

POLITECNICO DI TORINO

Corso di Laurea Magistrale in
INGEGNERIA BIOMEDICA



Tesi di LAUREA MAGISTRALE

**SVILUPPO DI UN METODO PER LA
RIMOZIONE AUTOMATICA E
MANUALE DEGLI ARTEFATTI PER
UNA BCI PER PAZIENTI NON
RESPONSIVI**

Relatore: Prof.ssa Gabriella OLMO

Candidata: Margherita URSO

Correlatore: Prof. Vito DE FEO

Ottobre 2021

Alla mia famiglia, a voi devo tutto

Abstract

Definire in modo oggettivo lo stato di coscienza di un soggetto, ovvero quanto egli riesce a percepire sia del mondo esterno che della sua persona, è un'operazione complicata, che porta spesso a errori diagnostici. Questa operazione risulta ancora più ostica quando si tratta di un soggetto in coma o stato vegetativo, poiché il soggetto in questione non riesce a comunicare con il mondo esterno. Per aiutare nella definizione dello stato di coscienza di un soggetto non responsivo, si è pensato di usare una Brain-Computer Interface che analizzi il segnale elettroencefalografico prelevato dai soggetti non responsivi e permetta di valutare l'intenzionalità di un movimento eseguito o immaginato. Per valutare l'intenzionalità del movimento bisogna analizzare i Readiness Potential (RP), un tipo di event related potential (ERP) che insorge subito prima dell'inizio del movimento, facilmente osservabile come un incremento della negatività del segnale. I segnali EEG analizzati in questo lavoro di tesi derivano da esperimenti in cui soggetti sani dovevano muovere l'arto destro secondo tre diversi tipi di task, volontario, semivolontario e involontario. Per le analisi si è usato EELAB e, in particolare, il suo toolbox, MRCPLAB. L'EEG permette di ricostruire lo stato funzionale della mente e fornisce informazioni sul grado di salute mentale e sullo stato di coscienza di un soggetto. L'EEG registrato sullo scalpo è la somma del segnale derivante dall'attività cerebrale e di altri segnali prodotti da altre sorgenti esterne al cervello. Questi ultimi sono considerati artefatti, che vanno rimossi prima di effettuare le successive analisi sugli RP. In questo lavoro di tesi sono stati analizzati e implementati due metodi per l'eliminazione degli artefatti dal segnale EEG: la rimozione manuale e la correzione automatica. La rimozione manuale degli artefatti implica la divisione in epoche del segnale, un'attenta ispezione visiva da parte dell'utente e la successiva discriminazione tra epoche contenenti artefatto ed epoche che contengono solo segnale EEG. La correzione automatica, invece, si basa sull'analisi delle componenti indipendenti (ICA), una tecnica statistica che permette di scomporre un vettore multidimensionale in componenti unidimensionali statisticamente indipendenti tra loro. Si tratta di risolvere un problema inverso perché, conoscendo

il segnale finale registrato, si vuole risalire alle sorgenti interne. La correzione prevede di individuare le componenti artefattuali (artefatti muscolari, artefatti oculari e canali rumorosi) sulla base di caratteristiche nel dominio del tempo e in quello della frequenza dei diversi tipi di artefatti e di correggerli, ottenendo in uscita un segnale ripulito dagli artefatti. La correzione vera e propria è eseguita mettendo a zero le componenti ritenute artefattuali. In questo modo esse hanno un minimo peso nel risultato finale. Poiché con la correzione si sono ottenuti risultati migliori rispetto a quelli ottenuti con la rimozione manuale, quest'ultima tecnica è stata accantonata e sono state portate avanti analisi solo con la correzione automatica. Per verificare l'attendibilità dell'algoritmo è stato calcolato l'SNR. In seguito, la funzione è stata inserita in MRCPLAB.

Elenco delle figure

1.1	Valutazione della coscienza sulla base di diversi livelli di vigilanza. Più è alto il livello di vigilanza osservato in un soggetto, più è alto il suo livello di coscienza.	8
1.2	Rappresentazione semplificata di come il cervello elabora le informazioni che arrivano dal mondo esterno.	9
2.1	Il cervello umano coordina l'intero corpo attraverso il sistema nervoso. Coordina anche i pensieri, la memoria e il linguaggio.	14
2.2	Il sistema nervoso si divide in centrale, di cui fanno parte l'encefalo e il midollo spinale e periferico, che comprende i nervi.	14
2.3	Il cervello è diviso in quattro lobi, temporale, occipitale, parietale e frontale, ognuno dei quali ha una diversa funzione [27].	15
2.4	Vista in sezione coronale del cervello umano. La corteccia cerebrale rappresenta lo strato più esterno di materia grigia.	16
2.5	Un neurone è formato dal corpo cellulare che contiene il nucleo e da due tipi di diramazioni, gli assoni e i dendriti.	17
2.6	Le cellule gliali possono essere astrociti, microglia, oligodendrociti. Servono per sostenere e proteggere i neuroni.	18
2.7	Lo stimolo dal neurone pre-sinaptico depolarizza il neurone bersaglio. I canali del sodio si aprono e il sodio entra nella cellula. Si ha così una depolarizzazione. In corrispondenza del picco si aprono i canali del potassio e lo ione esce dalla cellula.	19
2.8	Potenziale post sinaptico: a) eccitatorio: ioni positivi (Na^+) entrano nel neurone, causando la depolarizzazione della membrana; b) inibitorio: ioni negativi (Cl^-) entrano nel neurone, causando una iperpolarizzazione della membrana.	19
3.1	Esempio della registrazione del segnale EEG con elettrodi posizionati sullo scalpo.	21
3.2	Lo spettro del segnale EEG si può dividere in cinque bande principali: banda delta, banda theta, banda alfa, banda beta e banda gamma.	22
3.3	Disposizione degli elettrodi secondo il sistema 10-20.	24
3.4	Rappresentazione del Bereitshaftpotential (BP), del potenziale premotorio (PMP) e del potenziale evocato propriocettivo (EVP) [6].	26

3.5	Rappresentazione della componente precoce e della componente tardiva di un RP [6].	28
3.6	Setup dell'esperimento eseguito da Libet. L'EEG misura l'attività cerebrale, l'EMG misura la flessione del dito, mentre, invece, l'oscilloscopio indica l'istante in cui deve avvenire il movimento.	29
3.7	RP registrato durante gli esperimenti di Libet. La freccia blu indica il punto in cui il potenziale aumenta; la freccia rossa indica il momento in cui si prende la decisione in modo cosciente [adattato da 12]. . . .	30
4.1	Sequenza di operazioni per eseguire l'esperimento. La prima prevede il montaggio degli elettrodi; successivamente si passa all'esecuzione dei tre diversi task; infine i dati vengono acquisiti e visualizzati [19]. . .	33
4.2	Setup degli esperimenti eseguiti presso il Centro Puzzle di Torino. . .	34
4.3	GUI di EEGLAB. Per le analisi di questa tesi si sono utilizzati tutti i sottomenù presenti nel menù MRCPLAB.	35
4.4	Schermata per importare un dataset.	36
4.5	Una volta importato il dataset in formato .set, è possibile eseguire diverse operazioni: azioni specifiche sui canali, divisione in epoche, jitter compensation.	38
4.6	Schermata per visualizzare un dataset. Le linee blu rappresentano il segnale EMG, quelle magenta la sua variabilità, quelle nere il segnale Labjack, i puntini verdi indicano la flessione dell'indice.	39
5.1	Esempio di tracciato EEG corrotto da artefatti oculari.	43
5.2	Esempio di tracciato EEG corrotto da artefatti muscolari.	44
5.3	Esempio di tracciato EEG corrotto da artefatti cardiaci.	45
5.4	Esempio di tracciato EEG corrotto da potenziali cutanei.	46
6.1	Schermata in cui si osserva la divisione in epoche dei canali del dataset GO862071 Semivolontario.	52
6.2	Struttura di un neurone piramidale. La corrente elettrica scorre dalla parte con carica positiva (il dentrite basale) a quella con carica negativa (il dendrite apicale).	54
6.3	Esempio di applicazione di ICA: le sorgenti vengono mescolate e moltiplicate per dei pesi. Il segnale registrato alla fine è dato dalla somma pesata delle sorgenti [27].	57
6.4	Flowchart dell'algoritmo automatico di correzione degli artefatti. . .	58
6.5	Blind separation di cinque segnali mixati [3].	59
6.6	Esempio del processo di correzione degli artefatti sulla media dei canali Cz, C3, C4. a) Epoca media dei tre canali, avendo effettuato solo il filtraggio. b) Epoca media delle componenti ritenute artefatti dall'algoritmo. c) Epoca media delle componenti ritenute non artefatti.	62

7.1	Rappresentazione del dataset GF892070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati. . .	64
7.2	Rappresentazione del dataset GF892070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati e sono state rimosse manualmente le epoche con artefatti.	64
7.3	Rappresentazione del dataset GF892070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	65
7.4	Rappresentazione del dataset RB890071 . Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.	65
7.5	Rappresentazione del dataset RB890071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati e sono state rimosse manualmente le epoche con artefatti.	66
7.6	Rappresentazione del dataset RB890071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	66
7.7	Rappresentazione del dataset TC995011. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati. . .	67
7.8	Rappresentazione del dataset TC995011. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati e sono state rimosse manualmente le epoche con artefatti.	67
7.9	Rappresentazione del dataset TC995011. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	68
7.10	Rappresentazione del dataset AL858070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati. . .	69
7.11	Rappresentazione del dataset AL858070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	69
7.12	Rappresentazione del dataset LL993111. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati. . .	70

7.13	Rappresentazione del dataset LL993111. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	70
7.14	Rappresentazione del dataset LF864071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati. . .	71
7.15	Rappresentazione del dataset LF864071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	71
7.16	Rappresentazione del dataset SP880071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati. . .	72
7.17	Rappresentazione del dataset SP880071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.	72
7.18	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	74
7.19	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	74
7.20	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	75
7.21	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	75
7.22	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	76
7.23	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	76
7.24	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	77
7.25	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	77
7.26	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	78
7.27	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	78
7.28	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	79
7.29	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	79
7.30	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.	80
7.31	Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.	80

Lista delle abbreviazioni

AVPU: Alert, Verbal, Pain, Unresponsive

BCI: brain computer interface

BP: bereitschaftpotential

BSS: blind source separation

ECG: elettrocardiogramma

EEG: elettroencefalogramma

EMG: elettromiogramma

EOG: elettrooculogramma

ERP: event related potential

fMRI: imaging di risonanza magnetica funzionale

GCS: Glasgow Coma Scale

GUI: grafical user interface

ICA: analisi delle componenti indipendenti

LIS: locked-in syndrome

MP: potenziale motorio

PCA: analisi delle componenti principali

PET: tomografia a emissione di positroni

PMP: positività premotoria

RP: Readiness Potential

SCCN: Swartz Center per la Neuroscienza Computazionale

SMA: area supplementare motoria

SMC: stato di minima coscienza

SNR: rapporto segnale rumore

SOBI: second-order blind identification

SV: stato vegetativo

WHIM: Wessex Head Injury Matrix

Indice

Elenco delle figure	iv
Lista delle abbreviazioni	viii
Introduzione	4
1 Coscienza	7
1.1 Introduzione	7
1.2 Definizione di coscienza	7
1.3 Stato di coscienza	9
1.4 Diagnosi	11
1.4.1 Glasgow Coma Scale (GCS)	11
1.4.2 AVPU	11
1.4.3 WHIM	12
2 Il cervello umano	13
2.1 Introduzione	13
2.2 Il cervello umano	13
2.3 Anatomia cerebrale	15
2.3.1 Corteccia cerebrale	16
2.3.2 Neuroni e cellule gliali	17
2.3.3 Segnali elettrici prodotti dai neuroni	18
3 Segnale EEG e Potenziali di Prontezza	20
3.1 Introduzione	20
3.2 Un po' di storia	20
3.3 Caratteristiche del segnale EEG	21
3.3.1 Spettro di frequenza	22
3.4 Sistema Internazionale 10-20	23
3.5 ERP	24
3.5.1 Origine dell'ERP	24
3.5.2 Potenziali di Prontezza (RP)	25
3.5.3 Componenti dell'RP	27

3.5.4	L'esperimento di Libet	28
4	Registrazione e organizzazione dei dati	31
4.1	Introduzione	31
4.2	Protocollo sperimentale	31
4.2.1	Setup sperimentale	33
4.3	Software	34
4.3.1	EEGLAB	34
4.3.2	MRCPLAB	35
4.4	Classificazione dei dataset	38
5	Artefatti	41
5.1	Introduzione	41
5.2	Definizione di artefatto	41
5.2.1	Artefatti oculari	42
5.2.2	Artefatti muscolari	43
5.2.3	Artefatti cardiaci	44
5.2.4	Potenziali cutanei e altri shift lenti di potenziale	45
5.2.5	Onde alpha	46
5.3	Rimozione o correzione?	46
5.3.1	Rimozione	47
5.3.2	Metodi di rimozione degli artefatti	47
5.3.3	Correzione	48
5.3.4	Metodi di correzione degli artefatti	49
6	Rimozione e correzione degli artefatti	51
6.1	Introduzione	51
6.2	Rimozione manuale delle epoche	51
6.3	Correzione automatica degli artefatti	53
6.3.1	Modellizzazione elettrica del cervello	53
6.3.2	Problema inverso	55
6.4	Algoritmo sviluppato	57
6.4.1	Calcolo delle componenti indipendenti	58
6.4.2	Individuazione delle componenti artefattuali	60
6.4.3	Correzione degli artefatti e ricostruzione del segnale	62
7	Risultati e discussione	63
7.1	Introduzione	63
7.2	Presentazione dei risultati ottenuti	63
7.2.1	Dataset GF892070 Volontario	64
7.2.2	Dataset RB890071 Volontario	65
7.2.3	Dataset TC995011 Volontario	67
7.2.4	Dataset AL858070 Semivolontario	69

7.2.5	Dataset LL993111 Martelletto	70
7.2.6	Dataset LF864071 Volontario	71
7.2.7	Dataset SP880071 Semivolontario	72
7.3	Calcolo dell'SNR	73
7.3.1	Dataset GF892070 Volontario	74
7.3.2	Dataset RB890071 Volontario	75
7.3.3	Dataset TC995011 Volontario	76
7.3.4	Dataset AL858070 Semivolontario	77
7.3.5	Dataset LL993111 Martelletto	78
7.3.6	Dataset LF864071 Volontario	79
7.3.7	Dataset SP880071 Semivolontario	80
7.4	Discussione dei risultati	80
8	Conclusioni	83
	Bibliografia	85
	Ringraziamenti	88

Introduzione

Il lavoro di questa tesi si inserisce in un progetto che prevede la realizzazione di una BCI (Brain-Computer Interface) per pazienti non responsivi, affetti da disordini di coscienza come Coma, Stato Vegetativo, Stato di Minima Coscienza. La BCI in questione dovrebbe andare ad individuare i Readiness Potentials o Potenziali di Prontezza (RP), che indicano l'intenzionalità del movimento da parte del soggetto, all'interno del segnale elettroencefalografico registrato sullo scalpo dello stesso.

I Readiness Potentials si osservano facilmente circa 500 ms prima dell'inizio del movimento. Questi potenziali sono chiaramente visibili perchè si presentano come un aumento della negatività del segnale. La presenza del Readiness Potential nel tracciato EEG prelevato durante l'esecuzione di un movimento, indica che il cervello in qualche modo, prima di compiere il movimento, lo aveva già programmato. Se gli RP sono presenti anche nel tracciato EEG di pazienti non responsivi, significa che essi hanno ancora un seppur minimo grado di coscienza e questo potrebbe essere usato per far comunicare loro con il mondo esterno, facilitando la loro sopravvivenza. Si può affermare, quindi, che, grazie a queste valutazioni sull'intenzionalità del movimento, potrebbe essere possibile valutare il grado di coscienza di soggetti per i quali compiere questa operazione è di solito molto difficile. Stabilire lo stato di coscienza in modo oggettivo, infatti, non è praticamente ancora possibile. Sono state istituite delle scale di valutazione che dovrebbero aiutare nella diagnosi clinica, ma esse si basano su parametri soggettivi. In più, bisogna considerare, come detto in precedenza, che i pazienti con stato di coscienza alterato non riescono, il più delle volte, a comunicare con l'esterno.

Il lavoro di questa tesi si è concentrato sull'analisi e la successiva implementazione di due metodi per l'individuazione degli artefatti presenti nel segnale elettroencefalografico, prelevato sullo scalpo dei soggetti di controllo e la successiva eliminazione degli artefatti individuati dal segnale complessivo. L'eliminazione degli artefatti è un'operazione fondamentale perchè nel momento in cui si registra il segnale EEG, molto spesso vengono registrati anche altri segnali, alcuni dei quali provengono da

sorgenti interne al corpo, come ad esempio l'ammiccamento, il battito cardiaco o la contrazione muscolare, altri, invece, provengono da sorgenti esterne.

Quindi, prima di passare all'analisi del segnale e investigare la presenza di intenzionalità del movimento, è essenziale cercare di ripulire il segnale da tutto ciò che non deriva propriamente dall'attività elettrica cerebrale.

Il primo metodo analizzato si basa sull'eliminazione manuale delle epoche corrotte da artefatto. Dopo aver diviso il segnale in epoche, si procede con un'attenta ispezione visiva di ognuna delle epoche e, in base a criteri oggettivi, si stabilisce se si tratta di un'epoca corrotta da artefatto e quindi da eliminare oppure si tratta di un'epoca contenente solo segnale EEG e quindi da conservare per le analisi successive. L'eliminazione manuale è una procedura lenta, che dipende molto dall'utente.

Il secondo metodo, invece, si basa sullo sviluppo di un algoritmo di correzione automatica degli artefatti. L'algoritmo sviluppato si divide in tre parti fondamentali che prevedono:

1. la scomposizione del segnale registrato in componenti indipendenti, ovvero vettori statisticamente indipendenti tra loro che rappresentano le singole sorgenti di segnale combinate linearmente tra loro per ottenere i segnali che si registrano ai canali di prelievo;
2. la successiva individuazione di artefatti (artefatti oculari, artefatti muscolari e artefatti dovuti a canali rumorosi) secondo criteri oggettivi basati su caratteristiche nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza delle componenti artefattuali;
3. la correzione e infine la ricostruzione del segnale privato delle componenti artefattuali.

Poichè non è presente nessun intervento diretto da parte dell'utente, questo secondo metodo è più veloce e più oggettivo rispetto al primo basato sulla rimozione manuale.

La divisione dei capitoli della tesi è così articolata:

- Capitolo 1: in cui vi è la descrizione generale del concetto di coscienza e dei principali stati di alterazione della coscienza, terminando poi con delle scale di valutazione che sono utilizzate per la valutazione dello stato di coscienza;
- Capitolo 2: che contiene la descrizione dell'anatomia cerebrale;
- Capitolo 3: in cui sono presentate le caratteristiche del segnale EEG e successivamente una descrizione dei Readiness Potentials;
- Capitolo 4: che contiene la descrizione dell'iter di prelievo dei dati, di come questi sono stati organizzati e la descrizione del software usato per eseguire le varie operazioni di analisi dei dati;
- Capitolo 5: in cui si parte dalla definizione di artefatto, si passa alla descrizione dei diversi tipi di artefatti che possono corrompere il segnale EEG, poi alla modellizzazione matematica del cervello e dei segnali prodotti da quest'ultimo e, infine, ai pro e ai contro delle tecniche di correzione e rimozione degli artefatti;
- Capitolo 6: in cui vengono presentati il metodo per la rimozione e il metodo per la correzione degli artefatti, che sono stati analizzati e sviluppati in questa tesi;
- Capitolo 7: che contiene la presentazione dei risultati e la loro successiva discussione;
- Capitolo 8: che contiene le conclusioni e i possibili sviluppi futuri.

Capitolo 1

Coscienza

1.1 Introduzione

Per inquadrare l'ambito dello studio, la prima cosa da definire è il concetto di coscienza, che è stato molto dibattuto da filosofi e scienziati nel corso dei secoli, non essendo qualcosa di quantificabile esattamente con metodi empirici. Si passa poi alla definizione dello stato di coscienza e, in particolare, alla descrizione degli stati di alterazione della coscienza. Infine vengono presentate alcune scale di valutazione che aiutano nella diagnosi degli stati di alterazione della coscienza.

1.2 Definizione di coscienza

Il termine coscienza, dal latino *conscientia* cioè “essere consapevole, conoscere”, indica la facoltà immediata di avvertire, comprendere, valutare i fatti che si verificano nella sfera dell'esperienza individuale o si prospettano in un futuro più o meno vicino. Il concetto di coscienza non è facilmente esprimibile: per secoli filosofi, psicologi e scienziati si sono dibattuti sulla sua esatta definizione.

Dopo non poche difficoltà, si è arrivati a definire la coscienza su tre livelli:

- Per quanto riguarda il primo, un essere è conscio se è sveglio e risponde a uno stimolo sensoriale. Una mancanza di coscienza in questo senso implica che il soggetto dorme, è in coma oppure è anestetizzato.
- Il secondo livello implica che si è coscienti quando si è consapevoli di qualcosa.
- Il terzo, invece, implica che si è coscienti quando si hanno pensieri, emozioni e sensazioni riguardo a qualcosa o qualcuno.

Citando Aristotele e Cartesio, si può dire che si ha la percezione di percepire e di pensare e che il pensiero fa parte del nostro essere. Senza pensieri non si ha la completa percezione del momento che si sta vivendo (*"Cogito ergo sum"*).

Dal punto di vista neurologico la coscienza è caratterizzata da due componenti: la vigilanza e la consapevolezza (Balconi, 2006).

- La vigilanza è caratterizzata da uno stato di veglia che può anche non essere associato alla consapevolezza di ciò che accade nel mondo circostante.
- La consapevolezza consiste nell'avere cognizione del mondo circostante e del proprio essere.

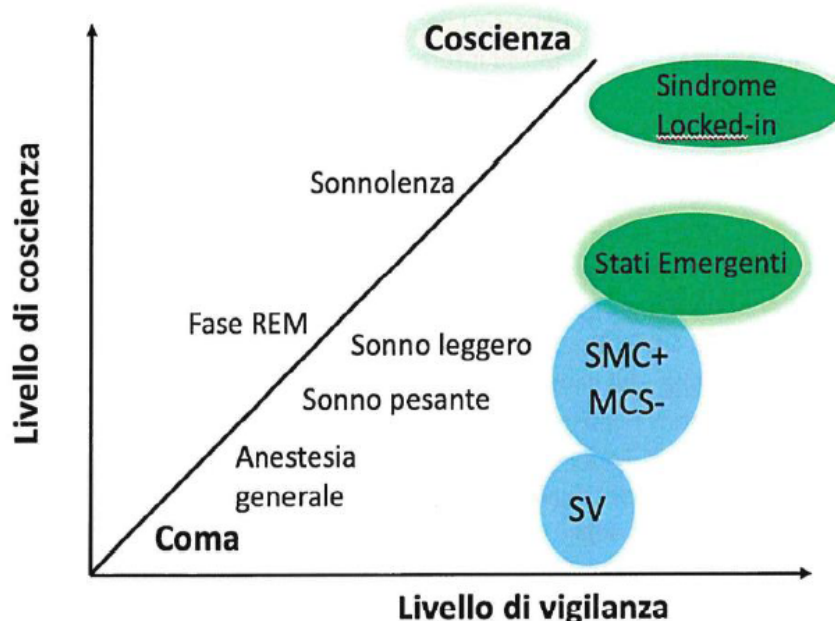


FIGURA 1.1: Valutazione della coscienza sulla base di diversi livelli di vigilanza. Più è alto il livello di vigilanza osservato in un soggetto, più è alto il suo livello di coscienza.

A livello neurofisico, la coscienza combina le informazioni derivanti dall'ambiente sensoriale presente e gli elementi rilevanti del passato. Tutte queste informazioni che arrivano al cervello vengono continuamente frazionate in feature distinte a due livelli:

- localmente da diverse regioni cerebrali specializzate nell'estrazione di queste informazioni;

- globalmente dall'interazione delle diverse regioni cerebrali tra loro.

L'informazione è rappresentata dal livello di sincronizzazione delle popolazioni di neuroni e dalla coerenza in diverse aree cerebrali che deviano dalle fluttuazioni casuali.

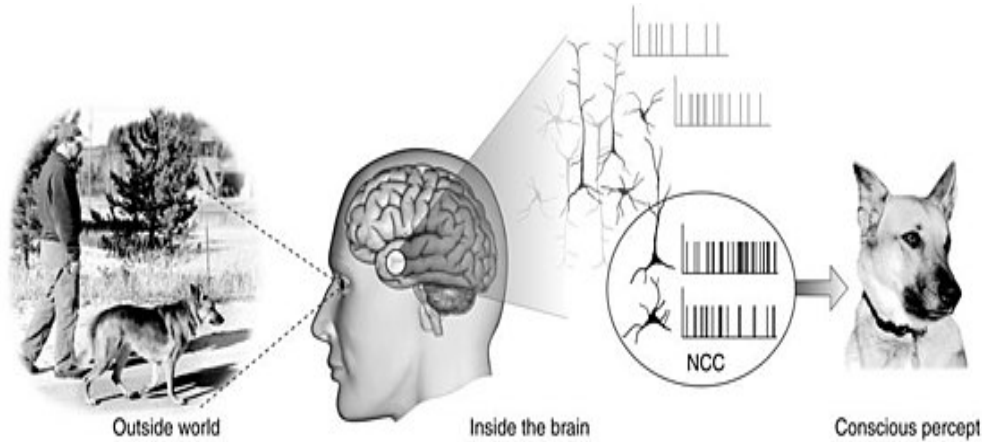


FIGURA 1.2: Rappresentazione semplificata di come il cervello elabora le informazioni che arrivano dal mondo esterno.

1.3 Stato di coscienza

Lo stato di coscienza non è qualcosa di naturale o dato, ma è un concetto molto complesso, legato a parametri soggettivi, difficilmente misurabile con indagini strumentali. La misurazione della coscienza è infatti legata a parametri soggettivi.

Lo stato di coscienza è stabilito dal buon funzionamento di vigilanza e consapevolezza. Se un soggetto è perfettamente vigile e consapevole è abbastanza semplice e immediato verificare il suo stato di coscienza.

Quando una o entrambe le componenti di vigilanza e consapevolezza mancano o funzionano male si parla di stati di alterazione della coscienza. In questi casi, soprattutto poichè molto spesso i soggetti interessati non riescono a comunicare con l'esterno, è difficile quantificare lo stato di coscienza.

Di seguito sono elencati e analizzati i principali stati di alterazione della coscienza:

- **COMA:** condizione clinica causata da danno cerebrale, strutturale o metabolico, a carattere focale o diffuso. Si tratta di uno stato in cui mancano la coscienza e le funzioni somatiche (motilità, sensibilità, espressione e comprensione verbale). Sono osservabili anche alterazioni, talora marcate, del controllo

e della regolazione delle funzioni vegetative o vitali (respirazione, attività cardiaca e pressoria) e della vita di relazione. Il paziente giace per lo più immobile, ad occhi chiusi. Le uniche risposte che si possono ottenere sono di tipo riflesso, tronco-encefalico, spinale o vegetativo.

- **STATO VEGETATIVO (SV)**: condizione clinica che insorge dopo uno stato di coma causato da un evento acuto (trauma, ictus, anossia cerebrale, ecc.).

È caratterizzato da:

- mancata coscienza di sé e mancata consapevolezza dell’ambiente circostante;
- assenza di qualunque gesto volontario e finalizzato di tipo spontaneo e di risposte a stimoli di diversa natura (visivi, uditivi, tattili o dolorosi);
- assenza di comprensione o produzione verbale;
- presenza di cicli sonno-veglia;
- sufficiente conservazione delle funzioni autonome tale da permettere la sopravvivenza con adeguate cure mediche;
- incontinenza urinaria e fecale;
- variabile conservazione dei nervi cranici e dei riflessi spinali.

La differenza sostanziale tra questi due primi stati è che un paziente in stato vegetativo ha un ciclo sonno-veglia abbastanza regolare, esegue dei movimenti parziali ed in qualche misura sembra avere una modalità di percezione, diversamente da quello che si osserva per un paziente in coma.

- **STATO DI MINIMA COSCIENZA (SMC)**: condizione clinica caratterizzata da una grave compromissione della coscienza nella quale, tuttavia, si possono individuare comportamenti finalizzati, volontari, inconsistenti ma riproducibili, a volte mantenuti sufficientemente a lungo, che non possono essere considerati movimenti riflessi.

Lo stato di minima coscienza può presentarsi dopo un coma o può rappresentare l’evoluzione di un precedente stato vegetativo, può essere presente per un breve periodo o può perdurare per un tempo più o meno protratto o indefinito fino alla morte del paziente.

- **LOCKED-IN SYNDROME (LIS)**: condizione clinica in cui il paziente è vigile e cosciente ma presenta gravi deficit delle funzioni motorie tali da rendere, spesso, difficoltoso il riscontro degli evidenti segni di coscienza.

Il paziente con la forma classica di sindrome locked-in non riesce a muoversi, è

come se fosse intrappolato nel corpo, ma conserva la possibilità di movimenti oculari sul piano verticale che spesso sono l'unico possibile strumento di comunicazione. Ci sono dei casi in cui, però, non sono possibili nemmeno questi movimenti. La diagnosi differenziale con una condizione di coma o di stato vegetativo diventa pertanto particolarmente insidiosa.

1.4 Diagnosi

Poiché la diagnosi sullo stato di coscienza di un soggetto è difficoltosa e molto spesso è difficile ottenere un referto attendibile, sono state sviluppate delle scale di valutazione che possano aiutare i medici.

1.4.1 Glasgow Coma Scale (GCS)

È una scala di valutazione neurologica utilizzata da personale medico ed infermieristico per tenere traccia dell'evoluzione clinica dello stato del paziente in coma.

La scala GCS si basa su tre tipi di risposta agli stimoli (oculare, verbale e motoria) e si esprime sinteticamente con un numero che è la somma delle valutazioni di ogni singola funzione (Eye, Verbal, Motor). Il massimo punteggio è 15, massimo stato di coscienza, e il minimo 3, profondo stato di incoscienza.

La GCS è stata inizialmente utilizzata per valutare il livello di coscienza dopo un trauma cranico; in seguito è stata utilizzata per tutti i pazienti acuti, sia con patologie di natura medica che traumatica. Negli ospedali viene usata anche nel monitoraggio dei pazienti in terapia intensiva.

1.4.2 AVPU

L'AVPU, alternativa semplificata alla Glasgow Coma Scale, è una scala di valutazione dello stato di coscienza che viene utilizzata soprattutto nel sistema di soccorso extraospedaliero.

Lo stato di coscienza di un paziente, tramite AVPU, è il primo fattore che viene preso in considerazione; la scala è utilizzata specificamente per la valutazione neurologica attraverso la risposta del paziente agli stimoli esterni indotti dal soccorritore.

AVPU è un acronimo di Alert, Verbal, Pain, Unresponsive. Ognuna di queste lettere identifica, quindi, uno stadio di coscienza diverso in base al tipo di stimolo necessario per evocare una risposta da parte del paziente.

- Alert (vigile): il paziente è sveglio e cosciente; questo stato viene valutato positivamente se il paziente riesce a rispondere in maniera chiara a semplici domande quali "Cosa è successo?" o "Come si chiama?".

- Verbal (verbale): il paziente risponde anche muovendo gli occhi o con atti motori ma solo a stimoli verbali, ovvero se chiamato, mentre senza stimoli risulta confuso o assopito.
- Pain (dolore): il paziente non risponde agli stimoli verbali ma soltanto agli stimoli dolorosi, scuotendo (nel paziente non traumatizzato) e/o pizzicando la base del collo.
- Unresponsive (senza risposta): in questo stadio il paziente non risponde né agli stimoli verbali né a quelli dolorosi e risulta quindi completamente incosciente.

1.4.3 WHIM

L'acronimo sta per Wessex Head Injury Matrix.

Questa scala è stata creata per tenere in osservazione le funzioni cognitive durante la riabilitazione dopo gravi danni cerebrali.

La scala è composta da una sequenza di un massimo di 62 item (parametri osservabili) sulle capacità di comunicazione, abilità cognitive e interazione sociale. La scala è rivolta a pazienti con un'età maggiore o uguale di 16 anni.

L'elaborazione inizia con avvisi di attenzione di base (occhi aperti lentamente) e viene confermata con un segno di spunta o contrassegnata come non disponibile con una croce. Dopo che sono state fatte dieci croci di fila, l'esame è terminato. Il valore WHIM è il numero più alto di valori osservati. (Shiel et al., 2000)

Capitolo 2

Il cervello umano

2.1 Introduzione

In questo capitolo verrà analizzata la struttura anatomica del cervello umano, descrivendo le aree in cui esso è diviso, le cellule di cui è composto e i segnali prodotti dalle cellule cerebrali. Saranno inoltre descritte le funzioni del cervello, sottolineando il ruolo che esso ha in particolari processi svolti nel corpo umano.

2.2 Il cervello umano

Rita Levi Montalcini affermava: *“Tutti dicono che il cervello sia l’organo più complesso del corpo umano”*.

Il cervello è l’organo umano più grande, pesa circa 1,5 kg, e situato com’è in cima al corpo, all’interno della testa e ben protetto dal cranio, è come se fosse il direttore d’orchestra dell’intero organismo, coordinando in modo armonico le funzioni di tutti gli altri organi e gli apparati attraverso il complesso ingranaggio del sistema nervoso. In particolare, il cervello umano è una struttura molto complessa, che controlla i pensieri, la memoria e il linguaggio, i movimenti degli arti e il funzionamento di tutti gli organi presenti nel corpo. Infine, regolando il respiro e il battito cardiaco, determina le reazioni agli eventi stressanti che possono verificarsi nella vita quotidiana.



FIGURA 2.1: Il cervello umano coordina l'intero corpo attraverso il sistema nervoso. Coordina anche i pensieri, la memoria e il linguaggio.

Il cervello fa parte, insieme al midollo spinale, del sistema nervoso centrale (SNC). Mentre, invece, i nervi fanno parte del sistema nervoso periferico (SNP).

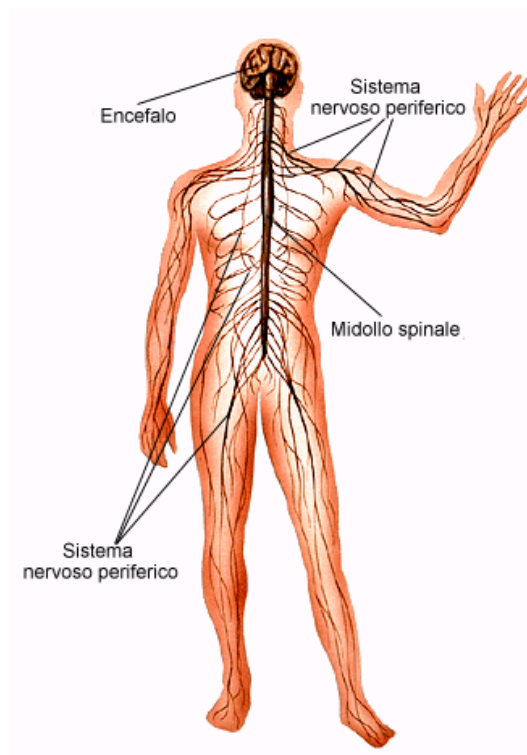


FIGURA 2.2: Il sistema nervoso si divide in centrale, di cui fanno parte l'encefalo e il midollo spinale e periferico, che comprende i nervi.

2.3 Anatomia cerebrale

Il cervello è diviso in due emisferi, destro e sinistro, ciascuno dei quali è diviso a sua volta in quattro lobi:

- Lobo frontale: è la parte anteriore di entrambi gli emisferi. È associato alla personalità, all'assunzione di decisioni e alla produzione di movimenti volontari.
- Lobo parietale: si trova nella parte posteriore rispetto al lobo frontale ed è coinvolto nell'elaborazione delle informazioni.
- Lobo occipitale: si trova dietro e sotto il lobo parietale e svolge un ruolo importante per la vista, nella discriminazione di forme e colori.
- Lobo temporale: giace sotto i lobi frontale e parietale e si occupa del linguaggio e della memoria uditiva.

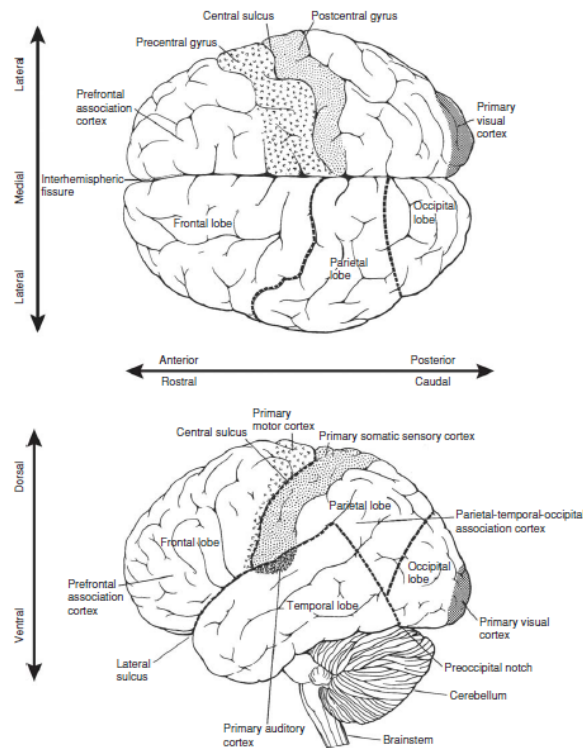


FIGURA 2.3: Il cervello è diviso in quattro lobi, temporale, occipitale, parietale e frontale, ognuno dei quali ha una diversa funzione [27].

2.3.1 Corteccia cerebrale

Ogni emisfero è coperto dalla corteccia cerebrale, che costituisce lo strato più esterno della materia grigia.

La corteccia cerebrale rappresenta il principale centro di elaborazione e integrazione delle informazioni nervose presente a livello del sistema nervoso centrale.

Essa gioca un ruolo chiave nel controllo delle più importanti capacità cognitive e nella gestione delle funzioni sensoriali e dei movimenti volontari. Per quanto concerne le capacità cognitive, è coinvolta per esempio nella memoria, nell'apprendimento, nella comprensione del linguaggio, nel pensiero, nell'attenzione e nella coscienza. Per quanto riguarda le funzioni sensoriali, è implicata nell'udito, nell'olfatto, nella vista, nel tatto e nel gusto. Infine, relativamente ai movimenti volontari, contribuisce alla direzione di tutte quelle attività motorie che avvengono dietro il comando di una precisa volontà.

La corteccia cerebrale presenta le seguenti caratteristiche:

- Spessore compreso tra 1.5 e 4 mm.
- Convoluzioni formate da molti giri e solchi.
- Contiene i corpi cellulari dei neuroni e gli assoni non mielinizzati, ovvero non ricoperti da mielina.

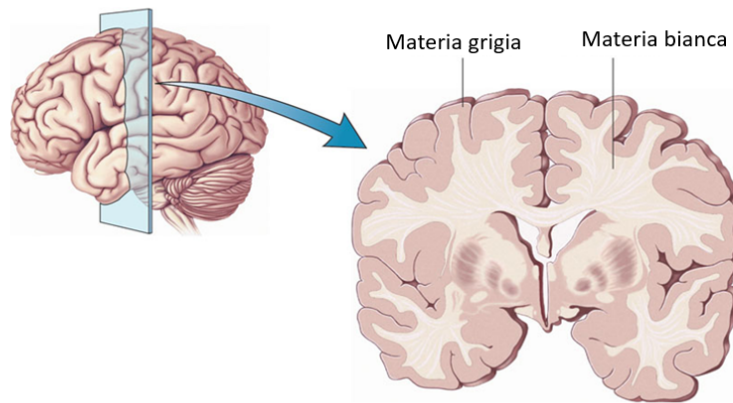


FIGURA 2.4: Vista in sezione coronale del cervello umano. La corteccia cerebrale rappresenta lo strato più esterno di materia grigia.

2.3.2 Neuroni e cellule gliali

Le cellule che compongono il cervello sono di due tipi: i neuroni e le cellule gliali. I neuroni, che nel cervello umano sono circa dieci miliardi, sono cellule altamente specializzate per la raccolta e la conduzione degli impulsi nervosi. Essi rappresentano l'unità morfologica, genetica e funzionale del sistema nervoso. Sono delle cellule eccitabili elettricamente.

Un neurone è formato da:

- Corpo cellulare (pirenoforo o soma) che contiene il nucleo e il citoplasma.
- Dendriti che conducono gli stimoli nervosi dalla periferia della cellula al corpo cellulare.
- Assoni che conducono lo stimolo verso altri neuroni con i quali ogni neurone entra in connessione attraverso giunzioni specializzate, dette sinapsi.

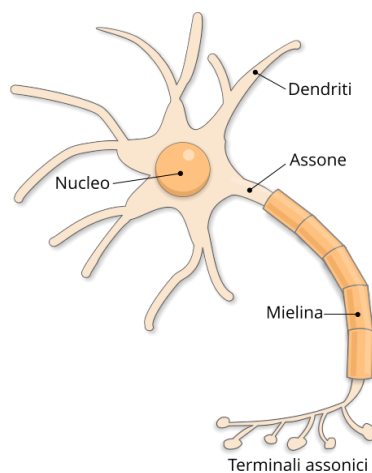


FIGURA 2.5: Un neurone è formato dal corpo cellulare che contiene il nucleo e da due tipi di diramazioni, gli assoni e i dendriti.

Esistono tre tipi di neuroni:

- Neuroni sensoriali: trasmettono informazioni dai recettori al sistema nervoso centrale; sono quindi dei neuroni afferenti; hanno lunghi dendriti e corti assoni.
- Neuroni motori: trasmettono informazioni dal sistema nervoso centrale agli effettori; sono quindi neuroni efferenti; presentano corti dendriti e assoni lunghi anche un metro.

- **Interneuroni:** connettono i neuroni sensoriali e quelli motori di regioni specifiche del sistema nervoso centrale; hanno corti dendriti e possono avere assoni lunghi o corti.

Le cellule gliali, invece, sono molto più numerose dei neuroni: sono circa tre volte più numerose di questi ultimi. Sono le cellule di sostegno nel sistema nervoso centrale. Il termine “*glia*” deriva dal greco e significa “colla”, proprio ad indicare quella che per molti decenni era considerata la loro funzione principale, ovvero quella di formare un collante, un sostegno e una protezione per le cellule nervose. In realtà le funzioni delle cellule gliali sono estremamente complesse. Esse, infatti, contribuiscono anche alla comunicazione tra cellule nervose e alla trasmissione del segnale neurochimico. Le cellule gliali formano la guaina mielinica che riveste i prolungamenti dei neuroni (gli assoni), formano una barriera che impedisce a numerose sostanze chimiche di arrivare dal sangue al sistema nervoso centrale (la barriera emato-encefalica) e costituiscono uno dei sistemi principali che regola le funzioni immunitarie e protettive del cervello e del midollo spinale.

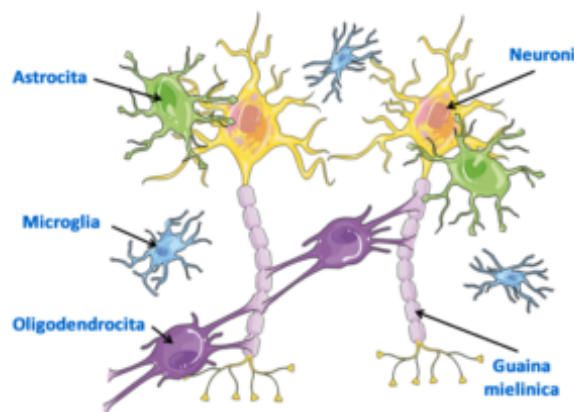


FIGURA 2.6: Le cellule gliali possono essere astrociti, microglia, oligodendrociti. Servono per sostenere e proteggere i neuroni.

2.3.3 Segnali elettrici prodotti dai neuroni

I neuroni producono due tipi principali di segnali elettrici: i potenziali d'azione e i potenziali post-sinaptici.

I potenziali d'azione sono le unità fondamentali (spike) attraverso cui i neuroni comunicano fra loro. Sono dei brevi segnali elettrici della durata di 1 ms che si propagano lungo gli assoni. Essi hanno un'ampiezza troppo piccola per essere misurati da elettrodi posizionati sullo scalpo.

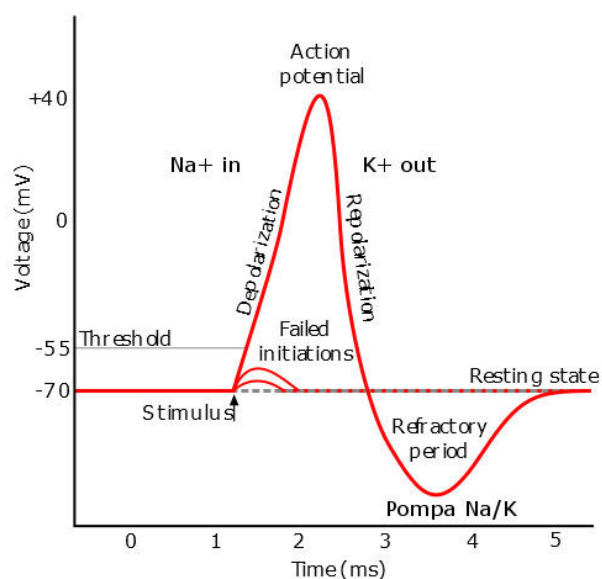


FIGURA 2.7: Lo stimolo dal neurone pre-sinaptico depolarizza il neurone bersaglio. I canali del sodio si aprono e il sodio entra nella cellula. Si ha così una depolarizzazione. In corrispondenza del picco si aprono i canali del potassio e lo ione esce dalla cellula.

I potenziali post-sinaptici, invece, si formano quando il neurotrasmettitore si lega al recettore sulla membrana della cellula post-sinaptica. Possono essere eccitatori, quando aumentano la probabilità che un neurone post-sinaptico produca un potenziale d'azione, oppure inibitori se fanno diminuire questa probabilità.

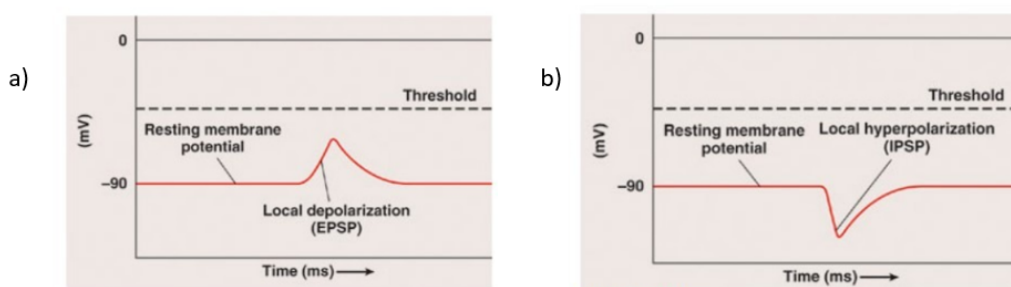


FIGURA 2.8: Potenziale post sinaptico: a) eccitatorio: ioni positivi (Na^+) entrano nel neurone, causando la depolarizzazione della membrana; b) inibitorio: ioni negativi (Cl^-) entrano nel neurone, causando una iperpolarizzazione della membrana.

Capitolo 3

Segnale EEG e Potenziali di Prontezza

3.1 Introduzione

In questo capitolo verrà analizzato il segnale elettroencefalografico, partendo dalla storia legata alla sua scoperta, passando poi alle sue caratteristiche nel dominio del tempo e nel dominio della frequenza. Verrà poi presentato il sistema internazionale 10-20 che è il sistema universalmente usato per il prelievo del segnale EEG. Infine, verranno trattati i Readiness Potential, descrivendo la loro origine fisiologica e il loro significato.

3.2 Un po' di storia

L' Elettroencefalogramma (EEG), scoperto nel 1924 da Hans Berger, professore di Psichiatria all'Università di Jena in Germania, riflette la sincronizzazione temporale di neuroni corticali piramidali ed è caratterizzato dalle fluttuazioni spontanee di potenziale associate con diversi stati mentali, diversi stati di coscienza o stati patologici. Lo stesso Berger nel 1929 riportò una serie di esperimenti innovativi ma d'altra parte controversi in cui dimostrava che l'attività elettrica del cervello umano poteva essere misurata posizionando un elettrodo sullo scalpo, amplificando il segnale e graficando i cambiamenti di potenziale nel tempo. Questa attività elettrica rappresenta proprio l'EEG.

Il lavoro di Berger all'inizio, però, non fu apprezzato come avrebbe dovuto. I neurofisiologi dell'epoca, infatti, pensavano che le onde cerebrali lente e ritmiche osservate da Berger fossero una sorta di artefatti.

Dopo pochi anni l'attività elettroencefalografica umana fu osservata da altri fisiologi influenti del tempo. Fu così che l'EEG fu accettato dalla comunità scientifica dell'epoca.

3.3 Caratteristiche del segnale EEG

L'EEG può essere registrato in modo non invasivo posizionando degli elettrodi sullo scalpo oppure in modo invasivo (ad esempio con la tecnica dell'elettrocorticografia) attraverso elettrodi posizionati direttamente sulla corteccia cerebrale.

L'EEG permette di ricostruire lo stato funzionale della mente, collegato alla condizione mentale del soggetto e permette di ricavare informazioni vitali, in particolare riguardanti la salute mentale e lo stato di coscienza del soggetto.

La mente umana è sempre attiva, anche mentre si dorme o apparentemente non si fa nulla, quindi è sempre possibile registrare la sua attività elettrica.

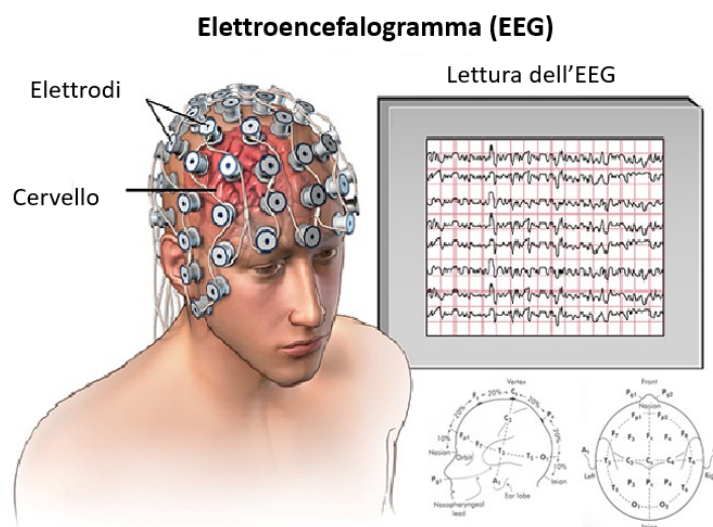


FIGURA 3.1: Esempio della registrazione del segnale EEG con elettrodi posizionati sullo scalpo.

3.3.1 Spettro di frequenza

Lo spettro di frequenza dell'EEG va da circa 0.1 Hz a circa 100 Hz e può essere diviso in cinque bande principali:

- Onde delta (0.1-4 Hz): si osservano normalmente nei neonati e nei bambini e durante il sonno degli adulti. Esse compaiono anche durante il coma.
- Onde theta (4-8 Hz): sono largamente diffuse nei bambini. Negli adulti sono presenti solo in piccola parte, specialmente durante lo stato di sonnolenza.
- Onde alpha (8-13 Hz): si osservano durante la veglia specialmente nelle regioni occipitali.
- Onde beta (13-40 Hz): sono osservabili in tutti gli adulti sani, nella regione frontale del cervello.
- Onde gamma ($\geq 40\text{Hz}$): non si tratta di ritmi spontanei, ma sono indotti da stimolazione sensoriale.

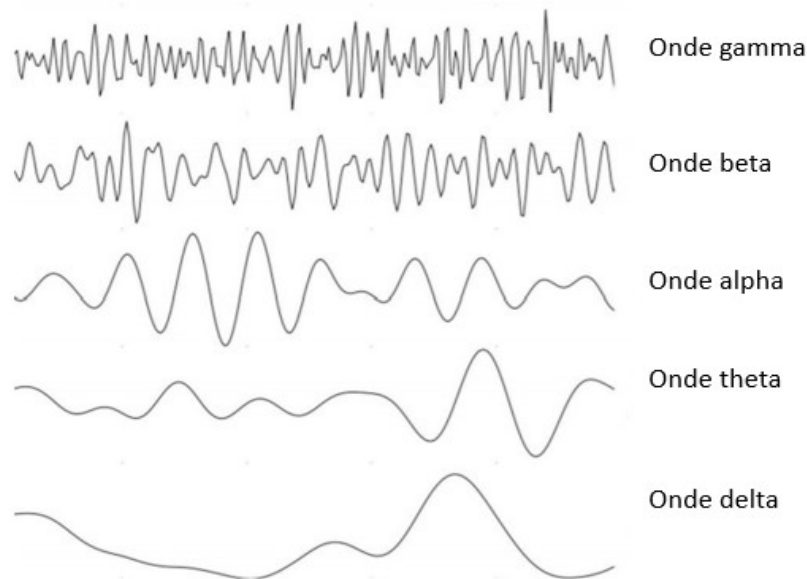


FIGURA 3.2: Lo spettro del segnale EEG si può dividere in cinque bande principali: banda delta, banda theta, banda alfa, banda beta e banda gamma.

Il segnale registrato dallo scalpo appare molto sporco e rumoroso, poiché è la somma di molte attività che avvengono contemporaneamente nel cervello. A queste attività

cerebrali si sommano potenziali elettrici provenienti da attività esterne al cervello e attività elettriche indotte dagli strumenti utilizzati per la registrazione. Tutto ciò che non riflette l'attività cerebrale è considerato rumore.

L'EEG ha un'ampiezza tra 10 e 100 microvolt.

Esso viene registrato tramite elettrodi in argento o argento clorurato posizionati sullo scalpo.

Negli anni si è sottolineata la necessità di avere dati confrontabili tra i vari gruppi di ricerca. Per questo motivo si sono sviluppate delle standardizzazioni delle metodiche di prelievo, che consentissero di posizionare gli elettrodi in modo da registrare il segnale da tutto il cranio, permettendo di adattare le misurazioni all'anatomia dei diversi soggetti.

3.4 Sistema Internazionale 10-20

Il sistema più usato per la disposizione degli elettrodi è il Sistema Internazionale 10-20, così chiamato perché originariamente gli elettrodi erano posizionati al 10% o 20% della distanza intera tra inion e nasion.

Secondo il Sistema Internazionale 10-20, per posizionare gli elettrodi, per prima cosa si definisce la linea che divide la testa a metà sul piano sagittale unendo i due punti di *inion* (sommità della protuberanza occipitale esterna dell'osso occipitale) e *nasion* (situato alla radice del naso, sulla sutura naso-frontale).

Gli elettrodi vengono indicati con una o due lettere seguite da un numero in base alla collocazione sullo scalpo. Per quanto riguarda le lettere si può avere:

- Fp per polo frontale;
- F per frontale;
- C per centrale;
- P per parietale;
- O per occipitale;
- T per temporale.

Invece, per quanto riguarda il numero, ci possono essere tre casi:

- se l'elettrodo è posizionato sulla parte destra del cervello presenta un numero pari;
- se è posizionato a sinistra presenta un numero dispari;
- se si trova sulla linea centrale presenta la lettera z.

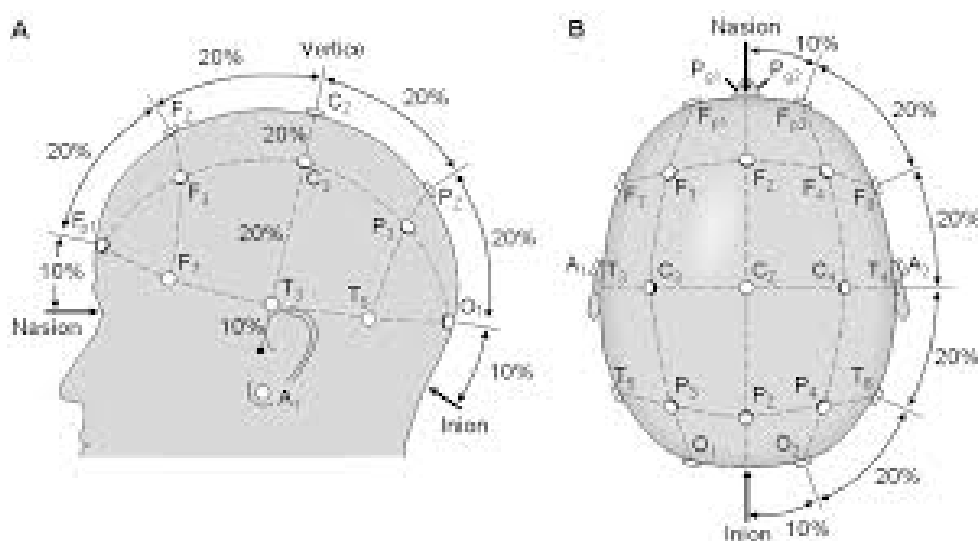


FIGURA 3.3: Disposizione degli elettrodi secondo il sistema 10-20.

3.5 ERP

3.5.1 Origine dell'ERP

Un tipo di informazione estrapolabile dal segnale elettroencefalografico è dato dalle risposte neurali associate a eventi specifici (event-related potentials o ERP), estraibili dal segnale totale mediando le varie epoche.

Gli ERP furono registrati per la prima volta in modo non ambiguo nel 1935.

Come è stato detto in precedenza, i neuroni sono in grado di produrre due tipi di segnali elettrici, ovvero i potenziali d'azione e i potenziali post-sinaptici.

Con la registrazione del tracciato EEG non sono però misurabili entrambi questi tipi di potenziali, ma soltanto i potenziali post-sinaptici.

I potenziali d'azione, infatti, non possono essere misurati da elettrodi posizionati sullo scalpo principalmente per due motivi:

- l'ampiezza del campo elettrico prodotto da un potenziale d'azione tende a diminuire molto velocemente;
- la durata dei potenziali d'azione è molto breve, dell'ordine di 1 ms.

Quando i potenziali post-sinaptici, invece, sono prodotti nello stesso istante da molti neuroni piramidali della corteccia cerebrale orientati allo stesso modo, si sommano e, dopo aver mediato le varie epoche, danno origine agli ERP. Quindi i potenziali post-sinaptici sono in qualche modo misurabili da elettrodi posizionati sullo scalpo, attraverso la registrazione degli ERP.

Si può affermare, dunque, che gli ERP rappresentino una misura diretta, istantanea, con una risoluzione del millisecondo dell'attività neurale mediata da neurotrasmettitore.

Gli ERP hanno tre tipi di componenti:

- Componente *esogena*: è provocata da uno stimolo esterno.
- Componente *endogena*: riflette i processi neurali che dipendono dal task.
- Componente *motoria*: è collegata alla preparazione ed esecuzione della risposta motoria.

3.5.2 Potenziali di Prontezza (RP)

Da molti anni nell'ambito della ricerca neuroscientifica si indagano l'intenzionalità e la consapevolezza delle azioni motorie.

Kornhuber e Deecke furono i primi, nel 1964, a riportare l'evidenza dell'insorgenza di potenziali elettrici, in corrispondenza dell'intenzione di compiere un movimento. In contemporanea anche Vaughan, Costa e Ritter fecero la stessa scoperta, testimoniata da un lavoro del 1968. Questi potenziali sono detti *bereitschaftspotential* (BP) o *readiness potential* (RP).

Successivamente Kornhuber e Deecke scoprirono altre due componenti osservabili subito prima dell'inizio del movimento: la positività premotoria (PMP) e il potenziale motorio (MP).

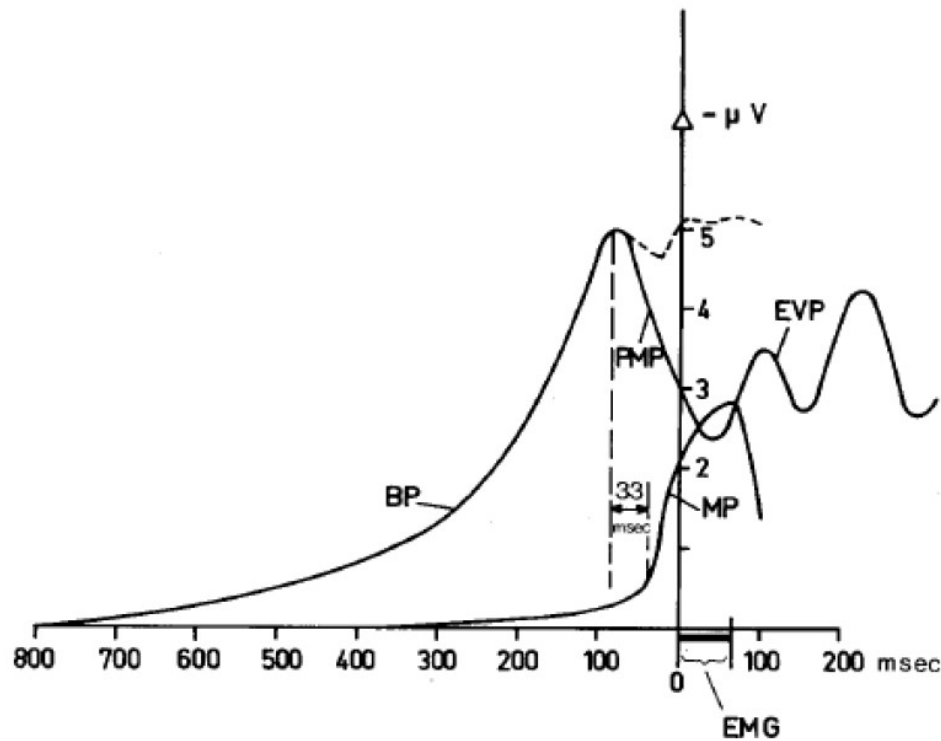


FIGURA 3.4: Rappresentazione del Bereitschaftspotential (BP), del potenziale premotorio (PMP) e del potenziale evocato propriocettivo (EVP) [6].

I potenziali di prontezza o Readiness Potential, sono dei particolari tipi di ERP, con un'ampiezza di 10-15 microvolt, rilevabili mediante un comune elettroencefalogramma, prima di ogni movimento volontario e sarebbero legati alla volontà del soggetto di compiere il movimento (Libet et al., 1993).

Il Readiness Potential consiste in un rapido incremento della negatività del segnale elettroencefalografico e precede l'inizio del movimento volontario, realmente compiuto o anche solo immaginato.

Esso inizia circa 2 secondi prima del movimento; è massimo nella regione precentrale controlaterale, ma mostra una diffusione bilaterale ed è più ampio nelle aree frontali, mentre è poco ampio nelle aree occipitali.

L'inizio e l'ampiezza dell'RP dipendono dalla velocità del movimento: più è veloce il movimento, più tardi insorgerà l'RP, quindi sarà più vicino all'inizio del movimento. L'ampiezza e il corso temporale dell'RP sono influenzati da molti fattori, tra cui il livello di intenzione, lo stato preparatorio, la selezione del movimento, l'apprendimento del movimento, il ritmo con cui un movimento è ripetuto, la prassi del movimento,

lo sforzo percepito, la forza esercitata, la velocità e la precisione del movimento, la discretizzazione e la complessità del movimento, le eventuali lesioni patologiche delle varie strutture cerebrali [24].

L'RP è un potenziale lateralizzato, cioè, soprattutto nella sua componente tardiva, il segnale è molto più intenso nell'emisfero controlaterale alla parte del corpo che compie il movimento. Si nota un aumento della negatività del segnale al livello della corteccia precentrale controlaterale, se comparata con l'area ipsilaterale.

3.5.3 Componenti dell'RP

L'andamento temporale dell'RP può essere scomposto in due stadi:

- una componente precoce (*early RP*) che inizia circa 1500 ms prima dell'esecuzione del movimento, legata alla preparazione e all'intenzione al movimento, non lateralizzata, osservabile nell'area premotoria e nell'area supplementare motoria (SMA) (Lang, W., et al, 1991);
- una componente tardiva (*late RP*) che inizia circa 500 ms prima del movimento, osservabile sia nella SMA che nell'area motoria, lateralizzata, legata all'esecuzione del movimento, osservabile soprattutto in corrispondenza della corteccia motoria primaria M1 (Pedersen, Jane R., et al, 1998).

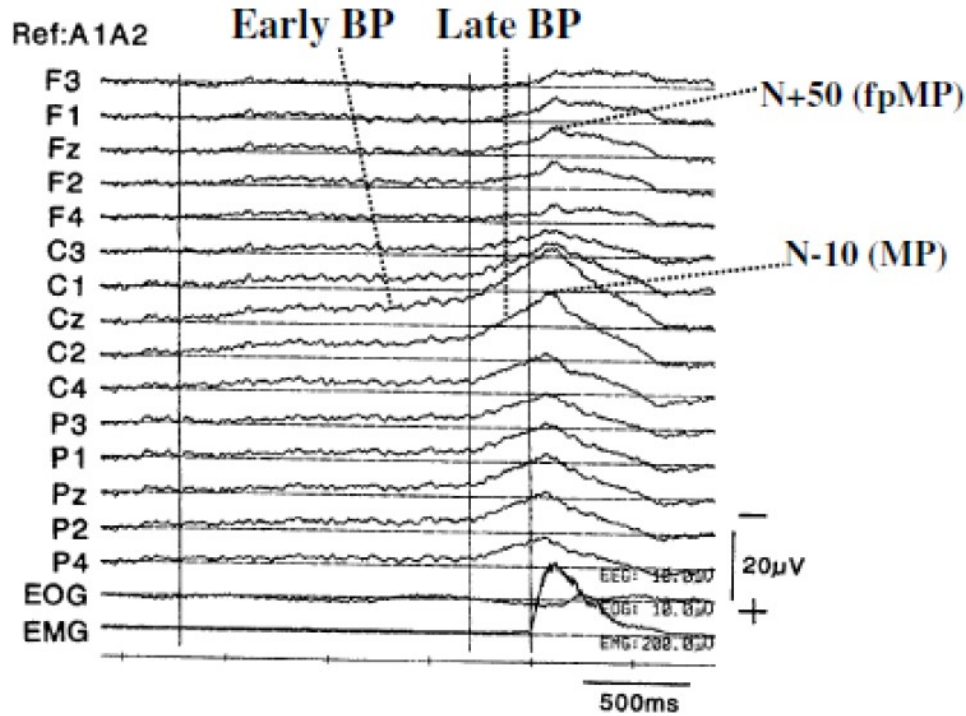


FIGURA 3.5: Rappresentazione della componente precoce e della componente tardiva di un RP [6].

La componente precoce e quella tardiva sono influenzate da diversi fattori: quella precoce è influenzata da funzioni cognitive come il livello di intenzione, lo stato preparatorio e la selezione del movimento; quella tardiva, invece, è influenzata da caratteristiche del movimento come la precisione, la distinzione e la complessità. Nelle condizioni patologiche la componente precoce è anormale in pazienti affetti da morbo di Parkinson, mentre quella tardiva nell'emiparesi e nella distonia. Entrambe sono anomale in pazienti con lesioni cerebrali (Shibasaki, Hallet, 2006).

3.5.4 L'esperimento di Libet

Fondamentale nello studio dell'intenzionalità del movimento è stato il contributo degli esperimenti di Libet. Nel 1977 servendosi di un elettroencefalografo, un elettromiografo e un oscilloscopio appositamente modificato, diede luogo al suo esperimento. L'oscilloscopio faceva comparire sul monitor un quadrante marcato da segni a intervalli regolari, come in un normale orologio, e un puntino che compariva intorno ad esso a velocità costante. L'EEG misurava le attività cerebrali del soggetto posto di fronte al monitor; l'EMG, invece, misurava il movimento del dito. Il soggetto doveva

muovere un dito non appena il puntino fosse arrivato in corrispondenza di uno dei segni del quadrante e, in secondo luogo, riferire la posizione del puntino nel preciso istante in cui avesse avvertito l'impulso a compiere l'azione.



FIGURA 3.6: Setup dell'esperimento eseguito da Libet. L'EEG misura l'attività cerebrale, l'EMG misura la flessione del dito, mentre, invece, l'oscilloscopio indica l'istante in cui deve avvenire il movimento.

Confrontando, dunque, l'istante in cui il soggetto aveva avvertito l'impulso a compiere l'azione con quello corrispondente al potenziale di prontezza motoria rilevato dall'elettroencefalografo e con quello corrispondente all'arrivo dell'impulso elettrico al muscolo e all'avvenire dell'atto vero e proprio rilevato dall'elettromiografo, Libet arrivò ad affermare che nel nostro cervello l'attività cerebrale che segna la presa di coscienza del movimento da parte del soggetto si registra, in media, ben 300 millisecondi dopo la preparazione del cervello a tale movimento; in altre parole, secondo Libet, il nostro cervello conosce già, molto prima di noi, quale atto sceglieremo di fare e si prepara a compierlo. Secondo lo scienziato «l'attivazione di un atto volontario spontaneo [...] può iniziare, e di solito inizia, in maniera inconscia» [12].

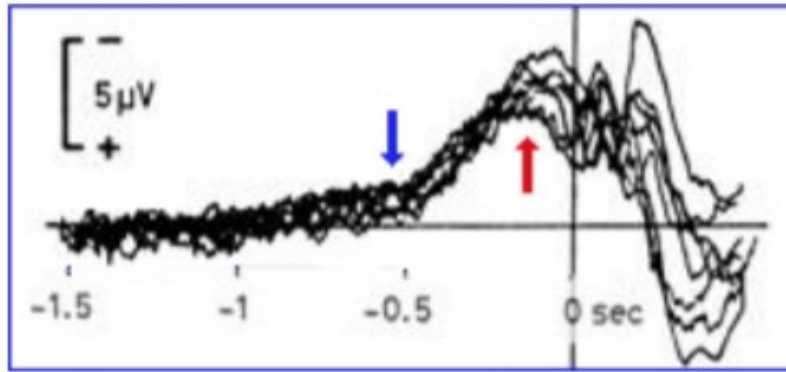


FIGURA 3.7: RP registrato durante gli esperimenti di Libet. La freccia blu indica il punto in cui il potenziale aumenta; la freccia rossa indica il momento in cui si prende la decisione in modo cosciente [adattato da 12].

Studiare e analizzare gli ERP è fondamentale per capire se c'è un'intenzionalità di movimento, specialmente in quei soggetti che non riescono a comunicare al mondo esterno la loro intenzione di fare o pensare qualcosa.

L'interesse nello studio degli ERP è dovuto principalmente al fatto che essi abbiano una buona risoluzione temporale, contrariamente a quanto accade per le tecniche della PET (positron emission tomography) e della fMRI (functional magnetic resonance imaging).

Capitolo 4

Registrazione e organizzazione dei dati

4.1 Introduzione

Questo capitolo contiene la descrizione dettagliata della registrazione, dell'organizzazione e degli strumenti usati per elaborare i dati. Si parte con il protocollo sperimentale usato durante gli esperimenti eseguiti al Centro Puzzle, vengono descritti i task eseguiti dai soggetti e il setup utilizzato per registrare il segnale. Viene poi descritto il software usato per analizzare i dati raccolti. Infine, viene descritta la classificazione dei dataset. Ogni dataset è rinominato secondo uno specifico acronimo che fornisce informazioni sul tipo di task eseguito da quel soggetto.

4.2 Protocollo sperimentale

I dati utilizzati per le analisi effettuate in questa tesi sono stati prelevati presso il “*Centro Puzzle*” di Torino da volontari sani, di entrambi i sessi, di età compresa tra i 23 e i 26 anni, grazie all'utilizzo del software Galileo NT.

Queste registrazioni sono state effettuate con 34 elettrodi passivi in Argento/Argento Cloruro (Ag/AgCl), ai quali sono stati aggiunti due elettrodi ai lobi.

Si è impostata una frequenza di campionamento di 512 Hz.

Durante l'acquisizione dell'EEG, è stato possibile registrare anche l'EOG (elettrooculogramma), grazie al posizionamento di due elettrodi adesivi sopra e sotto ciascun occhio, per permettere la successiva rimozione di artefatti oculari.

È stato deciso di avere il soggetto performante che effettua il movimento del dito, registrando il segnale EMG.

Quindi, in definitiva, si hanno a disposizione tre tipi di segnali: l'EEG, l'EOG destro e sinistro e l'EMG.

I volontari sani dovevano seguire tre protocolli in ogni sessione sperimentale:

- Protocollo volontario, in cui il soggetto deve muovere il dito indice. Il movimento deve essere fatto in una finestra temporale di 10-13 secondi, a partire da un segnale acustico. Questo esperimento intende racchiudere il movimento in una tempistica prefissata ma dà al soggetto la possibilità di effettuare una scelta volontaria, che varia quindi da persona a persona e di volta in volta.
- Protocollo semivolontario, ripropone lo stesso movimento richiesto dal protocollo precedente, ma questa volta il soggetto deve muovere il dito indice non appena sente il segnale acustico.
- Protocollo involontario, prevede che il riflesso patellare sia stimolato in corrispondenza del tendine grazie ad un martelletto. Per questo protocollo, il segnale acustico viene percepito solo dallo sperimentatore che indossa delle cuffie, in modo che il soggetto non possa prevedere il momento esatto in cui riceverà lo stimolo. Andando avanti con i movimenti, il controllo dei muscoli volontari si riduce fortemente.

Ciascuna sessione sperimentale si componeva di 40 ripetizioni per ciascun protocollo e il segnale acustico veniva reso casuale per evitare che la mente del soggetto in qualche modo si adattasse.

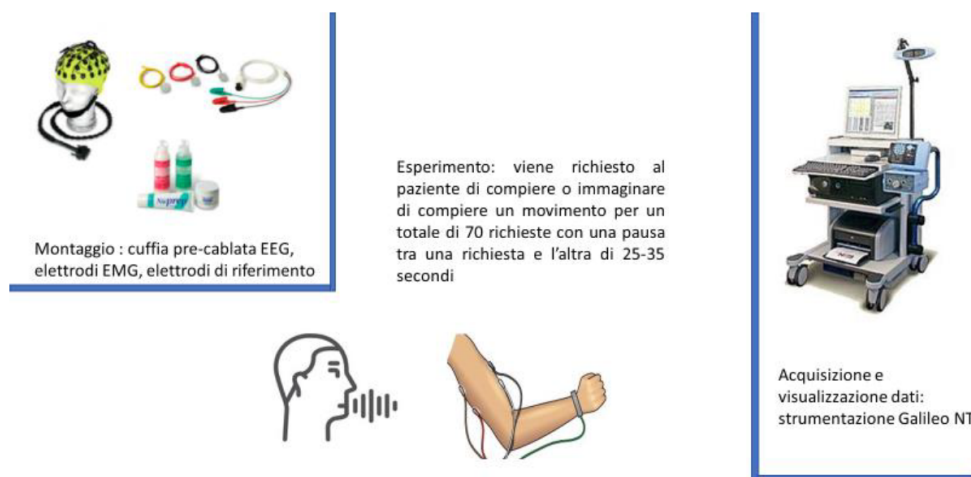


FIGURA 4.1: Sequenza di operazioni per eseguire l'esperimento. La prima prevede il montaggio degli elettrodi; successivamente si passa all'esecuzione dei tre diversi task; infine i dati vengono acquisiti e visualizzati [19].

4.2.1 Setup sperimentale

Il setup sperimentale era composto da:

- Galileo Suite di EB Neuro, utilizzato come sistema di acquisizione del segnale EEG;
- Computer con Software Galileo per visualizzare e salvare i dati;
- Cuffia EEG, elettrodi adesivi, elettrodi di terra per EMG, elettrodi di riferimento per EEG;
- Pasta abrasiva NUPREP, gel conduttivo per EEG, siringa con ago smussato per il montaggio della strumentazione;
- Computer OpenSesame e Labjack per il segnale acustico;
- Sistemi di supporto: carrello, sedia, tavolo.



FIGURA 4.2: Setup degli esperimenti eseguiti presso il Centro Puzzle di Torino.

4.3 Software

4.3.1 EEGLAB

EEGLAB è un toolbox interattivo di Matlab, creato da Swartz Center per la Neuroscienza Computazionale (SCCN).

EEGLAB viene utilizzato per processare i segnali provenienti da elettroencefalografia, magnetoencefalografia e altri segnali elettrofisiologici.

Tramite una interfaccia grafica (GUI) permette all'utente di scegliere tra diverse operazioni da eseguire sia nel dominio del tempo che nel dominio della frequenza, ad esempio applicare filtri, rigettare artefatti, fare la media e la statistica di eventi, visualizzare dati e altre funzioni complesse, tra cui l'analisi delle componenti indipendenti (ICA).

EEGLAB permette anche di visualizzare dinamiche provenienti dal cervello relative ad eventi e di immagazzinare e manipolare i dati dell'EEG attraverso funzioni già implementate. Inoltre, si possono scrivere funzioni per portare avanti un'analisi real-time e automatica.

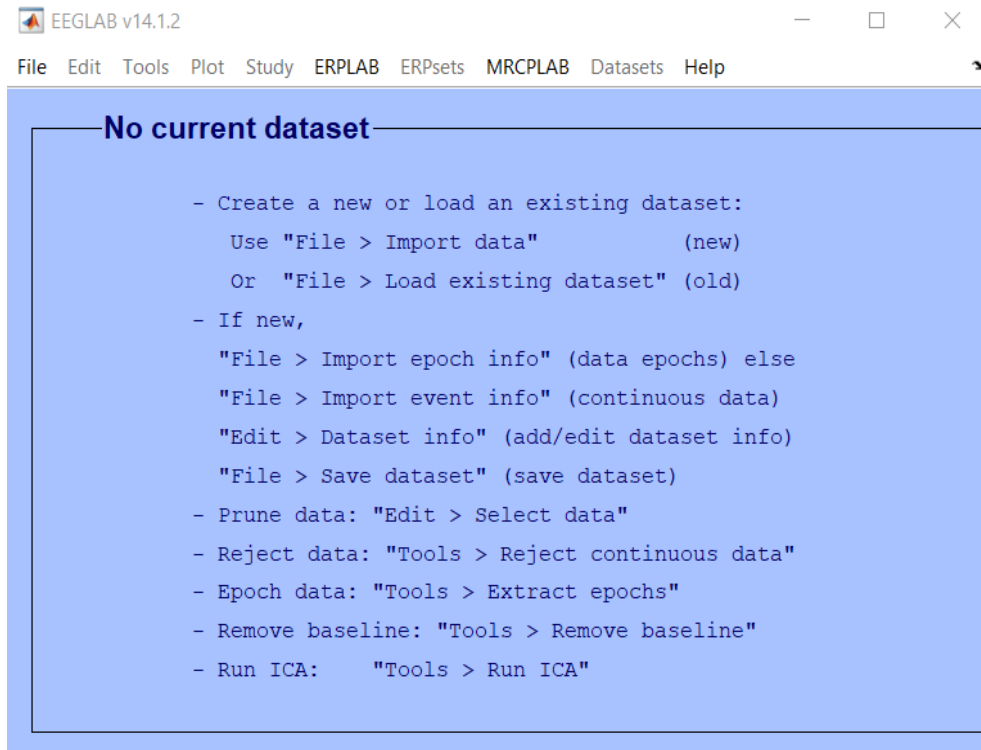


FIGURA 4.3: GUI di EEGLAB. Per le analisi di questa tesi si sono utilizzati tutti i sottomenù presenti nel menù MRCPLAB.

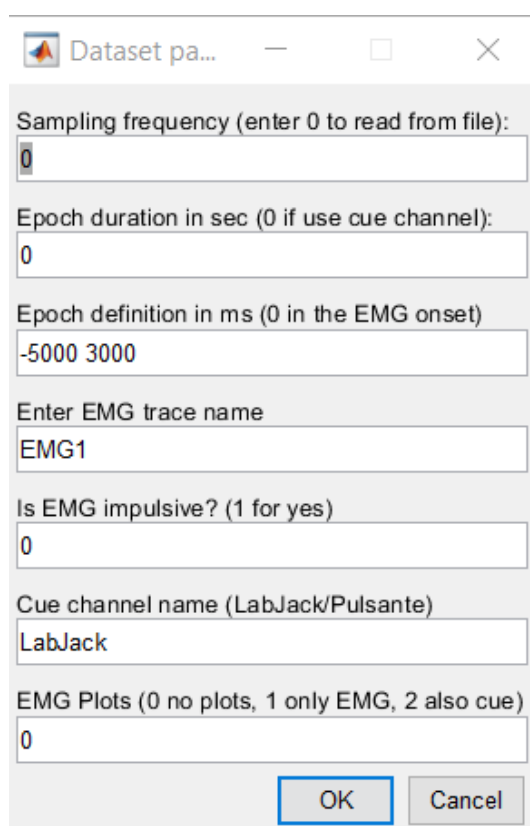
4.3.2 MRCPLAB

Per elaborare i dati dell'EEG acquisiti dal software è stato sviluppato un plug-in per EEGLAB, chiamato MRCPLAB, che riesce ad integrare tutti gli algoritmi implementati con EEGLAB e aggiunge anche funzioni molto utili per analizzare il segnale automaticamente.

In particolare, da MRCPLAB compare un menù a tendina nel quale:

- la voce "*Import/Save Data*" è utilizzata per importare un dataset nello stesso formato importato dal software e per salvare tutti i dataset nel formato ".set" e renderli compatibili con EEGLAB. Più in dettaglio, quando si sceglie di processare un dataset nel formato ".asc", si apre una finestra interattiva, che chiede all'utente di inserire delle informazioni, tra cui:
 - La frequenza di campionamento;
 - La durata delle epoche, in secondi, in cui è diviso il segnale, che è pari a 10 secondi se si considerano i dataset acquisiti prima di Giugno 2018 o è

- pari a 0 se si usa come segnale in ingresso quello del Labjack per i dataset acquisiti dopo Giugno 2018;
- La definizione delle epoche, in millisecondi, che è già settata;
 - Il canale su cui si rileva il segnale EMG, che può essere il canale 1, cioè EMG1, o il canale 2, cioè EMG2. In realtà, è stato utilizzato anche un altro canale, detto “Pulsante”, per l’acquisizione del segnale EMG, in quanto risultava esserci troppo rumore nei due canali EMG1 e EMG2;
 - Il nome del canale d’ingresso, che è il Labjack per gli esperimenti condotti su volontari sani;
 - L’utente, infine, può scegliere se ottenere un grafico con la traccia dell’EMG o sia quella dell’EMG sia quella del segnale d’ingresso.



Dataset pa... — □ ×

Sampling frequency (enter 0 to read from file):
0

Epoch duration in sec (0 if use cue channel):
0

Epoch definition in ms (0 in the EMG onset)
-5000 3000

Enter EMG trace name
EMG1

Is EMG impulsive? (1 for yes)
0

Cue channel name (LabJack/Pulsante)
LabJack

EMG Plots (0 no plots, 1 only EMG, 2 also cue)
0

OK Cancel

FIGURA 4.4: Schermata per importare un dataset.

- La voce "*EEG Channel operation*", che permette di svolgere delle azioni preliminari sui canali EEG:
 - "*Channel data scroll*" per graficare i canali per analizzarli visivamente;
 - "*Seek noisy channel*" per individuare i canali particolarmente rumorosi;
 - "*Select or reject data*" per selezionare o eliminare porzioni di dati; si può agire selezionando o eliminando range temporali, epoche o interi canali;
 - "*Artifact correction*" per correggere gli artefatti secondo l'algoritmo che verrà presentato nel capitolo 6.
 - "*Interpolate electrodes*" per interpolare elettrodi, in seguito all'eliminazione di canali ritenuti rumorosi;
 - "*Spatial filtering*" per eseguire filtraggio spaziale.
- La voce "*Epoch operation*", che permette di filtrare il segnale di ogni canale acquisito e di filtrarlo.
- La voce "*Jitter compensation*", che permette di riallineare le epoche.
- La voce "*ERP operation*", la quale, una volta che è stato importato il dataset, attraverso il comando "*ERP Computing*" fa in modo che venga computato l'ERP e riesce a mostrarlo tramite "*ERP Viewer*".

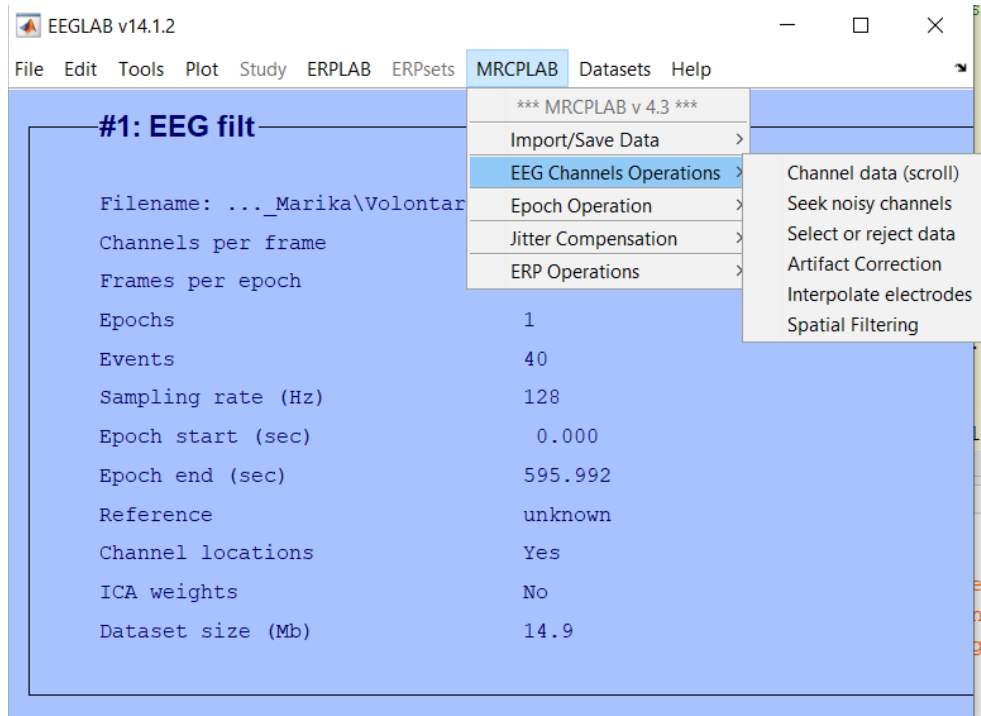


FIGURA 4.5: Una volta importato il dataset in formato .set, è possibile eseguire diverse operazioni: azioni specifiche sui canali, divisione in epoche, jitter compensation.

Tra le altre informazioni, c'è anche quella che si riferisce al posizionamento dei canali. Se in uno specifico file si conoscono i nomi dei canali del dataset, le posizioni possono essere trovate automaticamente all'interno del file Standard-10-5-Cap385.sfp, che è un database contenente le etichette di 385 canali già noti. Il file è già presente nell'ambiente di EEGLAB e le coordinate di ciascun elettrodo sono espresse nel sistema cartesiano.

Attraverso EEGLAB, è possibile visionare l'andamento del segnale EEG nel tempo, che corrisponde ai 34 elettrodi registrati, insieme alle tracce dell'EOG destro e sinistro e all'EMG.

4.4 Classificazione dei dataset

Per le analisi svolte in questa tesi si sono utilizzati i dataset prelevati da giugno 2018 in poi. Ciascuno di essi è diviso in tre task, cioè volontario, semivolontario e involontario.

Nella figura 3.5:

- la curva blu rappresenta il segnale EMG,
- la curva magenta rappresenta la variabilità del segnale EMG;
- le linee verticali nere rappresentano il segnale Labjack; esse indicano l'istante in cui inizia la finestra temporale, cioè quando avviene la flessione dell'indice.

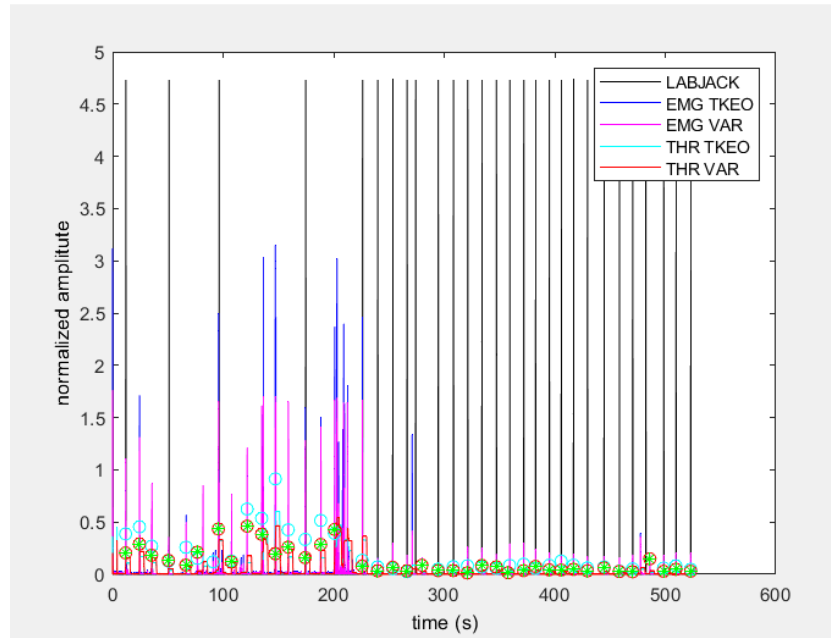


FIGURA 4.6: Schermata per visualizzare un dataset. Le linee blu rappresentano il segnale EMG, quelle magenta la sua variabilità, quelle nere il segnale Labjack, i puntini verdi indicano la flessione dell'indice.

È presente una classificazione dei dataset basata sull'ispezione visiva del segnale EMG e del Labjack.

Le considerazioni sulla qualità del segnale EMG si basano sulla variabilità del segnale stesso e sulla quantità di rumore. Come ulteriore criterio, è stato valutato l'onset del movimento, che è rappresentato da un punto verde.

Quando il movimento è caratterizzato da una flessione ampia e precisa, si può notare che il puntino verde è ben visibile sul grafico e non si sovrappone al segnale; questo, invece, potrebbe capitare se il segnale EMG è troppo rumoroso e se il movimento non è centrato sull'onset. Il segnale del Labjack non è sempre presente, questo perché lo strumento in sé connesso alla cuffia EEG, può produrre rumore a causa dell'interferenza.

Nella classificazione adottata, sia il segnale EMG che quello del Labjack sono stati valutati attraverso una scala che va da 0 a 3, in cui 0 indica che il segnale ha una scarsa qualità, mentre 3 indica un segnale di buona qualità.

I dataset presentano un nome composto da una stringa di 45 caratteri. Più nel dettaglio ci sono:

- 8 caratteri che riportano il nome del soggetto anonimizzato, si leggono in successione la prima lettera del nome, la prima lettera del cognome, l'ultima cifra dell'anno di registrazione, le ultime due cifre dell'anno di nascita, il mese di nascita e poi il carattere 0 se il soggetto è di sesso maschile, 1 se il soggetto è di sesso femminile;
- 5 caratteri per decifrare il montaggio degli elettrodi dell'EEG: 32C18 è l'acronimo per il montaggio con la cuffia a 34 elettrodi, mentre OBE12 è quello con gli elettrodi a ponte;
- 4 caratteri che indicano il protocollo utilizzato per i controlli: A18C per il nuovo protocollo, B18C per il vecchio protocollo e VOPC si riferisce ai dati antecedenti al vecchio protocollo;
- 3 caratteri per descrivere la condizione del soggetto: l'acronimo FOL si riferisce ai soggetti bendati, mentre UNF i non bendati;
- 5 caratteri per individuare il tipo di task svolto: volontario, semivolontario o involontario, indicati rispettivamente da VOL18, SEM18 o INV18;
- 4 caratteri per il task: RFOF per right forefinger, LFOF per left forefinger, BFOF per bimanual forefinger, RMOU per right mouse, RLEG per right leg, LLEG per left leg, RFOO per right foot, LFOO per left foot, RHLE per mano+gamba destra, LHLE per mano+gamba sinistra;
- 4 caratteri per indicare il canale utilizzato per l'EMG: EMG1 per il canale 1, EMG2 per il canale 2, EMGX per il canale senza alcun numero;
- Infine, gli ultimi caratteri sono quelli che discriminano la qualità del segnale EMG e del Labjack, quindi: E + 0/1/2/3 per l'EMG e L+ 0/1/2/3 per il Labjack.

Capitolo 5

Artefatti

5.1 Introduzione

Come detto in precedenza, lo scopo di questa tesi è l'individuazione degli artefatti presenti in un tracciato EEG che sarà poi impiegato per lo sviluppo di una BCI per pazienti non responsivi.

In questo capitolo verrà fornita una definizione del concetto di artefatto, saranno descritti i principali tipi di artefatti che possono presentarsi in questo tipo di applicazioni e, infine, saranno descritte le tecniche usate per ripulire il segnale dagli eventuali artefatti

5.2 Definizione di artefatto

Un artefatto è un segnale che può derivare dal rumore ambientale, da un errore sperimentale o essere un vero e proprio artefatto fisiologico, registrato sui canali EEG. La sua presenza va a disturbare l'acquisizione o la visualizzazione del tracciato.

Gli artefatti portano con sé tre problematiche fondamentali:

- Diminuzione dell'SNR (rapporto segnale-rumore) dell'ERP medio.
- Alcuni artefatti sono sistematici, mentre altri si verificano in modo casuale, specialmente in alcune precise condizioni. Per questo motivo questi ultimi non possono essere eliminati con la tecnica dell'averaging.
- Gli artefatti più comuni sono di tipo oculare e cambiano l'input sensoriale.

I principali artefatti fisiologici che si possono presentare durante la registrazione del segnale EEG sono: gli artefatti oculari (ammicciamento e movimenti oculari), gli artefatti muscolari, gli artefatti cardiaci.

Tra gli artefatti derivanti dall'ambiente esterno, invece, quello che si verifica più frequentemente è l'artefatto da movimento dell'elettrodo.

5.2.1 Artefatti oculari

In ogni occhio c'è un ampio potenziale elettrico costante tra la retina e la cornea, detto *potenziale corneo-retinico*. Questo potenziale è assimilabile a un dipolo elettrico con la carica positiva nella parte anteriore dell'occhio e la carica negativa nella parte posteriore.

Quando l'occhio si muove si verifica un cambiamento nel potenziale del dipolo oculare rilevabile facilmente dall'esterno con elettrodi posizionati sulla cute. Se gli occhi, invece, sono fermi, il potenziale del dipolo oculare è costante, in quanto stabile e pertanto non è registrabile con l'EEG.

Gli artefatti oculari hanno frequenze confrontabili con quelle dell'EEG, ma ampiezze molto più grandi. Essi sono rilevabili principalmente sulle derivazioni frontali e temporali anteriori. In particolare, si può distinguere tra:

- **Artefatto da ammicciamento:** può durare da 200 a 400 ms e può avere un'ampiezza anche dieci volte superiore al segnale corticale; la maggior parte di questo segnale si propaga sullo strato più superficiale di faccia e testa e la sua ampiezza diminuisce a mano a mano che ci si allontana dagli occhi. È di solito facile da rilevare in singole epoche. Poiché il potenziale da ammicciamento è negativo sotto l'occhio e positivo sopra, può essere isolato registrando la differenza tra un elettrodo sopra e uno sotto l'occhio. Off-line si può creare un nuovo canale, dato dalla differenza tra i due. Ogni attività cerebrale comune ai due canali è rimossa, lasciando solo la risposta dell'ammicciamento e un po' di EEG che differisce tra i due siti.
- **Movimenti oculari o movimenti saccadici:** quando un occhio si muove, il potenziale diventa più positivo nella direzione del movimento, facendo registrare un cambiamento di potenziale tra 0,4 e 1 mV. I segnali provenienti dai movimenti oculari si attenuano molto più lentamente rispetto a quelli derivanti da ammicciamento. Poiché si possono verificare movimenti oculari in diverse direzioni, si utilizza l'elettrooculogramma (EOG) orizzontale per rilevare movimenti oculari orizzontali e l'EOG verticale per i movimenti verticali. A causa

della relazione abbastanza lineare tra la dimensione di un movimento oculare e l'ampiezza della deflessione dell'EEG corrispondente, i grandi movimenti oculari sono facili da rilevare su singole epoche, ma i movimenti piccoli sono difficili da rilevare.

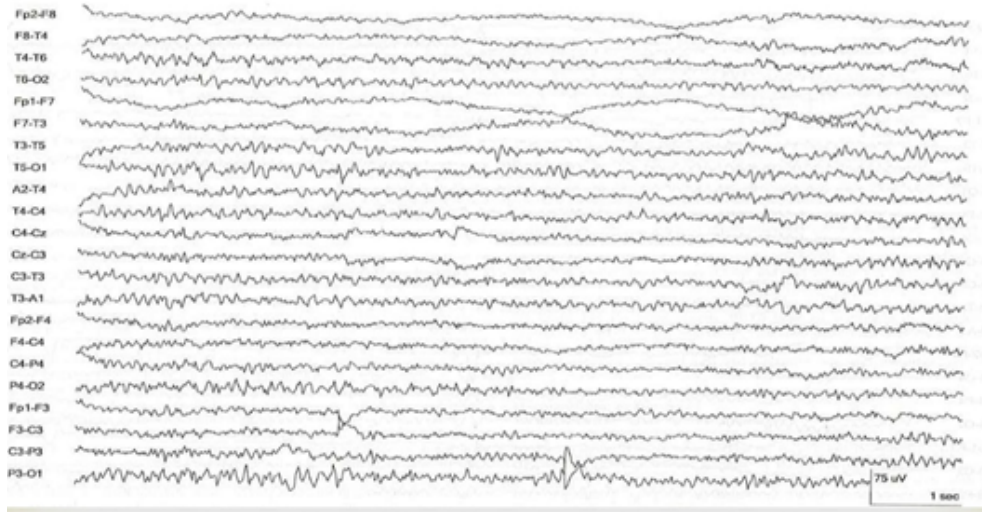


FIGURA 5.1: Esempio di tracciato EEG corrotto da artefatti oculari.

5.2.2 Artefatti muscolari

Gli artefatti muscolari sono un tipo molto comune di artefatti, specialmente a livello degli elettrodi fronto-temporali, frontali e temporo-occipitali. Sono dovuti rispettivamente alla contrazione dei muscoli della fronte, della faccia e dei muscoli nucali. Il miglior modo per ridurre l'effetto dell'EMG nella registrazione dell'attività cerebrale è avere soggetti con i muscoli principali rilassati.

Gli artefatti muscolari sono molto difficili da eliminare per tre motivi principali: presentano un'ampiezza molto più grande rispetto al segnale EEG, presentano, inoltre, un'ampia distribuzione spettrale e non sono facilmente circoscrivibili a un singolo canale. Una tecnica molto usata per ridurre questo tipo di artefatti è il filtraggio passa-basso. Ma, poichè lo spettro degli artefatti muscolari si sovrappone per buona parte con quello del segnale cerebrale, l'applicazione del filtraggio passa-basso elimina anche porzioni di segnali di EEG di interesse. Tuttavia, poichè gli artefatti muscolari sono indipendenti sia a livello spaziale che a livello temporale dagli altri segnali, per la loro individuazione si può usare l'analisi delle componenti indipendenti (ICA).

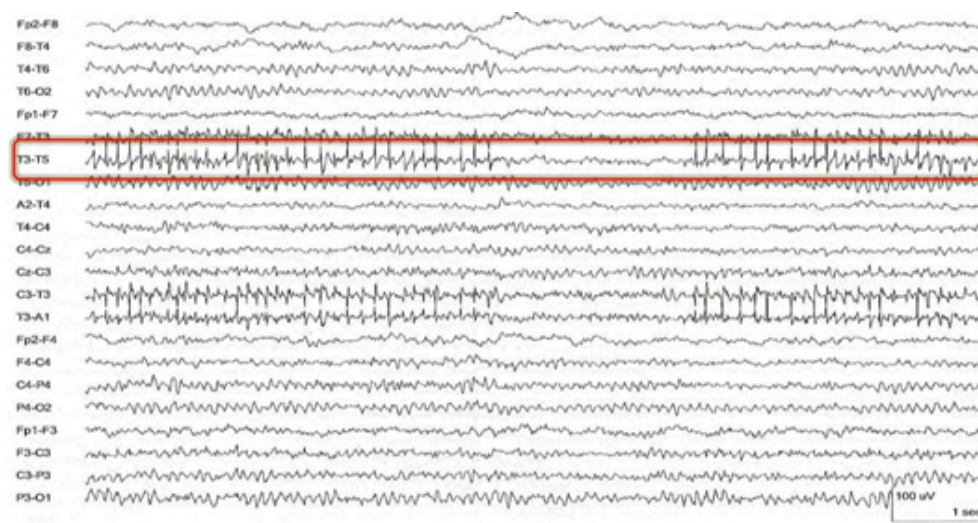


FIGURA 5.2: Esempio di tracciato EEG corrotto da artefatti muscolari.

5.2.3 Artefatti cardiaci

Il battito cardiaco può anche essere osservato nelle registrazioni EEG, sottoforma di spike di bassa-media ampiezza, sincroni con il complesso QRS.

Nelle registrazioni in cui si usa il mastoide come riferimento, l'ECG è visto in forma invertita in tutti gli elettrodi.

Di solito questo artefatto non può essere eliminato, poiché si osserva una volta per secondo durante tutta la sessione di registrazione, quindi lo scarto delle epoche in cui è presente l'artefatto cardiaco equivale allo scarto di molte epoche. Si può provare a far cambiare posizione al paziente o a spostare gli elettrodi più contaminati, ma in generale l'operazione migliore è utilizzare un canale ECG per documentare la presenza dell'artefatto cardiaco. Questo tipo di artefatto è molto evidente nei tracciati EEG dei soggetti in coma, essendo l'attività cerebrale residua scarsa o del tutto assente. Per fortuna questo tipo di artefatto non è mai sistematico e diminuisce semplicemente l'SNR complessivo.

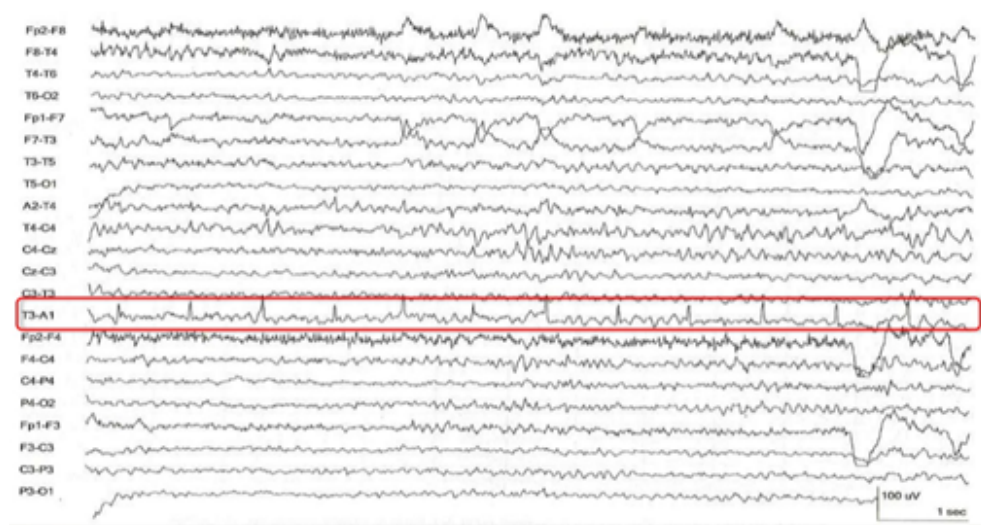


FIGURA 5.3: Esempio di tracciato EEG corrotto da artefatti cardiaci.

5.2.4 Potenziali cutanei e altri shift lenti di potenziale

I potenziali cutanei si verificano quando il sudore inizia ad accumularsi nelle ghiandole sudoripare, facendo cambiare l'impedenza della pelle. Gli shift di potenziale possono anche essere causati da piccoli spostamenti degli elettrodi, causati dal movimento dei soggetti. Questo causa un cambiamento di impedenza e quindi di potenziale. Questo tipo di artefatto può essere ridotto assicurandosi che il soggetto sia comodo e non si muova troppo. Se gli shift di potenziale sono piccoli, lenti e casuali non distorcono molto l'ERP medio e non serve eliminare le epoche.

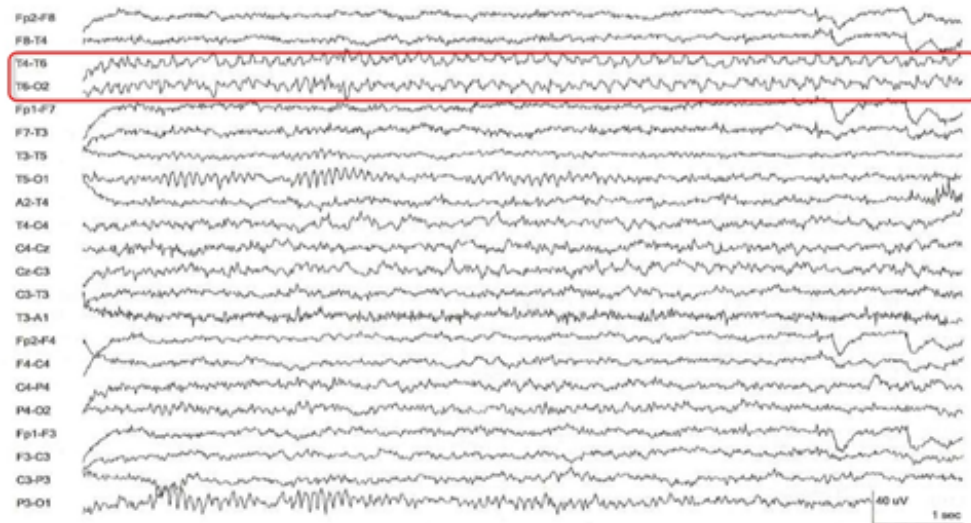


FIGURA 5.4: Esempio di tracciato EEG corrotto da potenziali cutanei.

5.2.5 Onde alpha

Le onde alpha sono oscillazioni a circa 10 Hz, che sono più frequenti e ampie agli elettrodi posteriori e si verificano più spesso quando i soggetti sono stanchi o hanno gli occhi chiusi. Un modo per ridurle è rendere il soggetto interessato allo svolgimento del task.

5.3 Rimozione o correzione?

Un neurofisiologo, quando si trova a dover analizzare un segnale che presenta artefatti, deve decidere se intraprendere la strada della correzione o quella della rimozione. L'aspetto importante da sottolineare è che individuare artefatti all'interno di un tracciato EEG è una sorta di problema di *signal detection*, in cui si va alla ricerca proprio dell'artefatto. Quindi, in base alla situazione precisa in cui ci si trova, bisogna valutare quale tecnica conviene usare. Di seguito sono esplicitati i due metodi, mettendo in evidenza i pro e i contro nelle diverse situazioni.

5.3.1 Rimozione

La rimozione consiste nell'eliminazione manuale o automatica delle epoche in cui si osservano artefatti.

Una volta eliminate le epoche ritenute artefattuali, l'ERP medio finale sarà il risultato di meno epoche rispetto all'ERP prodotto dal segnale grezzo iniziale. Avendo un ERP dato da meno epoche si riduce la potenza statistica sull'effetto finale.

Se il numero di epoche eliminate differisce tra condizioni o gruppi, questo può rendere i dati più rumorosi in alcune condizioni o gruppi rispetto ad altri.

Quando si esegue la rimozione di artefatti è importante avere chiaro lo scopo: per ottenere dei dati considerati veri, bisogna massimizzare la potenza statistica e bisogna evitare confusioni. Lo scopo non è eliminare tutti gli artefatti dal segnale, ma soltanto quelli che sembrano davvero problematici. Eliminando tutti gli artefatti, infatti, si diminuisce di molto la potenza statistica del risultato finale.

5.3.2 Metodi di rimozione degli artefatti

Molti sistemi per analizzare gli ERP eliminano un'epoca se il potenziale supera una soglia definita dall'utente. In sostanza, questo approccio usa il valore assoluto del potenziale massimo nell'epoca come misura dell'artefatto, scartando l'epoca se questo potenziale supera la soglia impostata.

Se il software richiede l'utilizzo di un approccio di scarto basato sul potenziale assoluto, è essenziale eseguire la correzione della baseline prima della rimozione degli artefatti. La correzione della baseline prevede la sottrazione del pre-stimolo medio dall'intera forma d'onda prima di procedere alla rimozione.

Una soluzione più adatta per la rimozione degli artefatti potrebbe essere usare un algoritmo più sensibile.

Si può utilizzare un metodo che prevede l'utilizzo di una finestra mobile di ampiezza picco-picco. Per prima cosa si definisce la lunghezza della finestra, ad esempio 200 ms. L'algoritmo posiziona la finestra all'inizio dell'epoca e calcola l'ampiezza picco-picco in questa finestra. La finestra viene poi traslata di una quantità fissata dall'utente e viene definita l'ampiezza picco-picco, ovvero l'ampiezza pari alla differenza tra il massimo e il minimo del segnale contenuto nella finestra. Si continua così finché non si è analizzata l'intera epoca. Poi la più grande ampiezza picco-picco viene comparata con la soglia per la rimozione.

Una volta che si è scelta una misura appropriata dell'artefatto, si sceglie la soglia

migliore per bilanciare perdite e falsi positivi.

L'aspetto più delicato di questo tipo di algoritmo è sicuramente rappresentato dalla scelta della soglia da impostare. Un'opzione potrebbe essere quella di scegliere una soglia sulla base di studi effettuati in precedenza e applicarla a tutti i soggetti. Ma bisogna ricordare che è presente una grande variabilità tra i diversi soggetti. La strada migliore, quindi, risulta quella che prevede di adattare la soglia per ogni singolo soggetto.

In base al sistema di analisi dei dati, si potrebbero controllare anche altri parametri, tra cui la finestra temporale.

Inoltre, alcuni sistemi cercano gli artefatti sull'epoca intera, altri invece permettono di usare una finestra nell'epoca.

Se si settano i parametri individualmente per ogni soggetto, il miglior modo per eliminare gli artefatti è fare un'ispezione visiva dell'EEG grezzo.

5.3.3 **Correzione**

Quando si effettua l'eliminazione delle epoche contenenti artefatti possono presentarsi i seguenti problemi:

- Scartare le epoche con artefatti da ammiccamento e con movimenti oculari potrebbe dare in uscita un campione non rappresentativo di epoche, essendo questi artefatti molto comuni.
- Ci sono gruppi di soggetti che non possono controllare facilmente questo tipo di artefatti.
- Ci sono dei paradigmi sperimentali in cui gli artefatti da ammiccamento e i movimenti oculari fanno parte del task e scartare le epoche che ne sono affette diventerebbe controproducente.

Nel caso in cui si istruissero i soggetti a non sbattere o muovere gli occhi, si chiederebbe loro di svolgere due task contemporaneamente. Questo andrebbe a cambiare il tracciato EEG registrato durante l'esecuzione del task. In generale si può affermare, infatti, che per un soggetto è complicato controllare i movimenti oculari; eseguire questa operazione richiede un vero e proprio sforzo.

Per le motivazioni appena indicate, in molti casi risulta quindi più conveniente applicare la correzione degli artefatti.

Per correggere gli artefatti si possono usare:

- procedure basate sulla regressione;
- procedure di localizzazione dei dipoli;
- procedure di isolamento delle componenti statistiche.

5.3.4 Metodi di correzione degli artefatti

Un primo approccio prevede un algoritmo basato sulla regressione per stimare i potenziali artefattuali generati da ammiccamento o movimenti oculari e sottrarli all'EEG.

L'idea base è che un artefatto generato in un occhio si propaga in ogni sito elettrodico in modo prevedibile e quantificabile. Quindi i potenziali derivanti da artefatto misurati ad ogni elettrodo saranno uguali alla dimensione dell'artefatto registrato moltiplicata per un fattore di propagazione.

Per correggere l'artefatto si stima il fattore di propagazione tra l'occhio e ogni elettrodo e si sottrae una proporzione corrispondente dell'EOG registrato all'occhio dall'ERP ad ogni elettrodo.

In realtà l'uso di queste procedure non è molto raccomandato perché, eseguendo la sottrazione, oltre all'artefatto si elimina anche un po' di risposta cerebrale.

Un secondo approccio prevede, invece, la modellizzazione del dipolo per creare un modello biofisico dell'artefatto e della sua propagazione nella testa.

Un terzo approccio usa le proprietà statistiche dei dati per identificare un set di componenti, ognuna delle quali è caratterizzata da una distribuzione sullo scalpo. Sono di questo tipo i metodi PCA (principal component analysis), ICA (independent component analysis) e SOBI (second-order blind identification). Essi assumono che ogni artefatto abbia una distribuzione sullo scalpo fissa per ogni soggetto, che è la somma pesata della distribuzione sullo scalpo dell'artefatto più la distribuzione di tutti gli altri segnali cerebrali.

Bisogna però tenere bene a mente che:

- Nessuna tecnica di correzione lavora perfettamente in tutte le situazioni. Un modo per capire come lavora è confrontare la tecnica con la rimozione completa:

se i dati sono simili in entrambi gli approcci, la procedura di correzione non distorce troppo i dati.

- Anche se lavora perfettamente, la correzione degli artefatti non può tener conto dei cambiamenti nell'input sensoriale causati da ammiccamento o movimenti oculari.

Capitolo 6

Rimozione e correzione degli artefatti

6.1 Introduzione

In questo capitolo verranno analizzati i due metodi sviluppati in questa tesi per l'individuazione e la successiva eliminazione degli artefatti dal tracciato EEG dei soggetti che hanno preso parte all'esperimento.

Volendo descrivere in breve i due metodi:

1. il primo consiste nella rimozione manuale delle epoche corrotte da artefatto;
2. il secondo, invece, prevede un approccio di correzione automatica basato sull'analisi delle componenti indipendenti.

6.2 Rimozione manuale delle epoche

Come accennato in precedenza, una delle strade intraprese per ripulire il segnale dagli artefatti si basa sulla rimozione manuale delle epoche corrotte da artefatti.

Dopo l'importazione del dataset, si passa alla divisione in epoche del segnale dei singoli canali, usando il tasto "*Epoch and filter*". Questa funzione permette di eseguire le seguenti operazioni:

- ricampionamento del segnale a una frequenza di 128 Hz;
- rimozione delle lente derive del segnale;

- divisione vera e propria in epoche, ciascuna delle quali va da 5 secondi prima a 3 secondi dopo l'inizio del movimento;
- rimozione della baseline nel periodo temporale che sta tra i 4 e i 2,8 secondi prima dell'inizio del movimento.

Una volta ottenuto il segnale diviso in epoche si può passare alla sua ispezione visiva per scartare le epoche corrotte da artefatto. L'aspetto importante da sottolineare è che l'ispezione deve essere fatta in modo oggettivo, cercando di tralasciare le informazioni a priori sulla forma del Readiness Potential.

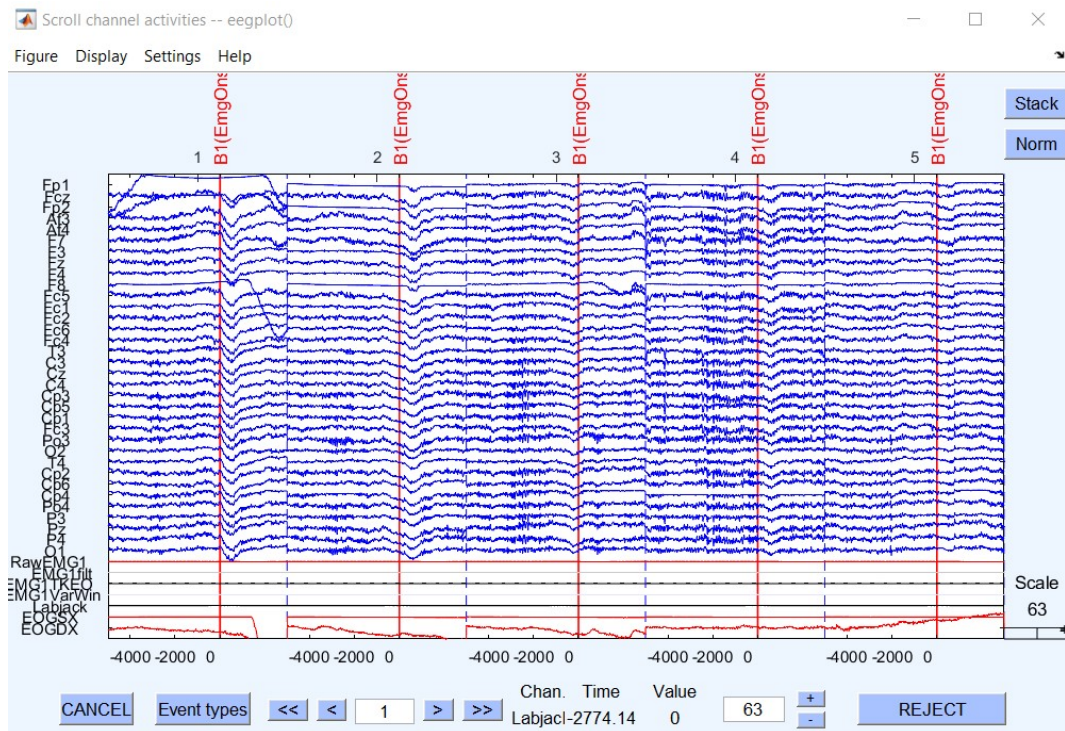


FIGURA 6.1: Schermata in cui si osserva la divisione in epoche dei canali del dataset GO862071 Semivolontario.

Le analisi sono state eseguite scegliendo il canale che a prima vista sembrava migliore tra Cz, Fcz, Pz, C3, Fc3, C4 e Fc4 e analizzando le epoche una per volta. Le regole usate per discriminare le epoche sono molto semplici:

- in un primo step bisogna valutare se ci sono artefatti oculari e se questi incidono su tutti i canali;

- se l'ampiezza del picco dell'oscillazione supera $1/3$ di 100 microvolt bisogna eliminare l'artefatto;
- un'epoca con un tracciato EEG che non oscilla, ma è totalmente ascendente o discendente va eliminata;
- un andamento lento indica artefatti oculari;
- è importante confrontare il tracciato EEG con i canali EMG ed EOG.

Per garantire l'oggettività della procedura e non usare informazioni a priori sul profilo del Readiness Potential, si è confrontata ogni epoca del canale preso in considerazione con le corrispondenti epoche di tutti gli altri canali. Se l'artefatto è presente su tutti i canali, infatti, l'epoca va eliminata. La rimozione manuale delle epoche è una procedura molto lenta perchè bisogna analizzare attentamente tutte le epoche. Inoltre, è molto dipendente dall'utente, che spesso e volentieri trova difficoltà a fare delle valutazioni oggettive.

6.3 Correzione automatica degli artefatti

6.3.1 Modellizzazione elettrica del cervello

Prima di esplorare la procedura automatica di correzione degli artefatti, è necessario fare un passo indietro e capire in che modo si può modellizzare il complesso sistema che è il cervello umano con tutti i processi che sono alla base della produzione dei segnali elettrici registrabili sullo scalpo.

Come detto in precedenza, i neuroni piramidali della corteccia cerebrale, assimilabili a dipoli elettrici, producono i potenziali post-sinaptici. Come si può osservare in figura 4.5, un neurotrasmettitore eccitatorio è rilasciato dal terminale presinaptico nel dendrite apicale, causando un flusso di ioni positivi nella regione del neurone post-sinaptico. La corrente elettrica scorre dal dendrite basale, che rappresenta la carica positiva, al dendrite apicale, che rappresenta la carica negativa del dipolo.

I neuroni piramidali tendono a posizionarsi parallelamente tra loro e perpendicolarmente alla superficie corticale.

Bisogna però notare che il segnale proveniente dal dipolo costituito da una sola cellula non può essere registrato da un elettrodo esterno: solo tanti dipoli che si sommano insieme producono segnali misurabili sullo scalpo. Inoltre, per essere misurati, i dipoli

devono avere più o meno la stessa orientazione, affinché si verifichi il fenomeno della sommazione. La somma è un dipolo medio chiamato *dipolo di corrente equivalente*.

In definitiva si può affermare che per produrre un segnale misurabile sullo scalpo devono essere verificate queste condizioni:

- Molti neuroni devono essere attivati nello stesso istante.
- I neuroni individuali devono avere più o meno la stessa orientazione.
- I potenziali postsinaptici, per la maggior parte dei neuroni, devono arrivare dalla stessa parte del neurone.
- La maggior parte dei neuroni deve avere la stessa direzione del flusso di corrente per evitare cancellazione.

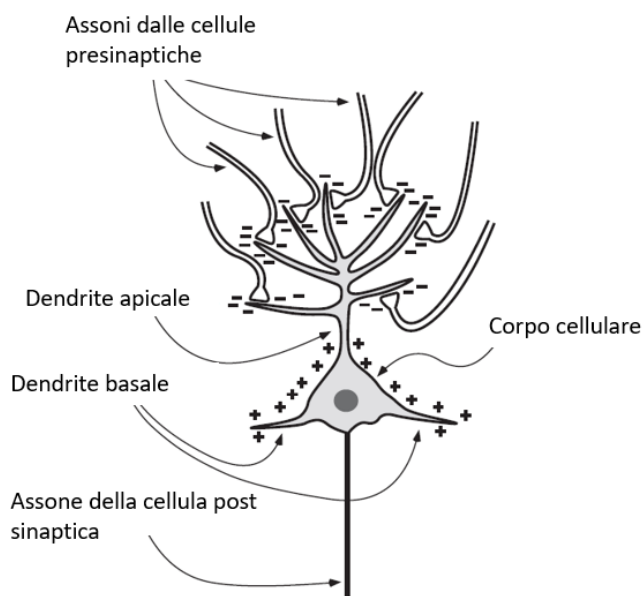


FIGURA 6.2: Struttura di un neurone piramidale. La corrente elettrica scorre dalla parte con carica positiva (il dendrite basale) a quella con carica negativa (il dendrite apicale).

Il volume di conduzione, in questo caso rappresentato dai tessuti cerebrali, costituisce il mezzo in cui si propaga la corrente di un dipolo.

Il flusso di corrente nel volume conduttore del cervello presenta delle complicazioni non normalmente presenti nei semplici circuiti. Il motivo principale risiede nel fatto che la corrente scorre in modo non uniforme al di fuori delle sorgenti. In questo modo il flusso di corrente è diverso in ogni punto del cervello. Inoltre la resistività del cervello varia in base al tipo di tessuto.

Nonostante le approssimazioni effettuate, i modelli del volume conduttore del cervello permettono di ottenere delle predizioni semiquantitative delle relazioni tra le sorgenti intracraniche e il potenziale registrato sullo scalpo.

Anche se nel cervello umano sono presenti molti fattori di anisotropia e disomogenità della conduzione, gli esperimenti indicano che il tessuto vivente è lineare alla scala macroscopica: questo significa che è valida la legge di Ohm, ma spesso solo in forma matriciale.

6.3.2 Problema inverso

I picchi osservabili in un segnale ERP derivano dalla sovrapposizione di segnali prodotti da molte sorgenti interne. Il segnale neurale vero e proprio, come detto in precedenza, è prodotto dalle cellule piramidali. Ci sono poi altre fonti, che possono essere sia interne che esterne al cervello, che producono segnali considerati artefatti. La stima delle sorgenti del segnale registrato sullo scalpo rappresenta un *problema inverso*, perché si vuole stimare la causa, in questo caso le sorgenti, in particolare la loro posizione e la loro ampiezza, dato l'effetto, in questo caso il segnale registrato sullo scalpo.

Il problema inverso si contrappone al problema diretto, in cui vengono stimati i potenziali registrati sullo scalpo date le sorgenti interne. La differenza principale tra problema inverso e problema diretto consiste nel fatto che il problema inverso, a differenza del diretto, non ha un'unica soluzione.

Non è facile risalire alle singole sorgenti che hanno prodotto il segnale registrato sullo scalpo per vari motivi, tra cui l'esistenza di diversi modelli che possono ricostruire ugualmente bene i segnali registrati sullo scalpo e il fatto che di solito il numero di sorgenti è molto più grande rispetto al numero di canali usati per la registrazione del segnale.

In letteratura sono stati proposti diversi metodi per trovare una soluzione al problema inverso.

Uno dei metodi più utilizzati prevede l'Analisi delle Componenti Indipendenti (ICA),

una tecnica che usa misure statistiche di alto ordine per trasformare un vettore casuale multidimensionale in componenti statisticamente indipendenti tra loro.

Le componenti indipendenti sono date dalla combinazione lineare dei diversi elettrodi, si tratta più nel dettaglio di una somma pesata del segnale registrato ad ogni elettrodo.

Ogni componente indipendente è caratterizzata da una topografia (insieme dei pesi inversi, che descrivono la proiezione delle sorgenti indipendenti sulla cuffia degli elettrodi) e dal corso temporale, che può essere pensato come il segnale che sarebbe registrato se si posizionasse un elettrodo direttamente sulla sorgente.

ICA è un caso speciale di blind source separation (BSS). Un esempio semplice di applicazione è rappresentato dal “cocktail party problem”, ovvero quando si è ad una festa in una stanza rumorosa in cui molte persone parlano contemporaneamente e si vuole ascoltare cosa dice una persona lontana. In questo caso si separano tutte le voci e i rumori uditi e si focalizza l’attenzione e quindi l’udito sulla voce della persona che interessa. Il pregio di questo tipo di algoritmo è che l’identificazione delle sorgenti e la localizzazione delle stesse sono due processi separati.

Si parte dal presupposto che i segnali originali siano non-gaussiani e statisticamente indipendenti tra loro. Il segnale registrato è dato dalla miscela dei segnali provenienti dalle sorgenti:

$$U = W * X \quad (6.1)$$

dove U rappresenta la matrice dei segnali originali, cioè i segnali delle sorgenti, W è la matrice di demixing, X è il segnale registrato sullo scalpo. L’inverso della matrice di demixing, ovvero la matrice di mixing W^{-1} , definisce come i segnali provenienti dalle sorgenti si combinano tra loro per dare i segnali registrati agli elettrodi.

L’Analisi delle Componenti Indipendenti è idealmente adatta in caso di:

1. Sorgenti indipendenti;
2. Ritardi di propagazione sconosciuti nel mezzo di mixing;
3. Sorgenti con funzione densità di probabilità non troppo simile alla sigmoide logistica;
4. Numero di sorgenti indipendenti uguale al numero di sensori.

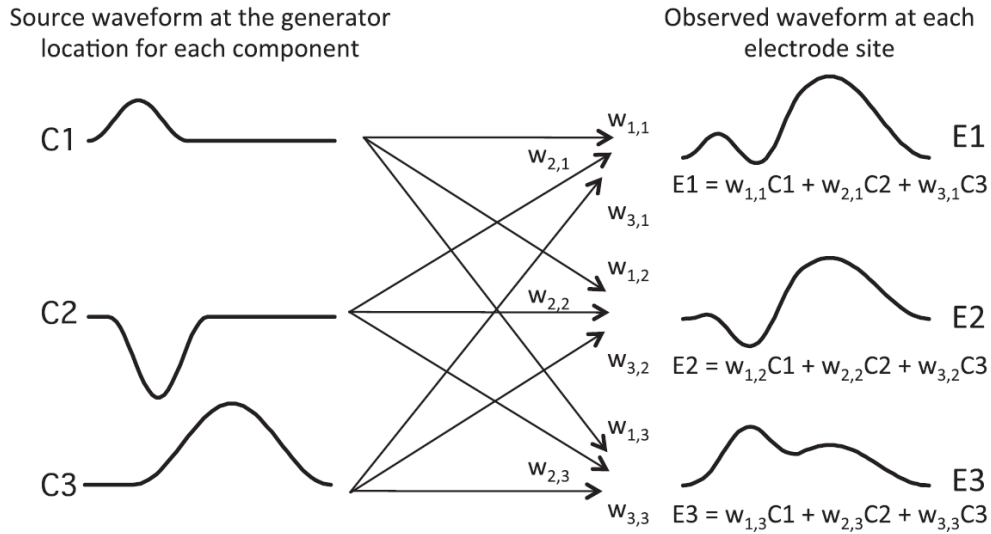


FIGURA 6.3: Esempio di applicazione di ICA: le sorgenti vengono mescolate e moltiplicate per dei pesi. Il segnale registrato alla fine è dato dalla somma pesata delle sorgenti [27].

Se si assume che il segnale EEG può essere modellato come l'insieme di molti processi statisticamente indipendenti, l'assunzione 1 è soddisfatta. Poiché il volume di conduzione nel tessuto cerebrale è davvero istantaneo, è soddisfatta anche l'assunzione 2. L'assunzione 3 è plausibile. L'unica discutibile è la 4, poiché non si conosce il numero esatto di sorgenti cerebrali che danno origine al segnale registrato.

I pesi dipendono dalla posizione e dall'orientazione di ogni sorgente relativamente a ogni sito elettrodo. Gli artefatti sono semplicemente sorgenti aggiuntive che si sommano nella matrice di mixing.

Lo scopo dell'Analisi delle Componenti Indipendenti è di trovare la matrice di demixing, che serve per calcolare le sorgenti prima che queste siano mixate nel segnale EEG complessivo.

ICA usa le proprietà statistiche dei dati EEG osservati per creare la matrice di demixing, mentre non ha informazioni riguardo gli aspetti biofisici dell'EEG.

6.4 Algoritmo sviluppato

L'algoritmo automatico sviluppato in questa tesi ha lo scopo di individuare i contributi provenienti da sorgenti diverse da quella cerebrale, correggerle e ottenere un risultato finale dato solo dal segnale cerebrale.

L'intera procedura si articola in tre passaggi principali:

1. Calcolo delle componenti indipendenti.
2. Individuazione delle componenti artefattuali.
3. Correzione degli artefatti e ricostruzione del segnale.

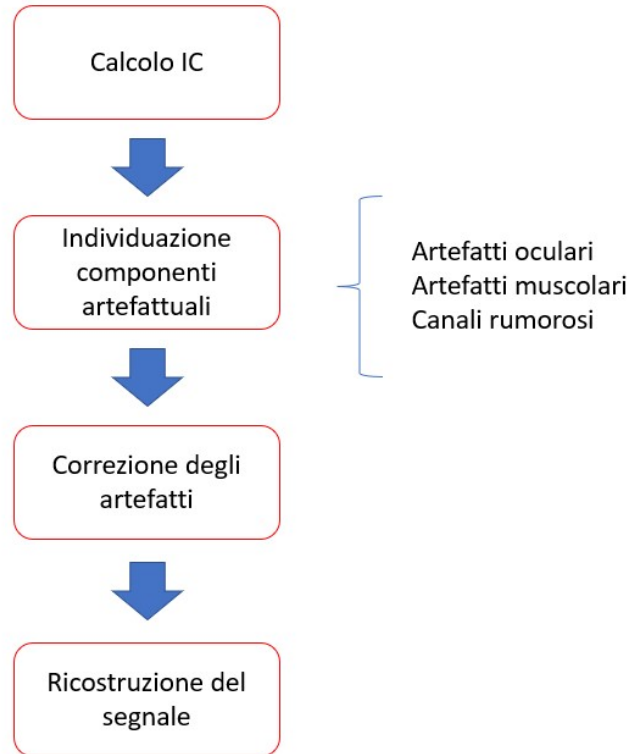


FIGURA 6.4: Flowchart dell'algoritmo automatico di correzione degli artefatti.

6.4.1 Calcolo delle componenti indipendenti

Dopo aver importato la matrice contenente il segnale EEG registrato, la prima azione da eseguire è rappresentata dal calcolo delle componenti indipendenti. Queste ultime rappresentano, infatti, le sorgenti interne al cervello, la cui combinazione produce il segnale prelevato sullo scalpo. Per il calcolo delle componenti indipendenti è stata usata la funzione *runica.m* presente nel toolbox EEGLAB. Questa funzione scompone i dati usando l'algoritmo di Bell e Sejnowski (1995). I due studiosi hanno sviluppato un algoritmo di apprendimento che si auto-organizza per massimizzare l'informazione trasferita in una rete non lineare. Non viene assunta nessuna informazione a priori

riguardo alle distribuzioni degli input.

La non linearità della funzione di trasferimento permette di trovare dei momenti di più alto ordine per le distribuzioni in input e di calcolare qualcosa di simile alla riduzione della ridondanza tra le unità degli output.

Tutto ciò permette alla rete di separare gli input in componenti statisticamente indipendenti: si tratta di una generalizzazione dell'analisi delle componenti principali (PCA).

Analizzando più nel dettaglio l'algoritmo, si hanno una serie di sorgenti $s_1(t), \dots, s_N(t)$ mescolate linearmente da una matrice a . Non si ha nessuna informazione sulle sorgenti o sui processi di mixing, poichè in uscita si hanno solo le sovrapposizioni delle sorgenti $x_1(t), \dots, x_N(t)$. Lo scopo prevede l'individuazione delle sorgenti originali trovando la matrice quadrata W , che è una permutazione dell'inverso della matrice incognita A .

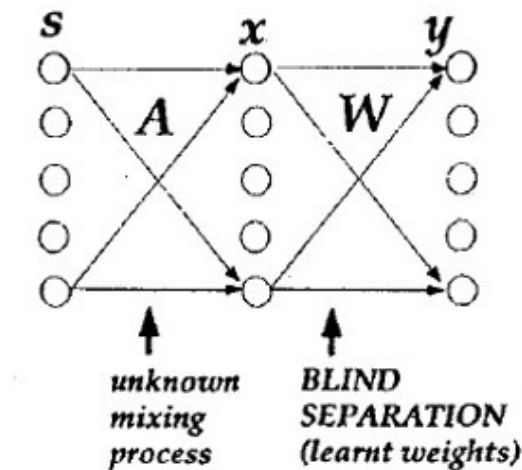


FIGURA 6.5: Blind separation di cinque segnali mixati [3].

La funzione *runica.m* usa anche il gradiente naturale di Amari, Cichocki e Yang per minimizzare la mutua informazione degli output.

La dipendenza tra i segnali è misurata mediando la mutua informazione tra gli output. In questo modo la funzione di demixing è calcolata tramite un algoritmo di apprendimento on-line, basato sull'uso del gradiente naturale per minimizzare la mutua informazione tra gli output.

Terminata l'operazione di individuazione delle componenti indipendenti si ottiene in

uscita una matrice di dimensioni $n \times t$ (dove n indica il numero dei canali e t il tempo espresso in campioni), che rappresenta proprio la scomposizione in componenti indipendenti dei dati originali. Infatti, avendo n canali, si avranno n componenti indipendenti.

Questa matrice viene poi usata per le analisi successive.

6.4.2 Individuazione delle componenti artefattuali

Con questo algoritmo automatico si vogliono cercare artefatti oculari di tipo blink, artefatti muscolari e componenti focali che si presentano in canali rumorosi.

Per l'individuazione dei diversi tipi di artefatti si sono calcolate features sia nel dominio del tempo sia nel dominio della frequenza e si sono poi combinate fra loro.

I parametri calcolati per ogni componente indipendente sono:

- **Fit-error:** descrive la deviazione dello spettro di una componente da una curva modello $1/f$ e dalla sua forma.
I parametri k_1, λ, k_2 della curva $f \mapsto k_1/f^\lambda - k_2$ sono determinati da sei punti dello spettro logaritmico:
 - la potenza logaritmica a 2 Hz;
 - la potenza logaritmica a 3 Hz;
 - il punto del minimo locale nella banda 5-13 Hz;
 - il punto a un Hertz in meno rispetto al terzo punto di supporto;
 - il punto del minimo locale nella banda 33-39 Hz;
 - il punto a un Hertz in meno rispetto al quinto punto di supporto.
- **Potenza media nelle diverse bande di frequenza:** si calcola la potenza logaritmica media in tre bande: da 1 a 3 Hz per individuare gli artefatti oculari, da 8 a 13 Hz per individuare le componenti neurali e quindi non artefattuali, da 25 a 40 Hz per individuare le componenti muscolari. Si osservano, infatti, picchi nella potenza media calcolata nella banda tra 1 e 3 Hz, nella banda tra 8 e 13 Hz o in quella tra 25 e 40 Hz rispettivamente per artefatti oculari, componenti neurali e artefatti muscolari.
- **Skewness:** si calcola la media del valore assoluto della skewness locale di intervalli temporali della durata di 15 secondi. La skewness fornisce un indice di simmetria dei dati.

- **Range in pattern:** si calcola il logaritmo della differenza del minimo e del massimo delle attivazioni sulla mappa dello scalpo.
- **Densità di corrente:** vengono considerate 2142 posizioni organizzate in una griglia 3-D, distanziate di 1 cm tra loro e si cercano le sorgenti con la minima norma l_2 . Questo perchè le sorgenti interne avranno norma più bassa, mentre le sorgenti esterne al cervello e quindi artefattuali avranno norma più alta.
- **Componenti focali:** le componenti che interessano un solo canale sono di solito artefatti (in particolare canali molto rumorosi o eventi rari); al contrario, invece le componenti neurali difficilmente interessano un solo canale. La focalità delle topografie è misurata attraverso il calcolo dello z-score dell'inverso dei pesi calcolati con ICA. Le componenti che hanno un canale con il peso massimo che supera la soglia impostata sono considerate focali. La misura focale della componente c è data dalla seguente formula:

$$F = \max(Z(Wc(n))) \quad (6.2)$$

- **Entropia, kurtosi e skewness:** L'entropia indica una misura del disordine presente in un sistema. La kurtosi, invece, rappresenta una misura del grado di appiattimento di una distribuzione che può essere più piatta (*distribuzione platycurtica*) o più allungata (*distribuzione leptocurtica*). La skewness, come detto in precedenza, rappresenta un indice di asimmetria della distribuzione. Questi tre parametri vengono calcolati per ogni epoca di ogni componente indipendente individuata. Se più del 40% delle epoche presenta questi tre parametri che superano la soglia impostata dall'utente, la componente è ritenuta artefattuale e quindi viene scartata.

Le soglie per discriminare le componenti in base al fit-error, alle potenze medie nelle bande, alla skewness, al range in pattern e alla densità di corrente sono state calcolate in modo statistico, con una funzione che calcola la soglia di ogni parametro in base alla mediana dello stesso. In questo modo si hanno delle soglie che si adattano ad ogni soggetto, permettendo all'algoritmo di essere più sensibile.

Invece la soglia per la discriminazione in base ad entropia, skewness e kurtosi è stata settata a 1.2 sulla base di alcune prove sperimentali.

In ultimo, la soglia per individuare le componenti locali è stata impostata a 1.5 [23].

Una volta trovati i parametri discriminanti e le soglie che permettevano la discriminazione si è passati all'individuazione vera e propria degli artefatti.

- Gli artefatti da ammiccamento presentano basso fit-error e bassa potenza nella banda 8-13 (con conseguente picco nella banda 1-3 Hz) e alta skewness.
- Gli artefatti muscolari presentano basso fit-error e bassa potenza nella banda 8-13 (con conseguente picco nella banda 25-40 Hz), alto range in pattern e alta densità di corrente.
- I canali rumorosi sono caratterizzati da componenti molto focalizzate.

6.4.3 Correzione degli artefatti e ricostruzione del segnale

Il passo successivo dell'algoritmo prevede la correzione delle componenti artefattuali, mettendo queste ultime a 0. In questo modo, invertendo la procedura del calcolo delle componenti indipendenti, le componenti artefattuali avranno un peso minimo e non andranno ad influire sul risultato finale.

In uscita si avrà una matrice di dimensioni $n \times t$, dove n è il numero dei canali e t il tempo espresso in campioni, che è l'equivalente della matrice data in ingresso alla funzione *runica.m*, solo depurata da tutti gli artefatti individuati dall'algoritmo.

L'aspetto più importante da sottolineare è che questo algoritmo, allo stesso modo della procedura di rimozione manuale delle epoche, individua le componenti artefattuali sulla base di caratteristiche oggettive, senza fare delle assunzioni a priori.

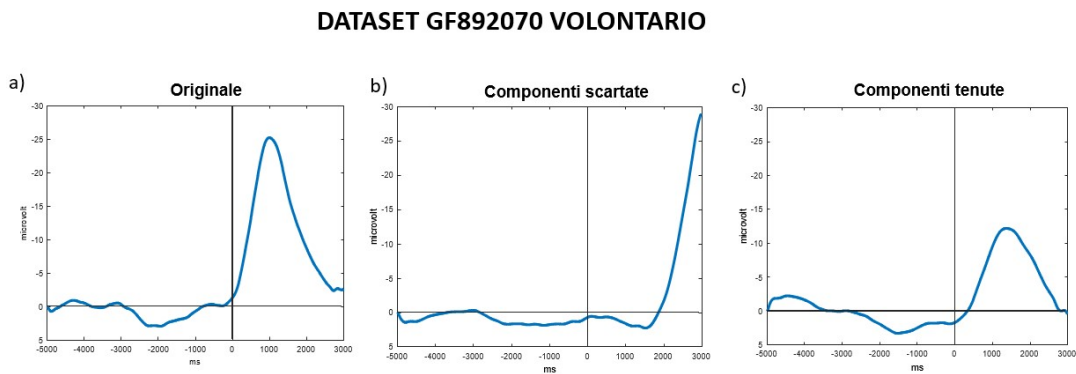


FIGURA 6.6: Esempio del processo di correzione degli artefatti sulla media dei canali Cz, C3, C4. a) Epoca media dei tre canali, avendo effettuato solo il filtraggio. b) Epoca media delle componenti ritenute artefattuali dall'algoritmo. c) Epoca media delle componenti ritenute non artefattuali.

Capitolo 7

Risultati e discussione

7.1 Introduzione

In questo capitolo verranno presentati i risultati ottenuti attraverso le due metodologie di eliminazione degli artefatti sviluppati in questo lavoro di tesi. I risultati sono stati confrontati tra loro e sono stati analizzati anche grazie al calcolo del rapporto segnale-rumore. Infine, è presente la discussione dei risultati ottenuti nelle diverse prove.

7.2 Presentazione dei risultati ottenuti

Per prima cosa sono stati analizzati i dataset che presentano i segnali EMG e Labjack migliori, ovvero quelli con un grado pari a 3 nella classificazione. Si tratta dei dataset:

- GF892070 Volontario;
- RB890071 Volontario;
- TC995011 Volontario.

Di seguito sono riportate le rappresentazioni dell'epoca media dei segnali originali, dei segnali dopo la rimozione manuale e dopo la correzione automatica per tutti e tre i dataset appena elencati.

7.2.1 Dataset GF892070 Volontario

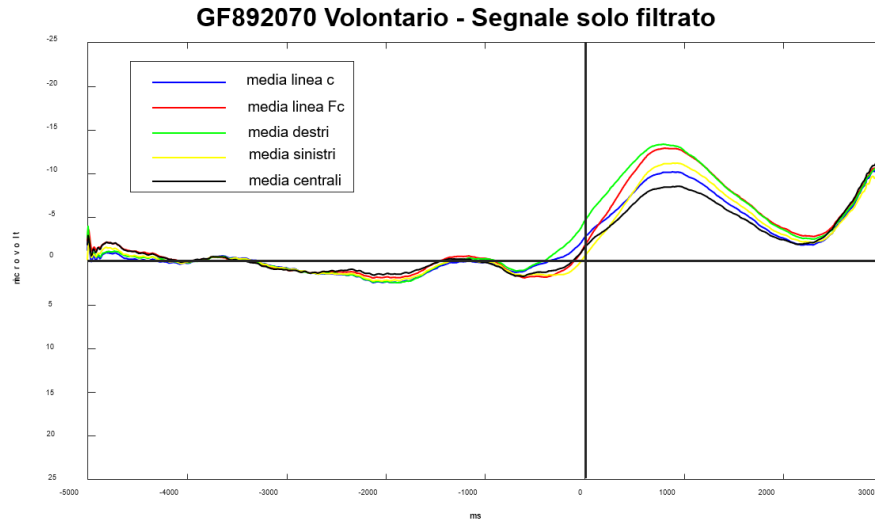


FIGURA 7.1: Rappresentazione del dataset GF892070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

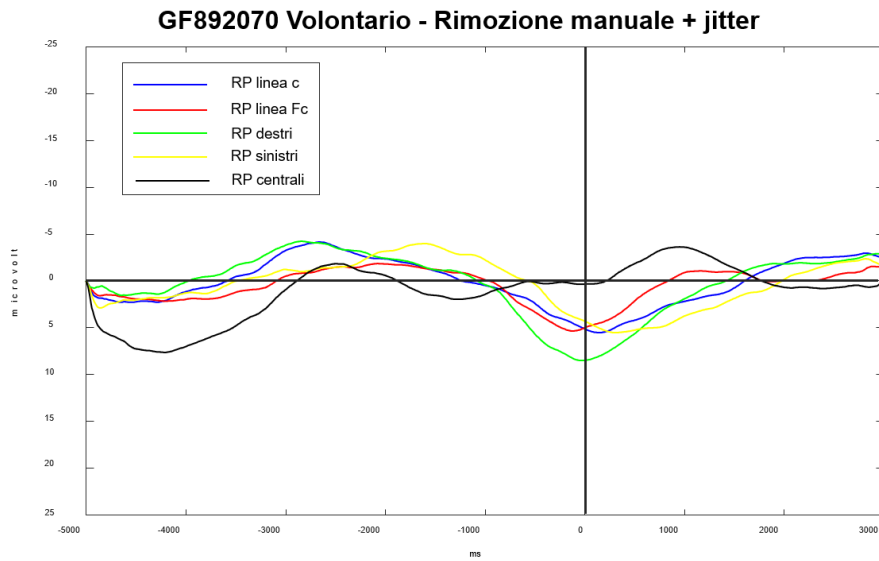


FIGURA 7.2: Rappresentazione del dataset GF892070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati e sono state rimosse manualmente le epoche con artefatti.

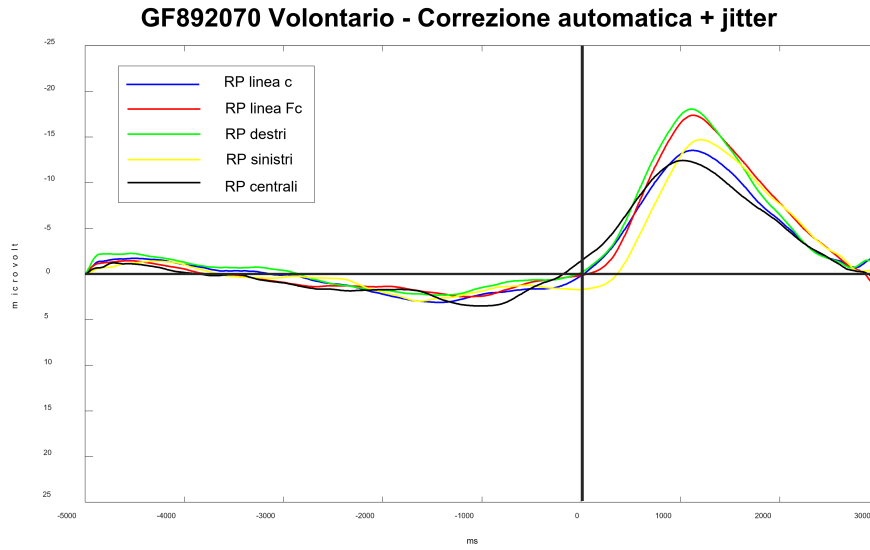


FIGURA 7.3: Rappresentazione del dataset GF892070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.2.2 Dataset RB890071 Volontario

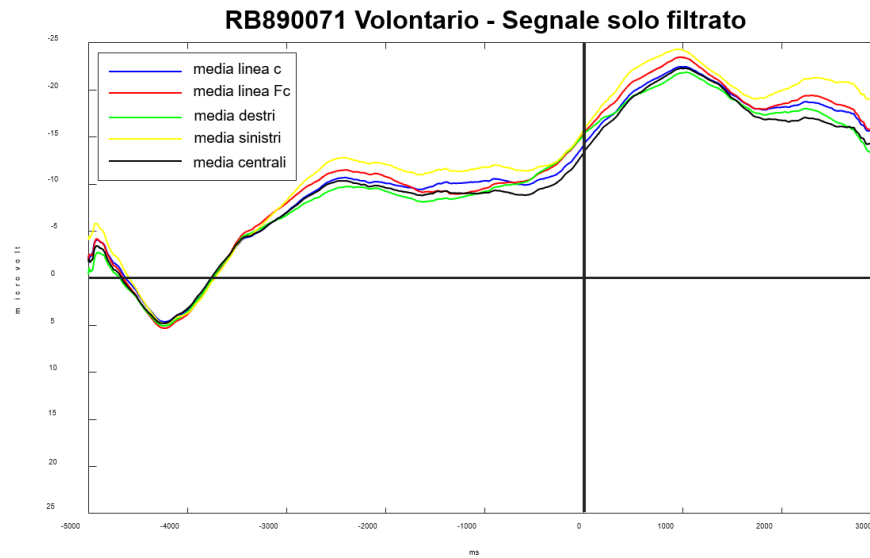


FIGURA 7.4: Rappresentazione del dataset RB890071 . Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

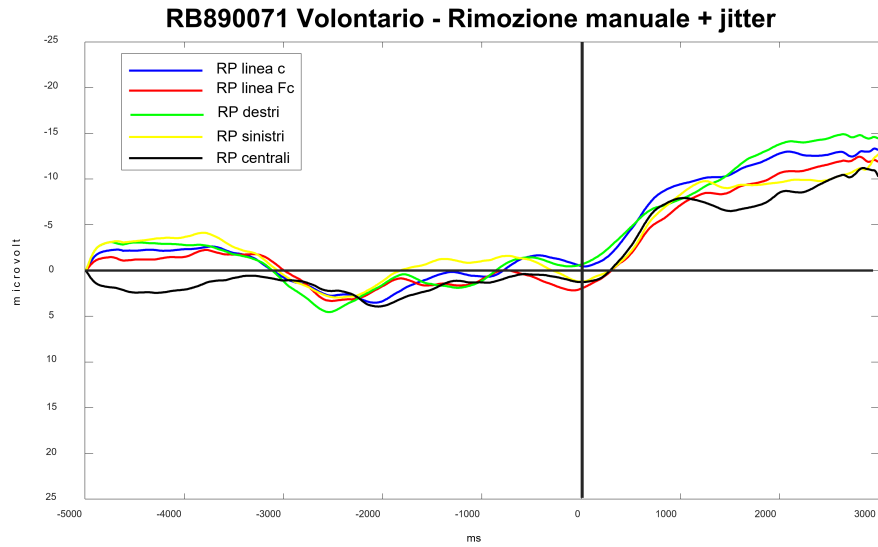


FIGURA 7.5: Rappresentazione del dataset RB890071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati e sono state rimosse manualmente le epoche con artefatti.

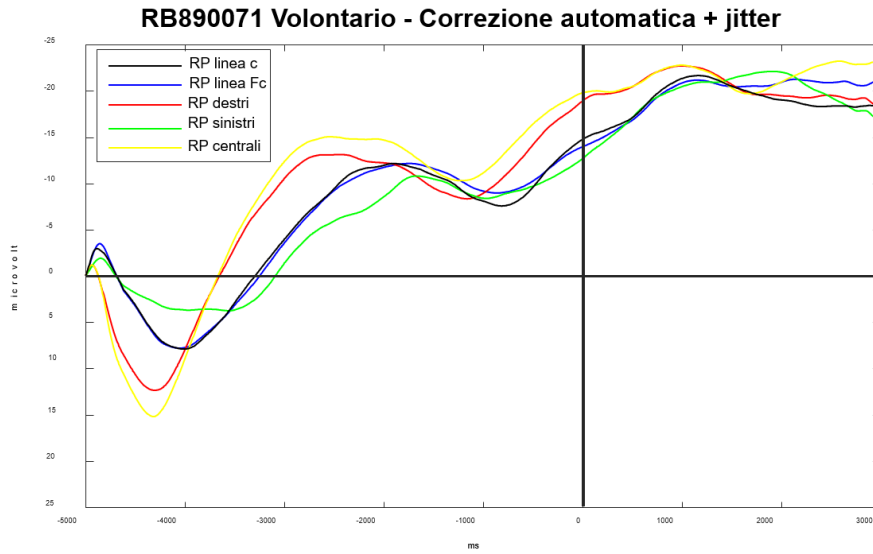


FIGURA 7.6: Rappresentazione del dataset RB890071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.2.3 Dataset TC995011 Volontario

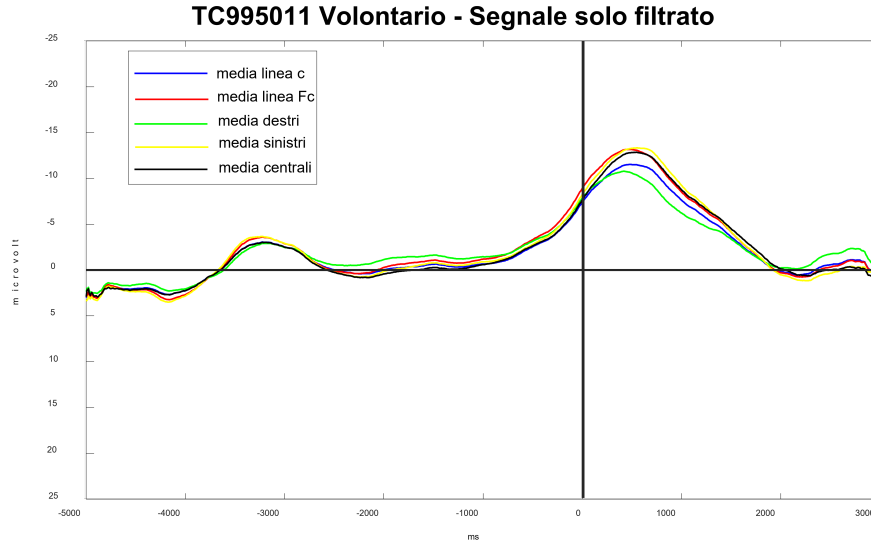


FIGURA 7.7: Rappresentazione del dataset TC995011. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

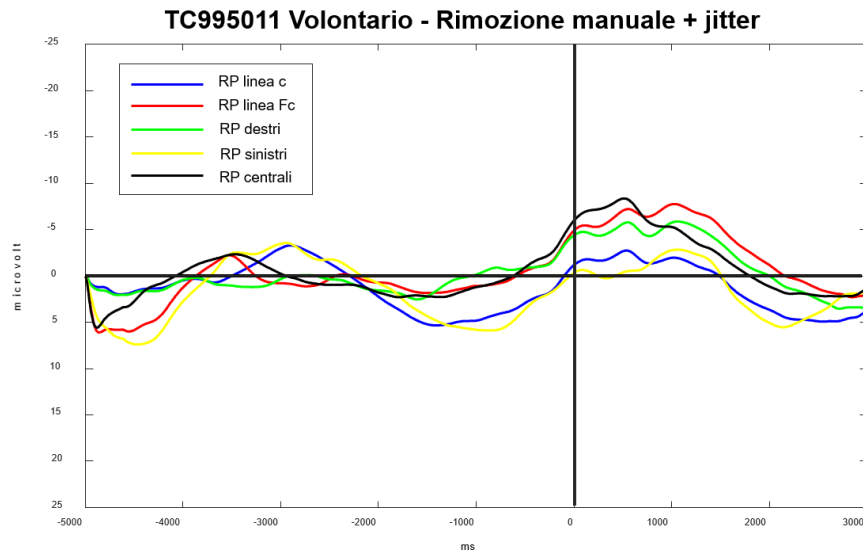


FIGURA 7.8: Rappresentazione del dataset TC995011. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati e sono state rimosse manualmente le epoche con artefatti.

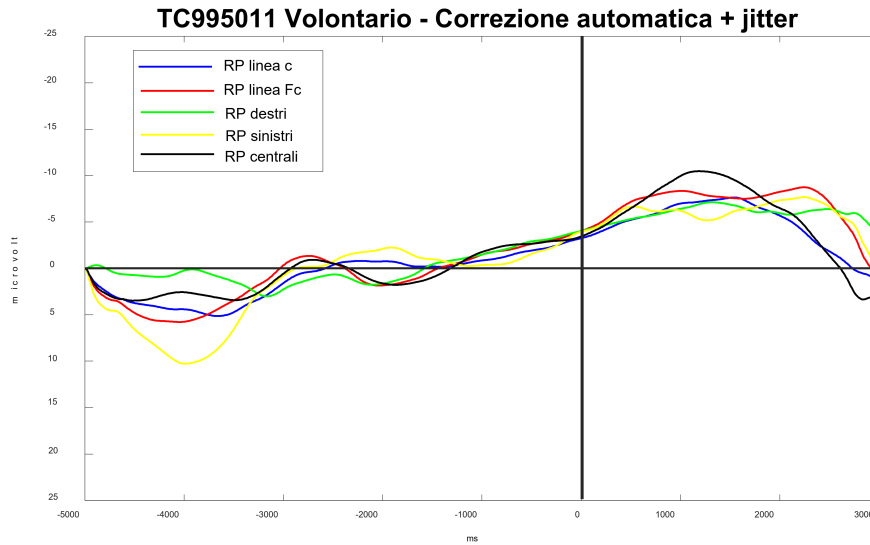


FIGURA 7.9: Rappresentazione del dataset TC995011. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistri e di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

Avendo confrontato i risultati ottenuti applicando le due diverse strategie, si è notato che si ottengono risultati migliori in seguito alla correzione automatica. Le successive analisi, dunque, sono state effettuate applicando solo questa tecnica e tralasciando l'algoritmo di rimozione manuale. Sono stati, quindi, scelti dei dataset casuali ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.2.4 Dataset AL858070 Semivolontario

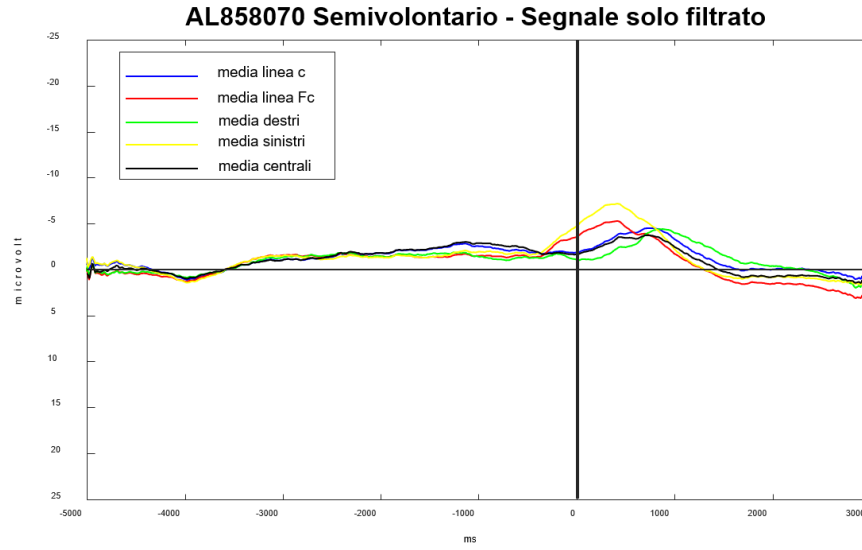


FIGURA 7.10: Rappresentazione del dataset AL858070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

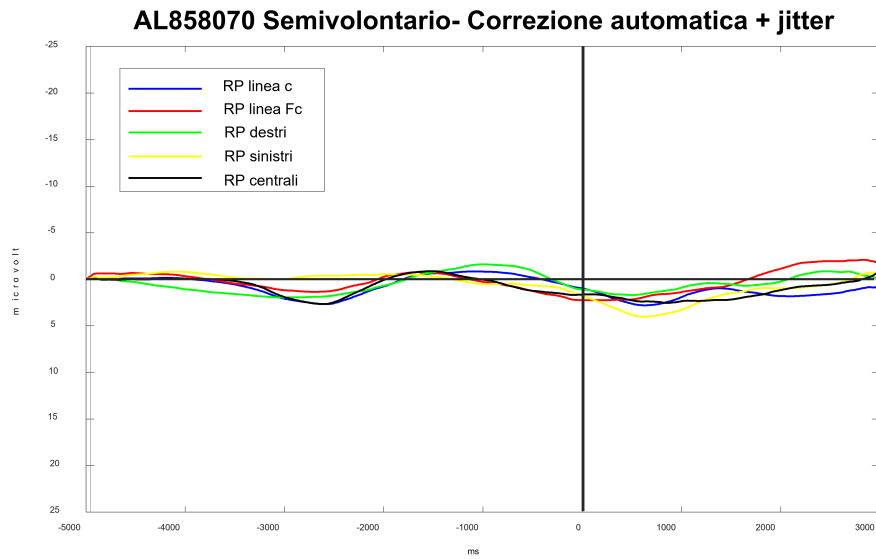


FIGURA 7.11: Rappresentazione del dataset AL858070. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.2.5 Dataset LL993111 Martelletto

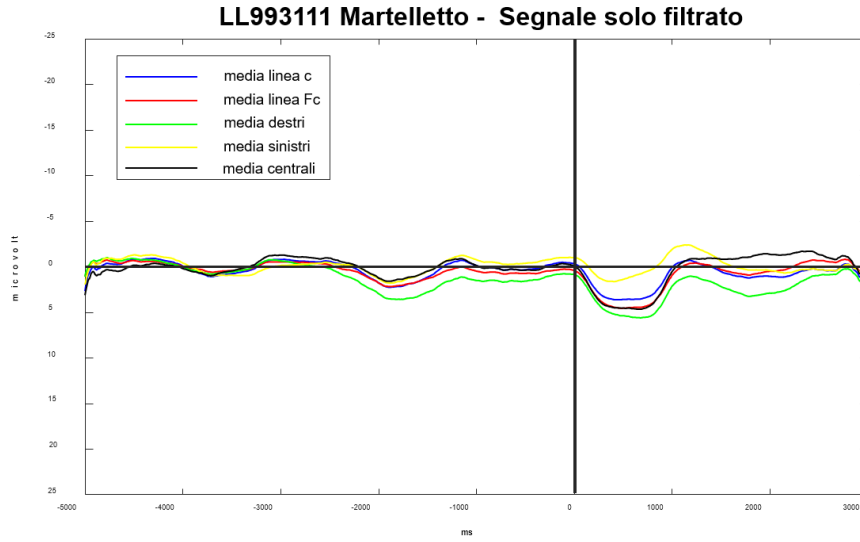


FIGURA 7.12: Rappresentazione del dataset LL993111. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

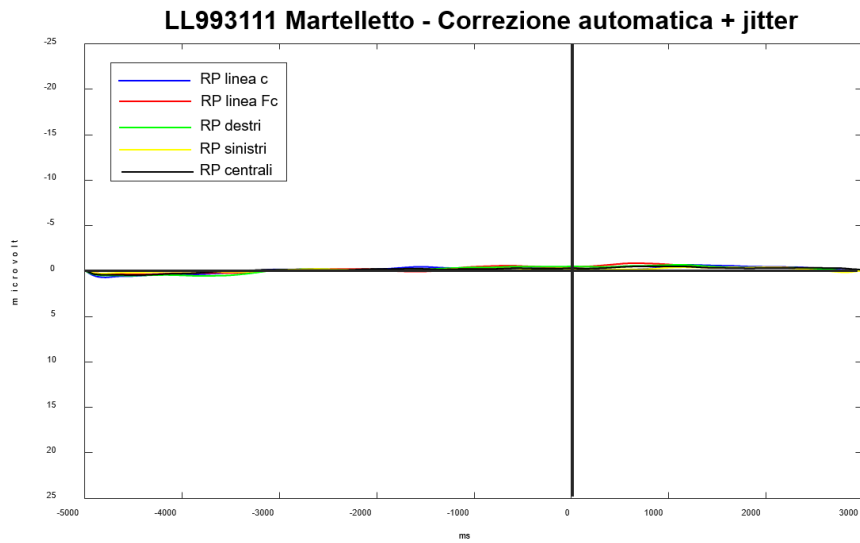


FIGURA 7.13: Rappresentazione del dataset LL993111. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.2.6 Dataset LF864071 Volontario

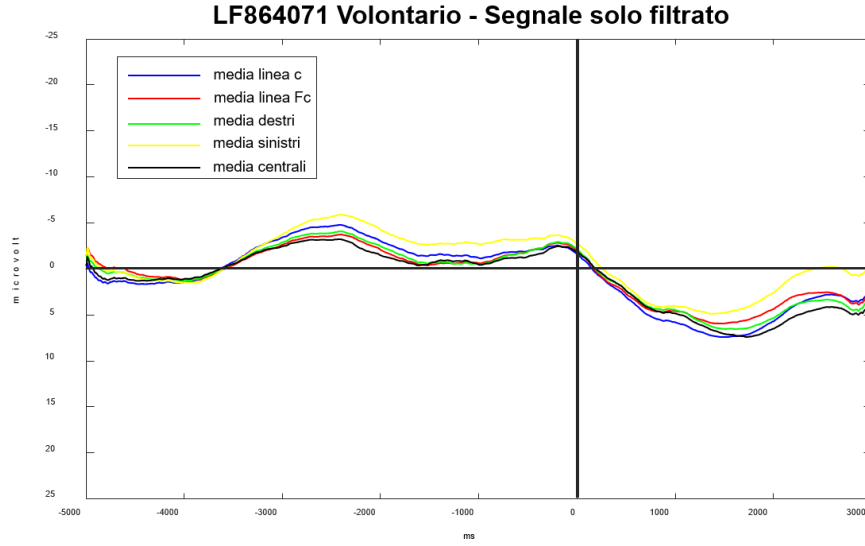


FIGURA 7.14: Rappresentazione del dataset LF864071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

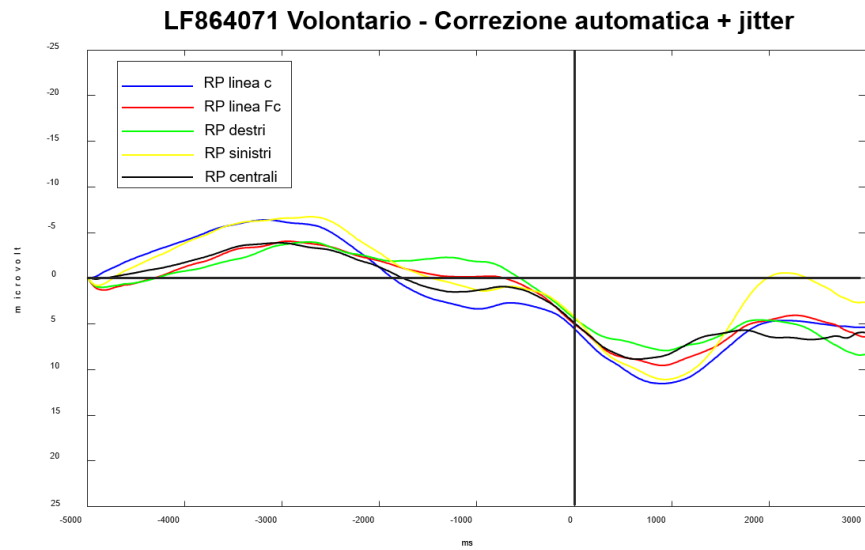


FIGURA 7.15: Rappresentazione del dataset LF864071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.2.7 Dataset SP880071 Semivolontario

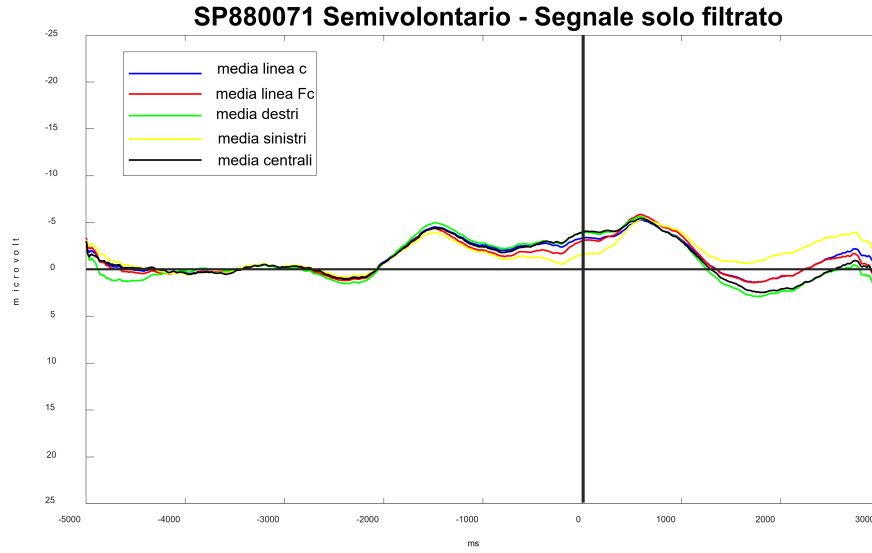


FIGURA 7.16: Rappresentazione del dataset SP880071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono solo stati importati e filtrati.

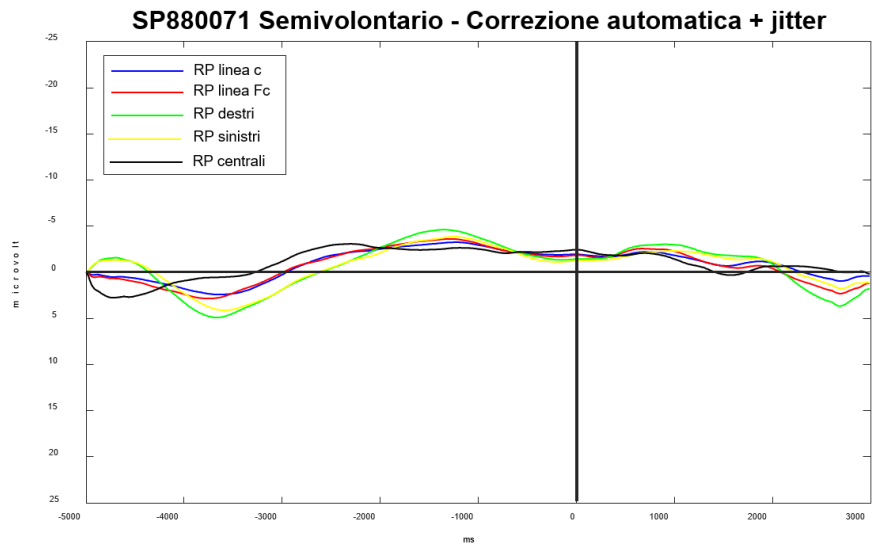


FIGURA 7.17: Rappresentazione del dataset SP880071. Epoca media dei canali della linea C, della linea Fc, dei canali destri, dei canali sinistrie di quelli centrali. I segnali rappresentati sono stati importati, filtrati ed è stata applicata la correzione automatica degli artefatti.

7.3 Calcolo dell'SNR

Per capire se l'algoritmo funzionasse e soprattutto se fosse effettivamente presente l'RP, è stato calcolato il rapporto segnale rumore (SNR) dell'epoca media dei dataset analizzati, in due modi diversi.

Secondo il primo metodo, l'SNR è calcolato come:

$$SNR = P_s / P_r \quad (7.1)$$

dove P_s rappresenta la potenza del segnale e P_r la potenza del rumore.

Seguendo il secondo metodo, invece, la formula per calcolare l'SNR risulta:

$$SNR = 10 \log(P_s / P_r) \quad (7.2)$$

dove P_s rappresenta la potenza del segnale e P_r la potenza del rumore.

Di seguito sono riportati i grafici che mostrano l'andamento dell'SNR calcolato seguendo i due diversi metodi per tutti i dataset elencati nel paragrafo 7.2.

7.3.1 Dataset GF892070 Volontario

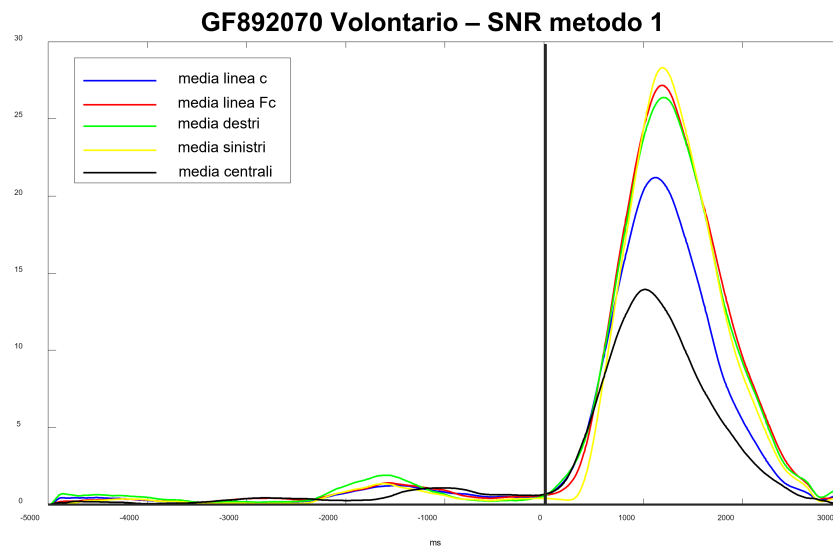


FIGURA 7.18: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

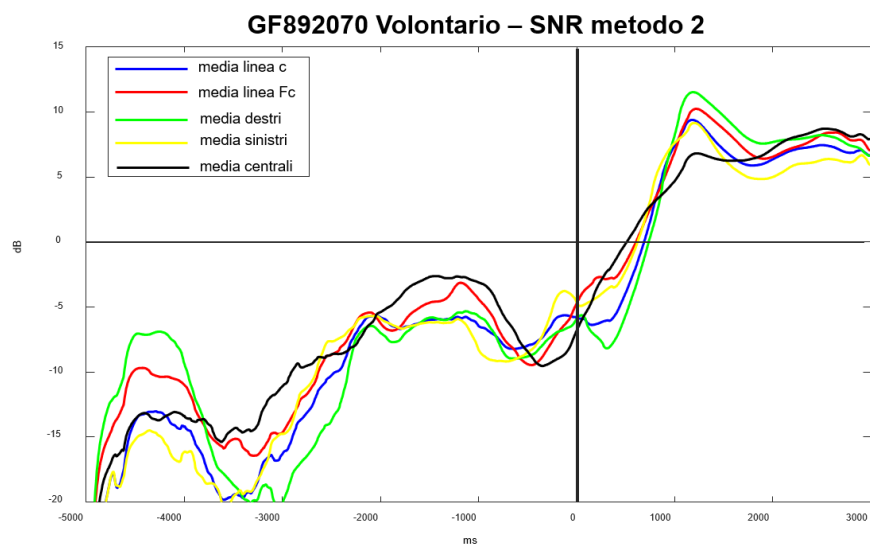


FIGURA 7.19: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.3.2 Dataset RB890071 Volontario

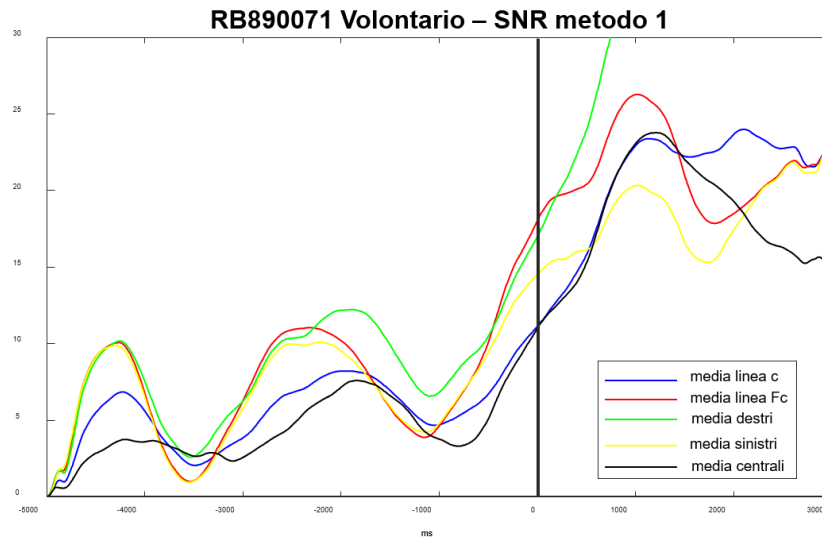


FIGURA 7.20: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

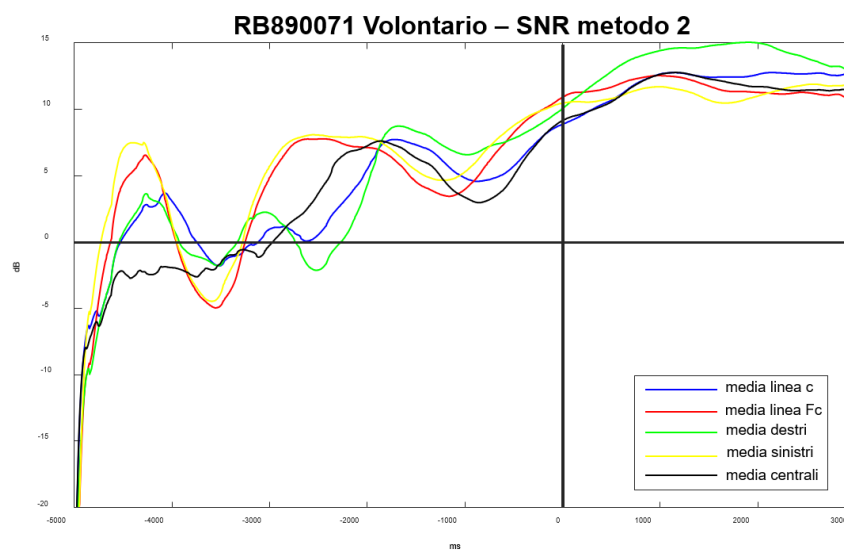


FIGURA 7.21: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.3.3 Dataset TC995011 Volontario

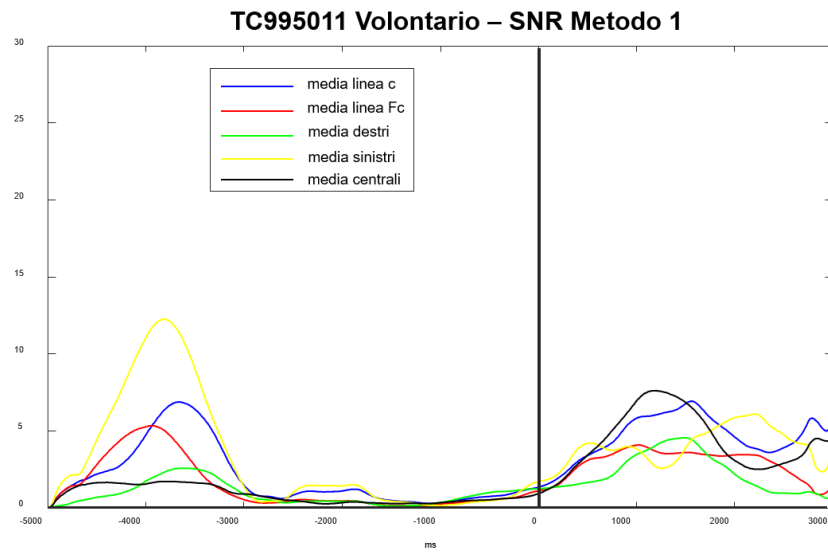


FIGURA 7.22: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

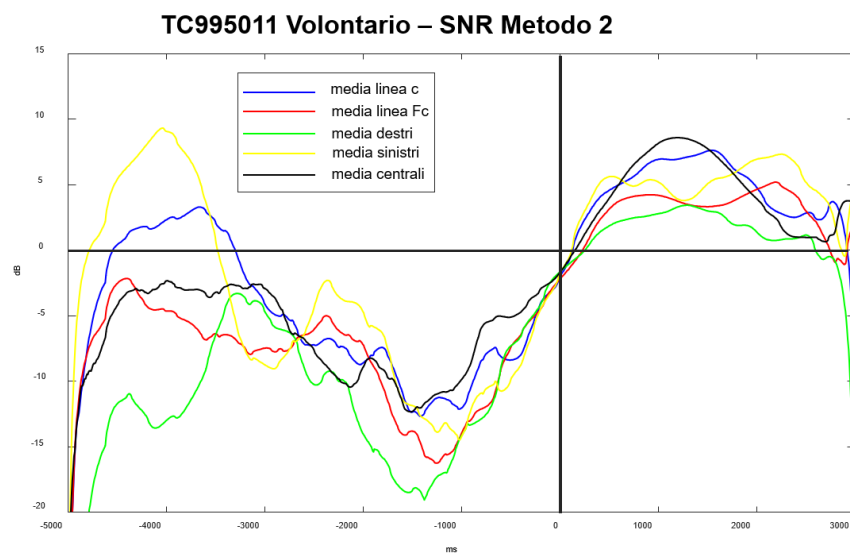


FIGURA 7.23: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.3.4 Dataset AL858070 Semivolontario

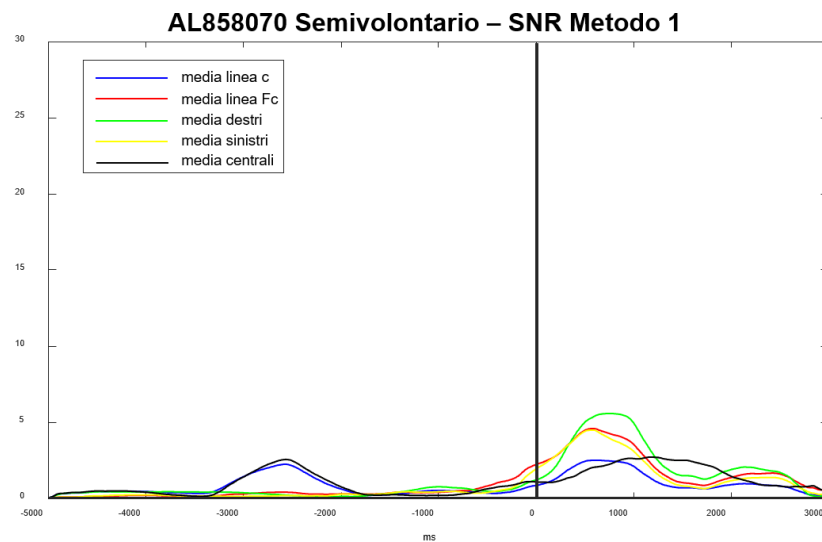


FIGURA 7.24: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

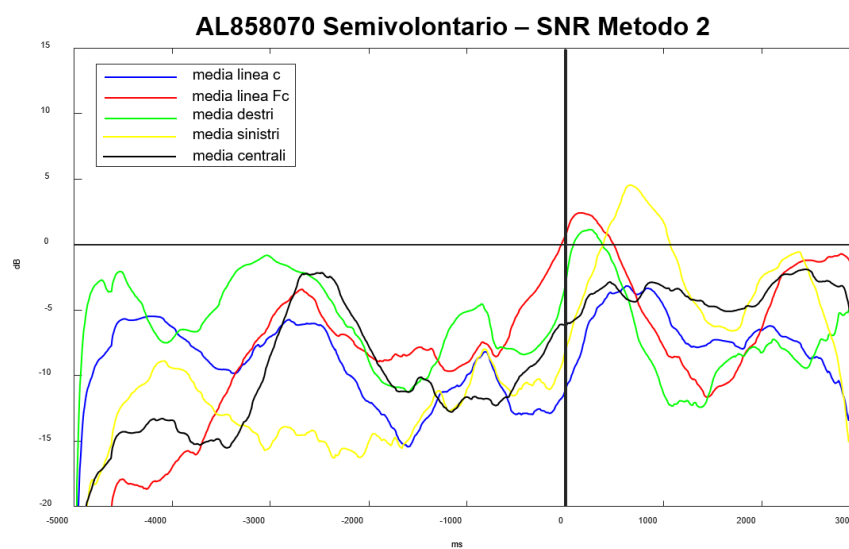


FIGURA 7.25: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.3.5 Dataset LL993111 Martelletto

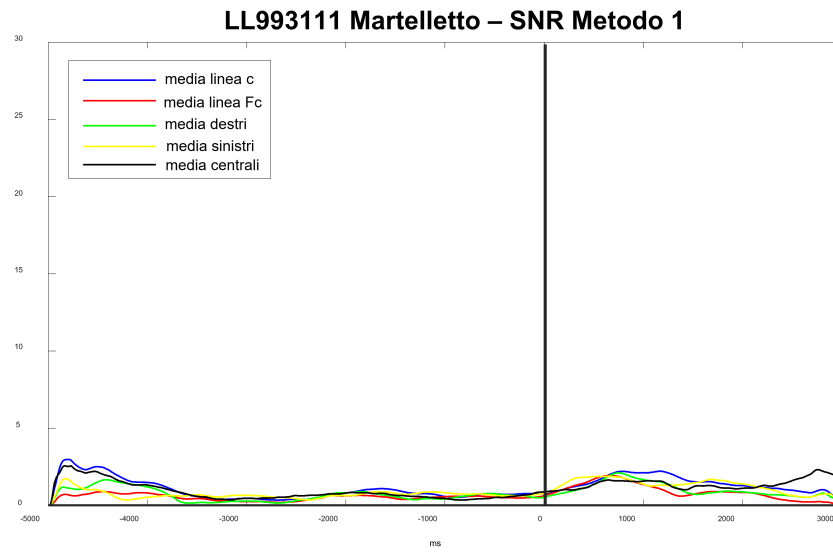


FIGURA 7.26: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

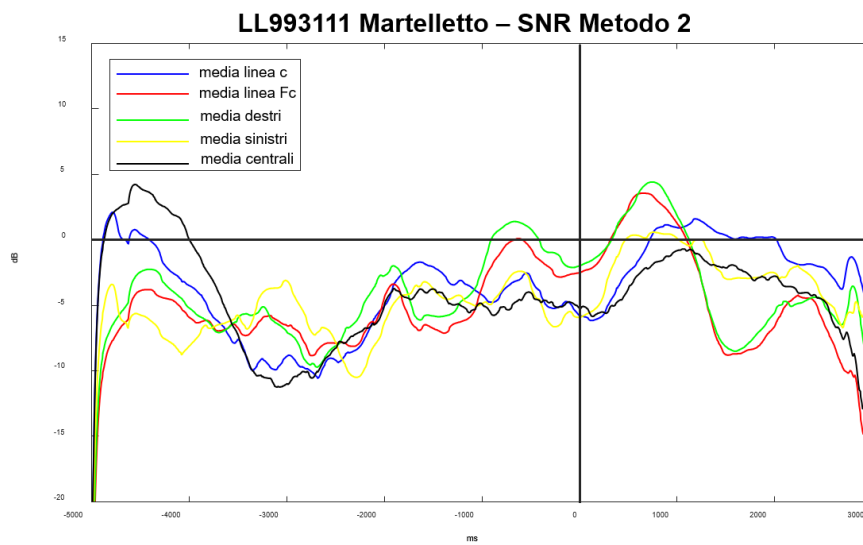


FIGURA 7.27: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.3.6 Dataset LF864071 Volontario

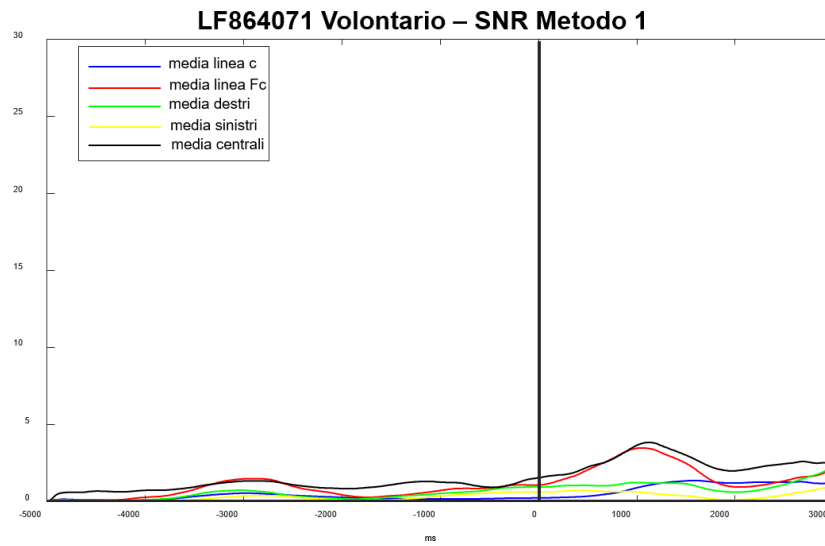


FIGURA 7.28: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

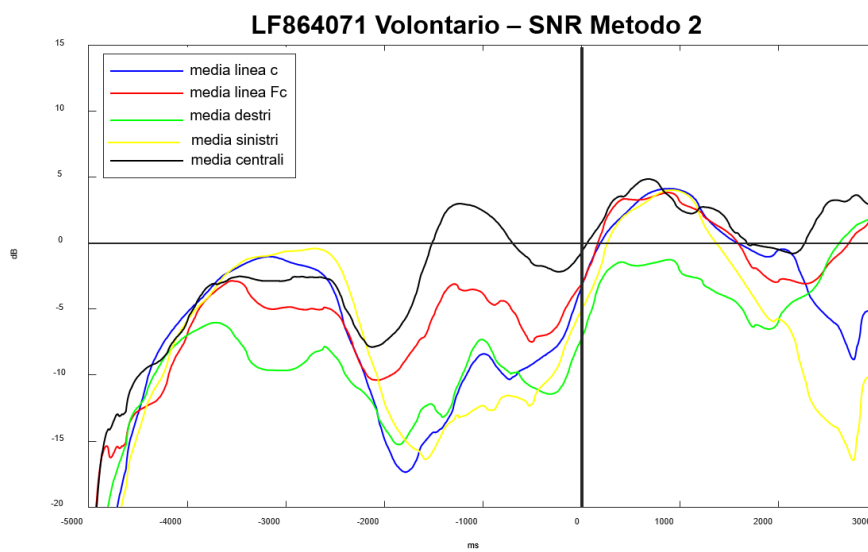


FIGURA 7.29: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.3.7 Dataset SP880071 Semivolontario

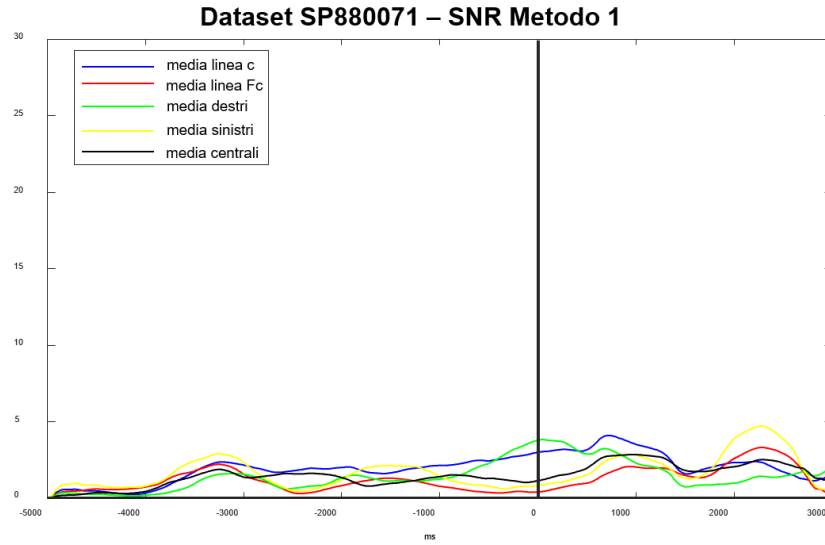


FIGURA 7.30: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 1.

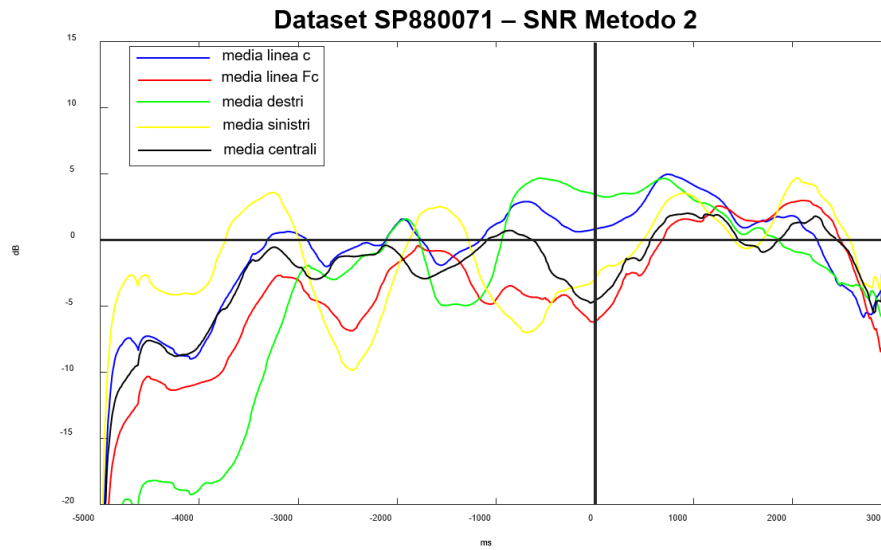


FIGURA 7.31: Rappresentazione dell'SNR calcolato secondo il metodo 2.

7.4 Discussione dei risultati

La prima osservazione da fare è rappresentata dal fatto che si ottengono risultati migliori con la correzione automatica. Questo è dovuto alle difficoltà riscontrate nel

processo di eliminazione manuale delle epoche. È difficile, infatti, trovare un compromesso tra numero di epoche scartate e numero di epoche da conservare. Inoltre, è difficile riuscire a essere completamente oggettivi nella valutazione.

Il metodo basato sulla correzione automatica, invece, essendo incentrato su analisi statistiche di alto ordine, riesce a effettuare analisi più precise.

Ma non è detto che, pur utilizzando la correzione automatica, si ottengano dei risultati soddisfacenti.

Di base conta molto la qualità del segnale di partenza. Infatti, come si osserva nei grafici del paragrafo 7.2, i primi tre segnali rappresentati, ovvero quelli relativi ai dataset GF Volontario, RB Volontario e TC Volontario, presentano il segnale di qualità migliore, cioè di grado pari a 3.

Sempre dai grafici del paragrafo 7.2 si può dedurre che l'RP è presente solo quando si svolgono task volontari o semivolontari. La combinazione di questi fattori, cioè segnale di buona qualità ed esecuzione di un task volontario, permette di ottenere sia dei buoni segnali di partenza sia dei buoni segnali ricostruiti.

La figura 7.3, che rappresenta il segnale prelevato durante l'esecuzione di un task volontario, ad esempio, mostra un aumento della negatività del segnale che arriva anche a $-20 \mu V$.

Quando, invece, si esegue un movimento involontario non si osserva nessuna deflessione del segnale, perchè in questo caso l'RP non è presente. Questo si osserva nella figura 7.13. L'assenza di RP è spiegata semplicemente con il fatto che l'RP indica l'intenzionalità del movimento.

Se anche si tratta di movimenti volontari o semivolontari, bisogna poi fare un distinguo in base al rapporto segnale-rumore.

In modo molto intuitivo si può dire che per il metodo 1:

- $SNR \leq 0.5$ indica la presenza di molto rumore;
- $SNR=1$ indica che la quantità di rumore è dello stesso ordine del segnale;
- $SNR \geq 2$ indica la presenza di poco rumore.

Per il metodo 2, invece:

- $SNR=0$ significa che rumore e segnale sono dello stesso ordine di grandezza;
- $SNR<0$ indica la presenza di tanto rumore;
- $SNR>0$ indica la presenza di poco rumore.

Una prima valutazione che si può fare è vedere se l' SNR calcolato con il secondo metodo è positivo o negativo nell'origine: se è positivo è presente un RP, altrimenti non è presente. Facendo questo tipo di osservazione, si nota che davvero in pochi segnali c'è la presenza dell'RP. La maggior parte dei segnali, infatti, mostra un SNR negativo nell'origine. Le uniche eccezioni sono rappresentate dai dataset SP880071 semivolontario ed RB890071 volontario.

Una seconda osservazione può essere fatta guardando l'andamento complessivo dell' SNR calcolato con i due metodi.

I segnali con la qualità migliore mostrano SNR decisamente più alti, quindi la quantità di rumore è minima se paragonata all'ampiezza dell'intero segnale. Il dataset GF Volontario, ad esempio, presenta un SNR calcolato con il secondo metodo con un picco a 20 dB. Mentre, invece, quasi tutti gli altri dataset presentano degli SNR molto bassi, che non superano 5 per i valori calcolati con il primo metodo e 5 dB per i valori calcolati con il secondo metodo.

Avere ottenuto un SNR basso potrebbe dipendere da diversi fattori, tra cui la qualità del segnale registrato e l'impegno che il soggetto ha impiegato per eseguire il task. Per quanto riguarda la qualità del segnale, bisognerebbe fare molta attenzione al montaggio degli elettrodi per avere dei segnali della qualità migliore possibile. Per quanto riguarda, invece, l'impegno del paziente, bisogna sottolineare che si tratta di task semplici ma lunghi e un soggetto potrebbe facilmente perdere la concentrazione.

Capitolo 8

Conclusioni

Durante lo svolgimento di questa tesi si è notato quanto potrebbe essere utile avere una BCI che traduca l'intenzionalità del movimento da parte di pazienti non responsivi in un segnale osservabile dall'esterno. La vita dei pazienti con alterazioni dello stato di coscienza e anche quella delle loro famiglie non è per niente facile e avere uno strumento che permetta la comunicazione potrebbe davvero migliorare la vita di questi pazienti. Molto spesso, infatti, vengono fatte delle diagnosi sullo stato di coscienza che danno dei risultati non veritieri. Con questo tipo di BCI si andrebbe ad aiutare la diagnosi, cercando un criterio più oggettivo e meno legato a constatazioni basate su test soggettivi.

Per l'analisi dell'intenzionalità del movimento vengono usati i Readiness Potential. Il processo per registrare l'EEG e il successivo ottenimento degli ERP è abbastanza semplice: basta effettuare l'averaging del segnale registrato, ottenendo l'epoca media. L'aspetto complicato è ottenere un segnale senza artefatti. Di base un paziente non riesce a non muovere gli occhi in modo naturale, perchè se prova a farlo, in realtà svolge un altro task. Per quanto riguarda le contrazioni muscolari, anche se un soggetto è rilassato, potrebbe sempre succedere che esegua un movimento, anche impercettibile, producendo l'artefatto muscolare. Infine, gli artefatti cardiaci non possono essere evitati in nessun modo. Quindi, quando si registra un segnale EEG con elettrodi posizionati sullo scalpo, inevitabilmente non si registra solo l'attività elettrica cerebrale, ma anche segnali provenienti da altre fonti.

Se non si riesce ad ottenere un segnale pulito durante la registrazione, esso va pulito dopo e l'operazione di eliminazione degli artefatti è lunga e complicata. Questa difficoltà si nota specialmente nella procedura di rimozione manuale delle epoche. Seppur dopo tanto esercizio, l'utente potrebbe avere difficoltà ad applicare dei criteri oggettivi, senza essere influenzato dalle conoscenze a priori che possiede sulla forma dell'RP.

Per quanto riguarda, invece, la procedura di rimozione automatica, la difficoltà principale è stata quella di sviluppare un algoritmo che fosse oggettivo, ma al tempo stesso riuscisse ad adattarsi ai diversi tipi di segnale, senza customizzarsi troppo su uno a scapito degli altri.

Inoltre, si è resa necessaria la verifica del funzionamento dell'algoritmo con il calcolo dell'SNR. Questo ha dimostrato che, pur ottenendo delle ricostruzioni che a prima vista sembravano buone, in realtà c'era la presenza di molto rumore. Sulla base di questo, si sottolinea l'importanza di effettuare le registrazioni prestando molta attenzione al montaggio degli elettrodi.

Uno sviluppo futuro, che è la naturale prosecuzione del progetto, è rappresentato dall'applicazione dell'algoritmo, testato su segnali provenienti da soggetti sani, ai segnali provenienti dai pazienti non responsivi.

Bibliografia

- [1] Amari S., Cichocki A., Yang H.H., *A New Learning Algorithm for Blind Signal Separation* In: Advances in Neural Information Processing Systems 8, Editors D. Touretzky, M. Mozer, and M. Hasselmo, pp.757-763, MIT Press, Cambridge MA, 1996.

- [2] Balconi M., *Psicologia degli stati di coscienza: dalla coscienza percettiva alla consapevolezza di sé*, cap. 3, § 3 e 4, LED Edizioni Universitarie, 2006.

- [3] Bell, A.J, and T.J Sejnowski, *Blind Separation and Blind Deconvolution: An Information-theoretic Approach* International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing 5: 3415-418 Vol.5. Web, 1995.

- [4] Chaumon M., Bishop D., Busch N., *A Practical Guide to the Selection of Independent Components of the Electroencephalogram for Artifact Correction*, Journal of Neuroscience Methods 250, 2015.

- [5] Colebatch JG, *Bereitschaftspotential and Movement-Related Potentials: Origin, Significance, and Application in Disorders of Human Movement*, 2007.

- [6] Deecke L., Grözing B., and Kornhuber H. H., *Voluntary Finger Movement in Man: Cerebral Potentials and Theory*, Biological Cybernetics, 23, 99-119,1976.

- [7] Deecke L., Scheid P., and Kornhuber H.H., *Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements*, Experimental Brain Research 7.2, 158-168, 1969.

- [8] Gigli G., *et al.*, *Stato vegetativo e di minima coscienza, epidemiologia, evidenze scientifiche e modelli assistenziali*, 2009.
- [9] John E.R., *The neurophysics of consciousness*, Brain Research Reviews, Volume 39, Issue 1, Pages 1-28, 2002.
- [10] Joyce C., Gorodnitsky I., Kutas M., *Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation*, Psychophysiology 41(2):313-25, 2004.
- [11] Kornhuber H.H., Deecke L., *Brain potential changes in voluntary and passive movements in humans: readiness potential and reafferent potentials*, Pflügers Archiv: European Journal of Physiology. 468, 2016.
- [12] Lang, W., Cheyne, D., Kristeva, R. *et al.*, *Three-dimensional localization of SMA activity preceding voluntary movement*, Exp Brain Res 87, 688–695, 1991.
- [13] Libet B., Elwood W.W., and Curtis A.G.. *Readiness-potentials preceding unrestricted'spontaneous' vs. pre-planned voluntary acts*, Neurophysiology of Consciousness. Birkhäuser, Boston, MA, 229-242, 1993.
- [14] Luck S.J., *An Introduction to the Event-Related Potential Technique* 2nd Edition, MIT Press, 2014.
- [15] Makeig, S., Bell, A.J., Jung, T-P and Sejnowski, T.J., *Independent component analysis of electroencephalographic data*, In: D. Touretzky, M. Mozer and M. Hasselmo (Eds). *Advances in Neural Information Processing Systems* 8:145-151, MIT Press, Cambridge, MA ,1996.
- [16] MARA Tutorial, 2014.
- [17] Macarelli O., *Manuale Teorico Pratico di Elettroencefalografia*, 2010.

- [18] Mesin L., *Introduction to biomedical signal processing*, 2017.
- [19] Mognon A., Jovicich J., Bruzzone L., *ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features*, 2010.
- [20] Nicolucci M., *Definizione di protocolli per il campione di controllo in uno studio sulla realizzazione di una Brain-Computer Interface per pazienti non responsivi con disturbi di coscienza*, 2020.
- [21] Owen, A. M. *Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI*, 2494–2507, 2007.
- [22] Pedersen, J. R., *et al. Origin of human motor readiness field linked to left middle frontal gyrus by MEG and PET*, Neuroimage 8.2, 214-220, 1998.
- [23] Rosenthal D.M., *Concepts and Definitions of Consciousness*, City University of New York, New York, NY, USA, 2009.
- [24] Shibasaki H., Hallett M., *What is the Bereitschaftspotential?*, Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-1428, USA, 2006.
- [25] Shiel, A. *et al., The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury*, Clin Rehabil, 14(4), 408-416, 2000.
- [26] Turner-Stokes L, Bassett P, Rose H, *et al., Serial measurement of Wessex Head Injury Matrix in the diagnosis of patients in vegetative and minimally conscious states: a cohort analysis*, BMJ Open, 2015.
- [27] Walpaw J., *Brain Computer Interface*, 2011.
- [28] Chen X., Liu A., Peng H., Ward RK. *A preliminary study of muscular artifact cancellation in single-channel EEG*. Sensors (Basel), 2014.

Ringraziamenti

Alla fine di questo lavoro di tesi e di questo percorso universitario intenso ma anche ricco di soddisfazioni, colgo l'occasione per ringraziare tutte le persone che mi sono state vicine.

Innanzitutto, ringrazio la professoressa Gabriella Olmo per avermi dato questa grande opportunità, che mi ha permesso di mettermi in gioco e di imparare tanto.

Poi ringrazio il professor Vito De Feo, per essere stato la mia guida in questi mesi, per avermi insegnato non solo nozioni, per aver avuto tanta pazienza durante i nostri incontri a distanza, per avermi dato sempre tanta fiducia e per aver creduto in me fin dal primo momento.

Ringrazio i miei genitori per avermi permesso di seguire la mia strada, incoraggiandomi e sostenendomi in ogni momento, facendomi sentire la loro vicinanza anche quando eravamo lontani. Ringrazio mio fratello per essere il mio primo sostenitore in tutto.

Ringrazio Giuseppe per essere sempre stato presente in questi anni e per avermi supportata e supportata anche nei momenti peggiori; ringrazio Luigi per tutti i momenti di leggerezza e per la sua presenza costante.

Ringrazio Simona, amica e confidente preziosa, per tutti i bei momenti che abbiamo condiviso in questi anni. Ringrazio le mie colleghe e soprattutto grandi amiche Alessandra, Federica, Sara, Giulia, Giusy, Giulia, Laura e Michela per tutto quello che abbiamo condiviso, dallo sconforto, allo studio matto e disperato fino anche ai successi. Senza di voi questi anni non sarebbero stati gli stessi.

Ringrazio Maria Grazia, Michele e Giovanni, per aver rappresentato un punto fermo in questi anni a Torino, una famiglia; grazie per essere stati sempre presenti e per avermi fatto sentire la vostra vicinanza.

Ringrazio tutte le persone che ho conosciuto in questi anni a Torino, ognuno di loro mi ha insegnato qualcosa. Grazie per aver reso più piacevole il soggiorno in una città così lontana da casa e per non avermi mai fatta sentire sola. Infine, ringrazio tutti i miei parenti e amici che anche a distanza mi hanno sempre dimostrato vicinanza e hanno creduto in me.