

Analisi multidimensionale della dinamica neurale di un processo cognitivo

*Marco Buiatti**

1. INTRODUZIONE

Un processo cognitivo apparentemente semplice come la lettura di una parola è in realtà composto da una serie di ‘passi’ (processamento visivo delle caratteristiche fisiche dello stimolo, riconoscimento della parola, elaborazione del suo significato) che coinvolgono diverse aree cerebrali e si svolgono molto rapidamente, completandosi nell’arco di meno di mezzo secondo. Per comprendere i meccanismi di codifica neurale che generano una rappresentazione di alto livello come il linguaggio, è fondamentale poter identificare la dinamica spazio-temporale dell’attività neurale corrispondente a questi ‘passi’. Le metodologie che posseggono la risoluzione temporale e l’estensione spaziale necessaria per studiare questi meccanismi sono l’elettroencefalografia (EEG) [Niedermeyer e Da Silva, 2005] e la magnetoencefalografia (MEG) [Ioannides, 2006], che misurano rispettivamente il campo elettrico e il campo magnetico generati sullo scalpo dall’attività neurale sottostante.

I meccanismi di codifica e comunicazione dell’informazione da parte di una popolazione neurale sono molteplici e comprendono risposte lente e veloci, interazioni in diverse bande di frequenza e adattamento alla struttura spazio-temporale degli stimoli provenienti dal mondo circostante. Questi meccanismi si riflettono nell’informazione presente nei dati MEG/EEG (di seguito abbreviati come MEEG). In questo capitolo si mostrerà come è possibile estrarre dai dati MEEG l’evoluzione temporale dell’attività neurale correlata con alcuni processi cognitivi su ‘dimensioni’ che comprendono i meccanismi di codifica neurale più importanti: tempo, frequenza, interazioni tra attività di aree cerebrali distinte, e adattamento dell’attività generata da uno stimolo alla struttura temporale della stimolazione. Per ogni analisi si evidenzierà il modello di attività neurale che tale analisi si propone di identificare, e si descriverà un esempio in cui essa ha dato un contributo fondamentale alla comprensione dei meccanismi neurali alla base di un processo cognitivo.

* Center for Mind/Brain Sciences, University of Trento.

2. I MOLTEPLICI ASPETTI DEL SEGNALE EEG

Per illustrare la complessità di un segnale MEEG, iniziamo con un semplice esempio. Consideriamo il segnale EEG correlato con la presentazione periodica di uno stimolo visivo consistente in una scacchiera i cui il colore dei quadrati si inverte ogni 250 ms (i bianchi diventano neri e viceversa) [Buiatti, 2007]. Nonostante l'intensità della stimolazione visiva, a prima vista il segnale EEG che segue ogni inversione di colore non mostra una risposta coerente, ma solo una grande variabilità apparentemente casuale da trial a trial (Fig. 1, in alto a sinistra).

Il modello di risposta neurale più semplice assume che il segnale EEG possa essere decomposto come la somma di una componente di risposta invariante sia in latenza che in topografia, e di una componente di rumore [Niedermeyer e Da Silva, 2005]. Quest'ultima è così alta che impedisce di individuare la risposta evocata al livello del singolo trial. La risposta evocata dallo stimolo può essere allora ottenuta mediando il segnale successivo allo stimolo attraverso diversi trials (*Event-Related Potential*, o ERP):

$$ERP(t) = \langle x_i(t) \rangle_i \quad (1)$$

dove $x(t)$ indica il segnale EEG e $\langle \dots \rangle$ indica la media su tutti i trial sincronizzata con l'arrivo dello stimolo. Se si assume che la componente di rumore non sia correlata, l'accuratezza dell'ERP è destinata ad aumentare con il numero di N trials, perché il rumore diminuisce come $1/\sqrt{N}$. Effettivamente, mediando il segnale EEG registrato su un elettrodo posteriore (Oz) su tutti i trial, si ottiene un chiaro potenziale evocato a circa 100 ms (Figura 1, in alto a destra). 'Fotografando' la distribuzione dell'attività media alla latenza corrispondente al potenziale evocato, si ottiene la topografia della risposta (Figura 1 in alto a destra, sovrapposta all'ERP), che mostra un'attività occipitale pienamente compatibile – come previsto dato lo stimolo visivo – con la corteccia visiva primaria. Vedremo nel paragrafo 3 un esempio di come tracciare le diverse tappe del processamento neurale di uno stimolo complesso con l'analisi ERP.

Esiste un'altra misura che meglio caratterizza la risposta neurale a tale stimolazione? Una semplice risposta si ha osservando lo spettro in frequenza (*Power Spectrum*) del segnale, calcolato come:

$$PS(f) = \langle F_k^*(f) \cdot F_k(f) \rangle_k \quad (2)$$

dove $F_k(f)$ indica la trasformata di Fourier del segnale EEG nella finestra temporale k , e $\langle \dots \rangle_k$ indica la media su tutte le finestre temporali (in genere sovrapposte per metà della loro lunghezza e più ampie di un singolo trial per avere una sufficiente risoluzione in frequenza). Dallo spettro in frequenza (Figura 1 in basso a sinistra) emerge un chiaro picco alla frequenza di stimolazione (4 Hz) e alla sua prima armonica (8 Hz). Questo fenomeno di risonanza è un esempio lampante di plasticità della risposta neurale: essa non dipende solo dalle caratteristiche fisiche dello stimolo (forma, luminosità ecc.), ma anche dalla struttura temporale dello stimolo. La plasticità della risposta neurale è tale che la risonanza avviene per un ampio inter-

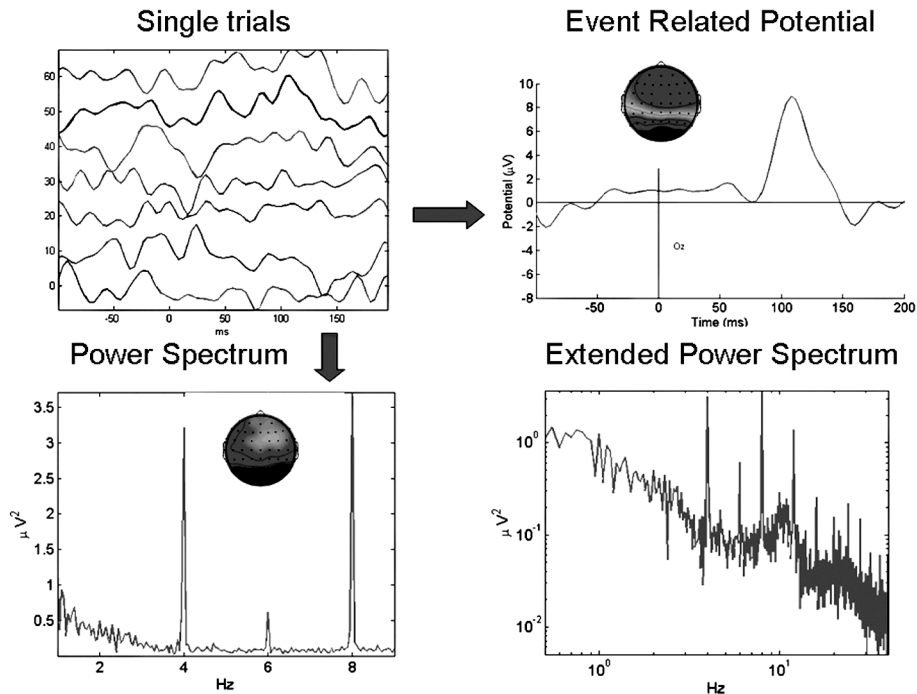


Fig. 1 – Molteplici aspetti della risposta neurale all’inversione di colori di una scacchiera. In alto a sinistra: Tracciato del segnale proveniente da singoli trials (l’inversione di colori avviene per $t=30$ ms). In alto a destra: Tracciato dell’ERP (elettrodo Oz). La topografia sovrapposta rappresenta la distribuzione spaziale dell’ERP alla latenza del picco (108 ms). In basso a sinistra: Spettro in frequenza. La topografia sovrapposta rappresenta la distribuzione spaziale dello spettro alla frequenza di inversione dei colori (4 Hz). In basso a destra: Spettro in frequenza in scala bilogarithmica. Dati da un singolo soggetto [Buiatti, 2007].

vallo di frequenze di stimolazione visiva, da 1 Hz ad almeno 100 Hz [Herrmann, 2001].

È possibile quantificare l’effetto di risonanza normalizzando lo spettro alla frequenza del picco rispetto allo spettro di frequenze vicine (per una definizione precisa vedere il paragrafo 6), ed utilizzare questa misura normalizzata per individuare le aree che più rispondono a tale stimolazione (topografia nella Figura 1 in basso a sinistra). La topografia della risposta è chiaramente occipitale e molto simile a quella ottenuta con l’ERP (Figura 1 in alto a destra). È importante notare però che la misura di risonanza è molto più accurata di quella dell’ERP: mentre il picco in frequenza normalizzato raggiunge un valore equivalente ad un rapporto segnale-rumore (SNR) di circa 40, il SNR calcolato dividendo l’altezza del picco ERP a 100 ms per la baseline raggiunge al massimo un valore di 9. Parleremo di come sfruttare la plasticità cerebrale rispetto alla struttura temporale della stimolazione per studiare alcuni processi cognitivi di alto livello nel paragrafo 6.

Se l’assunzione menzionata sopra che il segnale EEG è la somma della risposta alla stimolazione e di rumore non correlato fosse vera, lo spettro in frequenza

per frequenze diverse da quella di stimolazione (e dalle sue armoniche) dovrebbe essere piatto. Estendendo la banda di frequenza e osservando lo spettro in scala bi-logaritmica (Figura 1 in basso a destra), si può invece notare che esso è eterogeneo, e composto da un largo picco in un intervallo intorno a 10 Hz (banda alpha) e una modulazione a frequenze intorno a 30-40 Hz (banda gamma). Questi pattern indicano che il segnale EEG è composto da componenti oscillatorie a diverse frequenze che non sono completamente determinate dalla stimolazione. Nel paragrafo 4 si mostrerà come calcolare le risposte oscillatorie correlate con la stimolazione, e come queste siano complementari a quelle ottenute con l'ERP. Nel paragrafo 5 si mostrerà che l'attività di diverse aree cerebrali interagisce attraverso la sincronizzazione delle oscillazioni locali.

Infine, si noti l'andamento dello spettro in frequenza a bassa frequenza: esso cresce al diminuire della frequenza come una legge a potenza (Figura 1 in basso a destra). Questo andamento indica che l'EEG è un segnale fortemente non stazionario, dominato da lente variazioni correlate su scale temporali molto grandi [Buiatti et al., 2007]. Queste fluttuazioni a bassa frequenza sono probabilmente legate all'attività di network spaziotemporali distribuiti su diverse aree cerebrali presenti sia durante la stimolazione che in sua assenza [Buiatti, 2008]. Quest'ultimo fenomeno non verrà ulteriormente trattato perchè esula dagli scopi del presente articolo, ma si consiglia di tenerlo presente perchè spiega una buona parte della variabilità inter-trial del segnale EEG.

3. POTENZIALI EVENTO-CORRELATI (ERP)

L'analisi ERP misura la media su diverse ripetizioni di uno stimolo dell'attività neurale sincronizzata temporalmente con l'apparizione di uno stimolo. Nonostante che l'operazione di media rimuova una parte importante dell'informazione presente nel segnale EEG (vedi paragrafo 4), numerosi processi sensoriali e cognitivi sono caratterizzati da onde ERP altamente riproducibili. In molti casi gli ERP permettono quindi di descrivere con grande precisione l'evoluzione temporale dei processi generati dall'evento sperimentale.

Riprendiamo l'esempio dell'introduzione, e mostriamo l'evoluzione temporale dei processi neurali che portano alla comprensione del significato di una parola. L'esempio è tratto da un esperimento di *semantic priming* durante il quale vengono presentate al soggetto due parole scritte, una dopo l'altra [Buiatti et al., in prep.]. Per mantenere l'attenzione, al soggetto viene chiesto di leggere silenziosamente le parole, e dare una risposta motoria se una parola corrisponde al nome di una città (trial di controllo, esclusi dall'analisi ERP). Il paradigma di semantic priming permette di identificare il primo momento in cui viene elaborato il significato della parola confrontando trial in cui le due parole sono semanticamente congruenti (per esempio CANE-GATTO) rispetto a trial in cui le due parole sono semanticamente incongruenti (per esempio CANE-MARTELLA). Poiché le coppie di parole presentate non differiscono in nessun'altra variabile (apparenza fisica, numero di lettere, frequenza nel lessico comune ecc.), un'eventuale differenza è infatti riconducibile alla similarità semantica delle parole all'interno di ogni coppia.

L'evoluzione temporale degli ERP relativi ai due tipi di coppie nello spazio de-

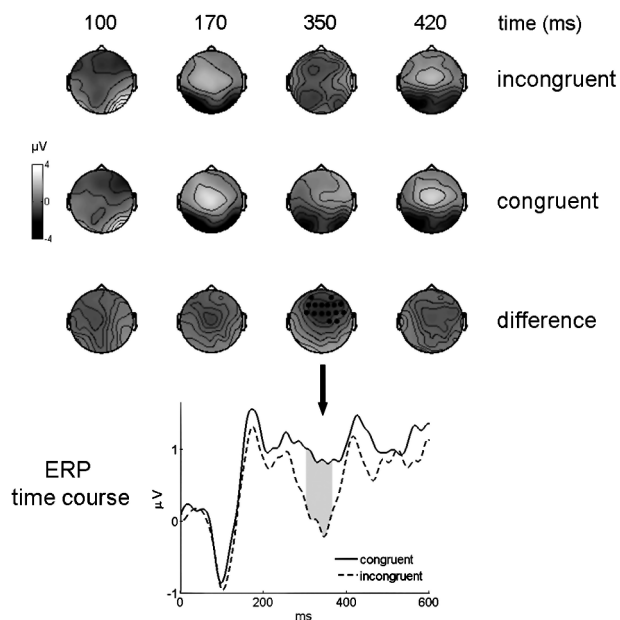


Fig. 2 – Evoluzione dell’ERP in un paradigma di semantic priming. Prima (seconda) riga: topografia dell’ERP mediato sulle coppie di parole semanticamente incongruenti (congruenti) alle latenze più significative; terza riga: topografia della differenza tra i due ERP alle stesse latenze. I punti neri nella penultima topografia della terza fila indicano gli elettrodi per i quali la differenza tra le due condizioni è significativa secondo un’analisi statistica non parametrica che identifica clusters spazio-temporali in cui l’ERP è significativamente diverso tra le due condizioni [Maris e Oostenveld, 2007]. In basso: corso temporale degli ERP nelle due condizioni mediato sugli elettrodi in cui la differenza è significativa a 400 ms. Gli ERP nelle due condizioni sono equivalenti nelle prime tappe sensoriali fino a 320 ms, poi differiscono per la presenza di un’onda N400 evidente nella condizione incongruente. L’intervallo ombreggiato indica il periodo in cui la differenza tra le due condizioni è statisticamente significativa. Dati mediati su 10 soggetti [Buiatti et al., in preparation].

gli elettrodi è rappresentata in Fig. 2: la prima (seconda) riga mostra la topografia dell’ERP calcolato come in Eq. (1) e mediato sulle coppie di parole semanticamente incongruenti (congruenti), ‘fotografata’ alle latenze più significative; la terza fila mostra la topografia della differenza tra i due ERP. I punti neri nella penultima topografia della terza fila indicano gli elettrodi per i quali la differenza tra le due condizioni è significativa secondo un’analisi statistica non parametrica che identifica clusters spazio-temporali in cui l’ERP è significativamente diverso tra le due condizioni [Maris e Oostenveld, 2007].

La prima onda ERP (P100) emergente a circa 100 ms dall’apparizione della seconda parola (0 ms nella figura) corrisponde alla codifica delle proprietà fisiche della parola scritta da parte della corteccia visiva. L’elaborazione continua con un’onda negativa a circa 170 ms (N170) che corrisponde al riconoscimento dello stimolo come parola scritta da parte di un’area ad esso adibita (Visual Word Form Area, [McCandliss et al., 2003]). Questo riconoscimento è automatico (ovvero non necessita di accesso alla coscienza), e indipendente dal significato della parola (av-

viene anche con parole prive di significato). Tale onda è lateralizzata a sinistra, cioè nell'emisfero cerebrale dedicato al linguaggio, come se fosse già predisposta a passare l'informazione alle aree cerebrali specializzate nell'elaborazione del significato. L'elaborazione della parola poi si sviluppa con un processo di integrazione corrispondente ad una positività centrale (P300) che si vede nascere nella condizione congruente a circa 350 ms, e dominare in entrambe le condizioni dopo 400 ms.

Confrontando le due condizioni congruente e incongruente, si può osservare che gli ERP sensoriali P100 e N170 sono identici. La prima differenza si ha intorno a 350 ms dopo la presentazione dello stimolo visivo: la positività centrale (P300) emerge solo per la coppia congruente, mentre è assente per quella incongruente. Questo effetto segnala la presenza di un'onda negativa (N400), che è ridotta quando le due parole sono semanticamente simili. L'onda negativa è chiaramente visibile intorno a 350 ms nel corso temporale degli ERP calcolato sugli elettrodi marcati dai punti neri (Fig. 2 in basso; l'intervallo ombreggiato indica il periodo in cui la differenza tra le due condizioni è statisticamente significativa). La N400 è il più noto correlato elettrofisiologico del processamento semantico [Kutas e Federmeier, 2000].

Il più grande limite dell'EEG è la sua modesta risoluzione spaziale: Ricavare le sorgenti neurali che hanno generato le onde ERP rimane un problema di difficile risoluzione. Da questo punto di vista, la MEG permette una ricostruzione delle sorgenti molto più affidabile. Ad esempio, Marinkovic et al. [2003] hanno ricostruito con la MEG le sorgenti neurali degli ERP appena descritti, riuscendo così a tracciare l'evoluzione spazio-temporale completa dell'elaborazione semantica di una parola. Una metodologia alternativa per lo stesso scopo è la registrazione simultanea del segnale EEG e della risonanza magnetica funzionale (fMRI) [Debenner et al., 2006].

4. ANALISI TEMPO-FREQUENZA

Come abbiamo osservato commentando lo spettro in frequenza del segnale dell'esempio introduttivo (Fig. 1, in basso a destra), l'EEG è ricco di componenti oscillatorie a varie frequenze che emergono solo in minima parte dall'analisi ERP. L'interesse per le oscillazioni nel segnale EEG è cominciato con le prime registrazioni elettroencefalografiche, quando il neurofisiologo tedesco Hans Berger [1929] osservò per primo le oscillazioni a circa 10 Hz predominanti nell'EEG di soggetti a riposo, e la loro modulazione durante diversi compiti attentivi e cognitivi. Da allora, numerosissimi studi hanno dimostrato la rilevanza funzionale delle oscillazioni EEG generalmente tra 1 e 100 Hz [Pfurtscheller & Da Silva, 1999], ma anche oltre questi estremi [Vanhatalo et al., 2005].

Le oscillazioni EEG sono caratterizzate da un'ampiezza e una fase, e possono essere suddivise in tre gruppi che riflettono diversi gradi di relazione temporale con lo stimolo:

Le oscillazioni *spontanee* sono completamente decorrelate dallo stimolo.

Le oscillazioni *indotte* sono correlate temporalmente con lo stimolo, ma la loro fase non è sincronizzata con l'arrivo dello stimolo.

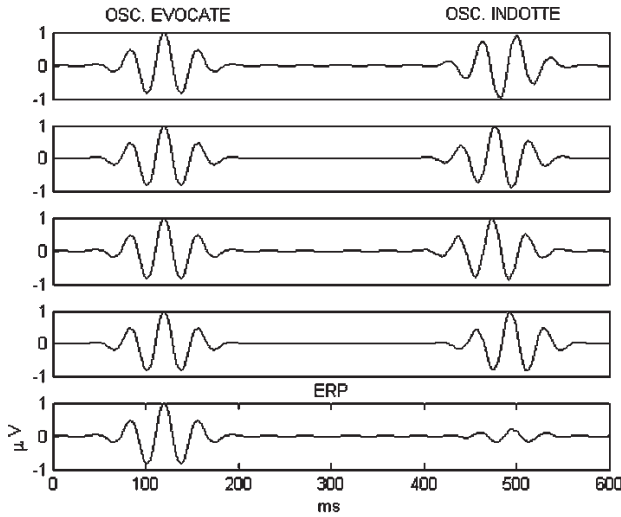


Fig. 3 – Simulazione di oscillazioni evocate e indotte, ottenuta sommando una funzione wavelet con fase costante e latenza costante intorno a 120 ms (componente evocata) e una funzione wavelet con fase casuale e latenza variabile intorno a 500 ms (componente indotta). Righe 1-4: Tracciato di singoli trials. Riga 5: Tracciato dell'ERP ottenuto mediando 10 trials. Mentre le oscillazioni evocate generano un chiaro ERP, le oscillazioni indotte si annullano nell'operazione di media.

Le oscillazioni *evocate* sono correlate temporalmente con lo stimolo, e la loro fase è sincronizzata con l'arrivo dello stimolo.

Come si può vedere da Fig. 3, le oscillazioni evocate, assumendo la stessa fase in seguito ad ogni ripetizione dello stimolo (cioè essendo *phase-locked* allo stimolo), generano un ERP. Poiché la fase delle oscillazioni indotte è invece decorrelata rispetto allo stimolo, le oscillazioni indotte sono completamente invisibili all'analisi ERP.

Il metodo più comunemente utilizzato per estrarre le oscillazioni evocate e/o indotte dal segnale EEG è la *wavelet analysis*, che consente di studiare l'evoluzione dell'EEG contemporaneamente nel tempo e nella frequenza (per una review più approfondita sull'analisi tempo-frequenza del segnale EEG, vedere [Herrmann et al, 2005], da cui si è ispirata parte di questo paragrafo). La *wavelet analysis* si basa sulla *wavelet transform*, una trasformazione che si ottiene convolvendo il segnale EEG $x(t)$ con una versione scalata e traslata della funzione wavelet 'madre' Ψ :

$$W(b,a) = A \cdot \int \Psi^* \frac{t-b}{a} \cdot x(t) dt \quad (3)$$

dove Ψ indica il complesso coniugato della funzione wavelet Ψ , a e b sono rispettivamente i parametri di scaling e di traslazione della wavelet e A è un parametro di normalizzazione. I coefficienti wavelet $W(b, a)$ quantificano la similarità tra il segnale originale e la funzione wavelet ad una scala temporale specifica a (equivalente ad una frequenza) e ad un tempo specifico b .

La funzione wavelet Ψ viene costruita in modo che abbia media zero e sia localizzata sia nel tempo che nella frequenza. Questo è in contrasto con la trasformazione di Fourier, dove le funzioni armoniche di base hanno una frequenza ben definita ma si estendono lungo tutto l'asse del tempo. Una delle funzioni wavelet più utilizzate è la *Morlet wavelet*, che scritta in funzione esplicita della frequenza assume la forma

$$\Psi(t, f) = e^{j2k \cdot f} \cdot e^{-t^2/2\sigma_t^2} \quad (4)$$

dove j indica l'unità immaginaria, e la deviazione standard σ_t dell'involuppo Gaussiano è inversamente proporzionale alla frequenza (σ, μ $1/f$) per mantenere costanti le proprietà di scaling della wavelet. Grazie a questo scaling, il numero di cicli wavelet $n_c = 6\sigma f$ (ovvero il numero di oscillazioni della funzione wavelet madre Ψ) resta costante ad ogni frequenza, mentre la deviazione standard nel dominio della frequenza $\sigma_f = (2\mu\sigma)^{-1}$ cresce proporzionalmente alla frequenza. Mantenendo il numero dei cicli costante, la Morlet wavelet ha quindi diverse risoluzioni temporali e di frequenza ad ogni scala: a basse frequenze la risoluzione temporale è relativamente bassa (serve un ampio intervallo di tempo per includere tutti i cicli) e la risoluzione in frequenza elevata, mentre accade l'inverso per frequenze alte.

Un altro parametro che influenza la risoluzione della wavelet nelle dimensioni tempo-frequenza è il numero di cicli n_c : aumentandolo, aumenta la risoluzione in frequenza (più oscillazioni implicano un miglior campionamento in frequenza) ma diminuisce quella temporale (l'intervallo temporale della wavelet è più esteso), e viceversa. Valori comuni per n_c sono fra i 3 e i 7 cicli. In pratica, può essere utile ridurre il numero di cicli alle frequenze più basse per migliorare la risoluzione temporale che altrimenti sarebbe modesta. Questo è possibile ad esempio con l'implementazione della Morlet wavelet del software di analisi EEGLAB [Delorme & Makeig, 2004], che permette di scegliere un compromesso tra il vincolo di cicli costanti e quello di risoluzione temporale costante aumentando i cicli con la frequenza in modo che l'ampiezza temporale della wavelet alla massima frequenza sia una frazione (in genere 0.5) di quella alla frequenza minima.

Convolverlo il segnale EEG con le Morlet wavelets a diversi tempi e frequenze, si ottiene la rappresentazione tempo-frequenza (TFR) del segnale EEG. Poiché la Morlet wavelet è una variabile complessa, anche la trasformata wavelet $W(t, f)$ (ottenuta inserendo la Morlet wavelet di Eq. (4) nella formula di Eq. (3)) è complessa, e può essere decomposta ad ogni tempo e ogni frequenza in una fase $\phi(t, f)$ e un'ampiezza $A(t, f)$:

$$W(t, f) = A(t, f) \cdot e^{j\phi(t, f)} \quad (5)$$

Per determinare le oscillazioni evocate durante un paradigma sperimentale composto da un certo numero di ripetizioni dello stimolo (trials), la trasformata wavelet viene calcolata sulla media del segnale EEG attraverso i singoli trial (ovvero sull'ERP):

$$Evocata = \left| A \cdot \int \Psi^* \frac{t-b}{a} \cdot \langle x_i(t) \rangle_i dt \right| \quad (6)$$

dove $\langle \dots \rangle_i$ indica la media su tutti i trial i e $|\dots|$ indica il valore assoluto. Se invece siamo interessati a calcolare *tutta* l'attività oscillatoria, sia essa evocata o indotta, la trasformata wavelet viene prima eseguita su ogni singolo trial, e il suo valore assoluto viene poi mediato attraverso i trial:

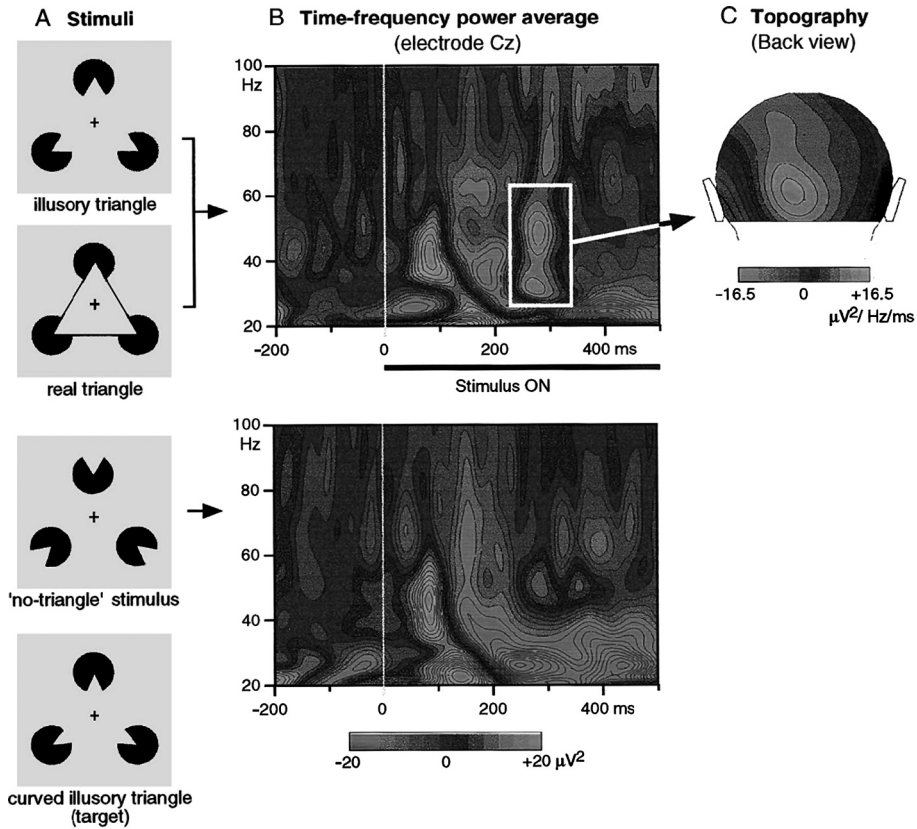


Fig. 4 – Attività oscillatoria indotta nella banda gamma corrispondente a feature binding. (A) Ai soggetti venivano presentati 4 diversi stimoli: due stimoli coerenti (triangolo reale e quello illusorio di Kanizsa) che generavano un processo di feature binding, e lo stimolo ‘no triangolo’ come controllo. I soggetti dovevano silenziosamente contare le occorrenze dello stimolo bersaglio, un triangolo illusorio curvo, e riportare questo numero alla fine di ogni blocco sperimentale. (B) TFR (Eq. (7)) dell’EEG all’elettrodo Cz in risposta al triangolo illusorio (sopra) e allo stimolo ‘no triangolo’ (sotto), normalizzata rispetto a una baseline precedente lo stimolo. Emergono due onde successive di attività oscillatoria: Una risposta evocata phase-locked all’arrivo dello stimolo a circa 100 ms e 40 Hz, che non mostra differenza tra i tre tipi di stimolo, per cui non può riflettere il processo di feature-binding necessario per percepire il triangolo; una seconda onda, a circa 280 ms e tra 30 e 60 Hz, indotta dallo stimolo, che emerge solo in risposta agli stimoli coerenti senza differenza tra triangoli illusori e reali, e potrebbe quindi riflettere il processo di feature binding. (C) Topografia dello spettro nella banda gamma mediato tra 250 e 350 ms e tra 30 e 60 Hz, in risposta al triangolo illusorio. L’attività massima viene osservata sugli elettrodi occipitali. Tratto da Tallon-Baudry e Bertrand [1999].

$$TFR = \left\langle \left| A \cdot \int \Psi^* \frac{t-b}{a} \cdot x_i(t) dt \right| \right\rangle_i \quad (7)$$

L’attività indotta può essere calcolata semplicemente sottraendo l’attività evocata da quella totale.

Normalmente la TFR viene normalizzata sottraendo al suo valore assoluto la media lungo la baseline separatamente per ogni frequenza. In generale, poiché la TFR è ottenuta tramite la convoluzione del segnale con la wavelet, la baseline deve finire almeno metà wavelet prima dello zero in modo da evitare che l'attività post-stimolo la influenzi.

Un esempio in cui questa analisi ha contribuito significativamente alla comprensione della dinamica neurale di un processo cognitivo è lo studio di Tallon-Baudry et al. [1996] sui correlati neurali della rappresentazione visiva di oggetti. Questo studio trae ispirazione da una teoria secondo la quale la rappresentazione di un oggetto si basa sull'attività sincrona di neuroni che codificano diverse proprietà di quell'oggetto (*feature binding*). Registrazioni su animali [Singer e Gray, 1995] hanno suggerito che tale fenomeno potrebbe avvenire nella banda gamma (30-40 Hz).

Per investigare se effettivamente questo meccanismo è alla base del feature binding nell'uomo, Tallon-Baudry et al. [1996] presentavano ai soggetti due figure 'coerenti' (un triangolo reale e un triangolo di Kanisza), che generano un percepto coerente di triangolo basato sul feature binding, e una figura 'incoerente' che non dovrebbe generare alcun feature binding (Fig. 4, riquadro A). L'analisi tempo-frequenza dell'attività EEG correlata con la presentazione di queste figure è stata calcolata utilizzando le Morlet wavelets (Eq. (4)) ed è normalizzata sottraendo l'attività media lungo la baseline tra -200 ms e -50 ms separatamente per ogni frequenza (Fig. 4, riquadro B). La TFR mostra due risposte diverse: un primo burst di attività evocata a 40 Hz intorno a 100 ms, comune alle due condizioni, indica una generica attivazione delle aree visive primarie; il secondo burst di attività indotta (assente negli ERPs), fra i 30 e i 60 Hz e emergente a circa 280 ms, appare invece soltanto in seguito agli stimoli coerenti, ed è perciò correlato al processo di feature binding. Questi risultati confermano l'ipotesi degli autori e mostrano che la sincronizzazione che è alla base del feature binding avviene nell'uomo nella banda gamma, confermando le evidenze sperimentali provenienti dagli studi su animali.

Numerosi altri studi hanno utilizzato l'analisi tempo-frequenza per mostrare una relazione tra diversi processi cognitivi e attività indotta in diverse bande di frequenza: integrazione sensorimotoria [Caplan et al., 2003], memoria [Tesche e Kahru, 2000] e elaborazione di un discorso [Luo e Poeppel, 2007] nella banda theta (4-8 Hz); attenzione e memoria nella banda alpha (8-12 Hz) [Klimesch, 1999]; attivazione motoria [Leocani et al., 1997] e attenzione visiva [Gross et al., 2004] nella banda beta [13-30 Hz]; ancora attenzione e memoria [Jensen et al., 2007] e rappresentazioni distribuite [Fries et al., 2007] nella banda gamma (30-80 Hz). Altri studi hanno mostrato la rilevanza funzionale di oscillazioni molto lente e molto veloci [Vanhatalo, 2005].

Per concludere, è ormai accertato che la manifestazione dei processi neurali alla base di numerosi processi cognitivi emerge nella forma di oscillazioni indotte dallo stimolo, e che per questa ragione l'analisi tempo-frequenza è diventata uno strumento fondamentale di analisi nelle neuroscienze cognitive.

5. SINCRONIZZAZIONE TRA AREE CEREBRALI

L'analisi tempo-frequenza determina la presenza di attività oscillatoria sullo scalpo presumibilmente generata dalla sincronizzazione dell'attività oscillatoria di una certa popolazione neuronale. Recentemente, l'interesse di molti ricercatori si è esteso dalla descrizione dell'attività in specifiche aree cerebrali ai meccanismi che stanno alla base dell'interazione tra diverse aree cerebrali. Diversi studi suggeriscono che un meccanismo fondamentale di comunicazione tra aree cerebrali sia la sincronizzazione della loro attività oscillatoria in alcune bande di frequenza [Varela et al., 2001]. Si sono allora sviluppati diversi metodi per stimare la sincronizzazione tra l'attività di aree cerebrali distanti attraverso quella tra i diversi canali MEEG (per una review ricca di riferimenti vedere Herrmann et al. [2005]).

L'approccio che ha avuto più successo è quello basato sul concetto di *sincronizzazione di fase* tra sistemi caotici [Rosenblum et al., 1996], secondo cui l'interazione avviene con lo stabilirsi di una precisa relazione tra le fasi indipendentemente dalle ampiezze delle oscillazioni. Il parametro fondamentale per misurare la sincronizzazione di fase è l'angolo di fase relativa tra due sistemi oscillanti. Il segnale EEG si dispiega però su un ampio intervallo di frequenze (Fig. 1 in basso a destra), per cui bisogna selezionare a priori la banda di frequenza nella quale si vuole studiare l'eventuale sincronizzazione, e filtrare il segnale EEG passa-banda in quella banda di frequenza. Le Morlet wavelets forniscono un filtro passa-banda naturale, permettendo di separare ad ogni istante l'ampiezza dalla fase (Eq. (5)). La differenza di fase tra due segnali EEG $x(t)$ e $y(t)$ in una banda di frequenza specifica possono quindi essere calcolate dalle fasi delle trasformate wavelet dei due segnali ad ogni istante t :

$$\Delta\phi(t, f) = \phi_x(t, f) - \phi_y(t, f) \quad (8)$$

La sincronizzazione si realizza quando la differenza di fase di Eq. (8) rimane costante per un certo intervallo temporale (*phase locking*). In pratica, i segnali neurali sono sempre molto 'rumorosi', per cui il valore di phase locking può essere stimato solo in senso statistico dalla distribuzione delle differenze di fase sul circolo unitario nell'intervallo $[0, 2\pi)$. Uno dei metodi più robusti per stimare il valore di phase locking in un paradigma in cui lo stimolo viene ripetuto diverse volte si basa sul *Phase Locking Value*, che si ottiene mediando la direzione della differenza di fase sul circolo unitario attraverso tutti i trials [Lachaux et al., 1999]:

$$PLI = \left| \left\langle e^{j \phi_i(t,f)} \right\rangle_i \right| \quad (9)$$

dove $\langle \dots \rangle_i$ indica la media su tutti i trial i e $\Delta\phi_i$ indica la differenza di fase istantanea dei due segnali cerebrali registrati al trial i . La PLI misura la variabilità inter-trial della differenza di fase tra due segnali cerebrali ad una specifica frequenza e latenza temporale: PLI=1 indica una sincronizzazione di fase perfetta (angolo di differenza di fase costante), mentre PLI=0 indica l'assenza di sincronizzazione, corrispondente alla completa decorrelazione tra le due fasi. In pratica, il valore PLI

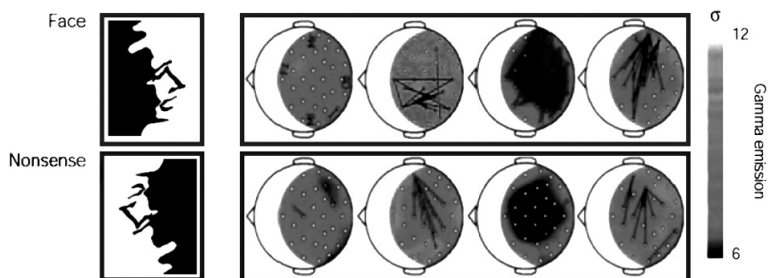


Fig. 5 – Sincronizzazione a larga scala durante un compito di riconoscimento di facce. I soggetti dovevano riconoscere delle facce che erano riconoscibili se presentate dritte (prima riga), mentre non lo erano se presentate rovesciate (seconda riga). Il colore dello sfondo delle topografie corrisponde all'intensità delle oscillazioni nella banda gamma (sulla destra, codice di colore in deviazioni standard rispetto alla baseline precedente lo stimolo). Le linee nere rappresentano un livello statisticamente significativo di sincronizzazione tra gli elettrodi (misurata con il PLI di Eq. (9) rispetto ad un periodo di baseline precedente allo stimolo) intorno a 40 Hz. Le linee grigie indicano desincronizzazione (phase scattering) tra elettrodi, ovvero una sincronizzazione più bassa di quella che precede lo stimolo. Il riconoscimento di facce induce un'onda di sincronizzazione a larga scala intorno a 40 Hz circa 250 ms dopo la presentazione dello stimolo, assente quando le facce non vengono riconosciute. Un secondo periodo di sincronizzazione emerge intorno a 700 ms in entrambi le condizioni, corrispondente alla risposta motoria. Solo nel caso in cui le facce vengono riconosciute, le due onde di sincronizzazione sono separate da una fase di forte desincronizzazione intorno a 500 ms. Tratto da Varala et al. [2001].

stimato da un numero limitato di trials (la situazione più frequente in condizioni sperimentali) assumerà un valore diverso da zero anche se le fasi sono estratte da una distribuzione uniforme. Per stimare la significatività del valore PLI, si può ricorrere al *Rayleigh Test* [Herrmann et al., 2005]. Alternativamente, poichè la distribuzione statistica delle differenze di fase è generalmente sconosciuta per i segnali cerebrali, Lachaux et al. [1999] hanno proposto un approccio Monte Carlo basato sulla randomizzazione dei trial che porta al calcolo della *Phase Locking Statistics*, una misura di significatività statistica del PLI indipendente dalla forma della distribuzione delle fasi.

Uno dei primi studi che ha mostrato l'esistenza e il ruolo funzionale della sincronizzazione a larga scala dell'attività cerebrale è quello di Rodriguez et al. [1999]. L'ipotesi di Rodriguez et al. [1999] era che un percepito coerente come una faccia umana venisse generato da una sincronizzazione a larga scala dell'attività cerebrale. Questa ipotesi venne testata presentando ai soggetti immagini di facce dritte o rovesciate tali per cui solo le prime venivano riconosciute (Fig. 5, a sinistra). A conferma di tale ipotesi, il calcolo della sincronizzazione di fase (Eq. (9)) nella banda gamma (35-45 Hz) ha mostrato un pattern consistente di sincronia tra aree occipitali, parietali e frontali durante il riconoscimento di facce circa 250 ms dopo la presentazione dello stimolo (Fig. 5, prima riga). Questo pattern di sincronizzazione era assente quando le facce venivano presentate rovesciate e quindi difficilmente riconosciute (Fig. 5, seconda riga). In entrambe le condizioni, un pattern di sincronia nella banda gamma emergeva durante la risposta motoria data dal soggetto per indicare la percezione delle facce (720 ms). Da notare anche che nella condizione di percezione delle facce, le due ondate di sincronizzazione sono

separate da un ampio processo di desincronizzazione (phase scattering), che secondo gli autori suggerisce un ‘disaccoppiamento’ delle popolazioni neuronali coinvolte nella prima onda di sincronizzazione (percezione) necessario per procedere allo stato cognitivo successivo (risposta motoria).

Infine, è importante osservare che l’ampiezza delle oscillazioni nella banda gamma non differisce tra le due condizioni (Fig. 2 in [Rodriguez et al., 1999]), per cui i pattern di sincronizzazione a larga scala non potrebbero emergere da un’analisi tempo-frequenza.

Numerosi altri studi hanno mostrato l’emergenza di una sincronizzazione a larga scala in relazione a processi di integrazione come l’accesso cosciente di stimoli visivi [Srinivasan et al., 1999; Gross et al., 2004; Melloni et al., 2007; Sehatpour et al., 2008]. Occorre però cautela nell’interpretare la sincronizzazione tra l’attività di elettrodi distanti come interazione tra aree cerebrali distanti perchè bisogna sempre tener conto dell’effetto di diffusione spaziale del cranio sui segnali di origine neurale. Ad esempio, uno degli studi menzionati [Srinivasan et al., 1999] è stato messo in discussione sostenendo che la sincronizzazione osservata non coinvolge in realtà regioni cerebrali distanti ma può essere completamente spiegata dall’attivazione della corteccia visiva [Kamphuisen et al., 2008]. Metodi alternativi per ovviare a questo rischio consistono nel calcolare la sincronizzazione nello spazio delle sorgenti neurali ricostruite dal segnale MEG sullo scalpo [Gross et al., 2004], o direttamente tra elettrodi intracraniali [Sehatpour et al., 2008].

6. FREQUENCY TAGGING

La frequenza delle oscillazioni della risposta neurale ad uno stimolo descritte nelle due sezioni precedenti è in generale indipendente dalla struttura temporale dello stimolo stesso. L’esempio dello stimolo visivo a scacchiera (paragrafo 2) mostra invece che se lo stimolo oscilla ad una frequenza precisa, le aree del cervello che codificano per quello stimolo risuonano alla stessa frequenza. Questo fenomeno di risonanza può essere quantificato con una misura normalizzata del picco (*Normalized Power*):

$$NP(f) = \frac{PS(f)}{\frac{1}{N} \sum_{neigh=1}^N PS(f_{neigh})} \quad (10)$$

dove $PS(f)$ indica lo spettro in frequenza del segnale EEG (Eq. (2)) alla frequenza f del picco e f_{neigh} indica la frequenza in un intorno della frequenza del picco [Buiatti et al., 2009]. L’accuratezza di questa misura dipende in modo cruciale dalla finestra temporale su cui viene calcolato lo spettro in frequenza: essa dovrebbe essere abbastanza grande per avere un’alta risoluzione in frequenza, e dovrebbe essere un multiplo dell’inverso della frequenza del picco in modo che esista un bin di frequenza che corrisponde esattamente alla frequenza del picco.

Come abbiamo visto nell’esempio iniziale, la distribuzione del NP sullo scalpo offre una chiara immagine della distribuzione spaziale della risposta allo stimolo

visivo a scacchiera, chiaramente situata nella corteccia visiva (Fig. 1 in basso a sinistra).

Questa straordinaria proprietà plastica della risposta neurale può essere sfruttata per dissociare l'attività neurale che codifica due diversi aspetti dello stesso stimolo associando ad ognuno di questi aspetti una frequenza temporale di presentazione diversa. Per meglio illustrare questa idea, consideriamo uno studio sulle basi neurali della capacità di individuare nuove parole in un discorso in una lingua sconosciuta [Buiatti et al., 2009]. Il metodo per testare questa capacità consiste nel far ascoltare ai soggetti una serie continua di parole tri-sillabiche inventate (ad esempio PULOKIFODOBEMILORA), e chiedendo ai soggetti di identificare delle parole in questo linguaggio 'marziano' (vedere [Buiatti et al., 2009] per dettagli sulla costruzione delle parole). Un precedente studio comportamentale [Pena et al., 2002] aveva mostrato che se le parole tri-sillabiche sono separate da una pausa subliminale (25 ms), bastano pochi minuti di ascolto della serie continua per identificare le parole tri-sillabiche. In questo studio [Buiatti et al., 2009], i soggetti ascoltavano 9 minuti di serie continua di parole separate da pause subliminali, e come condizione di controllo 9 minuti di serie continua di sillabe distribuite casualmente, sempre separate da una pausa subliminale ogni tre sillabe (le stesse serie venivano presentate anche senza pause subliminali, ma per brevità non tratteremo queste condizioni).

Questo è un caso in cui l'analisi ERP mostra diversi limiti: 1) data la natura continua della stimolazione, è difficile stabilire un periodo di baseline rispetto al quale calcolare l'ERP; 2) data la lunga durata della stimolazione, è probabile che vi sia un effetto di adattamento degli ERP per cui il rapporto segnale-rumore potrebbe essere molto basso; 3) l'apprendimento delle parole tri-sillabiche potrebbe essere erratico (alcune parole in alcuni periodi potrebbero venire individuate mentre altre no), generando effetti intermittenti che potrebbero scomparire nella media su tutte le parole presentate; 4) poichè ogni sillaba in quanto stimolo acustico genera una risposta neurale, potrebbe non essere facile distinguere la risposta generata da ogni sillaba dalla risposta corrispondente all'elaborazione della parola trisillabica.

Grazie alla natura periodica della stimolazione, si può ipotizzare di identificare e distinguere le risposte alla singola sillaba e alla parola trisillabica in base alla loro diversa frequenza di presentazione, utilizzando cioè il metodo *frequency-tagging* [Tononi et al., 1998]. Abbiamo quindi ipotizzato che la presentazione ripetuta di singole sillabe possa generare un picco nello spettro in frequenza del segnale EEG alla frequenza di presentazione delle stesse sillabe (circa 4.3 Hz). Se dopo un certo tempo i soggetti riuscivano a percepire le parole trisillabiche, ci aspettavamo di veder emergere un picco alla frequenza di presentazione delle parole tri-sillabiche (circa 1.4 Hz, ovvero 1/3 della frequenza delle sillabe).

Fig. 6 (parte sinistra) mostra (per un soggetto) che succede proprio così: in assenza di parole tri-sillabiche – e nonostante le pause subliminali ogni tre sillabe – lo spettro in frequenza mostra solo un chiaro singolo picco alla frequenza di presentazione delle sillabe; la serie di parole tri-sillabiche genera invece un picco alla frequenza di presentazione delle parole. Inaspettatamente rispetto alle ipotesi, in questa condizione il picco alla frequenza mono-sillabica scompare, suggerendo che la percezione delle parole tri-sillabiche inibisce quella della struttura mono-sillabica. Questo effetto è quantificato dal NP definito dall'Eq. (10), calcolato con

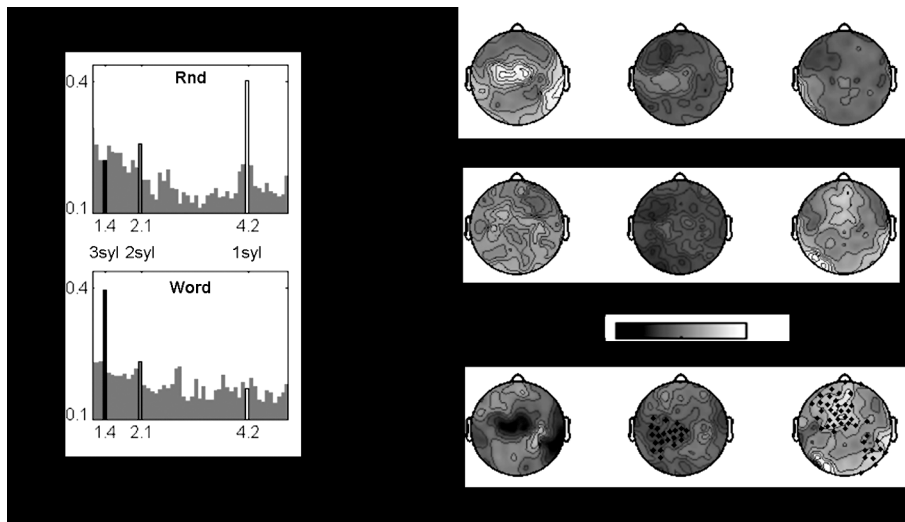


Fig. 6 – L’analisi frequency-tagging differenzia la percezione di parole tri-sillabiche da quella di singole sillabe durante l’ascolto di un discorso in una lingua sconosciuta. A sinistra: Spettro in frequenza del segnale EEG in un elettrodo centrale per un soggetto. Un picco nello spettro emerge alla frequenza di una sillaba (≈ 4.3 Hz) nella condizione Random (sopra), assente nella condizione Word (sotto). Al contrario, un picco alla frequenza di tre sillabe (≈ 1.4 Hz) compare solo nella condizione Word (sotto). A destra: Topografia del NP (Eq. (10)) mediato su tutti i soggetti durante l’ascolto della serie Random (prima riga), Word (seconda riga) e della differenza (Word – Random, terza riga), calcolato alla frequenza di una sillaba ($f \approx 4.3$ Hz, prima colonna), due sillabe ($f \approx 2.1$ Hz, seconda colonna) e tre sillabe ($f \approx 1.4$ Hz, terza colonna). Durante la serie Random, un picco nello spettro emerge alla frequenza di una sillaba in un’area centrale, assente nella serie Word. Viceversa, solo durante la serie Word emerge un picco nello spettro alla frequenza di tre sillabe in un’area fronto-occipitale. Le zone per le quali queste differenze sono statisticamente significative sono indicate con punti neri (terza riga). Dati tratti da Buiatti et al. [2009].

finestre temporali di circa 13 s (corrispondenti ad una risoluzione in frequenza di circa 0.08 Hz), normalizzato su un intorno di circa 1 Hz intorno alle frequenze di stimolazione e mediato su tutti i soggetti. Fig. 6 parte destra mostra che la distribuzione spaziale di NP mediato su tutti i soggetti riflette in maniera chiara il risultato suggerito dallo spettro in frequenza di un soggetto (Fig. 6 parte sinistra), ovvero un picco alla frequenza della singola sillaba nella condizione random, un picco nella frequenza della parola per la serie di parole, e nessun altro picco negli altri casi. Si osserva anche che la distribuzione è diversa per le sillabe e le parole: nel primo caso essa è centrale, riflettendo una tipica componente generata dalla corteccia uditiva; nel secondo caso essa ha una distribuzione fronto-occipitale, che suggerisce il coinvolgimento della corteccia frontale nell’identificazione delle parole. Si nota infine chiaramente l’effetto della soppressione del picco a una sillaba e a due sillabe per la serie di parole.

Il metodo ‘frequency tagging’ è stato utilizzato con successo in altre situazioni: Tononi et al. [1998] hanno mostrato che lo spettro alla frequenza di stimolazione visiva di due diversi stimoli presentati monocolarmente seguiva la percezione co-

sciente di uno o dell'altro stimolo, nonostante che le proprietà fisiche della stimolazione binoculare rimanessero costanti; Fujiki et al. [2002] hanno dissociato l'elaborazione del segnale proveniente da ogni singolo orecchio stimolando simultaneamente i due orecchi con frequenze leggermente diverse e seguendo l'attività cerebrale risonante a quelle frequenze. L'idea alla base del metodo frequency-tagging può essere generalizzata ipotizzando che la struttura temporale dell'attività di una specifica popolazione neurale rifletta quella degli stimoli che quella popolazione codifica. Evidenze di questo meccanismo sono emerse nel campo della percezione sensoriale [Schroeder e Lakatos, 2008] e dell'elaborazione di un discorso [Luo e Poeppel, 2007].

7. CONCLUSIONI

Grazie alla loro ottima risoluzione temporale ed estensione spaziale, l'EEG e la MEG permettono di tracciare l'evoluzione spazio-temporale dell'attività neurale associata a un qualsiasi processo cognitivo. In questo capitolo abbiamo visto che possono essere studiati contemporaneamente aspetti diversi e in buona parte complementari di questa risposta esplorando i segnali MEEG lungo diverse 'dimensioni': tempo, frequenza, correlazione spaziale (interazione tra canali), correlazione con la struttura temporale dello stimolo.

I metodi descritti sono solo una minima parte di quelli proposti in letteratura. Speriamo comunque di aver dato un'idea della ricchezza di informazioni che possono essere dedotte dai segnali MEEG, e conseguentemente della potenzialità dell'EEG e della MEG nell'investigare le basi neurali delle funzioni cognitive. Numerosi altri aspetti dell'attività neurale che possono essere descritti da dati MEEG (ad esempio, ricostruzione delle sorgenti, causalità delle interazioni tra regioni cerebrali diverse, pattern di connettività) sono affrontati in profondità negli altri capitoli di questo volume.

Bibliografia

- BERGER, H. (1929), On the EEG in humans. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **87**: 527-570.
- BUIATTI M. et al., in preparation.
- BUIATTI M. (2007), Internal Report, CIMEC, University of Trento.
- BUIATTI M. (2008), The Correlated Nature of Large-scale Neural Activity Unveiled by the Resting Brain. *Riv Biol-Biol Forum* 101: 353-373.
- BUIATTI M., PAPO D., BAUDONNIÈRE P.-M., VAN VREESWIJK C. (2007), Feedback modulates the temporal scale-free dynamics of brain electrical activity in a hypothesis testing task. *Neuroscience* 146: 1400-1412.
- BUIATTI M., PEÑA M., DEHAENE-LAMBERTZ G. (2009), Investigating the neural correlates of continuous speech computation with frequency-tagged neuroelectric responses. *NeuroImage* 44: 509-519.
- CAPLAN J.B., MADSEN J.R., SCHULZE-BONHAGE A., ASCHENBRENNER-SCHEIBE R.,

- NEWMAN E.L., KAHANA M.J. (2003), Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *J Neurosci* 23: 4726-4736.
- DEBENER S., ULLSPERGER M., SIEGEL M., ENGEL A.K. (2006), Single-trial EEG-fMRI reveals the dynamics of cognitive function. *Trends Cogn Sci* 10:558-563
- Delorme A, Makeig S (2004), EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Meth* 134: 9-21.
- FRIES P., NIKOLIC D., SINGER W. (2007), The gamma cycle. *Trends Neurosci* 30: 309-316.
- FUJIKI N., JOUSMAKI V., HARI R. (2002), Neuromagnetic responses to frequency-tagged sounds: A new method to follow inputs from each ear to the human auditory cortex during binaural hearing. *J Neurosci* 22: RC205.
- GROSS J., SCHMITZ F., SCHNITZLER I., KESSLER K., SHAPIRO K., HOMMEL B., SCHNITZLER A. (2004), Modulation of long-range neural synchrony reflects temporal limitations of visual attention in humans. *P Natl Acad Sci USA* 101: 13050-13055.
- HERRMANN C.S. (2001), Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res* 137: 346-353.
- HERRMANN C.S., GRIGUTSCH M., BUSCH N.A. (2005), EEG oscillations and Wavelet Analysis. In Todd C. Handy (ed.), *Event-Related Potentials*, The MIT Press, Cambridge MA, pp. 239-259.
- IOANNIDES A.A. (2006), Magnetoencephalography as a research tool in neuroscience: State of the art. *Neuroscientist* 12: 524-544.
- JENSEN O., KAISER J., LACHAUX J.P. (2007), Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci* 30: 317-324.
- KAMPHUISEN A., BAUER M., EE R. (2008), No evidence for widespread synchronized networks in binocular rivalry: MEG frequency tagging entrains primarily early visual cortex. *J Vision* 8.
- KLIMESCH W. (1999), EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 29: 169-195.
- KUTAS M., FEDERMEIER K.D. (2000), Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci* 4: 463-470.
- LACHAUX J.P., RODRIGUEZ E., MARTINERIE J., VARELA F.J. (1999), Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 8: 194-208.
- LEOCANI L., TORO C., MANGANOTTI P., ZHUANG P., HALLETT M. (1997), Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Evoked Potential* 104: 199-206.
- LUO H., POEPPEL D. (2007), Phase patterns of neuronal responses reliably discriminate speech in human auditory cortex. *Neuron* 54: 1001-1010.
- MARINKOVIC K., DHOND R.P., DALE A.M., GLESSNER M., CARR V., HALGREN E. (2003), Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron* 38: 487-497.
- MCCANDLISS B.D., COHEN L., DEHAENE S. (2003), The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends Cogn Sci* 7: 293-299.
- MELLONI L., MOLINA C., PENA M., TORRES D., SINGER W., RODRIGUEZ E. (2007),

- Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci* 27: 2858-2865.
- NIEDERMEYER E., LOPES DA SILVA F. (2005), *Electroencephalography: Basic Principles, clinical applications and related fields*, Lippincott Williams & Wilkins Ed., Philadelphia PA.
- PENA M, BONATTI L.L., NESPOR M., MEHLER J. (2002), Signal-driven computations in speech processing. *Science* 298: 604-607.
- PFURTSCHELLER G., DA SILVA F.H.L. (1999), Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110: 1842-1857.
- RODRIGUEZ E., GEORGE N., LACHAUX J.P., MARTINERIE J., RENAULT B., VARELA F.J. (1999), Perception's shadow: long-distance synchronization of human brain activity. *Nature* 397: 430-433.
- ROSENBLUM M.G., PIKOVSKY A.S., KURTHS J. (1996), Phase synchronization of chaotic oscillators. *Phys Rev Lett* 76: 1804-1807.
- SCHROEDER C.E., LAKATOS P. (2009), Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci* 32: 9-18.
- SEHATPOUR P., MOLHOLM S., SCHWARTZ T.H., MAHONEY J.R., MEHTA A.D., JAVITT D.C., STANTON P.K., FOXE J.J. (2008), A human intracranial study of long-range oscillatory coherence across a frontal-occipital-hippocampal brain network during visual object processing. *P Natl Acad Sci USA* 105: 4399-4404.
- SINGER W., GRAY C.M. (1995), Visual Feature Integration and the Temporal Correlation Hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18: 555-586.
- SRINIVASAN R., RUSSELL D.P., EDELMAN G.M., TONONI G. (1999), Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. *J Neurosci* 19: 5435-5448.
- TALLON-BAUDRY C., BERTRAND O. (1999), Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3: 151-162.
- TALLONBAUDRY C., BERTRAND O., DELPUECH C., PERNIER J. (1996), Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16: 4240-4249.
- TESCHE C.D., KARHU J. (2000), Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *P Natl Acad Sci USA* 97: 919-924.
- TONONI G., SRINIVASAN R., RUSSELL D.P., EDELMAN G.M. (1998), Investigating neural correlates of conscious perception by frequency-tagged neuromagnetic responses. *P Natl Acad Sci USA* 95: 3198-3203.
- VANHATALO S., VOIPIO J., KAILA K. (2005), Full-band EEG (FbEEG): an emerging standard in electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 116: 1-8.
- VARELA F., LACHAUX J.P., RODRIGUEZ E., MARTINERIE J. (2001), The brainweb: Phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2: 229-239.