rivolgere lo sguardo sui volti rispetto a individui TD e che il tempo di attenzione su essi è minore rispetto sempre agli individui TD. Un ulteriore esame è stato svolto da (Hochhauser, Aran, & Grynszpan, 2021), essi hanno esaminato la capacità degli individui ASD di disimpegnare il loro sguardo dall'interlocutore e interagire con uno nuovo. La latenza per spostare lo sguardo da un precedente interlocutore ad uno nuovo potrebbe indicare una ridotta anticipazione del cambiamento.

Ciò che si aspettava questo studio era una correlazione, nei soggetti ASD, tra i modelli di sguardo nel CB e l'attenzione attenuata verso personaggi parlanti di una scena sociale libera. Ci si aspettava anche una ridotta consapevolezza delle intenzioni dei partecipanti da parte degli ASD, per stimare la capacità degli ASD di comprendere le intenzioni dei personaggi dei film sociali, tale studio si è basato sugli stati mentali. Gli stati mentali si riferiscono ad azioni non fisiche ma mentali quali pensare, capire e credere. (Baron-Cohen, Lombardo, & Tager-Flusberg, 2013)

Secondo Baron-Cohen, gli individui ASD hanno una comunicazione verbale limitata principalmente all'espressione di funzioni strumentali ma raramente di stati mentali. (Baron-

Cohen, Leslie, & Frith, Mechanical, behavioural and Intentional understanding of pictures stories in autistic children, 1986)

Uno studio del 2015 ha correlato il tempo di osservazione dello sguardo sui volti di persone ASD al loro uso dei *verbi mentali* quando gli veniva chiesto di descrivere le scene che stavano vedendo. (Grynszpan & Nadel, 2015)

Questo studio che unisce CB e eye-tracking aiuta a comprendere l'incongruenza di precedenti studi di CB, esso mostra come durante le richieste di CB entrano in gioco due processi di attenzione.

Inizialmente i partecipanti devono estendere la loro attenzione su tutti i possibili candidati al cambiamento e il contesto e il livello di interesse verso gli elementi osservati sembrano influenzare questo primo processo di attenzione anche negli individui ASD. Dopo che un potenziale elemento entra nell'intervallo di attenzione del partecipante, si attua il secondo processo di attenzione: verificare che tale oggetto sia effettivamente cambiato.

Il secondo processo di attenzione si basa principalmente sulla capacità di elaborazione di elementi locali e questo spiegherebbe gli studi che mostravano una attenuazione nei partecipanti ASD (Ashwin, Wheelwright, & Baron-Cohen, 2017). Tuttavia l'abilità di elaborazione locale è correlata ad una ridotta attenzione visiva verso personaggi che parlano (nei film sociali). Questo evidenzia un legame tra una migliore elaborazione locale dei dettagli visivi e una ridotta capacità di seguire spontaneamente dinamiche sociali di una conversazione. Questo è utile in campo clinico, per i pazienti ASD, in quanto può portare alla nascita di strategie di insegnamento per l'elaborazione del contesto sociale in modo efficiente. (Hochhauser, Aran, & Grynszpan, 2021)

Il passaggio dall'adolescenza all'età adulta comporta un aumento delle interazioni sociali sia per il mondo del lavoro che dell'università. Sebbene alcune persone ASD siano in grado di limitare le difficoltà in tali ambiti, per la maggior parte non è così, per questo motivo è utile per una qualità della vita migliore diagnosticare precocemente il disturbo dello spettro autistico così da attuare i trattamenti educativi necessari. (Hendricks & Wehman, 2009)

Tra le interazioni sociali, quella dell'attenzione basa le sue fondamenta sulla teoria WCC (weak central coherence) che sottolinea come i soggetti ASD hanno una scarsa attenzione sull'elaborazione di informazioni globali. (Happé & Booth, 2008)

Il termine globale è stato introdotto da Navon che differenzia elementi globali ed elementi locali, con globale si intende un elemento che nella percezione visiva ha la precedenza su altri elementi, questi ultimi detti appunto locali. (Navon, 1977)

Inoltre con la locuzione *elaborazione di elementi globali/locali* si intende anche come gli individui ASD hanno molta più difficoltà rispetto agli individui con comportamento tipico di elaborare una richiesta sfruttando i contesti (come il significato, l'organizzazione semantica etc...). Tali difficoltà suggeriscono uno sforzo maggiore del normale per l'elaborazione del significato e questo porta gli autistici a non elaborare completamente il significato a meno che non gli sia richiesto o non lo decidano loro stessi di farlo. A livello semantico, gli ASD mostrano una inefficienza nel raggiungere la coerenza sia locale che globale. (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997) (Jolliffe & Baron-Cohen, A test of central coherence theory: linguistic processing in high-functioning adults with autism or Asperger syndrome: is local coherence impaired?, 1999)

Uno studio di Mottron si è indirizzato contro la teoria del WCC nella concezione che persone con ASD non hanno difficoltà nell'elaborazione di informazioni globali, essi infatti presentano solo un maggiore interesse per l'elaborazione di informazioni locali. (Mottron, Dawson, Soulières, Hubert, & Burack, 2006)

Infatti alcuni studi mettendo a confronto gruppi di persone autistiche e persone non autistiche, hanno evidenziato come i primi elaborano informazioni di elementi globali ma mostrano una ridotta preferenza in questi rispetto ad elementi locali (Stevenson, et al., 2018).

La riduzione del tempo di osservazione su stimoli sociali osservata nei comportamenti di bambini ASD, è considerato un punto cardine dell'autismo nel test di diagnostica gold standard. (Lord, et al., 2000)

Sulla scia di effettuare test dal vivo e non dal vivo, per quanto riguarda test di eye-tracking su individui ASD sono stati effettuati pochi studi dal vivo. Questo è semplicemente spiegato perché esperimenti di eye-tracking di interazioni tra persone dal vivo sono molto impegnativi e richiedono molto più tempo rispetto a esperimenti convenzionali basati su stimoli sullo schermo. (Gredeback, Fikke, & Melinder, 2010) (Risko, Laidlaw, Freeth, Foulsham, & Kingstone, 2012)

Questi studi si possono dividere in due categorie, un gruppo che contiene più studi che confermano il punto cardine dell'autismo (ridotto tempo di osservazione verso stimoli sociali)

(Nadig, Lee, Singh, Bosshart, & Ozonoff, 2010) (Noris, Nadel, Barker, Hadjikhani, & Billard, 2012) (Hanley, et al., 2014), mentre uno solo riporta osservazioni contrastanti. (Flack-Ytter, Carlstrom, & Johansson, 2015)

Quest'ultimo riporta non solo che i bambini con ASD e TD hanno osservato in egual modo (in termini di tempo) la faccia dell'interlocutore, ma entrambi i gruppi hanno adattato il loro sguardo alle richieste che venivano loro poste (per esempio guardavano la parte bassa del volto quanto ascoltavano e guardavano la parte alta del volto quando rispondevano). Tuttavia è degno di nota un aspetto che differisce questo studio dagli altri studi in vivo, infatti questo studio è stato condotto durante una sessione cognitiva di massima performance, ovvero l'analisi dello sguardo veniva effettuata mentre ai bambini veniva poste richieste di memoria. Questo portava i bambini ad una maggiore concentrazione. (Flack-Ytter, Carlstrom, & Johansson, 2015)

Nel primo gruppo di studi dal vivo rientra uno studio propedeutico a quello sopracitato, esso ha analizzato lo sguardo degli stessi gruppi di bambini ma eliminando il test cognitivo. Ciò che propone è un esperimento che simulava una situazione di insegnamento tipico della scuola, un compito ad alta rilevanza ecologica. Quello che si è ottenuto andando ad attuare stimoli sociali di media performance, negli stessi gruppi di (Flack-Ytter, Carlstrom, & Johansson, 2015) è stata una riduzione dell'orientazione dello sguardo verso la faccia degli adulti negli ASD in relazione con il gruppo TD. (Falck-Yatter, 2015)

#### **4.4 ASD sul web**

Nel 2018 è stato effettuato uno studio che prevede l'utilizzo del web da parte di soggetti affetti da ASD.

Lo scopo principale dello studio era quello di andare a vedere quanto un gruppo di persone con autismo si differissero da un gruppo di persone senza autismo nell'utilizzo di un sito web.

Secondo Happè, persone affette da autismo tendono a focalizzarsi di più su dettagli individuali invece di avere una visione più ampia di quello che sta di fronte, infatti secondo la loro teoria il profilo cognitivo di un ASD è proiettato verso processi di elaborazione di informazioni sensoriali piuttosto che informazioni globali, contestuali e semantiche. (Happé & Booth, 2008)

Su la base di questa teoria, ciò che questo studio va a constatare è la possibilità che persone autistiche non si focalizzano sul contenuto primario perché distratti da contenuti secondari e la

possibilità di persone autistiche di andare in confusione a causa di passaggi tra gli elementi delle pagine web.

Come misure per il processo del sito web, questo studio prende sia le osservazioni dirette che le osservazioni di ritorno (fissazioni sul punto precedente). Ma anche la durata dell'osservazione viene presa come misura in quanto secondo (Marcel A. & Carpenter, 1980) non c'è un ritardo significativo tra ciò che è osservato e ciò che è elaborato: la quantità di tempo spesa nel focalizzarsi su un oggetto è uguale al tempo che l'individuo impiega per processare tale oggetto.

Una metrica alternativa usata qui è quella dello scanpath, che una serie di osservazioni; questa metrica è tipicamente usata quando si effettuano analisi basate su la visione di elementi in un sito web.

In definitiva quello che tale studio vuole ottenere è cercare di capire come si comportano persone autistiche nell'interazione con pagine web.

I compiti a quale mira tale studio sono:

1. Successo, se le persone autistiche sono in grado di dare risposte a ricerche nel web sotto limiti di tempo.
2. Elementi irrilevanti, se le persone autistiche sono distratte da elementi secondari
3. Spostamenti tra gli elementi, la difficoltà di persone autistiche di cambiare la loro attenzione da un elemento ad un altro
4. Durata di osservazione, è tipicamente correlata alla elaborazione di informazioni. A compito completato questo dà informazioni sull'elaborazione di informazioni del soggetto.
5. L'andamento dello scanpath

Le interazione dei partecipanti con le sei pagine web avevano una durata limite di 30 secondi, le pagine web erano *Apple, Babylon, AVG, Yahoo!, Godaddy, BBC*.

Al primo compito, *successo*, quello di andare a trovare la giusta informazione o oggetto sulla pagina web ha mostrato come i partecipanti del gruppo ASD sono meno performanti rispetto al gruppo non ASD. Il punteggio che si attribuiva ad ogni pagina web era di un massimo di due.

La tabella 4-1 mostra i valori di media, mediana e deviazione standard dei punteggi per i due gruppi.

Risalta subito come la pagina Godaddy mostra il massimo punteggio per entrambi i gruppi.

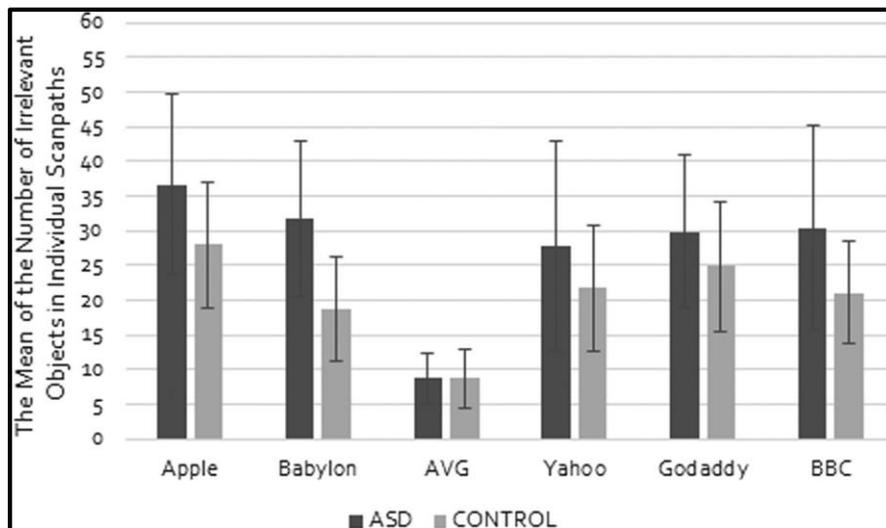
**Tabella 4-1:** Media, mediana, deviazione standard per pagina web alla richiesta di *Success*. (Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper, 2018)

Page	ASD Group				Control Group			
	N	M	MD	SD	N	M	MD	SD
Apple	18	1.89	2.00	0.32	18	1.94	2.00	0.24
Babylon	18	1.89	2.00	0.32	18	1.94	2.00	0.24
AVG	18	1.67	2.00	0.59	18	1.94	2.00	0.24
Yahoo!	18	1.50	2.00	0.79	18	1.72	2.00	0.57
Godaddy	18	2.00	2.00	0.00	18	2.00	2.00	0.00
BBC	18	1.89	2.00	0.47	18	2.00	2.00	0.00

N: Sample Size, M: Mean, MD: Median, SD: Standard Deviation

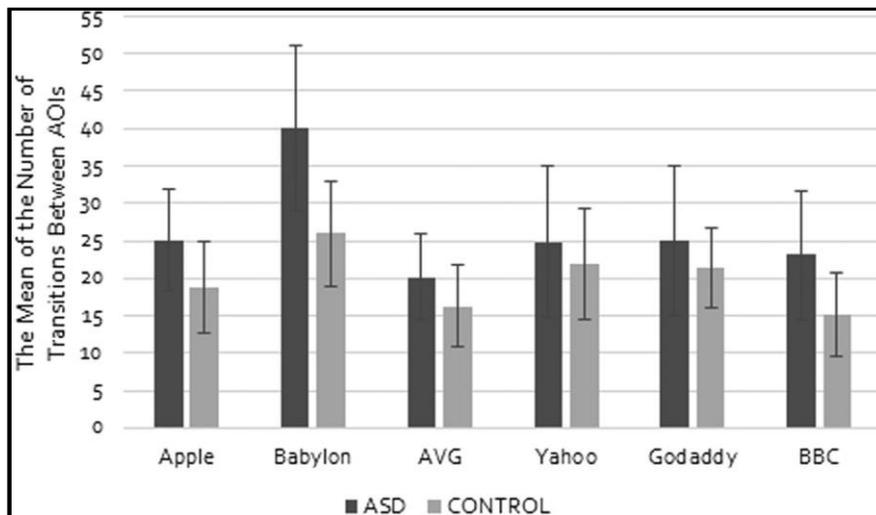
A definire un elemento irrilevante è la non appartenenza di tale elemento nella richiesta ai partecipanti, infatti se la richiesta prevede di osservare l'elemento A e l'elemento B, un terzo elemento C osservato viene definito come oggetto irrilevanti al fine del compimento della richiesta stessa.

Osservando la tabella dei dati dello scanpath, si evidenzia ciò che ci si aspettava dal gruppo ASD, ovvero la presenza di molti oggetti irrilevanti. Si vede come la media della lunghezza dello scanpath per il gruppo ASD è quasi sempre molto maggiore del gruppo no ASD.



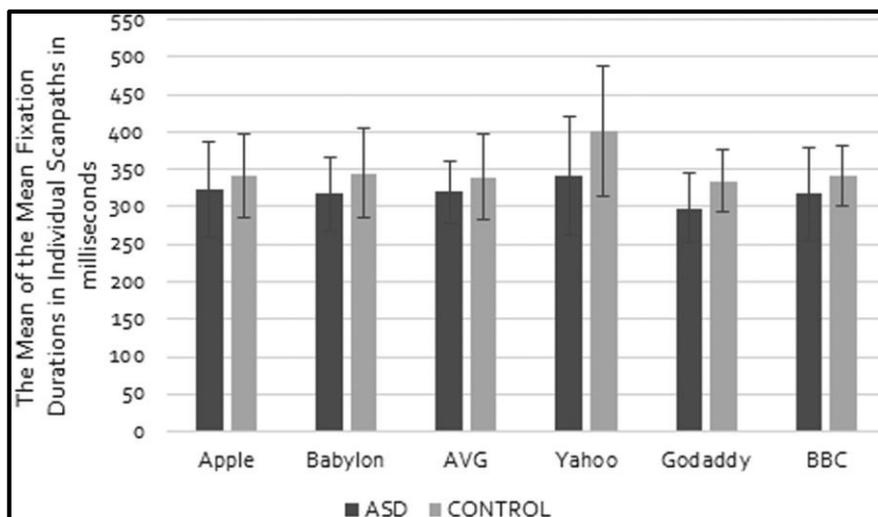
**Figura 4-2:** Media del numero di oggetti irrilevanti negli Scanpaths individuali. Grigio scuro ASD grigio chiaro TD. (Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper, 2018)

Gli spostamenti tra elementi rilevanti di una richiesta si presentavano con una sequenza AABBCDDDA, il corretto scorrimento tra tali elementi era A B C D A. Uno scorrimento non corretto poteva essere ad esempio A B E C D A, una sequenza che mostrava elementi irrilevanti tra gli oggetti rilevanti. Il gruppo ASD impiega molti più scorrimenti tra gli elementi rilevanti delle pagine web se paragonati con l'altro gruppo.



**Figura 4-3:** Media del numero di transizione tra le regioni di interesse per pagina e per i due gruppi. (Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper, 2018)

Per analizzare la durata dello sguardo, si è calcolata la media del tempo impiegato durante la fissazione per ogni utente su ogni pagina web. Le persone autistiche hanno impiegato meno tempo se paragonate con i no ASD.



**Figura 4-4:** Media della durata dei osservazione in missilecondi negli scanpaths individuali degli ASD e no ASD. (Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper, 2018)

L'andamento dello scanpath (la sequenza dei punti di osservazione), non è stato analizzato attraverso un singolo valore per ogni partecipante come avvenuto per la lunghezza dello stesso scanpath. In questo caso si è andati a vedere la varianza all'interno dei gruppi, si è usato l'algoritmo String-edit (Eraslan, Yesilada e Harper 2016) che calcola la distanza tra due scanpath che sono rappresentati da due stringhe (i.e. ABCD e ABED) trasformandole in una

stringa di scanpath con un numero minimo di operazione di editoria quali aggiunta, cancellazione o sostituzione. Nelle sequenze precedenti, la distanza con il numero minimo di operazioni è uno, in quanto si sostituisce la E con la C.

Il gruppo ASD ha una varianza più alta del gruppo no ASD.

L'analisi della varianza tramite String-edit ha dato un valore per capire l'andamento degli scanpath, attraverso l'algoritmo STA (Scanpath Trending Analysis), si è visualizzato l'andamento vero e proprio dei punti di osservazione. Lo STA promuove lo scanpath più popolare come l'andamento dello scanpath per molti utenti su una particolare pagina in termini di elementi visionati.

Per ogni utente su una pagina web, prende la serie di osservazioni e dopo trova gli elementi corrispondenti ad ogni osservazione per creare un scanpath individuale. L'analisi di ogni scanpath porta a scoprire gli elementi visionati che meritano di essere nell'andamento dello scanpath dalla scelta degli elementi condivisi da tutti gli utenti. La scelta degli elementi che ottengono la stessa attenzione si misura in termini di durata dell'osservazione e numero di osservazione.

L'analisi attraverso STA ha portato una percentuale di dissimilarità del 55% tra l'andamento degli scanpath, questo non può portare a dire che i due gruppi seguono vie totalmente differenti per ricercare informazioni su una pagina web.

In conclusione questo studio ha mostrato che nella ricerca di informazioni su una pagina web, persone autistiche non hanno un basso successo nell'impresa, tuttavia essi impiegano più tempo nel trovare l'informazione in quanto vengo distratti da elementi secondari poco rilevanti.

Gli ASD tendono ad avere più osservazioni rispetto al numero di elementi da visualizzare per ricevere le informazioni necessarie, questo secondo (Ehmke, Claudia, & Wilson, 2007) è sintomo di poca efficacia nel ricercare le informazioni in questione. Il numero minore di osservazioni degli ASD mostra come questi ultimi osservano gli elementi con un ritmo più elevato, questo spiegherebbe il basso numero di risposte dei soggetti ASD alle richieste date nelle prove. Il gruppo ASD impiega più tempo a visualizzare gli elementi rilevanti portando a compimento le richieste nel tempo a disposizione, mentre il gruppo ASD si concentra meno su gli elementi visionati, sia che essi siano rilevanti o no, questo in termini di durata delle osservazioni.

Da queste osservazioni, si può concludere che per migliorare la qualità di soggetti ASD che utilizzano pagine web, sarebbe necessario in primo luogo progettare la pagina web in modo da avere un maggior coinvolgimento mentale dove ci sono gli elementi principali della pagina e

in secondo luogo progettare una pagina web con pochi elementi da visualizzare, in quanto riduce lo sforzo cognitivo per analizzare le pagine da persone autistiche e quindi ottimizzare la loro ricerca. (Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper, 2018)

Un altro aspetto negativo che coinvolge gli individui con ASD è la difficoltà di comprendere le intenzioni comunicative delle persone che li circondano. (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985) Si pensa che i deficit e ritardi lessicali che sono spesso evidenti in bambini ASD potrebbero derivare dalla capacità limitata di seguire e comprendere i segnali sociali. (Preissler & Carey, 2005) (Parish-Morris, Hennon, Hirsh-Pasek, Golinkoff, & Tager-Flusberg, 2007)

Tuttavia studi più recenti hanno dimostrato che sia bambini che adulti ASD sono sensibili alla direzione dello sguardo di chi hanno davanti durante i compiti di mappatura delle parole (Franken, Lewis, & Malone, 2010) (Bean Ellawadi & McGregor, 2016), sembra anche che i bambini ASD tengono conto di chi parla ma con un certo limite mentre acquisiscono ed elaborano il linguaggio. (Ostashchenko, Deliens, Durrleman, & Kissine, 2020)

Il primo studio comparativo sull'apprendimento sociale selettivo nei bambini con ASD e no ASD è stato il primo studio anche ad osservare le dinamiche dell'allocazione dell'attenzione dei bambini ai referenti e/o interlocutori durante la mappatura parola-oggetto eseguita da interlocutori definiti precedentemente accurati e precisi. (Ostashchenko, Deliens, Durrleman, & Kissine, 2020)

Alla base di questo studio quindi è evidente il paradigma dell'apprendimento selettivo dove i bambini assistono a due oratori che forniscono etichette per referenti familiari, con un oratore che etichetta sistematicamente in modo errato gli oggetti e un altro oratore che fornisce etichette giuste. I bambini sembrano avere una forte preferenza per le etichette utilizzate dall'oratore accurato. (Koenig, Clément, & Harris, 2004)

Una possibile spiegazione per la preferenza dei bambini sull'oratore accurato è che già nelle prime fasi di sviluppo, i bambini rilevano e fanno affidamento sugli stati mentali dei loro interlocutori. I bambini utilizzerebbero le informazioni sociali in modo flessibile facendo inferenze sugli stati epistemici di chi gli sta di fronte e scegliendo di fidarsi di chi ha dimostrato di poter possedere prove rilevanti. (Koenig & Harris, 2007) (Sobel & Kushnir, 2013)

Una seconda spiegazione che va in contrasto con la precedente è che l'apprendimento selettivo è radicato in un meccanismo associativo. I bambini attribuiscono tratti superficiali agli interlocutori in base alle loro osservazioni sul comportamento precedente di questi ultimi.

Essendo un fenomeno eccezionale l'etichettatura erronea degli oggetti, esso potrebbe essere visto come altamente anomalo e potrebbe portare i bambini ad essere ignorato. Quindi gli oratori affidabili sarebbero ritenuti informati piuttosto che informati sulla situazione, perché non mostrano il comportamento caratteristico degli interlocutori imprecisi. (Lucas & Lewis, 2010)

Ad ogni modo per comprendere meglio i meccanismi coinvolti nell'apprendimento sociale selettivo, è stato di grande aiuto l'utilizzo dell'eye-tracking. È stato dimostrato infatti che bambini seguivano più facilmente lo sguardo di un interlocutore definito affidabile rispetto ad uno inaffidabile. (Chow, Poulin-Dubois, & Lewis, 2008)

Questo studio ha messo a confronto tre gruppi di bambini (con ASD, con DLD e TD), e ha trovato che tutti e tre i gruppi avevano una forte preferenza verso l'interlocutore accurato per le mappature parola-oggetto. Il tracciamento oculare qui utilizzato ha enfatizzato l'esplorazione dell'elaborazione delle testimonianze da parte dei bambini e questo può essere applicato su indagini su come i bambini elaborano le informazioni fornite da interlocutori di vari gradi di credibilità in compiti sulla fiducia selettiva.

Quello che suggerisce tale ricerca è che sia la capacità di ragionamento generale e l'attenzione ai segnali sociali possono influenzare lo sviluppo della fiducia razionale nei bambini ASD e questo porterebbe a eventuali nuovi progetti educativi per migliorare loro la qualità della vita. (Ostashchenko, Deliens, Durrleman, & Kissine, 2020)

## 5. ELETTROENCEFALOGRAMMA (EEG)

Ad oggi, la diagnosi clinica di ASD avviene tramite un test comportamentale che include la scala del comportamento di Clancy, una scala che include la lista di controllo del comportamento autistico e la scala di valutazione dell'autismo infantile.

Tuttavia l'avanzamento tecnologico ha portato molti ricercatori a sviluppare una diagnosi assistita da computer basata sull'EEG per aumentare l'accuratezza della diagnosi. (Kang, Zhou, Han, & Li, 2018)

A causa della sua diversità fenotipica, è importante identificare marcatori biologici dell'ASD che rendano gli strumenti diagnostici più affidabili, più sensibili e specifici per una diagnosi precoce. (Bhat, Acharya, Adeli, Bairy, & Adeli, 2014)

L'EEG misura l'attività elettrica dei neuroni ed è stato da sempre usato per lo studio di neuropatologie. Il segnale EEG presenta una elevata risoluzione temporale ma è piuttosto complesso, non lineare e non stazionario

Ciò che si visualizza con il segnale EEG è la differenza di tensione di siti distinti del cervello per un lasso di tempo definito e questo comporta una presa di conoscenza del cervello stesso.

In realtà esistono varie tecniche che permettono di monitorare l'attività cerebrale: fMRI (risonanza magnetica funzionale), PET (tomografia a emissione di positroni), MEG (magnetoencefalografia), TC (tomografia computerizzata) e EEG. Quest'ultima è la più sicura in quanto non prevede nessuna introduzione di campi magnetici o elettrici esterni.

Tuttavia vi sono vari metodi per conoscere il segnale elettrico cerebrale: Elettrocorticogramma (ECoG), Potenziale di campo locale (LFP), Registrazione a unità singola e registrazione a più unità e Elettroencefalogramma (EEG).

### 5.1 L'evoluzione dell'EEG

Fu nel 1875, che Richard Caton, un fisiologo britannico rilevò un segnale elettrico nella corteccia cerebrale, ma successivamente fu Hans Berger, un fisiologo tedesco, a pubblicare l'encefalogramma della prima attività cerebrale.

Bisogna aspettare il 1950 per ottenere la registrazione dell'attività cerebrale dalla superficie della corteccia cerebrale. (Im & Seo, 2016)

I primi dispositivi di EEG erano dispositivi con fili d'argento inseriti sotto il cuoio capelluto dei pazienti, successivamente si è arrivati a lamine d'argento attaccati alla testa del paziente con l'aiuto di bende di gomma. I galvanometri a doppia bobina Siemens presentavano un'alta sensibilità di registrazione, essi misuravano tensioni molto piccole dell'ordine di 1/1000 volt. (Kumar & Julian, 2012)

L'avanzamento tecnologico, ha portato Berger a utilizzare le onde EEG come indicatori di malattie del cervello, infatti le onde cerebrali di pazienti malati si presentavano diverse da quelle dei pazienti sani. Questo ha svolto un ruolo importante in quanto ha ampliato il regno delle possibilità nella comprensione del cervello in modo intuitivo.

Oggi l'EEG è un metodo non invasivo ampiamente usato per il controllo e monitoraggio del cervello, si basa sul posizionamento di elettrodi sul cuoio capelluto che misurano il potenziale tra due punti del cranio. Il potenziale registrato rappresenta l'attivazione dei neuroni nel cervello.

Nel metodo tradizionale vengono posizionati sullo scalpo 24 elettrodi seguendo lo standard 10-20, le registrazioni avvengono nell'ordine dei microvolt che vengono amplificate dopo l'acquisizione. Gli elettrodi sono realizzati con materiali conduttivi che misurano la differenza di potenziale tra un punto del cuoio capelluto e il punto di riferimento.

Il risultato di questa misurazione è un numero elevato di onde ritmiche che variano nel tempo. (Bastos-Filho, 2020)

Due però sono i limiti che il metodo tradizionale pone.

Infatti quando un soggetto sottoposto a EEG ha un comportamento esplicito, tali registrazioni vengono scartate causando così un campionamento asincrono del cervello e del comportamento del paziente ( (Gramann, et al., 2011) (Makeig, Gramann, Jung, Sejnowski, & Poizner, 2009). Inoltre non sono consentiti movimenti ampi durante la registrazione.

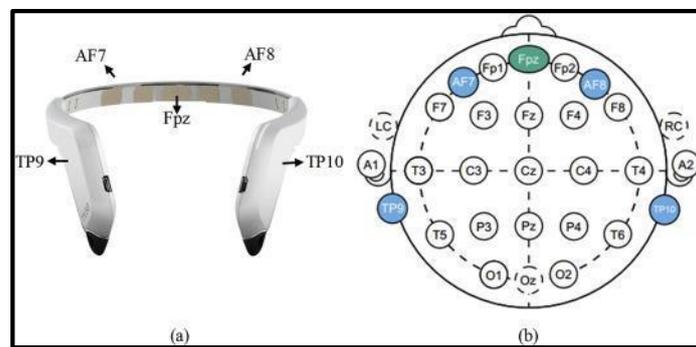
Questo ha portato la tecnologia a realizzare strumenti abbastanza piccoli da non distrarre il paziente permettendo una trasmissione del segnale wireless (Dias, Carmo, Mendes, & Correia, 2011) (Liao, et al., 2012) (Lin, et al., 2011) (Wang, Wang, & Jung, 2011). I sistemi wireless

riduco al minimo il movimento dei fili degli elettrodi che è una delle fonti di interferenza elettromagnetica e lo spostamento degli elettrodi che degrada la qualità del segnale EEG.

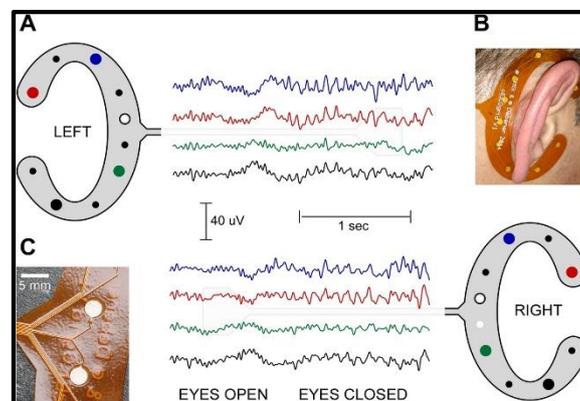
I sistemi di EEG di questo tipo devono essere piccoli, leggeri e devono essere montati completamente sulla testa e avere un numero sufficiente di canali per consentire l'attenuazione degli artefatti biologici (Makeig, Gramann, Jung, Sejnowski, & Poizner, 2009). L'EEG mobile nasce per facilitare la decodifica degli stati mentali delle attività cerebrali. (Debener, Minow, Emkes, Gandras, & De Vos, 2012)

È evidente come l'EEG mobile con le sue caratteristiche riesce ad aumentare il grado di portabilità dell'EEG stesso e la tolleranza al movimento. (Debener, Emkes, De Vos, & Bleichner, 2015)

Oggi esistono diversi tipi di EEG wireless e possono avere ad esempio forme di un archetto oppure dei dispositivi a forma di C per adattarsi all'orecchio.



**Figura 5-1:** (a) Esempio dispositivo ad archetto MUSE HeadBand EEG, (b) Posizionamento degli elettrodi secondo lo standard 10-20. (Asif, Majid, & Anwar, 2019)



**Figura 5-2:** Design e layout dell'EEG a forma di C per adattarsi all'orecchio (cEEGrid). (A) Alcuni secondi di registrazione di EEG a riposo posizionato all'orecchio destro e sinistro. Gli elettrodi bianchi illustrano la posizione dei canali di riferimento (CMS in alto, DRL in basso). (B) Immagine di un cEEGrid posizionato attorno all'orecchio destro. Per il fissaggio dell'cEEGrid è stato utilizzato un bioadesivo con aperture circolari per gli elettrodi. (C) Vista ravvicinata di due sensori e scama di cablaggio. (Debener, Emkes, De Vos, & Bleichner, 2015)

Sebbene l'EEG presenta una bassa risoluzione spaziale, a causa della sua alta risoluzione temporale è preferito rispetto le altre tecniche di monitoraggio cerebrale.

La misurazione avviene dal contatto diretto del cuoio capelluto con degli elettrodi e per abbassare la resistenza tra i due si utilizza un gel spesso irritante e abrasivo che può provocare irritazioni e reazioni allergiche ai pazienti. Inoltre il gel potrebbe diffondersi tra i capelli e causare inavvertitamente un cortocircuito degli elettrodi. (Sullivan, Deiss, & Cauwenberghs, 2007)

I problemi causati dal gel hanno portato a miglioramenti di registrazione, ad esempio un sensore a contatto secco senza una preparazione della pelle con gel che porta a misurazioni dell'impedenza a lungo termine. Questa potrebbe essere una buona alternativa degli elettrodi bagnati da gel. (Liao, Wang, Chen, Chang, & Lin, 2011)

A validare l'utilità di elettrodi secchi J.W.Y. Kam et al hanno valutato il monitoraggio pre-chirurgico delle convulsioni dei pazienti nei comfort della loro casa e hanno visto come la qualità del segnale è paragonabile al segnale ottenuto tramite elettrodi bagnati da gel. (Kam, et al., 2019)

Altre alternative possono essere: un elettrodo polimerico con un contenuto del 45% circa di carbonio che è il miglior compromesso tra proprietà elettriche e meccaniche. (Chen, et al., 2014)<sup>13</sup> oppure un elettrodo secco privo di elettroliti che unisce sonde caricate a molla con un circuito tampone attivo, questo aumenta l'impedenza di ingresso. (Lee, Shin, Kumar, Kim, & Lee, 2019)

Si possono utilizzare anche un elettrodo di compositi ibridi CNT biocompatibili che sono flessibili e altamente conduttivi. È una tecnica non tossica e affidabile. (Barshutina, et al., 2021) Questo metodo è conveniente e scalabile ed esso non comporta nessuna corrente di dispersione o cortocircuiti. Gli elettrodi capacitivi si mostrano più sicuri rispetto agli altri metodi in quanto il loro utilizzo non prevede il contatto diretto tra scalpo ed elettrodo portando a monitoraggi a lungo termine (Unnadkat, Aparanathi, & Radadia, 2015).

L'EEG è sempre stato uno strumento utile in neurobiologia, psicofisiologia e neurologia, nonostante ciò i metodi di registrazione spesso risultano rudimentali e limitanti. Tuttavia esistono alternative al metodo tradizionale che riproduce risultati simili ma con tempi di preparazione molto ridotti. (Hajare & Kadam, 2021)

Lo sviluppo del sistema di neuroimaging dell'EEG è stato duplice, da una parte i progressi hanno portato le attrezzature ad essere miniaturizzate e wireless portando lo strumento ad essere montato sulla testa con più facilità, dall'altro la ricerca di elettrodi a secco che ha ridotto il tempo di applicazione degli elettrodi eliminando l'utilizzo del gel conduttivo.

Sebbene esistono come abbiamo visto diversi elettrodi a secco, ciò che li accomuna è il vantaggio della facilità di applicazione di essi stessi evitando una preparazione e una pulizia approfondita degli elettrodi, superando uno dei limiti degli elettrodi bagnati.

Molti studi hanno confrontato i risultati ottenuti da sistemi EEG a secco e a umido e tre di questi studi hanno trovato un'alta compatibilità tra i due sistemi. Tuttavia questi studi hanno usato un numero esiguo di elettrodi posizionati sullo scalpo (Lin, et al., 2008) (Liao, et al., 2012) (Taheri, Smith, & Knight, 1994).

Un recente studio ha confrontato la potenza dell'EEG a riposo e i potenziali visivi evocati (VEP) in soggetti seduti con 128 elettrodi passivi bagnati e 97 asciutti (Fiedler, et al., 2015).

Non si sono trovate differenze significative nelle densità spettrali di potenza nelle bande dell'EEG a riposo ad eccezione delle basse frequenze 4 e 6 Hz il cui sistema con elettrodi asciutti ha mostrato una potenza maggiore rispetto al sistema con elettrodi bagnati. Anche con i VEP non si sono trovate differenze se non qualcuna minore nelle mappe topografiche di due componenti VEP.

Uno studio analogo ha invece rilevato l'attività cerebrale confrontando pazienti seduti e pazienti in deambulazione sempre con i due sistemi ad elettrodi bagnati e asciutti, il sistema secco si è mostrato incapace di registrare in modo efficace i soggetti in deambulazione (Oliveira, Schlink, Hairston, König, & Ferris, 2016).

Sistemi con elettrodi a secco mostrano prestazioni paragonabili al sistema umido, tuttavia non funzionano molto bene in condizioni di movimento del paziente in quanto questo causa un aumento dell'impedenza. (Kam, et al., 2019)

## **5.2 L'analisi QEEG: tra connettività funzionale e analisi spettrale**

L'analisi quantitativa e automatica dell'EEG si è dimostrata utile per la diagnosi precoce del disturbo dello spettro autistico nei bambini. La potenza dell'EEG, l'entropia multiscala (MSE), la frattalità del segnale e la connettività EEG sono state le principali fonti di studio per valutare il rischio di ASD. Tali studi sono stati effettuati sia in condizioni di riposo e sia durante compiti specifici.

Ma cosa si intende per EEG quantitativo?

Secondo l'American Academy of Neurology, QEEG o EEG quantitativo è definito come “...L'elaborazione matematica dell'EEG registrato digitalmente al fine di evidenziare componenti specifici della forma d'onda, trasformare l'EEG in un formato o dominio che chiarisce informazioni rilevanti o associare risultati numerici...” (Nuwer, 1997). Esso implica degli algoritmi matematici computerizzati capaci di trasformare i dati grezzi dell'EEG nelle serie di bande di frequenza.

Le bande si suddividono in delta (1,5–3,5 Hz), theta (3,5–7,5 Hz), alfa (7,5–12,5 Hz), beta (12,5–30 Hz) e gamma (30–70 Hz) (Steriade, Gloor, Llinás, Lopes de Silva, & Mesulam, 1990).

Tuttavia bisogna aggiungere una banda di frequenza non standard, l'onda *mu* una banda ampiamente studiata nella ricerca sull'ASD (Oberman, et al., 2005) (Barnier, Dawson, Webb, & Murias, 2007).

La banda mu è una banda che richiama il ritmo della banda alfa, essa riflette il funzionamento del sistema dei neuroni a specchio (MNS) durante le attività biologiche e una soppressione di tale banda comporta disfunzioni del MNS che è stata una proposta per studiare i deficit sociali osservati nell'ASD. (Williams, Whiten, Suddendorf, & Perret, 2001)

Molti studi mostrano che i bambini con ASD presentano diverse differenze negli spettri di potenza, nella coerenza e nelle misure di simmetria rispetto ai TD. Questo si è visto sia in condizioni di riposo sia durante compiti specifici. Si è notato però che il segnale QEEG dipende molto dalle impostazioni sperimentali, esso si presenta diverso infatti se è registrato durante l'osservazione di azioni o l'esecuzione di azioni.

Ad influire gli spettri di potenza, la coerenza e l'asimmetria sono l'età che avanza, caratteristiche comportamentale, cognitive e la comorbilità dei soggetti ASD e anche l'uso di farmaci.

Disfunzioni sinaptiche nell'ASD si verificano sia a livello locale dei singoli assoni che a livello globale delle reti neurali (Ameis & Catani, 2015) (De Rubeis, He, Goldberg, & et al., 2014).

Attraverso un'analisi dei modelli elettrofisiologici nel cervello utilizzando la coerenza dell'EEG, essa potrebbe portare alla valutazione della disfunzione sinaptica in modo del tutto non invasivo.

La coerenza EEG caratterizza la consistenza e l'ampiezza della relazione tra nodi oscillatori registrati simultaneamente e separati spazialmente.

Quando due segnali alla stessa frequenza sono attivi con una relazione di fase coerente nel tempo, sono considerati coerenti e si assume che ci sia un elevato grado di attività coordinata tra le regioni cerebrali che producono quei due segnali (Duffy & Als, 2012) (Srinivasan, Winter, Ding, & Nunes, 2007) (Fries, 2005).

Ovviamente ci si deve assicurare che i due segnali non vengano generati dallo stesso sito cerebrale.

Il limite principale della coerenza è che la connettività delle strutture cerebrali profonde dipendono dalla posizione superficiale e della tempistica dell'attività misurata sul cuoio capelluto (Srinivasan, Winter, Ding, & Nunes, 2007).

Inoltre la scarsa risoluzione spaziale della coerenza passa in secondo piano in quanto è eccellente per fornire informazioni temporalmente precise sull'elaborazione della rete globale.

La quantificazione della coerenza potrebbe essere non solo un biomarcatore ASD ma anche un marcatore biologico per discriminare i sottogruppi di ASD.

I soggetti ASD sono inclini al deficit nel funzionamento esecutivo e inibizione alterata, esso si è tradotto spesso in molti studi con esecuzione di compiti come una differenza nella coerenza alfa, riportavano una coerenza alfa inferiore negli ASD rispetto i TD.

Altri studi mostrano invece una differenza nella coerenza theta, tre hanno trovato un aumento di questa coerenza durante il lavoro di memoria visiva, la visualizzazione passiva del viso e le attività di calcolo mentale, due invece hanno trovato una diminuzione nella coerenza theta durante lavori mnemonici e l'IPS (Lazarev, Pontes, Mitrofanov, & DeAzevedo, 2015) (Catarino, et al., 2013).

In generale gli studi che misurano la coerenza EEG durante le attività, forniscono informazioni sull'elaborazione globale degli stimoli e sui processi cognitivi attivi relativi allo stato di riposo.

Le misurazioni di coerenza dello stato di riposo possono caratterizzare le oscillazioni in modalità predefinita (Chen, Feng, Zhao, Yin, & Wang, 2008) ed esso potrebbe essere un'indicazione della contemplazione interna o autoreferenziale e dell'attenzione generale sincronizzata agli stimoli esterni dei pazienti ASD.

I bambini ad alto rischio familiare di ASD mostrano una coerenza alfa e gamma atipica, specialmente nell'emisfero sinistro durante stimoli sociali (Keehn, Vogel-Farley, Tager-Flusberg, & Nelson, 2015) (Righi, Tierney, Tager-Flusberg, & Nelson, 2014) (Orekhova, et al., 2014).

Le oscillazioni ad alta frequenza sono particolarmente rilevanti per il corretto funzionamento di reti inibitorie.

Nei bambini in stato di riposo, sono state trovate riduzioni delle bande di frequenza più alte nei collegamenti a corto e a medio raggio negli ASD rispetto ai TD. Nello sviluppo tipico dall'infanzia all'adolescenza, la coerenza nelle alte frequenze aumenta tra le connessioni interelettrodiche corte e medie, la diminuzione potrebbe richiamare il rischio di sviluppo ASD (Thatcher, North, & Biver, Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays, 2008) (Barry, et al., 2004).

Negli adulti invece non si sono trovate coerenze anomali (Saunders, Kirk, & Waldie, 2016) (Mathewson, et al., 2012) (Tseng, Yang, Savostyanov, Chien, & Liou, 2015), questo fa pensare ad una sorta di “recupero” degli individui (Gasser, Jennen-Steinmetz, Sroka, Verleger, & Möcks, 1988).

È importante sapere includere negli studi di ricerca sull'ASD la banda gamma, poiché si pensi che l'inibizione degli interneuroni corticali attraverso il neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico è la causa principale delle attività ad alta frequenza del cervello (Uhlhaas, Roux, Rodrigues, Rotarska-Jagiela, & Singer, 2010) (Jeste, 2015) (Tamas, Buhl, Lorincz, & Somogyi, 2000).

Indagini sulle oscillazioni ad alte frequenze possono fornire informazioni sull'alto rapporto dei collegamenti eccitatori/inibitori tipici degli ASD.

Negli studi di EEG in condizione di riposo ad occhi aperti le differenze tra ASD e TD sono più evidenti. I risultati mostrano un aumento della potenza delta nell'ASD rispetto ai TD e la diminuzione dell'alta frequenza (alfa) nell'infanzia e negli adolescenti (Cantor, Thatcher, Hrybyk, & Kaye, 1986). (Chan, Sze, & Cheung, 2007) (Stroganova, et al., 2007) (Pop-Jordanova, Zorcec, Demerdziva, & Gucev, 2010).

Tuttavia alcuni studi hanno ottenuto risultati contraddittori, alcuni hanno trovato la potenza della banda alfa ridotta rispetto ai TD (Cantor, Thatcher, Hrybyk, & Kaye, 1986) e (Chan, Sze, & Cheung, 2007), altri potenza invariata (Stroganova, et al., 2007) o addirittura aumentata (Mathewson, et al., 2012).

L'aumento dell'ampiezza della banda alfa indica l'inibizione dell'attività non essenziale e quindi una migliore prestazione sul compito richiesto (Klimesh, Sauseng, & Hanslmayr, 2007).

Questo potrebbe essere spiegata dall'ipotesi dell'efficienza neurale (Doppelmayr, Klimesch, Pachinger, & Rippe, 1998).

L'asimmetria ha riscontrato una diminuzione della banda larga nell'ASD (Cantor, Thatcher, Hrybyk, & Kaye, 1986) o è aumentata verso sinistra (Stroganova, et al., 2007). Inoltre (Stroganova, et al., 2007) hanno evidenziato come il ritmo mu si mostrava simmetrico per gli ASD mentre per i soggetti sani era asimmetrico.

L'analisi della coerenza tra e dentro gli emisferi ASD ha rilevato un aumento (Cantor, Thatcher, Hrybyk, & Kaye, 1986) o una riduzione (Mathewson, et al., 2012).

Un fattore che influenza tanto i risultati dell'EEG è l'avanzamento dell'età. Confrontando studi con pazienti che vanno dall'infanzia all'età adulta, si è visto come le frequenze basse tendono a diminuire mentre aumentano le frequenze alte.

Anche la coerenza dipende dall'età, la banda larga aumenta con l'età e i bambini autistici sembrano avere una maturazione tardiva in quanto mostrano onde lente e attività delle onde alfa ridotta oltre ad una maggiore coerenza rispetto ai TD della stessa fascia di età.

In età adulta tali differenze non sono significative. (Murias, Webb, Greenson, & Dawson, 2007) (Mathewson, et al., 2012).

Anche le capacità cognitive influenzano i risultati dell'EEG. (Thatcher, Northa, & Bivera, 2005) hanno mostrato che la potenza assoluta dell'EEG è correlata positivamente con il valore di QI totale, verbale e comportamentale, mentre la coerenza è correlata negativamente con i punteggi.

La comorbilità è una caratteristica definita come la co-occorrenza di due o più disturbi nella stessa persona. Una condizione di comorbilità è una diagnosi di secondo livello che offre sintomi fondamentali che differiscono dal primo disturbo. Essendo una caratteristica dei disturbi neurologici anche dell'ASD, questo disturbo non-ASD va a confondere la ricerca delle caratteristiche ASD attraverso EEG. (Matson & Nebel-Schwalm, 2007)

I risultati ottenuti da studi in condizione di riposo a occhi chiusi si mostrano ancora più contraddittori e contorti sia in termine di potenza che di coerenza. Tali diversità pare siano dovute dai soggetti in studio in quanto variano in età.

Due studi in particolare, effettuati su adulti, hanno mostrato: il primo una diminuzione della potenza e della coerenza nella banda alfa (Murias, Webb, Greenson, & Dawson, 2007), il

secondo nessuna differenza (Mathewson, et al., 2012). Ciò che è cambiato è stato l'approccio metodologico, infatti si sono considerati tutti i 128 elettrodi nello spettro di potenza e nella coerenza aumentando così la risoluzione spaziale. Sembra che una elevata risoluzione spaziale consente una caratterizzazione più sottile dell'attivazione e della connettività cerebrale.

In tali condizioni si è visto che l'aumento dell'attività a rallentatore è più correlato alla banda theta che delta e l'aumento delle frequenze della banda beta dall'infanzia all'età adulta in condizioni di occhi chiusi non è osservabile (Murias, Webb, Greenson, & Dawson, 2007) (Coben, Clarke, Hudspeth, & Barr, 2008).

L'aumento della banda beta è associata ad un feedback sensoriale nel controllo motorio statico, ovvero quando un movimento deve essere soppresso volontariamente (Lalo, et al., 2007) (Zhang, Chen, Bressler, & Ding, 2008).

Nei bambini ASD l'aumento dell'attività beta riflette la difficoltà nella regolazione motoria e sensoriale che presentano gli ASD.

La coerenza negli ASD diminuisce nell'infanzia e nell'adolescenza per diventare uguale a quella dei TD nell'età adulta. Ha un andamento crescente.

I risultati sono tra i più disparati e una possibile spiegazione è che la funzione e la modulazione cognitiva potrebbero influenzare il segnale EEG anche a riposo (Mathewson, et al., 2012).

L'EEG è stato effettuato spesso anche sotto la condizione di compiti specifici da svolgere, questa condizione permette di capire meglio il legame tra comportamento e attivazione cerebrale. Ciò che si è evidenziato in questi studi è che i soggetti con ASD e i TD durante le attività hanno un aumento delle alte frequenze coinvolte alfa, beta e gamma (Orehova, et al., 2007) (Sheikhani, Behnam, Noroozian, Mohammadi, & Mohammadi, 2009) (Lushchekina, Podreznaya, Lushchekina, & Strelets, 2012).

Alcuni studi invece hanno evidenziato un aumento della coerenza negli ASD rispetto ai TD andando a supportare l'ipotesi di una maggiore connessione funzionale tra le reti corticali alla base dei comportamenti anormali dell'autismo.

La forte dipendenza dell'attivazione cerebrale e delle misure QEEG all'età, ha portato tale tecnica a mostrare diversi modelli di sviluppo nei bambini ad alto e basso rischio di ASD, esso potrebbe valutare questi processi e potrebbe essere utilizzato come endofenotipo per permettere una diagnosi precoce nei bambini ad alto rischio (Tierney, Gabard-Durnam, Vogel-Farley, Tager-Flusberg, & Nelson, 2012).

Molti studi per la classificazione di pazienti ASD e no ASD hanno usato come metodo di estrazione delle caratteristiche del segnale EEG il DWT (trasformazione ondulatoria discreta). Un recente studio ha applicato questo metodo a segnali EEG a 16 canali applicati a bambini ASD e no ASD in stato di riposo.

La DWT dipende dalla frequenza di campionamento e questo studio ha impostato il livello di decomposizione del segnale a 5 (Amin, Kamel, Hussain, & et al., 2015).

La decomposizione del segnale avviene in coefficienti di dettaglio e coefficienti di approssimazione.

Sotto queste condizioni, dal segnale EEG vengono estratti cinque coefficienti di dettaglio e un coefficiente di approssimazione per ogni canale. E per ogni coefficiente di dettaglio e approssimazione vengono calcolate le caratteristiche statistiche di media, mediana, minimo, massimo, deviazione standard e intervallo di calcolo. L'intero vettore delle caratteristiche avrà una dimensione di  $16 \times 36$  features.

La classificazione avviene tramite una rete neurale ottenendo un valore di accuratezza più che accettabile di 82,9%.

Attraverso una estrazione di parametri lineari si riescono ad ottenere delle modeste caratteristiche capaci di distinguere gli ASD da i no ASD (Mohi-Ud-Din & Jayanthi, 2021).

Metodi QEEG tradizionali come potenza assoluta o relativa, coerenza e parametri lineari che si basano sull'analisi di Fourier per scomporre i dati nelle bande di frequenza delta, theta, beta e alfa presuppongono che il segnale sia stocastico e stazionario. Tuttavia per i biomarcatori EEG di nuova generazione è necessario includere metodi di analisi di serie temporali che tengano conto della natura non stazionaria, non lineare e complessa del segnale EEG. Questi nuovi metodi sembrano aprire delle strade per la diagnosi precoce del disturbo dello spettro autistico.

### **5.3 Tecniche non lineari**

Tra i metodi non lineari, forse la più usata e significativa è l'entropia (Bols, Tierney, & Tager-Flusberg, 2011), essa assieme alla dimensione frattale o accoppiamento di fase sono state utilizzate sia per caratterizzare il cervello autistico e sia per trovare potenziali biomarcatori del disturbo dello spettro autistico.

Negli ultimi anni è emerso un nuovo approccio per l'analisi EEG oggi in uso per la diagnosi della malattia di Alzheimer, questo approccio chiamato *Implicit function as squashing time (I-FAST)* (Buscema, Rossini, Babiloni, & Grossi, 2007) (Buscema, et al., 2015) consiste in tre fasi, la prima è la trasformazione dei canali EEG in vettori di caratteristiche, la seconda è l'eliminazione dinamica delle caratteristiche rumorose e infine l'applicazione di tecniche di apprendimento automatico come SVM per il processo di classificazione. (Abdolzadegan, Hossein Moattar, & Ghoshunu, 2020)

Sulla base di questo approccio uno studio tutto italiano ha ottenuto dei risultati che sembrano aprire le porte per una diagnosi precoce ASD non invasiva.

Tale studio ha registrato il segnale EEG in stato di riposo sia ad occhi aperti che chiusi.

La struttura I-FAST può distinguersi in tre momenti:

- Squashing phase: trasformazione dei canali EEG di ogni soggetto nel vettore delle features
- Noise elimination phase: eliminazione dinamica delle features rumorose del vettore
- Classification phase: classificazione delle features del soggetto.

Nella fase di features extration, che corrisponde alla fase di squashing, si utilizza il metodo dell'entropia multiscala (MSE), un metodo che riesce a distinguere i gradi di complessità dell'informazioni del segnale biologico (Bols, Tierney, & Tager-Flusberg, 2011) (Thuraisingham & Gottwald, 2006) (Costa, Goldberg, & Peng, 2005). Il vettore delle features generato è una serie di misure dell'autocorrelazione del segnale in differenti scale di tempo. Se si hanno N canali EEG e si scala il segnale P volte, si avrà un vettore delle features contenente  $N \cdot P$  features.

Un nuovo metodo di features extration per selezionare le features invarianti è il multi scale ranked organizing map (MS-ROM), esso è basato sull'organizzazione propria delle mappe neurali (SOM) (Buscema, et al., An improved I-FAST system for the diagnosis of Alzheimer's disease from unprocessed electroencephalograms by using robust invariant features, 2015).

Questo algoritmo prevede tre fasi:

- Sampling: ogni traccia del segnale EEG viene campionato più volte in scale differenti secondo il metodo MSE
- Projection: ogni sottocampione generato dallo step precedente è proiettato in una griglia bidimensionale (SOM).

- Ranking: ogni griglia generata dalla SOM è classificata in base alla sua frequenza di cella, le coordinate X e Y di ogni griglia rappresentano le features invarianti

Sono stati ottenuti così due dataset, uno per ogni algoritmo.

Nella fase di selezione, il dataset del MS-ROM è stato sottoposto alla selezione attraverso l'algoritmo TWIST (Buscema, Breda, & Lodwick, Training with Input Selection and Testing (TWIST), 2013), in ingresso presentava 250 features e in uscita 24.

Il dataset da MSE con la selezione da TWIST invece presentava in uscita 32 features.

Con i dataset, nella fase di classificazione sono stati implementati 9 classificatori tutti con ottime prestazioni. Questo va a validare l'idea che analisi non lineari possono avere molto più peso per una diagnosi precoce di ASD (Grossi, Olivieri, & Buscema, 2017).

Un recentissimo studio è riuscito ad attuare con successo un classificatore che differenziasse bambini ASD da bambini TD utilizzando i segnali EEG raccolti sull'area corticale del Fusiform Gyrus (FG area interessata all'elaborazione delle emozioni e delle caratteristiche facciali) durante le attività EFE. Questo studio ha utilizzato come biomarcatori sia caratteristiche lineari che non lineari.

I potenziali correlati agli eventi (ERP) sono i modelli più usati con l'EEG in quanto aiutano a capire i cambiamenti temporali del segnale rispetto a stimoli esterni.

Lo stimolo scelto in questo studio è l'elaborazione dell'espressione facciale emotiva (EFE) in quanto i bambini ASD mostrano un grave deficit rispetto ai TD.

Le caratteristiche raccolte dal segnale EEG prevedevano sia le caratteristiche lineari standard massimo, minimo e deviazione standard per rilevare le variazioni di ampiezza dopo la presentazione dell'EFE affiancate dalla caratteristica non lineare dell'entropia campionaria. Quest'ultima caratteristica è utile per rilevare l'irregolarità del segnale in risposta agli stimoli EFE.

L'innovazione di tale studio non è stata solo nell'estrazione di caratteristiche lineari e non lineari, esso infatti ha utilizzato un metodo di decomposizione del segnale chiamato Multivariate Empirical Mode Decomposition (MEMD) (Rehman, Xia, & Mandic, 2010), questo metodo prevede la scomposizione del segnale EEG in una serie di scale, ovvero in Intrinsic Mode Functions (IMF) e successivamente si sono estratte le caratteristiche da ciascuno di questo IMF.

L'estrazione delle caratteristiche dai componenti intrinseci del segnale è avvenuta sia perché la caratteristica non lineare dell'entropia potrebbe non tenere conto di serie temporali con più scale temporali e sia perché fornisce informazioni sull'attività tempo-frequenza sovrapposta alla base dei componenti ERP.

Il metodo MEMD decompone in modo adattivo il segnale e questo porta a non richiedere una selezione a priori dei filtri.

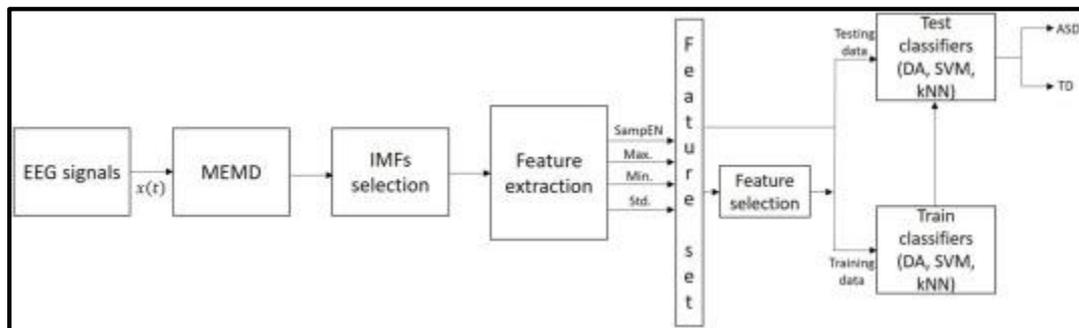


Figura 5-3: Schema a blocchi dei passi effettuati per la creazione del classificatore. (Bakheet & Maharatha, 2021)

L'entropia campionaria viene definita come la probabilità che due pattern simili per il punto  $m$  rimangano identici nel punto successivo  $m + 1$  all'interno di una tolleranza  $r$ .

Tale studio ha portato in definitiva a un classificatore capace di distinguere un bambino ASD da uno TD rilevando come l'entropia del IMF nel caso dello stimolo felice dà un valore di  $p$  basso, un buon discriminante tra i due gruppi. I risultati delle metriche lineari minimo e deviazione standard estratti da IMF7 sono significativamente differenti tra i due gruppi nel caso dello stimolo felice. Quindi sia le caratteristiche lineari e non lineari di questo studio sono utili per la discriminazione dei due gruppi presi in esame. In definitiva si può concludere che l'utilizzo di metriche lineari e non lineari sotto alcuni stimoli possono essere delle caratteristiche utili per una diagnosi precoce di ASD. (Bakheet & Maharatha, 2021)

I segnali EEG contengono una serie di informazioni sul funzionamento cerebrale e una conoscenza dell'intelligenza artificiale potrebbe essere d'aiuto per conoscere e diagnosticare i disturbi che caratterizzano l'ASD.

Le neuroscienze oggi cercano di curare e diagnosticare precocemente l'ASD e l'analisi del segnale EEG riesce a dare molte informazioni a tal riguardo.

Tuttavia un problema che si riscontra in molti studi su pazienti ASD basati sull'analisi del segnale EEG è la difficoltà dell'acquisizione del segnale. I bambini ASD si mostrano molto impazienti e non cooperano quasi mai, inoltre i movimenti stereotipati che caratterizzano gli ASD portano un tasso elevato di artefatti da movimento il che ha comportato spesso l'utilizzo di farmaci sedativi per il monitoraggio tramite EEG. Tuttavia i farmaci producevano un segnale EEG non veritiero e il filtraggio per eliminare gli artefatti portava alla perdita di informazioni significative, quindi il segnale da analizzare si presentava spesso distorto.

Il segnale EEG riflette le attività cerebrali (Steriade, Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems, 2006), e un qualsiasi cambiamento del segnale potrebbe essere un segno precoce di un disturbo come l'ASD o l'Alzheimer.

Alcuni studi hanno portato a definire i marcatori biologici dell'EEG tradizionali poco utili nella pratica clinica (Laske, et al., 2014) (Anderer, Saletu, Klöppel, Semilitsch, & Werner, 1994) (Besthorn, et al., 1997).

Tra le caratteristiche dell'autismo vi sono problemi di eredità, la presenza di disturbi neuropsicologici in famiglia, attività delta molto elevata, connessioni cerebrali anormali, vari disturbi del sonno e cambiamenti di volume della materia grigia e della sostanza bianca (Coben, Clarke, Hudspeth, & Barry, EEG power and coherence in autistic spectrum disorder, 2008)

Alcuni studi elettrofisiologici hanno identificato l'ASD attraverso neurotrasmettitori anomali anatomici e funzionali. Durante la sana crescita, nel cervello le sinapsi facilitano continui cambiamenti nelle connessioni nervose lunghe e corte, ma nei pazienti ASD questo processo può essere stimolato e si possono creare connessioni neurali anormali. L'analisi dei modelli EEG può portare a differenziare le funzioni cerebrali e nervose di individui ASD da individui TD (Schwartz, Kessler, Gaughan, & Buckley, 2017).

La ricerca sull'elaborazione dei segnali cerebrali per distinguere persone ASD da no ASD può essere suddivisa in due sottogruppi, una che si basa su analisi con tecniche comparative e una basata su tecniche di riconoscimento dei pattern.

Le tecniche basate sul riconoscimento dei modelli sono caratterizzate da due componenti principali, l'estrazione delle caratteristiche e le classificazioni delle caratteristiche.

Gli studi basati sul riconoscimento dei pattern presuppongono che il segnale EEG non sia fisso ed estraggono caratteristiche non lineari, ovvero effettuano un'analisi dei dati di tempo e frequenza. Una buona classificazione avviene se si è riusciti ad assegnare il vettore delle caratteristiche ad una delle due classi predefinite (ASD e no-ASD) riducendo al minimo l'errore di classificazione (Alsaggaf & Kamel, 2014).

Uno studio di Sheikhan et al. (2007) ha estratto caratteristiche non lineari Lempel-Ziv (LZ), Short Time Fourier Transform (STFT) e STFT alla larghezza di banda dello spettro totale (STFT-BW) dei segnali EEG e hanno mostrato come la funzione STFT-BW è stata la più discriminante dei due gruppi (Sheikhan, Behnam, Mohammadi, Noroozian, & Golabi, 2007).

Uno studio di Bosl et al. (2018) ha estratto le caratteristiche usando l'entropia del campione, il DFA e l'analisi quantitativa della ricorrenza (ROA). Qui per ogni canale sono state applicate 9 funzionalità tra cui l'entropia del campione, l'analisi delle fluttuazioni di detrended, l'entropia derivata dal grafico di ricorrenza, lunghezza massima della linea, lunghezza media della linea, tasso di ricorrenza, determinismo, laminarità e tempo di intrappolamento. Attraverso il metodo Recursive Feature Selection (RFS) si è ottenuto un classificatore SVM che ha raggiunto una precisione di classificazione del 100%. (Bols, Tager-Flusberg, & Nelson, 2018)

Un altro studio di Bols et al. 2011 ha estratto come caratteristica l'entropia multidimensionale (MMSE) (Bols, Tierney, & Tager-Flusberg, 2011), mentre in uno studio di Duffy et al. (2012) hanno usato la coerenza spettrale e anche l'analisi della funzione di separazione DFA (Duffy & Als, 2012).

Lo studio di (Ibrahim, Djemal, & Alsuwailem, 2018), dopo aver effettuato il filtraggio degli artefatti attraverso il Discrete Wavelet Transform (DWT) hanno effettuato due metodi di studio non lineare, uno basato sull'entropia di Shannon e uno sull'indice di Lyapunov, quest'ultimo misura la complessità e il caos dei segnali EEG.

Tale studio che ha ottenuto un classificatore con il 99.71 % di accuratezza ha basato la sua diagnosi computerizzata sull'analisi del segnale attraverso il DWT, entropia di Shannon e una

rete neurale artificiale (ANN). L'estrazione della caratteristica è avvenuta con la combinazione del DWT con l'entropia di Shannon e dopo aver effettuato un processo di ottimizzazione il classificatore basato sulla rete neurale artificiale è riuscita ad arrivare a ottime prestazioni di classificazione.

Uno studio EEG che ha registrato il segnato sia di bambini ASD che no ASD ha comparato due diversi classificatori utilizzando diverse caratteristiche estratte dal segnale. Questo esperimento consisteva nell'acquisire il segnale prima per 2 minuti in condizione basale sei pazienti, poi per 5 minuti mostrando loro un cartone animato con l'audio e per i successivi 5 minuti il cartone animato senza audio.

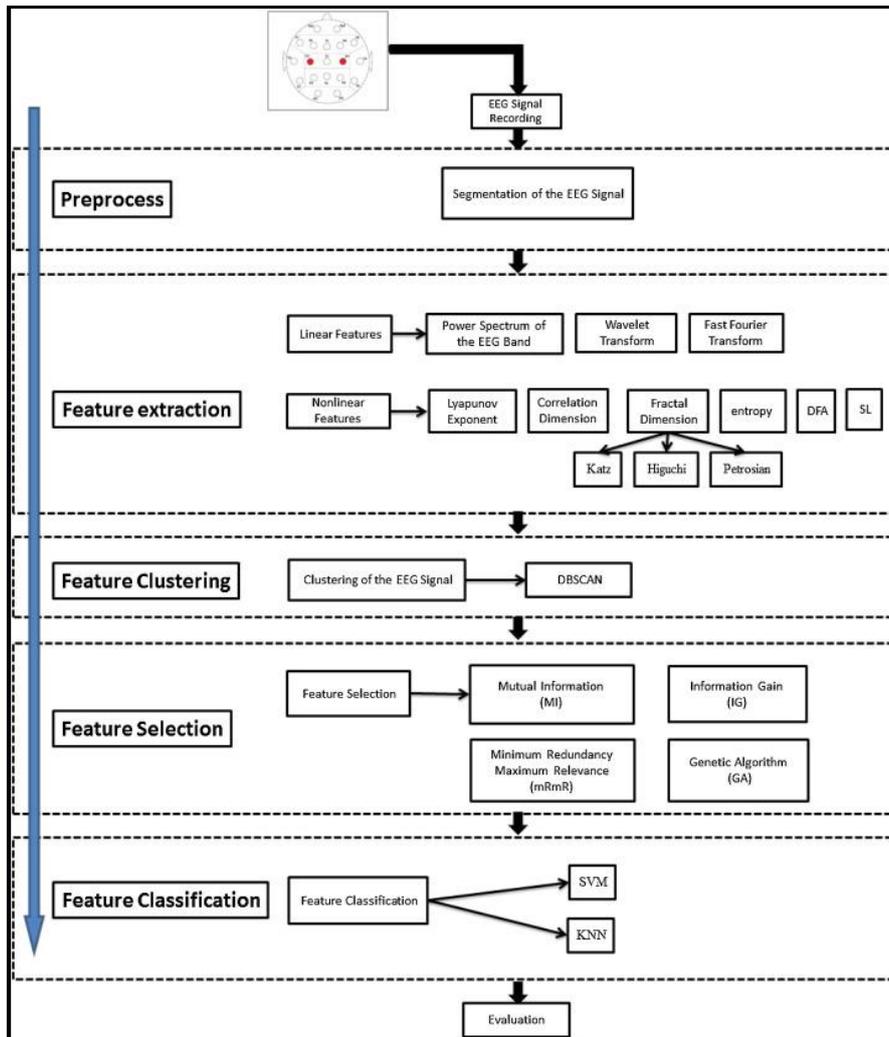


Figura 5-4: Schema a blocchi generale dei passi effettuati. (Abdolzadegan, Hossein Moattar, & Ghoshunu, 2020)

La figura 5-4 mostra i passi effettuati da questo studio.

Il primo step del preprocessing consiste nella segmentazione del segnale in segnali lunghi 1 minuto prima di qualsiasi altra elaborazione.

Dopo si sono estratte le caratteristiche presenti in tabella 5-1. La scelta di caratteristiche non lineari è stata dettata dalla consapevolezza che essi riescono a dare un maggior peso nella discriminazione di caratteristiche ASD da no ASD.

**Tabella 5-1:** Tabella delle caratteristiche estratte con i numeri loro assegnati. (Abdolzadegan, Hossein Moattar, & Ghoshunu, 2020)

<b>Number</b>	<b>Extracted features</b>
<b>1-5</b>	Spectral features of the signal (Delta, Theta, Alpha, Beta, Gamma)
<b>6-9</b>	Features of the wavelet coefficients (absolute mean, standard deviation, energy, variance)
<b>10-13</b>	Fast Fourier Transform (Spectral Density, Medium, Standard Deviation, Variance) features
<b>14-16</b>	Fractal dimension (Higuchi, Katz, Petrosian)
<b>17</b>	Correlation dimension
<b>18</b>	Lyapunov exponent
<b>19</b>	Entropy
<b>20</b>	DFA
<b>21</b>	Synchronization Likelihood

La clusterizzazione è avvenuta tramite il metodo DBSCAN che è un metodo di clustering basato sulla densità (Ester, Kriegel, Sander, & Xu, 1996), esso crea gruppi con componenti esistenti e quei piccoli gruppi che sono lontani dal gruppo principale, outlier, vengono scartati così da utilizzare il gruppo principale per ulteriori analisi. Non appone nessuna modifica al segnale principale. E questo previene gli errori causati dai gruppi degli artefatti. (Han, Kamber, & Pei, 2012)

La features selection: la selezione delle features avviene sotto diversi criteri tra cui la mutua informazione (MI), il guadagno di informazioni (IG), la ridondanza minima e massima di rilevanza (mRmR) e l'algoritmo genetico (GA)

A causa della sua semplicità e intuitività, questo studio utilizza come uno dei due modelli di classificazione il KNN. L'altro metodo di classificazione supervisionata è SVM che supera il problema della distribuzione non lineare dei dati e cerca di ridurre al minimo il rischio operativo.

Da questo studio si è notato che il metodo di clustering DBSCAN ha portato ad un modello robusto contro i vari artefatti del segnale EEG senza nessuna preelaborazione del segnale stesso. Inoltre ha evidenziato una inconsistenza della caratteristica della dimensione frattale per il disturbo dello spettro autistico, mentre intervalli degli spettri beta e gamma che sono legate al metodo di registrazione del segnale e alla consapevolezza del soggetto, sono significativi. Le caratteristiche non lineari, fatta eccezione della dimensione frattale (14-16) sono presenti nel vettore caratteristiche che va introdotto nel classificatore.

Questo studio è arrivato ad ottenere in termini di accuratezza il 90,57% per SVM e 72,77% per KNN e le caratteristiche all'interno del vettore delle features presentava quelle non lineari DFA, LE, entropia e SL insieme a quelle lineari. Le caratteristiche non lineari hanno avuto un impatto significativo in quanto hanno aumentato l'accuratezza della classificazione.

In termini di sensibilità si è raggiunto il 99,91% per l'SVM e il 91,96% per il KNN riuscendo così a creare un classificatore adatto per la diagnosi di individui sani. (Abdolzadegan, Hossein Moattar, & Ghoshunu, 2020)

Lo studio precedente mostra come l'uso esclusivo di metriche non lineari porti a marcatori biologici capaci di distinguere bambini ASD da bambini TD. Ma una miglioria a tale approccio sarebbe quello di utilizzare come caratteristiche del vettore di ingresso del classificatore, un vettore contenente sia caratteristiche non lineari che lineari.

Infatti uno studio con questo approccio è riuscito ad ottenere prestazioni leggermente migliori. Un classificatore basato sulla combinazione di features multiple riduce il rischio di misure errate associate ad una singola caratteristica comune.

Questo studio prevede l'acquisizione del segnale EEG di bambini ASD e bambini TD in stato di riposo con gli occhi aperti senza alcun stimolo esterno. Sono stati registrati 5 minuti in stato di riposo da 128 elettrodi.

È stata effettuata l'analisi spettrale del segnale privo di artefatti utilizzando la trasformata di Fourier (FFT) per ottenere sia la densità spettrale di potenza assoluta che relativa. La potenza relativa riflette la relazione tra le bande di frequenza ma non dice nulla sul grado dell'attività anomale presenti in una banda di frequenza specifica (Murias, Webb, Greenon, & Dawson, 2007).

Un'altra caratteristica presa in considerazione è stata la biocoerenza, questa misura di cooperazione stima la proporzione di energia in ogni possibile coppia delle componenti frequenziali.

Come caratteristica non lineare, è l'entropia ad essere presa in considerazione, qui si calcolano quattro tipi di entropia: entropia approssimativa (ApEn), entropia campionaria (SampEn), la permutazione di entropia e l'entropia d'onda (WaEn).

Un segnale EEG normale presenta una più piccola ApEn (Pincus, 1991), questo parametro misura la complessità del segnale cerebrale. Il vantaggio di questo parametro è che può essere calcolato su un segnale di lunghezza moderata, lo svantaggio è che manca di consistenza relativa (Richman & Moorman, 2000) (Li, Ouyang, & Richards, 2007).

L'entropia campionaria (5.1) è stata proposta per superare lo svantaggio dell'ApEn. L'entropia campionaria è il negativo della probabilità logaritmica che due sequenze di due punti consecutivi  $m$  che sono mutuamente simili, dentro una tolleranza  $r$ , rimarranno simili nel punto successivo  $m+1$  nel set di dati EEG ( $N$ ).

$$h_{samp}(r, m, N) = -\log_e \left[ \frac{C_{m+1}(r)}{C_m(r)} \right] \quad (5.1)$$

La permutazione entropica è definita come un metodo per mappare una serie temporale nel continuo in una sequenza simbolica (Pincus, 1991).

Data una serie temporale  $\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_N\}$ , una procedura di inclusione crea un vettore  $X_t = \{x_t, x_{t+\tau}, \dots, x_{t+(m+1)\tau}\}$  con una dimensione di inclusione  $n$  e un ritardo  $\tau$ . Il vettore  $X_t$  è sistemato in ordine crescente  $[x_{t+(j_1-1)\tau} \leq x_{t+(j_2-1)\tau} \leq \dots \leq x_{t+(j_m-1)\tau}]$ .

Per  $n$  numeri differenti ci saranno  $m!$  possibili modelli ordinati  $\pi$  che è definito come  $C(\pi_i), i = 1, 2, \dots, m!$ . Questa frequenza relativa è calcolata da  $p(\pi) = C(\pi)/(N - (m - 1)\tau)$ . La permutazione entropica è definita come mostrato nella 5.2.

$$PE = -\sum_{m=1}^{m!} [p(\pi)] \ln p(\pi) \quad (5.2)$$

Il valore di PE massimo possibile è  $\log(m!)$ , il che significa che il segnale è completamente a caso, il valore più piccolo possibile è zero. Il valore zero indica che la serie temporale è regolare.

La permutazione entropica si riferisce a una struttura locale ordinata della serie temporale (Li, Yan, Liu, & Ouyang, 2014).

L'entropia d'onda si basa su una trasformazione d'onda ortogonale discreta (Quian Quiroga, Rosso, & Basar, 1999). Essa è definita come mostrato nella 5.3.

$$S_{WT} \equiv S_{WT}(p) = \sum_{j < 0} p_j \cdot \ln[p_j] \quad (5.3)$$

L'entropia ondulatoria (WaEn) è una misura del grado di ordine/disordine del segnale ed è utile per capire informazioni sui processi dinamici del segnale stesso. Un segnale ordinato presenterà un valore basso.

La coerenza dell'EEG è una valutazione della connettività funzionale, essa è una misura di sincronizzazione tra due segnali. Quando due segnali alla stessa frequenza sono attivi con una relazione di fase oltre il tempo sono considerati coerenti. Ci si aspetta un alto grado di coordinazione tra due segnali di questo tipo (Gomez-Ramirez, Freedman, Mateos, Perez Velazquez, & Valiante, 2017).

Estratte queste features, la selezione delle caratteristiche da inserire nel vettore delle features da dare in pasto al classificatore è stata effettuata tramite l'algoritmo MRMR, minima-ridondanza-massima-ridondanza (Peng, Long, & Ding, 2005). Esso considera sia la massima relazione con le etichette delle classi e sia la ridondanza minima tra le caratteristiche, questo è un metodo di riduzione delle dimensioni dell'insieme delle features.

La classificazione ottenuta con la selezione di 9 caratteristiche ha portato ad un'accuratezza del 91.38%. Questo ottimo risultato mostra come è possibile definire dei marcatori biologici dell'ASD tramite un'analisi del segnale EEG che utilizza una combinazione di caratteristiche multiple.

L'idea di fondo di un'analisi EEG su caratteristiche multiple è che apportando delle modifiche ponderate allo schema, che porterebbe a diverse selezioni delle caratteristiche, si avrebbe una variabilità minore e l'accuratezza potrebbe migliorare.

La grossa limitazione in questo studio è il segnale acquisito in stato di riposo ad occhi aperti (Kang, Zhou, Han, & Li, EEG-based-multi-feature fusion assessment for autism, 2018).

## CONCLUSIONE

Sia la tecnica del tracciamento oculare che l'elettroencefalografia hanno dimostrato di saper individuare dei marcatori biologici per il riconoscimento di bambini affetti da ASD.

In definitiva sia gli studi basati su eye-tracking e sia basati da EEG suggeriscono che i processi cognitivi e di attenzione sono ridotti su stimoli sociali nei soggetti ASD.

Il tracciamento oculare riporta uno sguardo atipico durante gli stimoli sociali mentre l'EEG riporta una modulazione atipica degli spettri di potenza.

Queste considerazioni sono state fatte sulla base di studi che valutano in solitario i processi di attenzione sotto stimoli facciali negli ASD.

Tuttavia una novità potrebbe essere data dallo studio combinato dei due metodi.

Diversi studi hanno pensato di effettuare una ricerca multimodale che permetta di ottenere informazioni su bambini in modo da poter diagnosticare precocemente il disturbo dello spettro autistico.

Infatti, uno studio del 2021 ha proposto una ricerca multimodale affiancando alla registrazione del segnale EEG, l'acquisizione della posizione dello sguardo del paziente.

La registrazione del segnale EEG è avvenuta su bambini tra i 3 e 6 anni ASD e non ASD in stato di riposo ad occhi aperti. Si era chiesto ai bambini di limitare i movimenti della testa, la chiusura delle palpebre e il digrignamento dei denti.

La registrazione EEG è durata 6 minuti e dopo una piccola pausa si è passati all'acquisizione del tracciamento oculare in test individuali.

Durante l'eye-tracking venivano mostrati ai bambini immagini in ordine casuale di facce e ogni foto appariva sei volte per un tempo di dieci secondi. Tra una foto e l'altra, sullo schermo appariva un gattino con del suono per attirare l'attenzione dei partecipanti.

Sul segnale EEG viene applicata una semplice analisi spettrale applicando la trasformata di Fourier con l'obiettivo di calcolare la potenza relativa ed esplorare le anomalie di fluttuazioni ritmiche del segnale di pazienti ASD.

L'analisi del tracciamento oculare prevedeva la definizione di otto aree di interesse: sfondo, corpo, faccia, occhi, occhio destro, occhio sinistro, bocca e naso. Si è andata a quantificare

quanto i bambini si applicavano in una AOI. Si è definito come indice di analisi la percentuale del tempo di osservazione dell'AOI su il tempo totale di osservazione.

Il vettore delle caratteristiche per il classificatore è stato ottenuto applicando l'algoritmo MRMR.

Per verificare se la combinazione di caratteristiche estratte attraverso due metodi diversi portassero ad una buona classificazione, questo studio ha effettuato la classificazione tramite SVM per le caratteristiche di ogni singolo metodo di acquisizione e la loro combinazione.

L'accuratezza ottenuta dalle caratteristiche del segnale EEG raggiunge un valore del 68%, quella del tracciamento oculare arriva al 75,89% mentre l'accuratezza della combinazione delle caratteristiche dei due metodi è arrivata ad un valore di 85%.

Da questo studio sono emerse differenze nelle potenze relative theta, beta e gamma nei pazienti ASD come in molti altri studi. Le oscillazioni theta sono legate al lavoro di elaborazione mnemonica, le beta a comportamenti di allerta e motori e le oscillazioni gamma con la sua sincronizzazione è strettamente legata alle attività cognitive.

Analogamente, sul tracciamento oculare si è visto quello che si presumeva grazie a studi precedenti. I bambini ASD prestavano poca attenzione agli occhi e bocca.

L'unica limitazione che presenta questo studio è l'età dei partecipanti. Si spera di poter effettuare studi multimodali di questo tipo con partecipanti più piccoli (Kang, Han, Song, Niu, & Li, 2021).

La combinazione del tracciamento oculare e dell'elettroencefalogramma è stata effettuata anche su bambini ASD e TD di età compresa tra gli 8 e i 12 anni. Sebbene l'età rappresenta un limite per la diagnosi precoce, i risultati possono essere utili per capire come e quali biomarcatori trovare.

Gli stimoli mostrati ai bambini erano di due tipi, facce e case a diversa frequenza.

Lo scopo di questo studio era quello di svincolarsi dall'idea che l'osservazione di un oggetto rappresenti l'elaborazione di informazioni dell'oggetto in questione e che il contrario rappresenti una mancanza di attenzione allo stimolo. Infatti dal solo tracciamento oculare si evidenzia come i bambini ASD hanno una proiezione dello sguardo ridotta verso gli stimoli sociali. L'utilizzo dell'eye-tracking da solo può dirci dove i partecipanti osservano ma non danno informazioni sul processo di elaborazione.

Con la tecnica dell'EEG con tag di frequenza è possibile monitorare la risposta a stimoli multipli contemporanei. Questo permette di misurare l'effettiva attenzione collocata spazialmente negli stimoli visivi posti di fronte.

I risultati hanno mostrato come entrambi i gruppi rispondono bene agli stimoli mostrando differenze non significative (Vettori, et al., 2020).

I due esempi soprastanti sono la prova che ancora oggi, la ricerca di marcatori biologici per una diagnosi precoce del disturbo dello spettro autistico è in divenire.

Trovare biomarcatori capaci sia di distinguere precocemente il disturbo dello spettro autistico da altri disturbi e sia dallo sviluppo tipico sarebbe un grande passo avanti. Tuttavia l'idea massima al quale bisognerebbe guardare è riuscire a trovare marcatori capaci di distinguere anche i sottotipi di ASD nei primi mesi di vita così da poter applicare quelli che sono i trattamenti educativi personalizzati al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

# BIBLIOGRAFIA

- Abdolzadegan, D., Hossein Moattar, M., & Ghoshunu, M. (2020). A robust method for early diagnosis of autism spectrum disorder from EEG signals based on feature selection and DBSCAN method. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 40(1),482-493.
- Adrienne Moore, Madeline Wozniak, Andrew Yousef, Cindy Carter Barnes, Debra Cha, Eric Courchesne, & Karen Pierce. (2018). The geometric preference subtype in ASD: identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking. *Molecular Autism*.
- Alsaggaf, E., & Kamel, M. (2014). Using EEGs to diagnose autism disorder by classification algorithm. *Life Sci J*, 11(), pp. 305-308.
- Ameis, S., & Catani, M. (2015). Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex*, 62, pp.158-181.
- Amin, H., Kamel, N., Hussain, M., & et al. (2015). Feature extraction and classification for EEG signals using wavelet transform and machine learning techniques. *Austr. Phys. Eng. Sci. Med*, 38(1), pp. 139-149.
- Anderer, P., Saletu, B., Klöppel, B., Semlitsch, H., & Werner, H. (1994). Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91, pp. 108-117.
- Angelina Vernetti, Atsushi Senjua, Tony Charman, Mark H. Johnson, Teodora Gliga, & BASIS Team. (2018). Simulating interaction: Using gaze-contingent eye-tracking to measure the reward value of social signals in toddlers with and without autism. *Developmental Cognitive Neuroscience*.
- APA. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*.
- Aristotele. (IV secolo a.C). *Politica*.
- 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.
- Ashwin, C., Wheelwright, S., & Baron-Cohen, S. (2017). Differences in change blindness to real-life scenes in adults with autism spectrum conditions. *PLoS One*, 12(10).
- Asif, S., Majid, M., & Anwar, S. (2019). Human stress classification using EEG signals in response to music tracks. *Computers in Biology and Medicine*, 107, pp. 182-196.

- Asperger, H. (1944). Die autistischen Psychopathen im Kindesalter. *Arch Psychiatr Neurol*, 117: 76-136.
- Autism Spectrum Disorder and Social Communication Disorder. (2017). In P. Ruiz, B. J. Sadock, & V. A. Sadock, *KAPLAN & SADOCK'S COMPREHENSIVE TEXTBOOK OF PSYCHIATRY* (p. 3571–3586). Wolters Kluwer.
- Bakheet, D., & Maharatha, K. (2021). Linear and nonlinear analysis of intrinsic mode function after facial stimuli presentation in children with autism spectrum disorder. *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 133.
- Barnier, R., Dawson, G., Webb, S., & Murias, M. (2007). EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain Cogn.*, 64, 228-237.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37-46.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A., & Frith, U. (1986). Mechanical, behavioural and intentional understanding of picture stories in autistic children. *British Journal of Developmental Psychology*, 4(2), 113-125.
- Baron-Cohen, S., Lombardo, M., & Tager-Flusberg, H. (2013). *Understanding Other Minds: Perspectives from developmental social neuroscience*.
- Barr, D. (2008). Analyzing 'visual world' eye-tracking data using multilevel logistic regression. *Journal of Memory and Language*, 59, 457-474.
- Barry, R., Clarke, A., McCarthy, R., Selikowitz, M., Johnstone, S., & Rushby, J. (2004). Age and gender effects in EEG coherence: I. Developmental trends in normal children. *Clin Neurophysiol*, 115, pp. 2252-2258.
- Barshutina, M., Volkov, V., Arsenin, A., Yakubovsky, D., Melezhik, A., Blokhin, A., . . . Kondrashov, V. (2021). Biocompatible, Electroconductive, and Highly Stretchable Hybrid Silicone Composites Based on Few-Layer Graphene and CNTs. *Nanomaterials*, 11(5), 1143.
- Bast, N., Poustka, L., & Freitag, C. (2018). The locus coeruleus-norepinephrine system as a pacemaker of attention- a developmental mechanism of derailed attentional function in autism spectrum disorder. *European Journal of Neuroscience*, 47, 115-125.
- Bastos-Filho, T. (2020). Introduction to non-invasive EEG-based brain-computer interfaces for assistive technologies. *CRC Press*.
- Bean Ellawadi, A., & McGregor, K. (2016). Children with ASD can use gaze to map new words. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 51(2), 212-218.

- Besthorn, C., Zeffass, R., Geiger-Kabisch, C., Sattel, H., Daniel, S., & Schreiter-Gasser, U. (1997). Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103, pp. 241-248.
- Bhat, S., Acharya, U., Adeli, H., Bairy, G., & Adeli, A. (2014). Automated diagnosis of autism: In search of mathematical marker. *Reviews in the Neurosciences*, 25(6),851-861.
- Birmingham, E., & Kingstone, A. (2009). Human social attention. *Progress in Brain Research*, 309-320.
- Bols, W., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. (2018). EEG analytics for early detection of autism Spectrum disorder: a data-driven approach. *Sci Rep* .
- Bols, W., Tierney, A., & Tager-Flusberg, H. (2011). EEG complexity ad a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Med*, 9(18).
- Buber, M. (1923). *Io e tu*.
- Buscema , M., Breda, M., & Lodwick, W. (2013). Training with Input Selection and Testing (TWIST). *Journal of Intelligent Learning Systems and Applications*, 5, pp. 29-38.
- Buscema, M., Rossini, P., Babiloni, C., & Grossi, E. (2007). The IFAST model, a novel parallel nonlinear EEG analysis technique, distinguishes mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients with high degree of accuracy. *Artificial Intelligence in Medicine*, 40(2), pp. 127-141.
- Buscema, M., Vernieri, F., Massini, G., Scrascia Federica, Breda, M., Rossini, P., & Grossi, E. (2015). An improved I-FAST system for the diagnosis of Alzheimer's disease from unprocessed electroencephalograms by using robust invariant features. *Artificial Intelligence in Medicine*, 64, pp.59-74.
- Buscema, M., Vernieri, F., Massini, G., Scrascia, F., Breda, M., Rossini, P., & Grossi, E. (2015). An improved I-FAST system for the diagnosis of Alzheimer's disease from unprocessed electroencephalograms by using robust invariant features. *Artificial Intelligence in Medicine*, 64(1), pp. 59-74.
- Cantor, D., Thatcher, R., Hrybyk, M., & Kaye, H. (1986). Computerized EEG analyses of autistic children. *J. Autism Dev. Disord*, 16, 169–187.
- Catarino, A., Andrade, A., Churches, O., Wagner, A., Baron-Cohen, S., & Ring, H. (2013). Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence. *Mol Autism*, 4 p. 1.
- 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.

- Chan, A., Sze, S., & Cheung, M.-C. (2007). Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder. *Neuropsychology*, 21, 74–81.
- Charwaska K, Macari S., & Shic F. (2013). Decreased spontaneous attention to social scenes in 6-month-old infants later diagnosed with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 74(3), 195-203.
- Chawarska K, V. F. (2005). *Autism in infancy and early childhood*.
- Chawarska, K., Macari, S., & Shic, F. (2012). Context modulates attention to social scenes in toddlers with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53(8), 903-913.
- Chen, A., Feng, W., Zhao, H., Yin, Y., & Wang, P. (2008). EEG default mode network in the human brain: Spectral regional field powers. *Neuroimage*, 41, pp. 561-574.
- Chen, Y.-H., Op de Beeck, M., Vanderheyden, L., Carrette, E., Mihajlović, V., Vanstreels, K., . . . Van Hoof, C. (2014). Soft, comfortable polymer dry electrodes for high quality ECG and EEG recording. *Sensors (Basel)*, 14(12), pp. 23758-23780.
- Chennamma, H., & Yuan, X. (2013). A survey on eye-gaze tracing techniques. *Indian Journal of Computer Science and Engineering*, 4(5), 388-393.
- Chow, V., Poulin-Dubois, D., & Lewis, J. (2008). To see or not to see: Infants prefer to follow the gaze of a reliable looker. *Developmental Science*, 11, 761-770.
- Coben, R., Clarke, A., Hudspeth, W., & Barr, R. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin. Neurophysiol*, 119, 1002–1009.
- Coben, R., Clarke, A., Hudspeth, W., & Barry, R. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 119 pp. 1002-1009.
- Coco, M. (2022). Eye-Tracking: Measurements and Applications. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, 2nd edition (Second Edition)* (p. 204-214).
- Constable, P., Bach, M., Frishman, L., Jeffrey, B., & Robson, A. (2017). ISCEV Standard for clinical electro-oculography. *Documenta Ophthalmologica*, 134, 1-9.
- Costa, M., Goldberg, A., & Peng, C. (2005). Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 71, p. 021906.
- Darwin, C. (1859). *L'origine delle specie per selezione naturale*.
- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, 20(3).
- Dawson, G., Jones Emily, J., Merkle, K., Venema, K., Lowry, R., Faja, S., . . . Webb, S. (2012). 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.

- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., . . . Varley, J. (2010). Randomized, Controlled Trial of an Intervention for Toddlers With Autism: The Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1),17-23.
- Dawson, G., Webb, S. J., & McPartland, J. (2005). Understanding the Nature of face Processing Impairment in Autism: Insight From Behavioral and Electrophysiological Studies. *Developmental Neuropsychology*, p. 27(3),403-424.
- De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A., & et al. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515, pp. 209-215.
- Debener, S., Emkes, R., De Vos, M., & Bleichner, M. (2015). Unobtrusive ambulatory EEG using a smartphone and flexible printed electrodes around the ear. *Scientific Reports*.
- Debener, S., Minow, F., Emkes, R., Gandras, K., & De Vos, M. (2012). How about taking a low-cost, small, and wireless EEG for walk? *Psychophysiology*, 49, pp. 1449–1453.
- Dias, N., Carmo, J., Mendes, P., & Correia, J. (2011). Wireless instrumentation system based on dry electrodes for acquiring EEG signals. *Medical Engineering & Physics*, 34, 972-981.
- Doppelmayr, M., Klimesch, W., Pachinger, T., & Rippe, B. (1998). The functional significance of absolute power with respect to event-related desynchronization. *Brain Topogr.*, 11, 133–140.
- Duffy, F., & Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med*, 10, p. 64.
- Ehmke, Claudia, & Wilson, S. (2007). Identifying Web Usability Problems from Eye-tracking Data. *BCS-HCI*, 119-128.
- Eisenberg, L., & Kanner, L. (1955). Childhood schizophrenia. *Symposium*.
- Enns, J., & Trick, L. (2006). Four Model of Selection. In E. Bialystok, & F. Craik, *Lifespan Cognition: Mechanisms of Change*.
- Ester, M., Kriegel, H., Sander, J., & Xu, X. (1996). A density-based algorithm for discovering clusters in large spatial databases with noise. *Second Int. Conf. Knowl. Discov. Data Min.*, pp. 226-231.
- Falck-Ytter, T. (2015). Gaze performance during face-to-face communication: A live eye-tracking study of typical children and children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 17, 78-85.
- Fiedler, P., Pedrona, P., Griel, S., Fonseca, C., Vaz, F., Supriyanto, E., . . . Haueisen, J. (2015). Novel multipin electrode cap system for dry electroencephalography. *Brain Topogr.*, 28, pp. 647-656.
- Flack-Ytter, T., Carlstrom, C., & Johansson, M. (2015). Eye Contact Modulates Cognitive Processing Differently in Children With Autism. *Child Development*, 86(1),37-47.

- Fletcher-Watson, S., Leelcam, S. R., Connolly, B., Collins, J. M., Findlay, J. M., McConachie, H., & Rodgers, J. (2012). Attenuation of change blindness in child with autism spectrum disorders. *The British Journal of Developmental Psychology*, 30, 446-458.
- Franken, T., Lewis, C., & Malone, S. (2010). Brief report: Are Children with Autism Proficient Word Learners? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40, 255-259.
- Frazier, T., Strauss, M., Zetzer, E., Klingermier, E., Hardan, A., Eng, C., & Youngstrom, E. (2017). A Meta-Analysis of Gaze Differences to Social and Nonsocial Information Between Individuals With and Without Autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 546-555.
- Freud, S. (1920). *Al di là del principio di piacere*.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 9, pp. 474-480.
- Frost, M. (2018). *SOCIAL PERCEPTION IN AUTISM An eye tracking and pupillometric study*.
- Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Möcks, J. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents II. Topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 69, pp. 100-109.
- Geschwind, D. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *The Genetics of Cognition*, 15(9).
- Gomez-Ramirez, J., Freedman, S., Mateos, D., Perez Velazquez, J., & Valiante, T. (2017). Exploring the alpha desynchronization hypothesis in resting state networks with intracranial electroencephalography and wiring cost estimates. *Sci Rep*, 7, p. 15670.
- Goren, C., Sarty, M., & Wu, P. (1975). Visual following and pattern discrimination of face like stimuli by newborn infants. *Pediatrics*, 56(4), 544-549.
- Gramann, K., Gwin, J., Ferris, D., Oie, K., Jung, T., Lin, C., & Makeig, S. (2011). Cognition in action: Imaging brain/body dynamics in mobile humans. *Reviews in the Neurosciences*, 22, 593-608.
- Gredeback, G., Fikke, L., & Melinder, A. (2010). The development of joint visual attention: a longitudinal study of gaze following during interactions with mothers and strangers. *Developmental Science*, 13(6), 839-848.
- Grossi, E., Olivieri, C., & Buscema, M. (2017). Diagnosis of autism through EEG processed by advanced. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 142, pp.73-79.
- Grynszpan, O., & Nadel, J. (2015). An eye-tracking method to reveal the link between gazing patterns and pragmatic abilities in high functioning autism spectrum disorders. *Human Neuroscience*.

- Guillon, Q., Hadjikhani, N., Baduel, S., & Rogé, B. (2014). Visual social attention in autism spectrum disorder: Insights from eye tracking studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 42, 279-297.
- Hajare, R., & Kadam, S. (2021). Comparative Study Analysis of Practical EEG sensors in Medical Diagnoses. *Global Transitions Proceedings*.
- Han, J., Kamber, M., & Pei, J. (2012). *Data mining*.
- Hanley, M., Riby, D., McCormack, T., Carty, C., Coyle, L., Crozier, N., . . . McPhillips, M. (2014). Attention during social interaction in children with autism: Comparison to specific language impairment, typical development, and links to social cognition. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8, 908-924.
- Happé, F., & Booth, R. (2008). The Power of the Positive: Revisiting Weak Coherence in Autism Spectrum Disorders. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 50-63.
- Henderson, J. M. (2003, November 11). Human gaze control during real-world scene perception. *Cognitive Sciences*.
- Hendricks, D., & Wehman, P. (2009). Transition From School to Adulthood for Youth With Autism Spectrum Disorders: Review and Recommendations. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 77-88.
- Hochhauser, M., Aran, A., & Grynszpan, O. (2018). How adolescents with autism spectrum disorder (ASD) spontaneously to real-world scenes: Use of a change blindness paradigm. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(2), 77-88.
- Hochhauser, M., Aran, A., & Grynszpan, O. (2021). Investigating attention in young adults with autism spectrum disorder (ASD) using change blindness and eye tracking. *Research in Autism Spectrum Disorders*.
- 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.
- Ibrahim, S., Djemal, R., & Alsuwailam, A. (2018). Electroencephalography (EEG) signal processing for epilepsy and autism spectrum disorder diagnosis. *Biocybern Biomed Eng*, 38(1), pp. 16-26.
- Im, C., & Seo, J.-M. (2016). A review of electrodes for the electrical brain signal recording. *Biomed. Eng. Lett.*, 6(3), 104-112.
- Jeste, S. (2015). Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurobiol*, 28, pp. 110-116.

- Jolliffe, T., & Baron-Choen, S. (1997). Are People with Autism and Asperger Syndrome Faster Than Normal on the Embedded Figures Test? *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 495-497.
- Jolliffe, T., & Baron-Cohen, S. (1999). A test of central coherence theory: linguistic processing in high-functioning adults with autism or Asperger syndrome: is local coherence impaired? *Cognition*, 149-185.
- Jones, K., Klin, A., & Carr, K. (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.
- Kam, J., Griffin, S., Shen, A., Parel, S., Hinrichs, H., Heinze, H.-J., . . . Knight, R. (2019). Systematic comparison between a wireless EEG system with dry electrodes and a wired EEG system with wet electrodes. *Neuroimage*, 184, pp. 119-129.
- Kang, J., Zhou, T., Han, J., & Li, X. (2018). EEG-based-multi-feature fusion assessment for autism. *Journal of Clinical Neuroscience*, 56, 101-107.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbance of affective contact. *Nerv Child*, 2, 217-250.
- Keehn, B., Vogel-Farley, V., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. (2015). Atypical Hemispheric Specialization for Faces in Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*, 8, pp. 187-198.
- Kenned, D. P. (2021). Illuminating Autism Spectrum Disorder With Eye Tracking. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*.
- Klaib, A., Alsrehin, N., Melhem, W., Bashtawi, H., & Magableh, A. (2021). Eye tracking algorithms, techniques, tools, and applications with an emphasis on machine learning and Internet of Things technologies. *Expert System with Applications*, 166.
- Klimesh, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev*, 53, 63-88.
- Klin, A., Jones, W., Schutz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual Fixation Patterns During Viewing of Naturalistic Social Situations as Predictors of Social Competence in Individuals With Autism. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 809-816.
- Koenig, M., & Harris, P. (2007). The Basis of epistemic trust: Reliable testimony or reliable sources? *Episteme*, 4, 264-284.
- Koenig, M., Clément, F., & Harris, P. (2004). Trust in testimony: Children's use of true and false statements. *Psychological Science*, 15, 694-698.
- Kumar, S., & Julian, A. (2012). Oscillancy tracking using Brain-Computer Interference. *2012 IEEE Student's Conference on Electrical, Electronics and Computer*.

- Laeng B., Sirosis, S., & Gredeback, G. (2012). Pupillometry: A window to the preconscious? *Perspectives on Psychological Science*, 7, 18-27.
- Lalo, E., Gilbertson, T., Doyle, L., Di Lazzato, V., Cioni, B., & Brown, P. (2007). Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Exp. Brain Res*, 177, 137–145.
- Laske, C., Sohrabi, H., Frost, S., López-De-Ipiñá, K., Gerrard, P., Buscem, M., . . . O'Bryant, S. (2014). Innovative diagnostic tools for early detection of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, pp. 1-18.
- Lazarev, V., Pontes, A., Mitrofanov, A., & DeAzevedo, L. (2015). Reduced Interhemispheric Connectivity in Childhood Autism Detected by Electroencephalographic Photoc Driving Coherence. *J Autism Dev Disord*, 45, PP. 537-547.
- Lee, S., Shin, Y., Kumar, A., Kim, K., & Lee, H.-N. (2019). Two-wired active spring-loaded dry electrodes for EEG measurements. *Sensors (Basel)*, 19(20), p. 4572.
- Levin, A., Varcin, K., & O'Leary, H. (2017). EEG power at 3 months in infants at high familial risk for autism. *J Neurodevelopmental Disord*, 9(34).
- Li, J., Yan, J., Liu, X., & Ouyang, G. (2014). Using permutation entropy to measure the changes in eeg signals during absence seizures. *Entropy*, 16, pp. 3049-3061.
- Li, X., Ouyang, G., & Richards, D. (2007). Predictability analysis of absence seizures with permutation entropy. *Epilepsy Res*, 77, pp. 70-74.
- Liao, L., Chen, C., Wang, I., Chen, S., Li, S., Chen, B., . . . Lin, C. (2012). Gaming control using a wearable and wireless EEG-based brain-computer interface device with novel dry foam-based sensors. *J. Neuroeng. Rehabil.*, 9.
- Liao, L.-D., Wang, I.-J., Chen, S.-F., Chang, J.-Y., & Lin, C.-T. (2011). Design, fabrication and experimental validation of novel dry-contact sensor for measuring electroencephalography signals without skin preparation. *Sensors (Basel)*, 11(6), 5819-5834.
- Lin, C., Liao, L., Liu, Y., Wang, I., Lin, B., & Chang, J. (2011). Novel dry polymer foam electrodes for long-term EEG measurement. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58, 1200-1207.
- Lin, C.-T., Ko, L.-W., Chiou, J.-C., Duann, J.-R., Jung, T.-P., Huang, R.-S., . . . Chiu, T.-W. (2008). Noninvasive Neural Protheses Using Mobile and Wireless EEG. *Proceedings of the IEEE*, 96(7), pp. 1167-1183.
- Lord, C., Lambrecht, L., Cook, J., E., H., Levental, B., Dilavore, P., . . . Rutter, M. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: A standard measure of Social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205-223.

- Loth, E., Gómez, J. C., & Happè, F. (2008). Detecting changes in naturalistic scenes: Contextual inconsistency does not influence spontaneous attention in high-functioning people with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 1, 179-188.
- Lucas, A., & Lewis, C. (2010). Should we trust experiments on trust? *Human Development*, 53, 167-172.
- Lushchekina, E., Podreznaya, E., Lushchekina, V., & Strelets, V. (2012). A Comparison EEG study in normal and autistic children. *Neurosci. Behav. Physiol*, 42, 236–243.
- Majaranta, J., & Bulling, A. (2014). Eye tracking and eye-based human-computer interaction. *Advances in Physiological Computing*, 39-65.
- Makeig, S., Gramann, K., Jung, T., Sejnowski, T., & Poizner, H. (2009). Linking brain, mind and behavior. *International Journal of Psychophysiology*, 73 95-100.
- Marcel A. J., & Carpenter, P. (1980). A Theory of Reading: From Eye Fixations to Comprehension. *Psychological Review*, 329-254.
- Massaro, D. (2003). *La comunicazione filosofica*. Paravia Bruno Mondadori Editori.
- Mathewson, K., 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.
- Matson, J., & Nebel-Schwalm, M. (2007). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: An overview. *Research in Developmental Disabilities*, 20, 341-352.
- Mohi-Ud-Din, Q., & Jayanthi, A. (2021). EEG feature extraction using wavelet transform for classifying autism spectrum disorder. *Materials Today: Proceedings*.
- Moore, A., Wozniak, M., Yousef, A., Barnes, C., Cha, D., Courchesne, E., & Pierce, K. (2018). The geometric preference subtype in ASD: identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking. *Molecular Autism*.
- Morgan Frost-Karlsson, Martyna Alexandra Galazka, Christopher Gillberg, Carina Gillberg,, Carmela Miniscalco, Eva Billstedt, . . . Jakob Åsberg Johnels. (2019, jun 20). Social scene perception in autism spectrum disorder: An eye-tracking and pupillometric study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update and Eight Principles of Autistic Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27-43.
- Murias, M., Webb, S., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol. Psychiatry*, 62, 270–273.

- Murphy, P., Duncan, A., Glennie, A., & Knox, P. (2001). The effect of scleral search coil lens wear on the eye. *British Journal of Ophthalmology*, 85(3), 332-335.
- Nadig, A., Lee, I., Singh, I., Bosshart, K., & Ozonoff, S. (2010). How does the topic of conversation affect verbal exchange and eye gaze? A comparison between typical development and high-functioning autism. *Neuropsychologia*, 48, 2730-2739.
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 353-383.
- Negbur, R., Ivanova, G., & Sturmer, B. (2011). Theta power as a marker for cognitive interference. *Clinical Neurophysiology*, 122(1), 2185-2194.
- Noris, B., Nadel, J., Barker, M., Hadjikhani, N., & Billard, A. (2012). Investigating Gaze of Children with ASD in Naturalistic Settings. *Plos One*.
- Nuwer, P. (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*, 49, 277-292.
- Oberman, L., Hubbard, E., McCleery, J., Altschuler, E., Ramachandran, V., & Pineda, J. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 24, 190-198.
- Oliveira, A., Schlink, B., Hairston, W., König, P., & Ferris, D. (2016). Proposing metrics for benchmarking novel EEG technologies towards real-world measurements. *Front. Hum. Neurosci.*, 10, pp. 1-15.
- Orekhova, E., Elsabbagh, M., Jones, E., Dawson, G., Charman, T., & Johnson, M. (2014). EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *J Neurodev Disord*, 6, p. 40.
- Orekhova, E., Stroganova, T., Nygren, G., Tsetlin, M., Pokisera, I., & Gillberg, C. (2007). Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol. Psychiatry*, 62, 1022-1029.
- Ostashchenko, E., Deliens, G., Durrleman, S., & Kissine, M. (2020). An eye-tracking study of selective trust development in children with and without autism spectrum disorder. *Journal of Experimental Child Psychology*, Vol 189.
- Parish-Morris, J., Hennon, E., Hirsh-Pasek, K., Golinkoff, R., & Tager-Flusberg, H. (2007). Children With Autism Illuminate the role of Social Intention in Word Learning. *Child Development*, 78(4), 1265-1287.
- Peng, H., Long, F., & Ding, C. (2005). Feature selection based on mutual information: criteria of max-dependency, max-relevance, and min-redundancy. *IEEE T Pattern Anal*, 27, pp. 1226-1238.

- Picanço, C., & Tonneau, F. (2018). A low-cost platform for eye-tracking research: Using Pupil in behavior analysis. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 110(2),157-170.
- Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life ad a risk factor for autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68(1),:101-109.
- Pierce, K., Marinero, S., Hazin, R., McKenna, B., Carter Barnes, C., & Malige, A. (2016). Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images ad an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated With Increased Symptom Severity. *Biological Psychiatry*, 79(8), 657-666.
- Pincus, S. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci*, 88, pp.2297-2301.
- Pop-Jordanova, N., Zorcec, T., Demerdziva, A., & Gucev, Z. (2010). EEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autisticspectrum disorder. *Nonlinear Biomed. Phys*, 4, 4.
- Preissler, M. A., & Carey, S. (2005). The role of interference about referential intent in word learning: Evidence from autism. *Cognition*, 97(2005), pp B13-B23.
- Pupil Labs. (2014). *Pupil Core*. Tratto da Pupil Labs: <https://pupil-labs.com/products/core/>
- Quian Quiroga, R., Rosso, O., & Basar, E. (1999). Wavelet entropy: A measure of order in evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 49, pp. 299-303.
- Rehman, N., Xia, Y., & Mandic, D. (2010). Application of multivariate empirical mode decomposition for seizure detection in eeg signals. *In 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, pp. 1650-1653.
- Rensink, R., O'Regan, J., & Clark, J. (1997). To See or not to See: The Need for Attention to Perceive Changes in Scenes. *Psychological Science*, 368-373.
- Rice, K., Mouriuchi, J., Jones, W., & Klin, A. (2012). Parsing Heterogeneity in Autism Spectrum Disorders: Visual Scanning of Dynamic Social Scenes in School-Aged Children. *Adolescent Psychiatry*, 51(3),238-248.
- Richman, J., & Moorman, J. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278, pp. H2039-2049.
- Righi, G., Tierney, A., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. (2014). Functional Connectivity in the First Year of Life in Infants at Risk for Autism Spectrum Disorder: An EEG Study. *PLoS One*, 9, p. e105176.

- Risko, E., Laidlaw, K., Freeth, M., Foulsham, T., & Kingstone, A. (2012). Social attention with real versus reel stimuli: Toward an empirical approach to concerns about ecological validity. *Neurosci*, (6), 143.
- Robinson, D. (1963). A Method of Measuring Eye Movement Using a Scleral Search Coil in a Magnetic Field. *Department of Medicine*, 10(4), 137-145.
- Sacrey, L.-A., Bryson, S., & Zwaigenbaum, L. (2013). Prospective examination of visual attention during play in infants at high-risk for autism spectrum disorder: A longitudinal study from 6 to 36 months of age. *Behavioural Brain Research*, 441-450.
- Saunders, A., Kirk, I., & Waldie, K. (2016). Hemispheric coherence in ASD with and without comorbid ADHD and anxiety. *Biomed Res Int*, p. 4267842.
- Schwartz, S., Kessler, R., Gaughan, T., & Buckley, A. (2017). Electroencephalogram coherence patterns in autism: an updated review. *Pediatr Neurol*, 67, pp. 7-22.
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M., Noroozian, M., & Golabi, P. (2007). Analysis of quantitative electroencephalogram background activity in Autism disease patients with Lempel-Ziv complexity and short time fourier transform measure. *in Proceedings of the 4th IEEE-EMBS International Summer School and Symposium on Medical Devices and Biosensors*, pp. 111-114.
- Sheikhani, A., Behnam, H., Noroozian, M., Mohammadi, M., & Mohammadi, M. (2009). Abnormalities of quantitative electroencephalography in children with Asperger disorder in various conditions. *Res. Autism Spectr. Disord*, 3, 538-546.
- Small, J. (1975). EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biological Psychiatry*, 10(4), 385-397.
- Smith, H., & Milne, E. (2009). Reduced change blindness suggests enhanced attention to detail in individuals with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 300-306.
- Sobel, D., & Kushnir, T. (2013). Knowledge matters: How children evaluate the reliability of testimony as a process of rational inference. *Psychological Review*, 120, 779-797.
- Sorate, P., & Chhajed, G. (2017). Survey paper on eye gaze tracking methods and techniques. *International Research Journal of Engineering and Technology*, 4(6), 5612-5616.
- Srinivasan, R., Winter, W., Ding, J., & Nunes, P. (2007). EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*, 166, pp. 41-52.
- Steriade, M. (2006). Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience*, 137, pp. 1087-1106.

- Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R., Lopes de Silva, F., & Mesulam, M. (1990). Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 76, 481–508.
- Stevenson, R., Sun, S., Hazlett, N., Cant, J., Barense, M., & Ferber, S. (2018). Seeing the Forest and the Trees: Default Local Processing in Individuals with High Autistic Traits Does Not Come at the Expense of Global Attention. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1382-1396.
- Strimbu, K., & Tavel, J. (2010). What are biomarkers? *Division of Clinical Research*, 5(6), 463-466.
- Stroganova, T., Nygren, G., Tsetlin, M., Posikera, I., Gillberg, C., & Elam, M. (2007). Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clin. Neurophysiol*, 118, 1842–1854.
- Sukru Eraslan, Victoria Yaneva, Yeliz Yesilada, & Simon Harper. (2018, December 11). Web users with autism: eye tracking evidence for differences. *Behavior & Information Technology*.
- Sullivan, T., Deiss, S., & Cauwenberghs, G. (2007). A low-noise, non-contact EEG/ECG sensor. *IEEE Biomedical Circuits and System Conference*.
- Taheri, B., Smith, R., & Knight, R. (1994). A dry electrode for EEG recording. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 90, pp. 376-383.
- Tamas, G., Buhl, E., Lorincz, A., & Somogyi, P. (2000). Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci*, 3, pp. 366-371.
- Thatcher, R., North, D., & Biver, C. (2008). Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays. *Hum Brain Mapp*, 29, pp. 1400-1415.
- Thatcher, R., North, D., & Biver, C. (2005). EEG and intelligence: Relations between EEG coherence, EEG phase delay and power. *Clin. Neurophysiol*, 116, 2129–2141.
- Thuraisingham, R., & Gottwald, G. (2006). On multiscale entropy analysis for physiological data. *Phys A*, pp. 323-332.
- Tierney, A., Gabard-Durnam, L., Vogel-Farley, V., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. (2012). Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS ONE*.
- Tseng, Y., Yang, H., Savostyanov, A., Chien, V., & Liou, M. (2015). Voluntary attention in Asperger's syndrome: Brain electrical oscillation and phase-synchronization during facial emotion recognition. *Res Autism Spectr Disord*, 13-14, pp. 32-51.
- Tsui, C., Jia, P., Gan, J., Hu, H., & Yuan, K. (2007). EMG-based hand-free wheelchair control with EOG attention shift detection. *International Conference on Robotics and Biomimetics (ROBIO)*.
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*, 1(6), 352-358.

- Uhlhaas, P., Roux, F., Rodrigues, E., Rotarska-Jagiela, A., & Singer, W. (2010). Neural synchrony and the development of cortical networks. *Trends Cogn Sci*, 14, pp. 72-80.
- Unnadkat, A., Aparanathi, R., & Radadia, P. (2015). A Review of Capacitive EEG Sensor. *Int. K. Sci. Res. (Ahmedabad)*, 3(9), pp. 2321-2613.
- Vanmarcke, S., Noens, J., Steyaert, J., & Wagemans, J. (2018). Change detection of meaningful objects in real-world scenes in adolescents with and without autism spectrum disorder. *Autism*, 22(6), 728-739.
- Vincent, S., Alonso-caneiro, D., & Collins, M. (2017). Evidence on scleral contact lenses and intraocular pressure. *Clinical and Experimental Optometry*, 100(1), 87-88.
- Wang, Y., Wang, Y., & Jung, T. (2011). A cell-phone-based brain-computer interface for communication in daily life. *Journal of Neural Engineering*, 8.
- Williams, J., Whiten, A., Suddendorf, T., & Perret, D. (2001). Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci. Biobehav. Rev*, 25, 287–295.
- Wing, L. (1975). *The autistic spectrum: a guide for parents and professionals*. London: Constable & Robinson.
- Wing, L. (1987). Language, social, and cognitive impairments in autism and severe mental retardation. *J Autism Dev Disord.*, 11:31-44.
- Wing, L. (1997). The autistic spectrum. *Lancet*, 350:1761-1766.
- Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev. Disord.*, 9:11-29.
- Young, G. S., Merin, N., Rogers, S., & Ozonoff, S. (2009). Gaze behavior and affect at 6 months: predicting clinical outcomes and language development in typically developing infants and infants at risk for autism. *Developmental Science*, 12(5), 789-814.
- Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S., & Ding, M. (2008). Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience*, 156, 238–246.