

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA
CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO di
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE
"Guglielmo Marconi"
DEI

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

TESI DI LAUREA
in
SISTEMI NEURALI LM

**ELABORAZIONE DI SEGNALI EEG E ANALISI DI
CONNETTIVITÀ CEREBRALE DURANTE CRISI EPILETTICHE**

Relatore

Chiar.mo Prof. Mauro Ursino

presentata da

Anisha Tresa Azhakathu

Correlatori

Prof.ssa Elisa Magosso

Ing. Giulia Ricci

Dott. Lorenzo Ferri

Anno Accademico
2020-2021

ABSTRACT

L'epilessia è una patologia neurologica cronica in cui l'attività anomala dei neuroni causa crisi ricorrenti. Il trattamento di prima scelta nella cura dell'epilessia sono i farmaci antiepilettici. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti epilettici è resistente ai farmaci: una possibile soluzione consiste nella rimozione chirurgica della zona responsabile dell'insorgenza delle crisi, definita zona epilettogena (ZE). La precisa localizzazione della ZE è fondamentale per il successo della chirurgia dell'epilessia.

In questo lavoro di tesi, sono stati analizzati i tracciati EEG di tre pazienti epilettici, ricoverati presso l'ospedale Bellaria di Bologna, con l'obiettivo di identificare grandezze in grado di localizzare e lateralizzare l'origine delle crisi epilettiche. In particolare, i segnali sono stati analizzati in termini di potenza e connettività.

La connettività cerebrale è stata studiata attraverso la causalità di Granger. Il network cerebrale è stato analizzato utilizzando la teoria dei grafi, con particolare interesse agli indici di degree centrality. I risultati ottenuti dall'analisi di outdegree centrality hanno permesso di confermare le valutazioni cliniche. Due dei tre pazienti analizzati erano affetti da crisi temporali destre; la valutazione dell'outdegree centrality, durante le crisi epilettiche, ha mostrato lateralizzazione destra, con coinvolgimento delle regioni temporali in particolare. Nel caso del paziente affetto da crisi bitemporali, l'indice di outdegree centrality ha confermato il coinvolgimento di entrambi gli emisferi durante le crisi.

I risultati ottenuti hanno evidenziato la capacità dello studio di connettività, insieme all'applicazione della teoria dei grafi, di permettere una maggiore comprensione del funzionamento del network cerebrale. Ulteriori studi possono permettere di definire un metodo di localizzazione precisa della ZE, a partire dai tracciati EEG ottenuti in maniera non invasiva.

INDICE

1	INTRODUZIONE	1
2	EEG NELLA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA	3
2.1	DIAGNOSI DELL'EPILESSIA E CLASSIFICAZIONE	3
2.2	ELETTROENCEFALOGRAFIA	7
2.2.1	I RITMI CEREBRALI	11
2.3	EEG PER LA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA	15
3	CONNETTIVITÀ CEREBRALE	19
3.1	CONNETTIVITÀ FUNZIONALE	19
3.1.1	CONNETTIVITÀ FUNZIONALE PER LA PREDIZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE	20
3.1.2	CONNETTIVITÀ FUNZIONALE PER LA LOCALIZZAZIONE DELLA ZONA EPILETTOGENA	22
4	MATERIALI E METODI	27
4.1	SUDDIVISIONE DELLA CORTECCIA IN REGIONI DI INTERESSE	29
4.2	ANALISI NELLE FREQUENZE	32
4.2.1	DENSITÀ SPETTRALE DI POTENZA E POTENZA NELLE DIVERSE BANDE	34
4.2.2	ANALISI TEMPO-FREQUENZA CON LE WAVELET	35
4.3	ANALISI DI CONNETTIVITÀ FUNZIONALE	37
4.3.1	CAUSALITÀ DI GRANGER	37
4.3.2	LA TEORIA DEI GRAFI	39
4.3.2.1	CENTRALITÀ	41
5	ANALISI DEI RISULTATI	45
5.1	RISULTATI DELL'ANALISI IN FREQUENZA	45
5.1.1	GRAFICI DELLA DENSITÀ SPETTRALE DI POTENZA E POTENZA TOTALE	45
5.1.2	RISULTATI DEL CONFRONTO TRA POTENZA DI BASELINE E PRESEIZURE	58
5.1.3	RISULTATI DELL'ANALISI CON TRASFORMATA WAVELET	69
5.2	RISULTATI DELL'ANALISI DI CONNETTIVITÀ	73
5.3	RISULTATI DELL'ANALISI DEL NETWORK CEREBRALE CON I GRAFI	78
5.3.1	PAZIENTE 1	79
5.3.2	PAZIENTE 2	85
5.3.3	PAZIENTE 3	95
6	CONCLUSIONI	99
7	BIBLIOGRAFIA	101

1 INTRODUZIONE

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato da crisi ricorrenti, ovvero brevi episodi di movimenti involontari che possono riguardare una parte del corpo o tutto il corpo. Le crisi epilettiche sono causate da un'attività anomala dei neuroni che scaricano in modo eccessivo. L'attività anomala dei neuroni causa sintomi come spasmi muscolari, rigidità muscolare, sguardo fisso in un punto e stato di coscienza compromesso. È una problematica che colpisce circa 0.5-1.5% della popolazione mondiale¹.

L'imprevedibilità delle crisi incide negativamente sulla qualità della vita del paziente affetto da epilessia; per questo motivo si cercano modi per predire le crisi prima della manifestazione dei sintomi. I farmaci antiepilettici (AEDs) sono il trattamento di prima scelta nella cura della malattia. Il trattamento farmacologico dell'epilessia ha esito positivo in 60-70% dei casi².

In caso di epilessia farmaco-resistente o epilessia con crisi controllabili farmacologicamente, ma che comportano effetti collaterali non tollerabili, una possibile soluzione consiste nella rimozione della regione cerebrale responsabile dell'insorgenza delle crisi. L'efficacia della chirurgia nel trattamento dell'epilessia dipende da vari fattori come il tipo di epilessia e le patologie sottostanti. Idealmente, si vorrebbe ottenere un completo controllo delle crisi senza causare complicanze neurologiche, eliminando in questo modo le conseguenze a lungo termine legate alla persistenza delle crisi e assunzione cronica della terapia farmacologica.

Un aspetto fondamentale è la precisa localizzazione della zona epilettogena (ZE) responsabile dell'insorgenza delle crisi. La ZE viene definita come la parte della corteccia che deve essere rimossa affinché un paziente non soffra più di crisi epilettiche, in caso di epilessia farmaco-resistente.

Per individuare la ZE si utilizzano principalmente tecniche di neuroimaging o metodi basati sulla stereo elettroencefalografia (sEEG). Studi recenti basati su segnali elettroencefalografici hanno mostrato che la zona epilettogena è caratterizzata da una connettività anormale. Lo studio della connettività potrebbe permettere la localizzazione della ZE e anomalie nella connettività possono anche spiegare l'impatto dell'epilessia focale su network più ampi. Nonostante molti studi abbiano messo in evidenza la

possibilità di individuare l'origine delle crisi epilettiche a partire da registrazioni EEG e analisi di connettività, attualmente non vi sono applicazioni cliniche che utilizzano misure di connettività per localizzare la zona epilettogena¹.

Negli ultimi anni, il concetto di network epilettogeno ha sostituito quello del singolo focus epilettogeno. In un network si ha un'attività sincronizzata di più nodi, caratterizzati da un'elevata eccitabilità, che porta allo sviluppo di crisi epilettiche. Ogni nodo del network influenza ed è influenzato dagli altri nodi. L'implicazione a livello chirurgico dell'adozione del concetto di network invece del focus epilettogeno è che il trattamento diretto a un qualsiasi nodo del network dovrebbe essere efficace quanto trattamenti diretti a uno specifico focus epilettogeno.

In questo lavoro di tesi, sono stati studiati tracciati EEG di tre diversi pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente, per cercare di individuare grandezze in grado di caratterizzare le crisi epilettiche e localizzare le zone epilettogene. I segnali EEG di diverse fasi di tre pazienti sono stati analizzati valutando la connettività funzionale e applicando la teoria dei grafi. L'obiettivo di queste analisi è stato quello di lateralizzare e localizzare l'origine delle crisi epilettiche.

2 EEG NELLA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA

2.1 DIAGNOSI DELL'EPILESSIA E CLASSIFICAZIONE

L'epilessia è una delle malattie neurologiche croniche più diffuse nel mondo: sono circa 50 milioni le persone che soffrono di questa patologia³. Nei pazienti epilettici, l'attività elettrica anomala nel cervello comporta crisi epilettiche, cui sintomi dipendono dalle aree cerebrali interessate. Tra i sintomi più comuni vi sono alterazione dello stato di coscienza, movimenti involontari o convulsioni.

La diagnosi di epilessia solitamente avviene dopo almeno due episodi di crisi non provocati da fattori noti come, ad esempio, livelli bassi di glucosio nel sangue o astinenza da alcol. L'epilessia può manifestarsi a qualsiasi età, ma ha un'incidenza maggiore nei primi cinque anni di vita e dopo i 65 anni. Spesso, la precisa eziologia dell'epilessia non è nota, tuttavia, fattori che possono essere rilevanti sono: genetica, traumi, demenza, tumori, meningiti, deprivazione di ossigeno, infarti.

La classificazione dell'epilessia è formata da tre livelli: tipo di crisi, tipo di epilessia e tipo di sindrome epilettica⁴. La classificazione fornisce una struttura per comprendere i tipi di crisi che si possono presentare nel paziente e i possibili fattori scatenanti. Fornisce informazioni sul rischio di co-morbidità e guida la scelta della terapia antiepilettica.

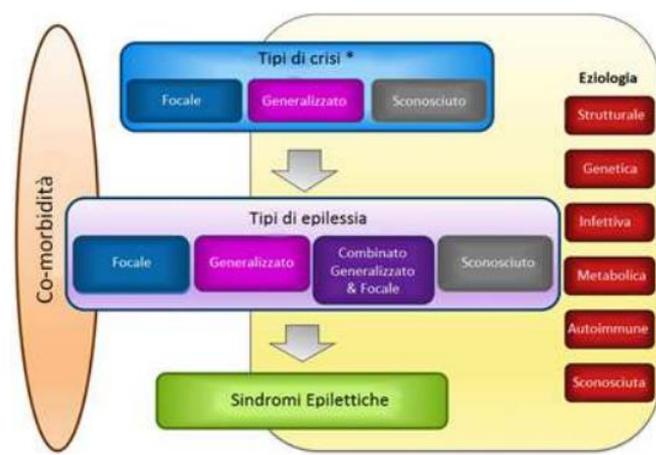


Figura 1: classificazione dell'epilessia (Scheffer, et al., 2017)

Il primo livello di classificazione riguarda il tipo di crisi. Una crisi è definita come un'occorrenza transitoria di segni e sintomi dovuti a un'attività cerebrale neuronale anomala, eccessiva o sincrona⁵. Le crisi possono essere a esordio focale, generalizzato o ad esordio sconosciuto.

Le crisi focali hanno origine da network limitati a un solo emisfero cerebrale. Si suddividono in crisi focali semplici, che non inducono alterazioni di coscienza, e crisi focali complesse, caratterizzate da perdita e alterazioni di coscienza. La crisi focale si origina in una zona limitata del cervello, ma poi si propaga attraverso diversi nodi del network cerebrale e questo si riflette in una sequenza di segni e sintomi. La classificazione avviene in base al sintomo di esordio più evidente. Esistono anche crisi ad esordio focale che evolvono in crisi bilaterali.

Le crisi generalizzate derivano dall'alterazione dell'attività cerebrale in entrambi gli emisferi e si suddividono in crisi motorie e non motorie (assenze). Le crisi d'assenza sono caratterizzate da brevi periodi (5-10 secondi) di improvvisa perdita di coscienza. Le crisi motorie possono essere di diversi tipi: le crisi toniche comportano irrigidimento dei muscoli, mentre nel caso delle crisi cloniche si hanno movimenti muscolari bruschi e ritmici. Le crisi atoniche causano perdita di tono muscolare e le crisi miocloniche si manifestano come brevi torsioni e movimenti bruschi e improvvisi di braccia e gambe. Nel caso di crisi tonico-cloniche si ha perdita di coscienza, irrigidimento del corpo, accompagnato talvolta da perdita di controllo della vescica e della muscolatura della lingua.

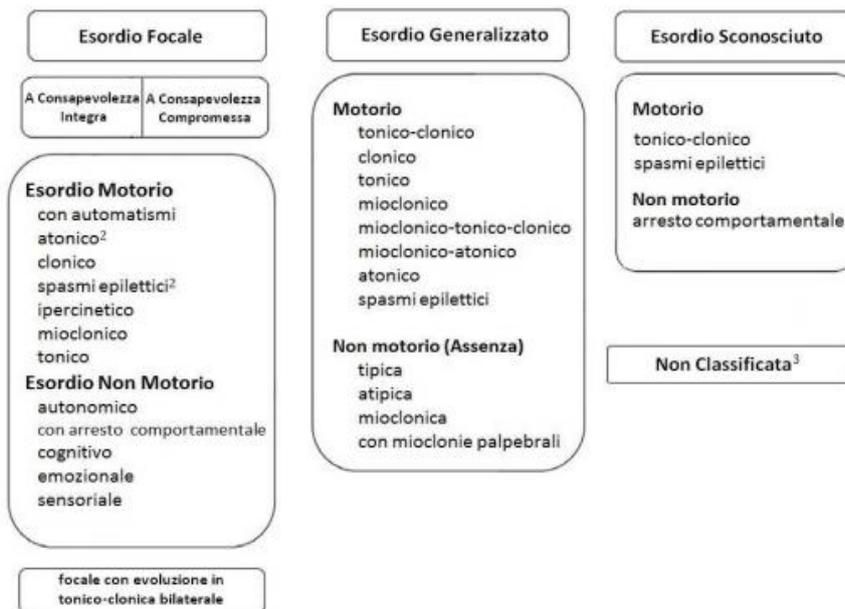


Figura 2: classificazione dei tipi di crisi (Fisher, et al., 2017)

Il secondo livello di diagnosi riguarda il tipo di epilessia. Le variabili che incidono sulla classificazione del tipo di epilessia sono la fenomenologia della crisi, il tipo di crisi e l'eziologia. Per fare la corretta classificazione del tipo di epilessia si integrano informazioni cliniche e genetiche con i risultati di test di laboratorio e valutazione delle co-morbidità.

Le diverse categorie di epilessia comprendono epilessia generalizzata, epilessia focale, epilessia combinata generale e focale ed epilessia di tipo sconosciuto.

Nel caso di epilessia generalizzata, l'EEG del paziente contiene anomalie punte-onde generalizzate. I pazienti con epilessie generalizzate possono avere vari tipi di crisi, tra cui assenze, crisi miocloniche, crisi atoniche, crisi toniche e crisi tonico-cloniche. La diagnosi di epilessia generalizzata si basa sulle caratteristiche cliniche, supportate dalla presenza delle tipiche scariche intercritiche nel tracciato EEG.

Le epilessie focali comprendono crisi focali o multifocali, così come crisi che interessano un emisfero. Si possono riconoscere vari tipi di crisi focali, tra le quali crisi focali con o senza compromissione dello stato di coscienza, crisi focali motorie e non motorie, e crisi focali che evolvono in crisi tonico-cloniche bilaterali. L'EEG intercritico mostra tipicamente anomalie epilettiformi focali, limitate a pochi canali EEG.

I pazienti con epilessie combinate generalizzate e focali presentano sia crisi generalizzate che focali. Anche in questo caso, la diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, supportata dai reperti EEG.

Si parla di “epilessia di tipo sconosciuto” quando si ha chiaramente un caso di epilessia, ma il clinico non è in grado di definire se il tipo di epilessia è focale o generalizzato per mancanza di sufficienti informazioni.

Il terzo livello è la diagnosi di sindrome epilettica. Una sindrome epilettica è definita dall’associazione di specifiche caratteristiche che comprendono tipi di crisi, alterazione dell’EEG e del neuroimaging, età di esordio e remissione, fattori scatenanti, periodicità delle crisi e prognosi.

2.2 ELETTROENCEFALOGRAFIA

L'elettroencefalografia (EEG) è una registrazione dell'attività elettrica cerebrale tramite elettrodi posti sullo scalpo. Questa metodica viene ampiamente impiegata per la valutazione delle funzionalità del sistema nervoso centrale. L'attività elettrica misurata comprende potenziali d'azione di breve durata che generano un campo elettrico e potenziali postsinaptici lenti e diffusi. Il segnale EEG è una media spazio-temporale dei potenziali postsinaptici dovuti all'attività sincrona di cellule piramidali orientate radialmente alla superficie dello scalpo. L'ampiezza del segnale registrato in superficie dipende dall'ampiezza dell'angolo solido che è sotteso da ogni elettrodo. È stato stimato che la regione più piccola che può essere considerata come generatore di segnale EEG è di 6cm^2 ⁽⁶⁾. L'attività dei neuroni orientati tangenzialmente non viene registrata dall'EEG, ma è possibile visualizzare tale attività con altre metodiche, come la magnetoencefalografia (MEG).

Anomalie nell'EEG riflettono processi patologici. Un rallentamento dell'attività elettrica può essere dovuto a fattori diversi come edema cerebrale, ipossia o disordini sistemici come l'insufficienza epatica. Pazienti con disfunzioni del diencefalo o delle strutture del tronco encefalico presentano attività ritmica rallentata nelle regioni frontali o temporali. L'attività epilettica causa presenza di onde con forme caratteristiche, come le onde puntute (spikes)⁷.

Nonostante la scoperta dell'EEG risalga a più di novanta anni fa, c'è stato un rapido sviluppo in questo settore negli ultimi anni. Un fattore che ha inciso molto su questo sviluppo è stata l'introduzione di metodi per l'elaborazione del segnale elettroencefalografico: tecniche di filtraggio, correzione e rimozione degli artefatti, analisi delle componenti indipendenti, analisi tramite le wavelet... Inoltre, in confronto a metodi come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la tomografia a emissione di positroni (PET), l'EEG è poco costoso e garantisce un'elevata risoluzione temporale. Con l'EEG si raggiunge una risoluzione dell'ordine dei millisecondi, a differenza della fMRI o PET che hanno risoluzioni dell'ordine del secondo⁸.

Nel 1959 furono introdotti i primi standard per l'elettroencefalogramma. Tra i vari standard ci fu anche il sistema per il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo, chiamato sistema 10-20. Il nome deriva dal fatto che la distanza tra gli elettrodi adiacenti è pari al 10% o 20% della circonferenza del cranio misurato tra il nasion e l'inion, due punti di

riferimento posti rispettivamente in corrispondenza dell'avvallamento tra naso e fronte a livello degli occhi e della protuberanza alla base del cranio sulla linea mediana della testa.

Gli elettrodi vengono identificati usando una lettera e un numero: la lettera fa riferimento all'area in cui è posizionato, mentre il numero è associato al lato dello scalpo e alla posizione all'interno dell'area. I numeri pari identificano l'emisfero destro, mentre i dispari indicano l'emisfero sinistro. Fp1 e Fp2 sono gli elettrodi dell'area prefrontale, F3 e F4 dell'area frontale, Fz fa riferimento alla linea mediana frontale, C3 e C4 sono elettrodi della regione centrale, Cz è posizionato sul vertex centrale, P3 e P4 sulla regione parietale, Pz sulla linea mediana parietale, F7 e F8 sulla regione temporale anteriore, T3 e T4 sulla medio temporale, T5 e T6 sulla temporale posteriore, O1 e O2 coprono la regione occipitale e A1 e A2 sono elettrodi auricolari di riferimento.

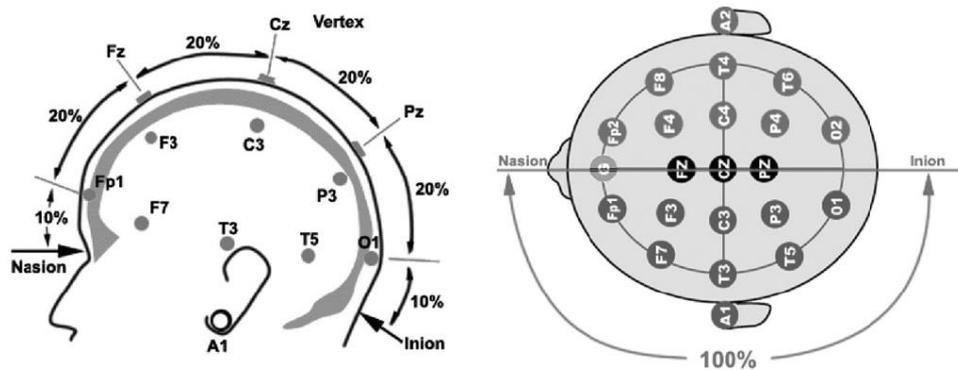


Figura 3: sistema 10-20 per il posizionamento degli elettrodi. (Iakovidou, 2017)

Nel 1999 è stata introdotta un'estensione dello standard 10-20, chiamato standard 10-10. Lo standard 10-10 definisce fino a 75 posizioni di elettrodo. Nel 2000 è stato proposto lo standard 10-5 che prevede l'utilizzo di oltre 300 elettrodi, standardizzando così registrazioni fatte ad elevata densità di elettrodi.

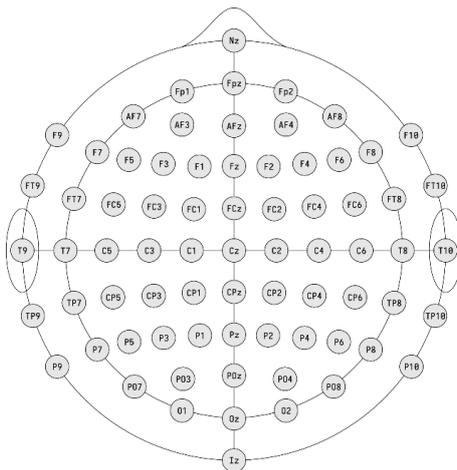


Figura 4: standard 10-10

Gli elettrodi possono essere posizionati singolarmente sullo scalpo oppure essere premontati su cuffie. La maggior parte degli elettrodi che si trovano in commercio sono fatti di materiale metallico e hanno un diametro compreso tra 4mm e 10mm. Gli elettrodi più indicati per misurare potenziali lentamente variabili sono quelli non polarizzabili come gli elettrodi in argento ricoperti da uno strato di cloruro di argento. La clorurazione impedisce la polarizzazione dell'elettrodo che causa distorsione del segnale. Un elettrodo metallico posto in una soluzione conduttrice forma un'interfaccia dove si accumulano cariche elettriche derivanti dal flusso ionico tra il metallo e la soluzione. Questo strato di elettroni genera una differenza di potenziale che dipende dal materiale metallico di cui è fatto l'elettrodo, dalla composizione elettrolitica e dalla temperatura. Negli elettrodi Ag/AgCl lo scambio ionico all'interfaccia è molto elevato e nessuna corrente applicata all'elettrodo è in grado di variare il livello del potenziale; per questo motivo sono chiamati elettrodi non polarizzabili.

Negli strumenti che misurano l'EEG sono presenti amplificatori che amplificano la differenza di potenziale tra un elettrodo e l'elettrodo di riferimento. Il potenziale che si genera all'interfaccia elettrodo-soluzione dipende dal metallo di cui è fatto l'elettrodo; se l'elettrodo di riferimento è fatto dello stesso materiale di cui sono fatti gli altri elettrodi, i potenziali all'interfaccia si annullano durante il processo di amplificazione. Elettrodi fatti di materiali diversi possono generare disequilibrio nel potenziale misurato e causare alterazioni del segnale elettroencefalografico.

I segnali biologici misurati dall'EEG sono molto deboli, dell'ordine di 50-100µV. Solitamente si usano amplificatori differenziali che permettono di amplificare la

differenza tra due segnali. In questo modo è possibile eliminare artefatti comuni. Nel caso delle acquisizioni monopolari, l'elettrodo di riferimento viene posizionato in un punto che raccoglie una minima quantità di segnale proveniente dall'attività neuronale, come i lobi delle orecchie, la mastoide o la punta del naso; in questo modo si raccoglie l'attività elettrica assoluta di una certa regione cerebrale. Nella derivazione bipolare, invece, entrambi gli elettrodi sono posizionati su siti attivi e si evidenzia la differenza di attività tra le due regioni.

La ridotta ampiezza del segnale EEG lo rende molto suscettibile agli artefatti, sia di tipo bioelettrico che di tipo fisico. Gli artefatti di origine biologica comprendono l'attività oculare derivante dal blinking e dai movimenti oculari laterali, l'attività muscolare e l'attività cardiaca. Inoltre, il valore misurato dipende fortemente dallo stato di veglia e dall'età del soggetto considerato.

Gli artefatti da movimento oculare sono generati dai movimenti orizzontali e verticali del bulbo oculare, che agisce come un dipolo elettrico con il polo positivo orientato anteriormente. Il blinking causa un movimento riflesso del bulbo verso l'alto che genera deflessioni positive nelle regioni frontali, massimamente misurate dagli elettrodi Fp1 e Fp2. Le saccadi, movimenti orizzontali degli occhi, causano deflessioni principalmente sugli elettrodi F7 e F8.

Un possibile modo per correggere gli artefatti da movimento oculare è quello di registrare l'oculogramma e calcolare la proporzione della contaminazione oculare in ogni canale dell'EEG. Dopo di che, l'elettrooculogramma viene scalato e sottratto al segnale elettroencefalografico.

Alternativamente, si può utilizzare un approccio basato sull'analisi delle componenti indipendenti (ICA): l'idea di base è di decomporre il segnale EEG separando la componente derivante da attività neuronale dagli artefatti.

Gli artefatti da attività muscolare si osservano principalmente nelle regioni frontali e temporali. Sono caratterizzati da durata breve e frequenza elevata, superiore alla banda di frequenza del segnale elettroencefalografico. È possibile rimuovere questo tipo di artefatto utilizzando un filtraggio passa-alto.

2.2.1 I RITMI CEREBRALI

Dall'analisi dell'attività cerebrale è possibile individuare onde con ampiezze e frequenze diverse. In base alla banda di frequenza, i ritmi cerebrali vengono classificati in delta, theta, alpha, beta e gamma.

Hans Berger, nella sua prima pubblicazione sull'elettroencefalografia umana nel 1929, descrive due tipi di onde: onde con ampiezza maggiore con una durata media di 90 ms e onde con ampiezza minore e durata di 35 ms. Successivamente, le prime vengono nominate onde alpha e le seconde onde beta. Nel corso degli anni è stata studiata la relazione tra processi cognitivi e onde cerebrali e sono stati identificati nuovi tipi di ritmi cerebrali. È possibile associare un'oscillazione EEG evento-correlato a ogni processo cognitivo; tuttavia, non vi è un'associazione uno ad uno tra i due fattori. Le oscillazioni cerebrali contribuiscono a diverse funzioni cognitive a seconda di vari parametri come l'ampiezza, la frequenza, la fase, la coerenza e il punto del cervello in cui si manifestano⁹.

È possibile classificare i principali ritmi cerebrali in cinque classi, a seconda della banda di frequenza.

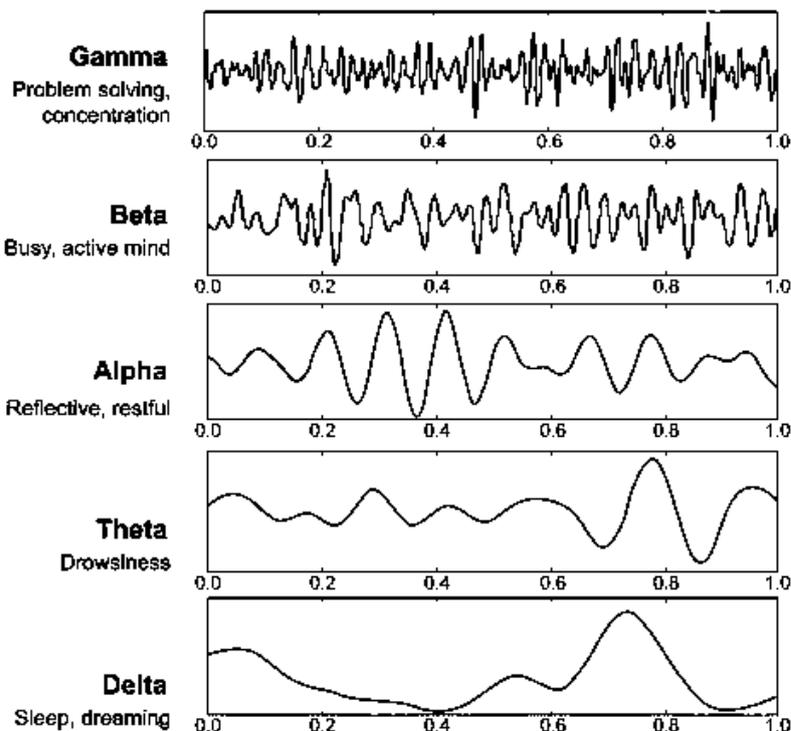


Figura 5 : classificazione delle onde cerebrali ¹⁰

OSCILLAZIONI DELTA: le onde delta sono caratterizzate da una frequenza nella banda 0.5-3Hz e ampiezza tra 20-200 μ V. L'attività delta osservata nell'uomo può avere origine corticale o talamica. Si osserva spesso nelle regioni frontali e nella corteccia cingolata. Queste onde sono associate a inibizione di stimoli non rilevanti durante un determinato compito e sono presenti nei tracciati elettroencefalografici di soggetti che si trovano in uno stato di sonno profondo.

OSCILLAZIONI THETA: la banda theta comprende le oscillazioni che hanno frequenza compresa tra 4Hz e 8Hz. I primi a studiare questo ritmo sono stati Ishihara e Yoshii¹¹ che furono in grado di indurre oscillazioni con frequenza tra 6-7Hz in soggetti a cui veniva chiesto di svolgere operazioni algebriche. Le onde presentavano ampiezza massima nelle regioni frontali e spesso erano associate a oscillazioni theta anche a livello dell'ippocampo. È stato ipotizzato che le oscillazioni theta nell'ippocampo siano coinvolte nella memorizzazione⁸.

OSCILLAZIONI ALPHA: hanno frequenza tipicamente tra 8 e 12Hz. Sono oscillazioni che si misurano prevalentemente nelle regioni occipitali quando il soggetto è in uno stato di riposo. Studi fatti utilizzando fMRI hanno mostrato una correlazione negativa tra attività alpha e il consumo metabolico⁸. È stata osservata una correlazione negativa anche tra ampiezza delle oscillazioni alpha e le performance cognitive del soggetto quando deve svolgere compiti di rilevazione di stimolo sensoriale; questo suggerisce che le oscillazioni alpha abbiano un ruolo nell'inibizione degli stimoli considerati irrilevanti. Le frequenze che definiscono la banda alfa cambiano con l'età: soggetti molto giovani e soggetti anziani presentano frequenze più basse. È possibile individuare tre tipi di ritmi alpha: il ritmo alpha posteriore, registrato nelle regioni occipitali o occipito-parietali; il ritmo mu, registrato in corrispondenza del solco di Rolando sopra le regioni sensori-motorie e infine un ritmo medio-temporale che normalmente è possibile registrare solo con la MEG.

L'importanza del ritmo alpha è legata ad alterazioni che si verificano in caso di patologie neurologiche: si osserva un rallentamento e viene meno il caratteristico gradiente antero-posteriore. Queste alterazioni si hanno nel caso di malattie metaboliche o neurodegenerative, ma sono state osservate anche in pazienti con epilessia. In particolare, sono state osservate variazioni sia in termini di potenza che di topografia: la potenza risulta essere maggiore in una banda di frequenza minore ([6-9] Hz invece di [8-13] Hz) e la topografia è traslata dalle regioni occipitali verso quelle frontali¹².

OSCILLAZIONI BETA: si collocano nella banda 13-25Hz. Si osservano principalmente in soggetti mentre svolgono compiti motori. Le onde beta si registrano solitamente in corrispondenza delle regioni sensori-motorie o nelle regioni frontali.

OSCILLAZIONI GAMMA: sono onde caratterizzate da frequenza superiore a 30Hz. A differenza dei ritmi più lenti, che sono spesso associati a funzioni di inibizione, le oscillazioni gamma hanno un ruolo nell'attivazione corticale. Sono legati all'elaborazione di informazioni, al mantenimento attivo di contenuti in memoria e nei processi legati alla coscienza. Si ritiene che il ritmo gamma sia responsabile del fenomeno di "binding and segmentation". Il binding è il processo che permette di spiegare come il cervello raggruppi le diverse proprietà di un medesimo oggetto codificate in aree corticali distinte. Con segmentation, invece, si intende la capacità del cervello di tenere distinte le proprietà di oggetti percepiti simultaneamente. Si ipotizza che i neuroni che codificano le proprietà del medesimo oggetto oscillino, in sincronismo fra di loro, con ritmo gamma: l'eccitazione e l'inibizione di tali neuroni avvengono in fase. I neuroni che codificano oggetti diversi, invece, sono sfasati fra di loro.

In un cervello non sano i normali meccanismi legati ai ritmi cerebrali possono essere alterati. I ritmi possono essere rallentati, aumentare in ampiezza o apparire in zone diverse. L'ipersincronizzazione descrive un aumento in ampiezza delle onde cerebrali e con ipercoerenza si intende un aumento della sincronizzazione tra regioni diverse del cervello.

The spectrum of EEG frequencies and their significance

Rhythm	Frequency	Physiologic (normal)	Pathologic
Infra-slow (DC-shift)	0–0.5 Hz	Sweat and perspiration artifact	Interictal and ictal rhythm with seizures
Delta	0.5–<4 Hz	Stage 2 and slow wave sleep Buildup with hyperventilation	Severe degree of diffuse or focal encephalopathy; ictal pattern with neocortical onset temporal lobe seizures
Theta	4–<8 Hz	Drowsiness Benign variants (RTTD, wicket waves) Positive occipital sharp transients (sleep)	Mild to moderate degree of diffuse or focal encephalopathy; ictal pattern with mesial temporal lobe seizures; theta coma
Alpha	8–13Hz	Posterior dominant rhythm Mu rhythm	Ictal rhythm in temporal and extratemporal seizures; alpha coma
Beta	13–30 Hz	Drowsiness and light sleep Medication effect (benzodiazepines)	Breach rhythm; ictal rhythm associated with tonic seizures; as generalized paroxysmal fast activity in LGS
Gamma	30–80 Hz	Voluntary motor movement Task related (speech and motor)	Ictal rhythm with seizures (mostly seen during intracranial recording)
High- frequency oscillations (HFOs)	>80Hz	Cognitive processing	Localize epileptogenic zone when accompanying spike and sharp waves
Ripples	80–250Hz	Episodic memory consolidation	Ictal onset zone
Fast Ripples	250–500 Hz	Acquisition of sensory information	Brain tumor??

^{??}It reflects the unknown but possible relationship to brain tumor.

Figura 6: bande di frequenza dei ritmi cerebrali e il loro significato a livello fisiologico e patologico. (M.Feyissa & O.Tatum, 2019)

2.3 EEG PER LA DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELL'EPILESSIA

L'elettroencefalografia è una delle tecniche più utilizzate per la diagnosi, il trattamento e il follow-up dei pazienti epilettici. Ha una risoluzione temporale dell'ordine dei millisecondi e viene utilizzata per classificare il tipo di crisi e per localizzare la ZE.

La prima misura dell'EEG nell'uomo venne ottenuta nel 1929 da Hans Berger. Pochi anni dopo, Gibbs, Lennox e Jasper¹³ riescono ad evidenziare pattern rappresentativi dell'epilessia nelle registrazioni di EEG intercritici, ovvero nelle registrazioni ottenute tra due crisi epilettiche. In particolare, si parla di attività spike-and-wave (onde puntute) e di scariche focali epilettiformi (focal epileptiform discharges). Negli anni seguenti l'EEG trova diverse applicazioni in neurologia, neurochirurgia e nelle scienze cognitive, con l'impiego anche di elettrodi invasivi che permettono di esplorare regioni cerebrali profonde.

Ad oggi, l'elettroencefalografia viene utilizzata per fornire una diagnosi clinica dell'epilessia e anche per classificare l'epilessia come focale o generalizzata, permettendo di scegliere adeguatamente la terapia¹⁴.

The role of EEG in epilepsy

Diagnosis of epilepsy

- Differential diagnosis of paroxysmal neurological events (spells)
- Distinction between a focal and generalized seizure disorder (classification)
- Diagnosis of epileptic syndromes and predicting the prognosis
- Recognition of photosensitivity (triggering factors)
- Identification of the refractory epilepsies

Management of epilepsy

- Assessing risk of recurrence after an unprovoked seizure
 - Selection of antiepileptic treatment
 - Likelihood of seizure relapse if medication is withdrawn
 - Identifying the surgically remediable epilepsies
 - Determining probability of seizure recurrence after medication withdrawal
 - Prediction of seizure recurrence after medication withdrawal following surgery
 - Investigation of cognitive decline
 - Detection of nonconvulsive status and seizure quantification
-

Figura 7: il ruolo dell'EEG nel trattamento dell'epilessia (M.Feyissa & O.Tatum, 2019)

La registrazione dell'attività elettrica fatta con elettrodi posti sullo scalpo nei pazienti epilettici si può suddividere in varie fasi: baseline, precritica, critica e intercritica. La baseline registra l'attività elettrica del paziente in condizioni normali, la fase critica è quella in cui si manifesta la crisi epilettica e può avere durata variabile da paziente a paziente, la fase precritica è il periodo che precede la crisi e infine la registrazione elettrica fatta tra due crisi consecutive viene chiamata intercritica.

L'analisi del tracciato EEG tra due crisi consecutive può fornire informazioni utili per la comprensione dell'epilessia. Pazienti affetti da epilessia, infatti, possono mostrare delle anomalie, in particolare delle scariche epilettiformi intercritiche (IED: interictal epileptiform discharges).

Gli IED sono utili per la diagnosi, in quanto sono una caratteristica specifica dei pazienti che soffrono di epilessia¹⁴. Gli IED possono avere caratteristiche differenti da paziente a paziente: possono essere focali o generalizzate, possono presentare punte (spikes), onde aguzze (sharp waves), complessi punte-onde (spike and slow wave complexes), e complessi di polipunte (polyspikes).

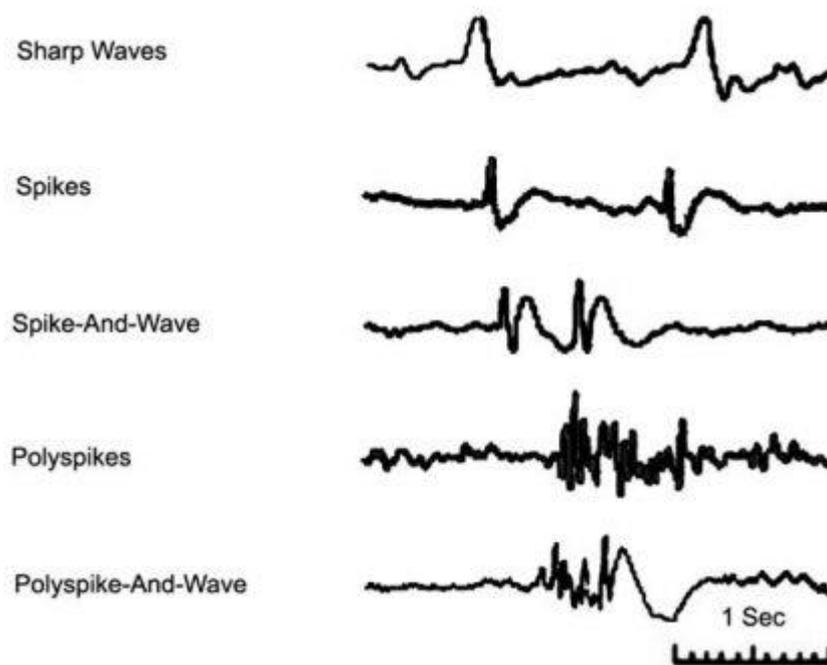


Figura 8: pattern epilettogeni nel segnale EEG

I pattern con punte e onde sono causati dalla somma di potenziali postsinaptici eccitatori o inibitori associati alle scariche parossistiche di gruppi neuronali. Le cause fisiologiche

sottostanti alle onde e alle punte sono le stesse, la differenza riguarda la velocità di sincronizzazione e il modo in cui le scariche si diffondono attraverso la corteccia¹⁵.

La presenza di questi pattern a base di punte e onde è fortemente correlata con crisi epilettiche; pertanto, è un'informazione significativa per la diagnosi dell'epilessia. Tuttavia, non bisogna confondere le variazioni normali e benigne dell'attività elettrica cerebrale per IED. Il tipo di scarica, la localizzazione e la frequenza sono aspetti che vanno analizzati per fare una corretta diagnosi.

Table 1 Misconceptions about the EEG in epilepsy

It is not in general true that:
● The interictal EEG can:
Prove the diagnosis of epilepsy
Exclude epilepsy
● An ictal EEG almost always shows:
Epileptiform activity
Any other change
● EEG abnormality reflects severity as manifest by:
Seizure frequency
Therapeutic response to AEDs
Prognosis

Figura 9⁷

La registrazione dell'EEG fatta usando elettrodi superficiali sullo scalpo presenta dei limiti che possono non permettere la corretta individuazione degli IED. Innanzitutto, il periodo limitato di tempo della registrazione potrebbe non essere sufficiente per osservare spikes che si manifestano poco frequentemente. Gli elettrodi sullo scalpo registrano solo un terzo dello scalpo, in questo modo le scariche che si manifestano in regioni basali o nelle regioni inter-emisferiche non vengono rilevate, così come le attività dell'amigdala e dell'ippocampo¹⁵. La sensibilità dell'EEG è ridotta a causa dell'attenuazione del segnale elettrico quando attraversa l'osso, la dura madre e lo scalpo prima di giungere in superficie. L'EEG registra attività dei dipoli ortogonali alla superficie, quindi non viene rilevata l'attività dei dipoli paralleli. Una scarica deve riguardare una superficie relativamente ampia della corteccia affinché appaia nel tracciato registrato sullo scalpo, si tratta approssimativamente di 6cm²⁽⁶⁾. Inoltre, artefatti di vario tipo possono nascondere l'informazione utile.

The interictal EEG is of value to:

- Support diagnosis if other cerebral disease can be excluded
- Exclude or identify specific epilepsy syndromes
- Classify epilepsies and syndromes
- Detect or confirm photosensitivity
- Detect non-convulsive status epilepticus
- Detect antiepileptic drug intoxication
- Detect possible epileptogenic lesion
- Monitor status epilepticus
- Locate epileptogenic zone in preoperative assessment by ictal recording

Ictal recording, by long term monitoring if necessary, is of value to:

- Distinguish epileptic from non-epileptic attacks
- Classify seizures
- Determine incidence of frequent minor seizures
- Detect subtle seizures including transient cognitive impairment
- Identify seizure precipitants including self induction

Figura 10: informazioni fornite dall'EEG nel trattamento dell'epilessia ⁷

Le tecniche tradizionali prevedono la raccolta delle registrazioni elettroencefalografiche durante le crisi e tra le crisi consecutive; si analizzano ampiezza, periodo e altre grandezze per cercare di caratterizzare l'attività epilettica. Negli ultimi anni, sono stati svolti studi che utilizzano tecniche di intelligenza artificiale per il riconoscimento dello sviluppo delle crisi epilettiche^{16,17}.

3 CONNETTIVITÀ CEREBRALE

3.1 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

L'analisi di connettività nel cervello ha l'obiettivo di comprendere come i circuiti cerebrali sono strutturati, come sono fra di loro interconnessi e come tali connessioni variano nel tempo. I modelli di connettività permettono una miglior comprensione dei processi che controllano e regolano le crisi epilettiche.

Possono essere definiti diversi tipi di connettività: anatomica, funzionale ed effettiva.

La connettività anatomica studia le connessioni strutturali e fisiche tra neuroni. Tuttavia, il numero di circuiti noti è piuttosto limitato. Inoltre, anche quando è nota, la connettività anatomica fornisce esclusivamente una descrizione statica della connettività sinaptica.

La connettività funzionale viene definita come lo studio della correlazione temporale tra eventi neurofisiologici che si verificano in regioni distinte. Si valuta la dipendenza statistica tra due o più serie temporali.

La connettività effettiva analizza la direzione, l'interazione e gli effetti dell'attività di un neurone sugli altri neuroni, sia nel tempo che in frequenza. Tuttavia, la distinzione tra la connettività funzionale ed effettiva non è chiara e definita.

Attualmente, la connettività funzionale è quella più utilizzata per lo studio dei tracciati elettroencefalografici¹⁸.

Esistono diversi modi in cui possiamo misurare la connettività funzionale: esistono metodi lineari e non lineari, diretti e non diretti e possono lavorare nel dominio dei tempi o delle frequenze. Le misure di connettività funzionale possono essere basate sull'ampiezza o sulla fase e possono essere bivariate o multivariate.

	Undirec	Direc	Bivar	Multivar	Ampl	Phase	Lin	Nonlin	Time	Freq
Correlation	X		X		X		X		X	
Coherency		X	X		X		X			X
Cross-correlation		X	X		X		X		X	
Directed coherence		X		X	X		X			X
Directed transfer function		X		X	X		X			X
Granger causality index		X	X		X		X		X	
Mutual information	X		X		X			X	X	
Partial coherence	X			X	X		X			X
Partial directed coherence		X		X	X		X			X
Phase locking value		X	X			X		X	X	
Phase lag index		X	X			X		X	X	
Transfer entropy		X	X	X	X			X	X	

Abbreviations: Undirec = undirected, Direc = directed, Bivar = bivariate, Multivar = multivariate, Ampl = amplitude, Lin = linear, Nonlin = nonlinear, Freq = frequency.

Figura 11: misure di connettività funzionale e le loro proprietà¹

3.1.1 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE PER LA PREDIZIONE DELLE CRISI EPILETTICHE

La possibilità di predire il verificarsi delle crisi ha risvolti interessanti dal punto di vista clinico, ma anche per la ricerca. Infatti, la previsione apre la possibilità allo sviluppo di trattamenti con farmaci o con stimolazione elettrica finalizzati a evitare le convulsioni, aumentando l'efficacia del trattamento, riducendo gli effetti collaterali e migliorando la qualità di vita del paziente.

L'idea alla base è di cercare feature particolari sul tracciato EEG che precedono il manifestarsi delle crisi epilettiche. Se fosse possibile predire in modo affidabile le crisi da variazioni dinamiche del segnale EEG, si potrebbero progettare sistemi closed-loop automatizzati per prevenire le crisi.

Ci sono fondamentalmente due modi in cui una crisi epilettica può evolversi: può essere causata da una transizione improvvisa, non preceduta da variazioni dinamiche del segnale EEG, oppure può essere generata da una variazione graduale, visibile sul tracciato EEG. Una transizione improvvisa si ha solitamente nelle crisi generalizzate, mentre le crisi focali sono caratterizzate da transizioni graduali.

Evidenze cliniche hanno mostrato che nella fase pre-crisi si verifica un aumento di flusso sanguigno al cervello, aumentato consumo di ossigeno e battito cardiaco accelerato¹⁹. Nel corso degli anni diversi studi sono stati svolti con l'intento di determinare una fase di pre-crisi individuabile dalle registrazioni dell'attività elettrica cerebrale.

Negli anni '70 Viglione e Walsh²⁰ hanno proposto l'idea che il passaggio dal periodo interictal e pre-ictal alla crisi non è improvviso, ma mediato da cambiamenti graduali.

Nel decennio successivo è stata studiata la relazione tra i diversi canali dell'EEG. Dalla ricostruzione della mappa spaziale, è stato osservato che l'indipendenza bilaterale decresce nei minuti precedenti alle convulsioni²¹.

Negli anni '90 è stata utilizzata la teoria dei sistemi non lineari per studiare il fenomeno del phase locking ed entrainment tra il sito focale e le regioni non focali. In questi studi il cervello del paziente affetto da epilessia viene trattato come un sistema complesso. Si è notata una diminuzione di complessità negli istanti precedenti alle crisi in un gruppo di pazienti²².

Comparazione tra attività nella fase pre-ictal e inter-ictal ha evidenziato variazioni in termini di sincronizzazione (valutata con mean phase coherence) e misure di similarità^{22,23}. Si è osservato un calo di sincronizzazione prima delle crisi epilettiche²⁴.

Le Van Quyen et al²⁵ hanno analizzato il phase locking value per tutte le coppie di elettrodi dell'EEG osservando che c'è una variazione della sincronizzazione circa nel 70% dei casi alcune ore prima della comparsa delle crisi. Si è osservato che gli elettrodi nelle vicinanze della zona epilettogena subiscono aumento o diminuzione di sincronizzazione, soprattutto nella banda di frequenze 4-15 Hz. Questo suggerisce che la sincronizzazione possa essere valutata come misura di predizione.

Da uno studio del 2006 emerge che sia un aumento che un decremento di sincronizzazione possono essere indicatori della comparsa delle convulsioni²⁶.

Analisi di similarità nel dominio delle frequenze usando le wavelet mostrano che variazioni dinamiche nell'attività elettrica del cervello nella banda beta può essere utile per la predizione delle crisi. L'attività patologica è strettamente legata a sincronizzazioni anomale tra gruppi di neuroni²⁷.

3.1.2 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE PER LA LOCALIZZAZIONE DELLA ZONA EPILETTOGENA

Un primo approccio, utilizzato negli anni '50 per la localizzazione della lesione epilettogena, consisteva nell'eseguire ampie craniotomie. L'esposizione di aree estese della corteccia permetteva di osservare attività anomale, di utilizzare tecniche di stimolazione elettrica corticale per studiare la funzionalità delle varie regioni della corteccia e indurre convulsioni. Inoltre, era anche possibile l'utilizzo di elettrodi applicati direttamente sulla corteccia per registrare l'attività elettrica (elettrocorticografia)²⁸. La rimozione della regione identificata come epilettogena ha mostrato un miglioramento delle crisi epilettiche: tredici pazienti su diciannove sottoposti a rimozione completa della ZE hanno riportato una completa guarigione, mentre dieci pazienti su tredici che hanno subito una rimozione parziale hanno ottenuto un miglioramento, ma non la scomparsa definitiva delle crisi²⁹.

Nel 1965 viene introdotto il concetto di zona epilettogena che differisce da quello di lesione epilettogena utilizzato in precedenza. Talairach e Bancaud definiscono la zona epilettogena come il sito d'inizio delle crisi epilettiche e della loro organizzazione primaria³⁰. L'obiettivo della chirurgia è quello di curare le crisi epilettiche e quindi è fondamentale trovare le correlazioni anatomico-elettro-cliniche. Talairach e colleghi hanno sviluppato tecniche di stereoelettroencefalografia (sEEG) con elettrodi invasivi che permettono lo studio tridimensionale del cervello. La sEEG permette di studiare l'organizzazione spaziotemporale delle crisi, analizzando come e dove tali crisi si originano e si diffondono. L'obiettivo è quello di localizzare la regione primaria responsabile delle crisi, escludendo le ipotesi alternative. Dopo di che, bisogna definire quanto tessuto deve essere rimosso per curare completamente le crisi epilettiche con un certo margine di sicurezza.

Negli anni '70 ci fu il primo tentativo di localizzare una zona epilettogena usando registrazioni elettroencefalografiche nel gatto. Mary Brazier³¹ ha usato misure di connettività funzionale basate sulla coerenza e sull'analisi di fase per valutare relazioni causali tra due canali. In tali studi la coerenza veniva usata per studiare la forza della connessione, mentre la fase forniva informazioni sulla direzionalità.

Negli anni '80, Rasmussen ha definito il concetto di localizzazione, evidenziando il fatto che spesso è necessaria la rimozione di una zona più ampia della regione da cui inizia la

crisi per curare l'epilessia³². Rasmussen ha sottolineato la necessità di tecniche sofisticate per localizzare in maniera accurata la zona epilettogena.

Concept	Definition	Contemporary Tool Used to Define It
Primary localizing diagnosis	Estimate of where in the brain the seizure starts	EEG ictal recordings
Secondary localization	Extent and localization of the cortex that is recruited into abnormal discharging activity in a clinical seizure	Seizure spread in intracranial chronic recording
Tertiary localization	How much of the total potentially epileptogenic area must be excised to produce a satisfactory long-term reduction of the patients' seizure tendency	Limited capability to define

Figura 12: concetti di localizzazione secondo Rasmussen²⁸

Intorno al 1985 si è cominciato ad utilizzare la mutua informazione per la localizzazione di ZE³³. In particolare, sono stati osservati valori elevati di mutua informazione nelle regioni specifiche o su tutti gli elettrodi a seconda che si trattasse di pazienti con epilessia focale o generalizzata.

A partire dagli anni '90 si sono introdotte le registrazioni extra-operative, con l'introduzione del video EEG, tecnica più semplice e meno invasiva dei metodi intra-operativi usati precedentemente.

Nel 1993, Luders et al hanno definito la zona epilettogena come l'area della corteccia la cui presenza è necessaria e sufficiente per l'inizio delle crisi epilettiche e la cui rimozione è necessaria per avere completa abolizione delle crisi³⁴. Tale definizione, tuttavia, presenta alcuni aspetti critici. Innanzitutto, non vi è una misura diretta che permette di identificare con precisione la ZE prima di eseguire l'operazione chirurgica. La rimozione della regione che causa le crisi è necessaria, ma non sempre sufficiente per l'eliminazione delle crisi. Inoltre, si ha un riscontro sulla corretta individuazione della ZE soltanto dopo l'intervento di rimozione.

Nel 1994 Franaszczuk et al³⁵ hanno utilizzato misure di causalità multivariate di Granger per localizzare la zona epilettogena su registrazioni EEG dell'uomo.

Nel 2002 Spencer³⁶ ha fornito una definizione di network epilettogeno: un insieme di strutture e regioni corticali e subcorticali connesse funzionalmente e anatomicamente, rappresentate bilateralmente, in cui l'attività di una parte influenza tutte le altre. Questa definizione implica che un trattamento rivolto a un qualsiasi punto del network dovrebbe teoricamente essere effettivo come un trattamento specifico sul focus dell'attività epilettogena. Questa idea ha aperto la strada a svariati studi che analizzano le connessioni tra i vari nodi del network utilizzando strumenti diversi: fMRI, analisi di connettività, teoria dei grafi e modelli computazionali dinamici²⁸.

Un approccio comune per la localizzazione è quello di considerare le regioni che vengono registrate del cervello come nodi di un grafo. L'idea è di studiare le connessioni tra i nodi con l'obiettivo di individuare il nodo da cui origina l'attività epilettica. In questo contesto, è maggiormente utilizzato uno studio nel dominio delle frequenze, dato che l'informazione trasferita tra i diversi nodi è contenuta in bande specifiche.

Attualmente la localizzazione della ZE è un processo lungo che richiede ai tecnici e ai medici di analizzare grandi quantità di dati. Sviluppare uno strumento in grado di aiutare la localizzazione potrebbe ridurre i tempi e migliorare l'accuratezza.

Un aspetto che necessita di essere ulteriormente analizzato è come, partendo dai pattern di connettività, si possa pianificare la rimozione chirurgica della zona epilettogena. Da un lato, le misure di connettività potrebbero aiutare l'individuazione della ZE in modo preciso, permettendo la rimozione di una regione limitata tale da preservare al massimo la funzionalità cerebrale. Dall'altro lato, c'è il limite imposto dal campionamento spaziale degli elettrodi intracranici che può portare a una ricostruzione non completa della ZE.

Gli studi del network cerebrale per individuare nodi responsabili del funzionamento anomalo hanno permesso di aumentare la conoscenza sull'attività cerebrale, ma attualmente non vengono utilizzati nella pratica clinica. Idealmente, si vorrebbe un'analisi che assista il clinico nella diagnosi, trattamento e prognosi del disturbo neurologico; tuttavia, l'accuratezza e l'affidabilità dei metodi utilizzati fino ad ora non sono ancora a livelli tali da trovare un'effettiva applicazione clinica³⁷.

Dato che l'efficacia del trattamento chirurgico dell'epilessia dipende fortemente dalla corretta localizzazione della zona epilettogena, è essenziale continuare a sviluppare metodi che permettano di raggiungere un livello di affidabilità e accuratezza sufficienti da poter trovare impiego nella pratica clinica.

L'obiettivo di questa tesi è di cercare un metodo per localizzare la zona epilettogena. Uno studio preliminare è stato condotto tramite l'analisi di tracciati elettroencefalografici di tre pazienti epilettici. I segnali EEG sono stati studiati nel dominio dei tempi e delle frequenze; è stata eseguita l'analisi della connettività funzionale con la tecnica di Granger e lo studio del network cerebrale attraverso la teoria dei grafi.

4 MATERIALI E METODI

In questa tesi sono stati analizzati i tracciati elettroencefalografici di tre pazienti affetti da epilessia farmacoresistente. I dati EEG sono stati raccolti dall'Istituto delle scienze neurologiche IRCCS, presso l'ospedale Bellaria di Bologna.

Per ciascuno dei tre pazienti, sono state fornite le informazioni relative al tipo di crisi e i dati elettroencefalografici, acquisiti con un protocollo a 40 canali. In aggiunta ai 25 elettrodi standard definiti dall'International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN), sono stati utilizzati 15 ulteriori elettrodi per una maggiore copertura delle regioni inferiori, anteriori e posteriori.

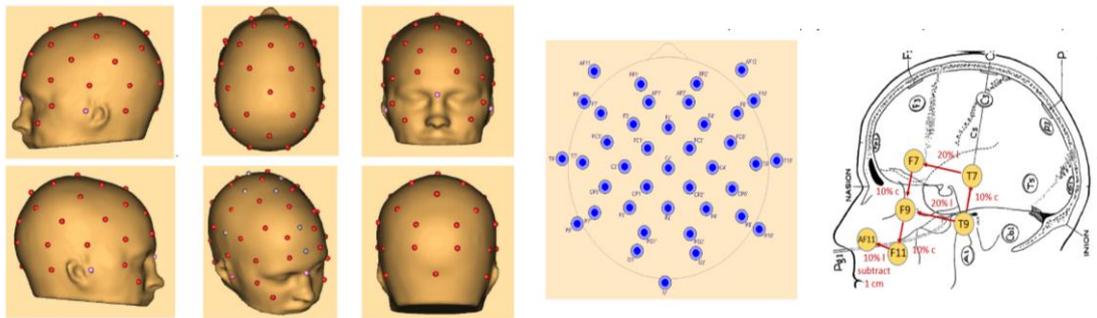


Figura 13: posizionamento dei 40 elettrodi sullo scalpo.

I segnali EEG erano già stati segmentati in precedenza in diverse fasi: baseline, preseizure, seizure e intercritico. I segmenti della fase di preseizure hanno la durata di 15 s, la baseline ha una durata di 50s e la fase intercritica, disponibile solo per 2 pazienti, dura 30s. La durata della crisi è variabile (Tabella 1).

Tabella 1: informazioni sui pazienti epilettici

PAZIENTI	TIPO DI CRISI	SEGNALI EEG E DURATA
Paziente 1	Crisi temporale destra	Baseline (50 s) Intercritico (30 s) Preseizure (15 s) Seizure (60 s)
Paziente 2	Crisi bitemporale con maggioranza a destra	Baseline 1 (50 s) Baseline 2 (50 s) Preseizure 1 (15 s) Preseizure 2 (15 s) Preseizure 3 (15 s) Preseizure 4 (15 s) Seizure 1 (23 s) Seizure 2 (84 s) Seizure 3 (81 s) Seizure 4 (28 s)
Paziente 3	Crisi temporale destra con sospetto network più ampio che coinvolge cingolo e insula	Baseline (50 s) Intercritico (30 s) Preseizure (15 s) Seizure (142 s)

4.1 SUDDIVISIONE DELLA CORTECCIA IN REGIONI DI INTERESSE

Il cervello è stato suddiviso in 40 regioni anatomiche (20 per ciascun emisfero) seguendo il sistema di Desikan-Killiany.

La suddivisione originaria di Desikan-Killiany prevede 34 regioni nell'emisfero destro e 34 regioni nell'emisfero sinistro per un totale di 68 regioni.

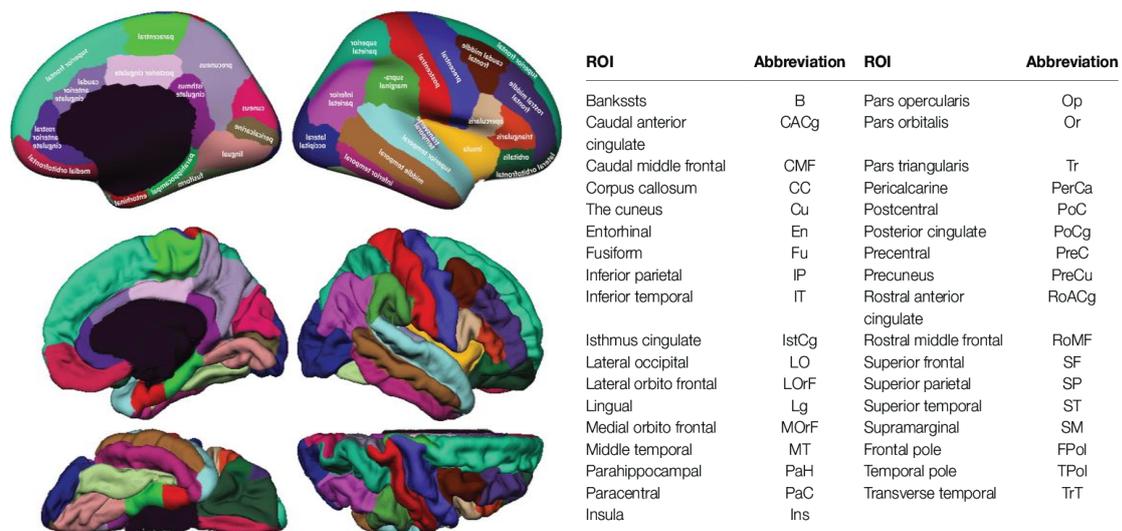


Figura 14: suddivisione del cervello secondo Desikan-Killiany

Nell'approccio utilizzato in questa tesi, alcune regioni sono state unite in modo da lavorare con 20 regioni di interesse per ciascun emisfero (Tabella 2).

Tabella 2: regioni di interesse in cui è stata suddivisa la corteccia per l'analisi dei segnali EEG

ROI	ABBREVIAZIONE
'caudalmiddlefrontal L'	cMF l
'caudalmiddlefrontal R'	cMF r
'fusiform L'	FU l
'fusiform R'	FU r
'inferiorparietal L'	IP l
'inferiorparietal R'	IP r
'inferiortemporal L'	IT l
'inferiortemporal R'	IT r
'insula L'	IN l
'insula R'	IN r
'lateraloccipital L'	LO l
'lateraloccipital R'	LO r
'middletemporal L'	MT l
'middletemporal R'	MT r
'postcentral L'	POC l
'postcentral R'	POC r
'precentral L'	PRC l
'precentral R'	PRC r
'rostralmiddlefrontal L'	rMF l
'rostralmiddlefrontal R'	rMF r
'superiorparietal L'	SP l
'superiorparietal R'	SP r
'superiortemporal L'	ST l
'superiortemporal R'	ST r
'supramarginal L'	SMG l
'supramarginal R'	SMG r
'transversetemporal L'	TT l
'transversetemporal R'	TT r
'parsopercularis L & parstriangularis L'	pOpT l
'parsopercularis R & parstriangularis R'	pOpT r
'entorhinal R & parahippocampal R'	ENPH r
'entorhinal L & parahippocampal L'	ENPH l
'medialorbitofrontal L & lateralorbitofrontal L & parsorbitalis L'	OF l
'medialorbitofrontal R & lateralorbitofrontal R & parsorbitalis R'	OF r
'isthmuscingulate R & posteriorcingulate R & caudalanteriorcingulate R & rostralanteriorcingulate R'	Cing r
'lingual L & pericalcarine L & cuneus L & precuneus L'	OCC l
'isthmuscingulate L & posteriorcingulate L & caudalanteriorcingulate L & rostralanteriorcingulate L'	Cing l
'cuneus R & precuneus R & lingual R & pericalcarine R'	OCC r
'paracentral L & superiorfrontal L'	PCSF l
'paracentral R & superiorfrontal R'	PCSF r

Le 40 regioni sono state ordinate dalla regione più frontale alla più occipitale.

Ciascuna regione è caratterizzata da tre coordinate che definiscono la posizione della regione sulla corteccia. Per poter fornire una visualizzazione bidimensionale della corteccia in modo chiaro, senza sovrapposizione tra regioni, le coordinate X e Y sono state modificate.

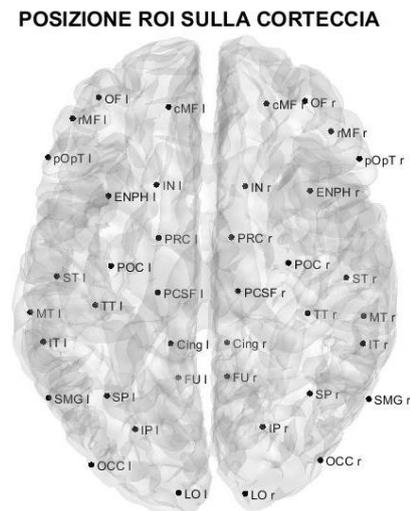


Figura 15: posizione delle ROI sulla corteccia.

Poiché i pazienti analizzati erano ricoverati presso l'ospedale Bellaria, è stato possibile fare una ricostruzione delle sorgenti corticali utilizzando le immagini MRI dei singoli pazienti. Solitamente la ricostruzione viene fatta su un modello standard, ottenuto dalla media di numerose immagini di pazienti diversi. La ricostruzione delle sorgenti fatta sulle immagini dei singoli pazienti fornisce un maggior livello di precisione, in quanto vengono tenute in considerazione caratteristiche particolari e anomalie che si perdono quando si utilizza un modello standard.

4.2 ANALISI NELLE FREQUENZE

L'analisi in frequenza dei segnali è stata fatta in diverse bande di frequenza: theta, alpha, beta, gamma e banda totale (Tabella 3).

Tabella 3: bande di frequenza analizzate

Pazienti	Bande di frequenza analizzate	
Paziente 1	Theta	3-5 Hz
	Alpha low	5-9 Hz
	Alpha high	9-14 Hz
	Beta	14-30 Hz
	Gamma	30-42 Hz
	Totale	3- 42 Hz
Paziente 2 e paziente 3	Theta	4-8 Hz
	Alpha	8-14 Hz
	Beta	14-30 Hz
	Gamma	30-42 Hz
	Totale	2-42 Hz

Per il paziente 1 si è scelto di definire le bande “alpha low” e “alpha high” perché l'analisi degli spettri in baseline ha evidenziato il picco di alpha individuale (IAF: individual alpha frequency) spostato verso frequenze più basse rispetto agli altri due pazienti. Il picco di alpha individuale è definito come la frequenza discreta alla quale si ha il massimo valore di potenza nella banda alpha. È considerato un marker neurofisiologico stabile e decresce con l'età; infatti, il peggioramento delle abilità cognitive nelle persone anziane è accompagnato da un rallentamento della frequenza individuale di alpha. Individui con IAF basso sono tendenzialmente più lenti a elaborare le informazioni³⁸. Il metodo più semplice per individuare IAF di un soggetto è quello di analizzare lo spettro di potenza nell'intorno della banda [8-13]Hz. Il picco può essere più o meno evidente a seconda del soggetto.

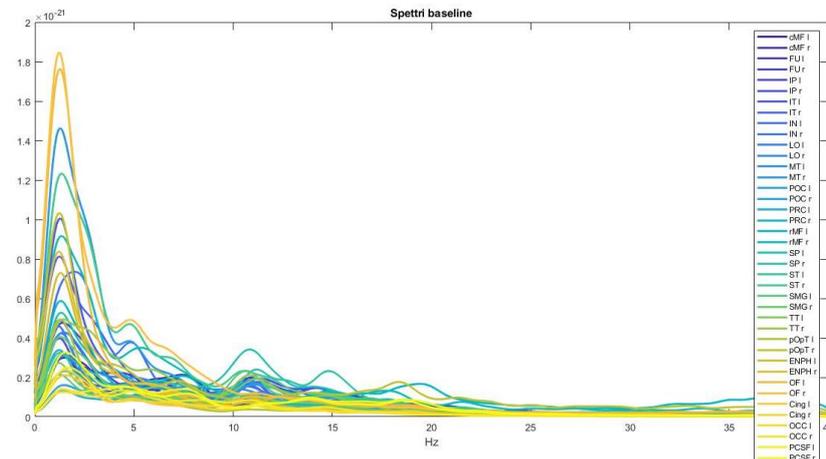
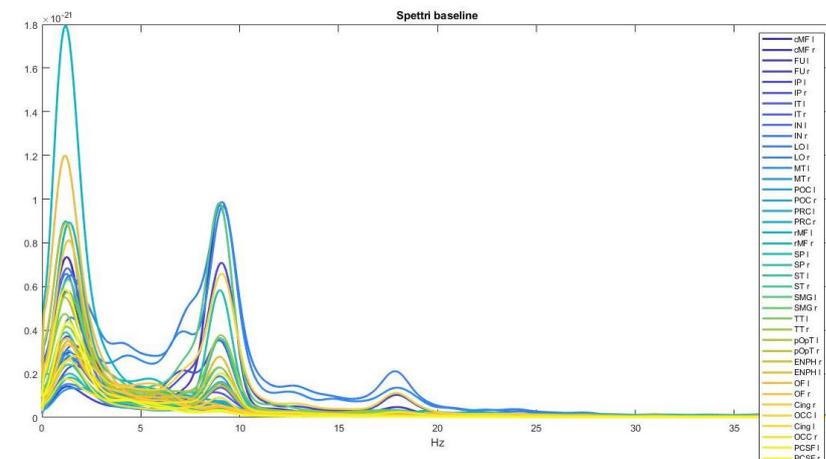
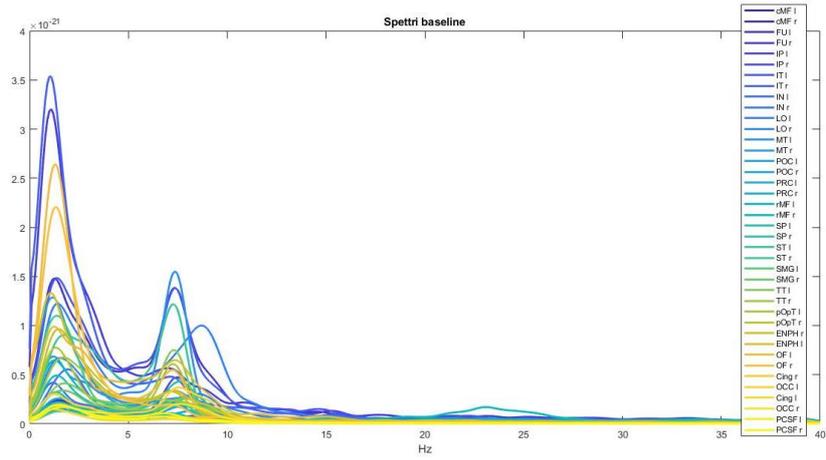


Figura 16: densità spettrale di potenza della baseline per pazienti 1,2 e 3. il picco di alpha individuale per il paziente 1 si ha intorno a 7.5 Hz; per gli altri due pazienti, il picco è presente a frequenze più alte.

4.2.1 DENSITÀ SPETTRALE DI POTENZA E POTENZA NELLE DIVERSE BANDE

Per ogni paziente è stata calcolata la densità spettrale di potenza con la funzione “pwelch” disponibile su Matlab. Questa funzione calcola la densità spettrale di potenza del segnale in ingresso utilizzando il metodo di Welch. Il segnale viene suddiviso in segmenti non disgiunti di durata di 1s. “Noverlap” è il parametro che permette di specificare il grado di sovrapposizione. Si è utilizzata la finestra di Hamming con grado di sovrapposizione pari al 50% e zeropadding di 10s.

Dopo aver definito le diverse bande di frequenza, con la funzione “trapz” è stata calcolata la potenza in ciascuna banda utilizzando il metodo dei trapezi. Questo metodo approssima l’integrazione su un intervallo suddividendo l’area totale in trapezoidi.

Il segnale EEG della baseline ha una durata di 50s per ogni paziente e il preseizure è costituito da 15s. Come primo approccio, i segnali sono stati analizzati suddividendo le due fasi in finestre di durata di 6s. La baseline è stata suddivisa in 8 finestre, considerando solo i primi 48s del segnale; il preseizure è stato diviso in 4 finestre di 6s con sovrapposizione di 3s tra due finestre consecutive. I valori di potenza e densità di potenza delle otto finestre della baseline sono stati mediati. Il valore medio della baseline è stato confrontato con ciascuna delle quattro finestre del preseizure. Il confronto è stato eseguito sia normalizzando il preseizure rispetto alla baseline, sia facendo la differenza tra le due fasi. L’obiettivo di questa analisi è quello di evidenziare gli aspetti diversi tra la baseline e il preseizure e la suddivisione in finestre permette di osservare le variazioni di attività cerebrale man mano che ci si avvicina al momento in cui esordisce la crisi epilettica. A differenza della baseline, gli spettri delle finestre del preseizure non sono stati mediati per non perdere l’informazione sulle variazioni che avvengono prima che si verifichi la crisi.

Sono state studiate anche le variazioni di potenza nelle diverse bande di frequenza nelle fasi di baseline e di preseizure. La potenza è stata calcolata per ciascuna delle 40 ROI separatamente.

4.2.2 ANALISI TEMPO-FREQUENZA CON LE WAVELET

Esistono diversi metodi che sfruttano l'analisi e la classificazione dell'EEG per la diagnosi e il trattamento dell'epilessia, perché l'attività cerebrale si riflette in variazioni dinamiche dell'attività elettrica registrata sullo scalpo, in termini di tempo, frequenza e spazio. Di particolare interesse sono i metodi che permettono l'elaborazione di segnali non stazionari, in quanto i segnali biomedici sono caratterizzati da elevata non stazionarietà. La trasformata wavelet è uno strumento che permette di elaborare segnali non stazionari, garantendo un ottimo compromesso tra risoluzione in tempo e in frequenza. Il segnale viene decomposto attraverso una famiglia di funzioni, le quali si ottengono a partire da una funzione wavelet, chiamata wavelet madre. Le wavelet figlie sono ottenute applicando fattori di scala e traslazioni opportuni alla wavelet madre.

$$\Psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \Psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (1)$$

a è il fattore di scala e b indica la traslazione.

Il fattore di scala permette di dilatare o contrarre la wavelet madre: a fattori di scala elevati corrisponde una maggiore risoluzione in frequenza, mentre con fattori di scala ridotti si ottiene maggiore risoluzione nel tempo. La trasformata wavelet permette la rappresentazione del segnale a risoluzioni diverse, corrispondenti a scale differenti; perciò, è un metodo particolarmente adatto per l'analisi di discontinuità e caratteristiche non stazionarie del segnale³⁹ ed è in grado di catturare piccole variazioni dell'EEG difficili da individuare dall'osservazione a occhio nudo del segnale nel tempo⁴⁰.

La trasformata wavelet viene utilizzata sia per rimuovere rumore presente nel segnale, sia per feature extraction: la wavelet madre viene traslata lungo l'asse x a piccoli intervalli e vengono calcolati i coefficienti di correlazione. Il processo viene ripetuto anche lungo l'asse y usando diverse scale. L'analisi wavelet può essere continua o discreta. La trasformata wavelet continua (CWT) valuta i coefficienti per variazioni continue (incrementi infinitesimali) dei fattori di traslazione e dilatazione. La trasformata continua wavelet di una funzione $s(t)$ è definita in questo modo:

$$C_{a,b} = \int_{-\infty}^{+\infty} s(t) \frac{1}{\sqrt{|a|}} \Psi^* \left(\frac{t-b}{a} \right) dt \quad (2)$$

La trasformata wavelet discreta (DWT), invece, elabora il segnale in ingresso con filtri a risposta impulsiva finita (finite impulse response filters). Nel calcolo di DWT i parametri a e b vengono discretizzati. Nella forma più comune, la DWT adotta un campionamento diadico, con i parametri a e b basati sulle potenze di due: $a=2^j$: $b=k2^j$, con $j,k \in \mathbb{Z}^{39}$.

4.3 ANALISI DI CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

4.3.1 CAUSALITÀ DI GRANGER

Lo studio della connettività funzionale nei tre pazienti è stato svolto attraverso la causalità di Granger.

La causalità di Granger è un esempio di stima che usa l'approccio di interferenza di serie temporali (Time Series Interference, TSI). È stata introdotta per individuare rapporti causali tra serie temporali, in particolare in economia. Successivamente, è stata applicata anche ai segnali cerebrali.

Si tratta di studiare relazioni tra diverse regioni cerebrali senza stimolare o interferire direttamente con le zone interessate, ma valutando relazioni temporali esistenti tra registrazioni di attività cerebrali ottenute in modo non invasivo con EEG, MEG o fMRI.

Nel 1956 Norbert Wiener ha fornito una definizione teorica di causalità: un segnale si dice in relazione causale con un secondo segnale se l'abilità di predire il secondo segnale è migliorata grazie alla conoscenza del primo.

Un'implementazione pratica del concetto di causalità venne data da Clive Granger nel 1969 nell'ambito dei modelli lineari autoregressivi (AR) di processi stocastici. Supponiamo di avere due segnali X e Y e di voler predire il valore di $X(t+1)$ usando dapprima solo i valori passati di X e poi di usare anche la conoscenza dei valori passati di Y . Se la predizione fatta usando sia i valori passati di X che di Y risulta essere più accurata della predizione fatta solo usando i valori passati di X , allora significa che i valori di Y contengono informazioni su $X(t+1)$ che non sono contenute nei valori passati di X . In questo caso, si dice che Y causa X ("Y is G-cause to X")⁴¹.

Nel caso particolare dei segnali provenienti da diverse regioni cerebrali, indichiamo con $x_{k,i}[n]$ e $x_{k,j}[n]$ due serie temporali che rappresentano l'attività di due ROI distinte (ROI_i e ROI_j), per il paziente k . La causalità di Granger quantifica l'interazione causale tra ROI_i e ROI_j come il miglioramento nella predicibilità di $x_{k,j}[n]$ quando si usa una rappresentazione AR bivariata (basata sui valori passati di $x_{k,j}$ e $x_{k,i}$) comparata con una rappresentazione univariata (basata solo sui valori passati di $x_{k,j}$).

Matematicamente, le seguenti espressioni descrivono il modello AR univariato e bivariato rispettivamente:

$$x_{k,j}[n] = \sum_{m=1}^p a_{k,j}[m]x_{k,j}[n-m] + \eta_{k,j}[n] \quad (3)$$

$$x_{k,j}[n] = \sum_{m=1}^p b_{k,j}[m]x_{k,j}[n-m] + \sum_{m=1}^p c_{k,ji}[m]x_{k,i}[n-m] + \varepsilon_{k,j}[n] \quad (4)$$

m rappresenta il ritardo temporale; p è l'ordine del modello; a , b e c sono i coefficienti del modello e dipendono dal ritardo temporale. Le serie temporali $\eta_{k,j}[n]$ e $\varepsilon_{k,j}[n]$ rappresentano l'errore di predizione nel caso univariato e bivariato rispettivamente.

La varianza dell'errore di predizione quantifica la capacità di predizione del modello sulla base dei campioni passati: minore è la varianza, migliore è la capacità di predizione. La causalità di Granger da $x_{k,i}$ a $x_{k,j}$ è definita come il logaritmo del rapporto tra le varianze dei due errori di predizione:

$$GC_{k,ROI_i \rightarrow ROI_j} = \ln \frac{var\{\eta_{k,j}[n]\}}{var\{\varepsilon_{k,j}[n]\}} \quad (5)$$

La misura di GC è sempre positiva. Maggiore è il suo valore, maggiore è l'influenza causale tra ROI_j e ROI_i ; infatti, valore elevato di GC significa che vi è un miglioramento nella predizione di $x_{k,j}[n]$ quando si usano i valori passati di $x_{k,i}$ insieme ai valori passati di $x_{k,j}$ ⁴².

Lo studio della causalità di Granger può essere fatto sia nel dominio dei tempi che delle frequenze. Lo studio spettrale ha un ruolo importante negli studi neurofisiologici, in quanto l'influenza causale tra popolazioni di neuroni si basa sulla sincronizzazione di oscillazioni in specifiche bande di frequenza.

A differenza di altre metriche utilizzate nello studio di connettività cerebrale, la causalità di Granger ha il grande vantaggio di fornire informazioni sulla direzionalità delle connessioni.

Presenta, tuttavia, dei limiti.

Il valore di causalità dipende da stime di modelli auto-regressivi di processi stocastici. La causalità di Granger viene valutata sotto l'ipotesi di processo stazionari in senso lato. Inoltre, è richiesto un numero adeguato di osservazioni per stimare i coefficienti del

modello auto-regressivo. Pertanto, è necessario avere dati campionati con frequenza di campionamento elevata ($> 256 \text{ Hz}$ ⁴³).

Nelle applicazioni standard, la causalità di Granger cattura solo le relazioni lineari tra serie temporali. Nel caso di segnali con dipendenze non lineari, come l'EEG, metodi di separazione delle sorgenti possono essere d'aiuto. L'analisi delle componenti indipendenti (ICA) può essere applicata ai dati prima di fare valutazioni della causalità di Granger.

Nonostante i limiti sopra descritti, alcuni studi hanno evidenziato che un'asimmetria nella connettività, valutata usando la causalità di Granger, è in grado di rivelare l'esistenza di un focus epilettogeno⁴⁴.

Il lavoro di Adhikari⁴⁵ et al del 2013 ha evidenziato la causalità di Granger ad alte frequenze ($>80\text{Hz}$) prima dell'attività critica. I risultati di questo studio suggeriscono la presenza di attività oscillatoria ad alta frequenza che precede le crisi epilettiche e la capacità della causalità di Granger spettrale di delineare la regione responsabile dell'insorgenza delle crisi.

4.3.2 LA TEORIA DEI GRAFI

Come si è già detto, l'efficacia del trattamento di epilessia farmacoresistente dipende fortemente dalla corretta individuazione della zona epilettogena. La difficoltà nell'individuare correttamente la ZE fa sì che anche con la rimozione di ampie regioni cerebrali, non si abbia una completa guarigione dalle crisi epilettiche. Il tasso di successo si aggira intorno a 60-65%. Ci sono vari tipi di elaborazione dei tracciati elettroencefalografici che mirano a localizzare la ZE. Tra questi vi sono algoritmi che utilizzano lo studio del cervello come un network fatto di tanti nodi interconnessi. Si utilizza lo studio dei network per valutare se le regioni responsabili delle crisi epilettiche mostrano comportamenti peculiari prima, durante e dopo le crisi.

L'analisi basata sui network parte dall'assunzione che segnali provenienti da diversi canali dell'EEG sono rappresentativi dell'attività di regioni cerebrali che sono strutturalmente e/o funzionalmente connesse.

La teoria dei grafi è un ramo della matematica che risale al XVIII secolo e ad oggi trova applicazione in diverse discipline scientifiche, in particolare nell'ambito dell'informazione e della comunicazione.

Capire l'organizzazione del cervello visto come network è una delle sfide delle neuroscienze negli ultimi anni. Lo sviluppo della teoria dei grafi ha fornito nuove possibilità di analisi topologica di reti complesse. Le tecniche basate sui grafi permettono la caratterizzazione anatomica e funzionale delle reti cerebrali.

Un grafo $G=(V,E)$ è un insieme di nodi, chiamati anche vertici (V), e un insieme di relazioni tra coppie di oggetti detto archi o spigoli (E). I collegamenti tra i nodi possono essere non orientati oppure essere dotati anche di un verso. In quest'ultimo caso il grafo viene detto anche digrafo. Inoltre, è possibile associare un peso ad ogni collegamento rendendo il grafo un grafo pesato. Le connessioni tra i nodi di un grafo possono essere rappresentate attraverso una matrice, chiamata matrice di adiacenza.

Il cammino minimo tra due nodi è il percorso che collega i nodi attraverso il numero minimo di archi. Nel caso di grafi pesati, il cammino minimo è il percorso che permette di collegare i due nodi minimizzando la somma dei pesi degli archi percorsi, nel caso in cui i pesi rappresentino un costo. Nel caso delle connessioni sinaptiche, il cammino minimo può essere interpretato come il percorso che permette di massimizzare un beneficio, considerando i pesi sinaptici; perciò, nella funzione da minimizzare si utilizza il reciproco della forza sinaptica.

Secondo la teoria dei grafi, la struttura del network cerebrale può essere descritta attraverso grafi costituiti da nodi che rappresentano neuroni o regioni cerebrali, collegati fra loro da archi (edges) che rappresentano connessioni fisiche (sinapsi o proiezioni di assoni) o funzionali. Le connessioni funzionali corrispondono a correlazioni tra l'attività di due regioni nel tempo; due regioni che non sono anatomicamente connesse possono essere connesse dal punto di vista funzionale.

I metodi basati sulla teoria dei grafi, quando applicati in modo adeguato, possono fornire informazioni preziose per quanto riguarda la struttura e la funzione e dei sistemi cerebrali, in particolare la loro architettura, il loro sviluppo, evoluzione e disordini clinici⁴⁶. Sono già stati svolti studi che utilizzano i grafi per studiare variazioni nella struttura e nelle funzionalità in casi di Alzheimer e schizofrenia⁴⁷.

Dagli studi fatti attraverso i grafi sembra trovare conferma l'ipotesi che l'organizzazione del cervello si sia evoluta in modo da massimizzare l'efficienza di trasferimento dell'informazione e minimizzare il costo delle connessioni.

L'informazione contenuta in un grafo può essere sintetizzata attraverso degli indici, che sono descritti di seguito.

4.3.2.1 CENTRALITÀ

La centralità è uno strumento utilizzato per analizzare aspetti strutturali di network.

Il concetto di centralità fu sviluppato inizialmente nell'ambito delle reti sociali, in particolare per quello che riguarda la comunicazione. I grafi sono un modo efficace per visualizzare e analizzare interazioni tra nodi. In una rete sociale, i nodi rappresentano persone o gruppi di persone che sono connesse fra di loro da qualche tipo di relazione. In un network fisiologico, invece, i nodi sono variabili fisiologiche come l'attività in regioni cerebrali. Un'altra differenza tra le reti sociali e reti fisiologiche è che nelle reti sociali le connessioni tra nodi possono essere valori noti, considerati come dati; mentre in una rete fisiologica la relazione che intercorre tra i diversi nodi è un parametro che deve essere ricavato.

La centralità è un indice che fornisce informazioni sull'importanza relativa di un nodo all'interno di un network. Tuttavia, l'ambiguità del concetto di importanza ha portato alla nascita di diversi indici di centralità; tra i più utilizzati vi sono la degree centrality, closeness centrality e betweenness centrality.

DEGREE CENTRALITY

$$C_D(n_i) = \sum_{k=1}^N a_{ik} \quad (6)$$

La degree centrality di un nodo n_i è definita come la somma degli edge diretti che coinvolgono il nodo, nel caso di grafi non orientati. Per un grafo $G = (N, A)$ l'arco a_{ik} è contato pari a 1 quando sia presente un collegamento tra il nodo n_i e un nodo n_k .

Alcune definizioni prevedono la normalizzazione per il numero totale dei nodi presenti all'interno della rete.

$$C_D(n_i) = \sum_{k=1}^N a_{ik}(N-1)^{-1} \quad (7)$$

Il nodo con degree centrality più alta è quello che interagisce con il maggior numero dei nodi all'interno del network. Se invece di considerare solo la somma degli edge, si valutano anche i pesi, si parla di strength centrality.

Se gli edge hanno una loro direzionalità, si parla di indegree/outdegree centrality: si valuta quali sono i nodi che ricevono più archi e quali sono quelli che mandano più archi, calcolando la somma delle connessioni uscenti (outdegree centrality) o quelle entranti (indegree centrality). La direzionalità è un'informazione importante nelle reti fisiologiche in quanto permette di capire come certi nodi attivano o sono attivati da altri.

CLOSENESS CENTRALITY

La closeness centrality è definita come l'inverso della somma delle lunghezze dei cammini minimi che collegano un nodo n_i a tutti gli altri nodi della rete.

$$C_c(n_i)^{-1} = \sum_{k=1}^N d_{ik} \quad (8)$$

Dove d_{ik} è la lunghezza del cammino minimo tra i nodi n_i e il nodo n_k , ovvero il percorso che collega i due nodi che permette di minimizzare i costi associati all'attraversamento o di massimizzare i benefici.

Anche in questo caso, è possibile normalizzare per il numero totale di nodi. L'indice normalizzato permette di comparare grafi con numero di nodi differente.

Il "path length" è una misura che valuta il numero di passi necessari per andare da un nodo ad un altro. Il limite della degree centrality è che viene valutato solo il contributo degli edge che sono in diretto contatto con un nodo. All'interno di un network ci sono nodi connessi indirettamente con un path length maggiore di 1. La closeness centrality permette di considerare anche le connessioni indirette tra nodi.

Un valore alto di closeness centrality significa che l'informazione uscente dal nodo può raggiungere velocemente gli altri nodi; quindi, è possibile una comunicazione efficiente tra il nodo e il resto del network.

La closeness centrality non considera la direzionalità quando si tratta di grafi orientati. Esistono le misure di incloseness e outcloseness che calcolano, rispettivamente, la lunghezza dei cammini minimi entranti e uscenti dal nodo n_i .

BETWEENNESS CENTRALITY

Per ogni coppia di nodi all'interno di una rete, esiste almeno un cammino minimo, ovvero un percorso che permette di collegare i due nodi passando attraverso il numero minimo di archi (nel caso di grafi non pesati) o minimizzano la somma dei pesi degli archi attraversati (nel caso dei grafi pesati). La betweenness centrality considera il numero di cammini minimi che passano attraverso un dato nodo.

$$C_B(n_i) = \sum_j^N \sum_k^{N-1} \frac{D_{jk}(n_i)}{D_{jk}} \quad (9)$$

D_{jk} è il numero di tutti i cammini minimi che collegano il nodo n_j e il nodo n_k ; $D_{jk}(n_i)$ è il numero dei cammini minimi che collegano il nodo n_j e il nodo n_k passando per n_i .

Questo indice quantifica il numero relativo dei cammini minimi che attraversano un nodo. Un nodo con una betweenness centrality elevata può influenzare il flusso di informazione tra due nodi non adiacenti. Può anche essere definita calcolando quante volte un determinato nodo viene a trovarsi nel percorso più veloce che collega una coppia di nodi. Se un nodo ha betweenness centrality alta, significa che ha un ruolo importante nella comunicazione tra i nodi del network.

A seconda del tipo di fenomeno che si vuole studiare, risulta più adatto un tipo di centrality rispetto agli altri.

Nello studio delle reti complesse la nozione di centralità può essere importante in diversi casi: giudicare la rilevanza/criticità di nodi o aree della rete, attribuire una misura di distanza fra nodi o aree della rete, identificare il grado di coesione di un'area della rete.

Talvolta, la centralità potrebbe non essere uno strumento adatto ad analizzare reti fisiologiche per diversi motivi. Si tratta di un indice sviluppato inizialmente per reti sociali che hanno caratteristiche diverse dalle reti fisiologiche. Indici di closeness e betweenness mostrano instabilità quando si tratta di cross-sectional o temporal networks. Attualmente non sono stati svolti studi sulla capacità predittiva della centrality nei network temporali. Un altro aspetto da tenere in considerazione è che in una rete sociale

i nodi sono ben distinti e distinguibili (es. persone diverse o gruppi di persone). Questa distinzione senza sovrapposizioni non è sempre possibile quando si ha a che fare con reti fisiologiche.

L'utilizzo della centralità per localizzare la zona epilettogena è stato studiato da Li et al⁴⁸. In questo studio si analizza un algoritmo che usa i segnali preictal, ictal e post ictal da regioni cerebrali sospette ZE. Si modella il cervello come un sistema dinamico in cui i segnali EEG sono correlati sia spazialmente che temporalmente. Dall'analisi dell'evoluzione temporale si distinguono i nodi epilettici da quelli non epilettici. In particolare, i nodi responsabili delle crisi epilettiche hanno valore di centrality ridotto prima e dopo la crisi, ma assumono valore elevato durante la crisi. Questo indica che le zone epilettogene diventano centrali nel network durante una crisi, andando a coinvolgere anche altre regioni cerebrali. L'importanza di ogni nodo all'interno del network viene valutato in base alla forza e al numero di connessioni che forma con gli altri nodi.

Altri attributi che si possono associare ai nodi di un network sono "authority" e "hubness". Nel caso delle reti sociali, l'authority descrive la conoscenza di un certo argomento, mentre hubness descrive la conoscenza di dove si trovano le informazioni legate a un certo argomento. I nodi che sono considerati "hubs" all'interno di un network hanno un numero di connessioni con gli altri nodi più alto rispetto alla media. La presenza di hubs estremamente connesse con gli altri nodi è stata confermata in diverse specie animali e rappresenta un'eccezione alla regola generale per cui il cervello si sviluppa nella direzione tale da minimizzare i costi delle connessioni e massimizzare l'efficienza⁴⁹. Gli hubs sono, infatti, strutture caratterizzate da costo elevato di connessioni. Tuttavia, la loro presenza fornisce benefici funzionali per l'integrazione delle informazioni nel cervello e comunicazione neurale. Lo studio degli hubs permette di individuare un numero ridotto di nodi che sono responsabili del funzionamento corretto o anomalo del network.

5 ANALISI DEI RISULTATI

5.1 RISULTATI DELL'ANALISI IN FREQUENZA

Per ciascuno dei tre pazienti epilettici, sono state calcolate le densità spettrali di potenza utilizzando il metodo di Welch. Successivamente, è stata valutata la potenza totale nelle diverse bande di frequenza con il metodo dei trapezi. Sono stati confrontati i risultati ottenuti per la fase di baseline con quelli ottenuti analizzando i 15s precedenti all'inizio della crisi epilettica (preseizure). L'obiettivo del confronto è stato quello di evidenziare le differenze tra le due fasi. Si sono considerati 48s della fase di baseline suddivisi in otto finestre da 6s. Per quanto riguarda i 15s della fase di preseizure, si è scelta una suddivisione in finestre da 6s con sovrapposizione di 3s tra finestre adiacenti. I confronti sono stati fatti tra il valore medio delle otto finestre di baseline e i valori non mediati delle quattro finestre di preseizure.

5.1.1 GRAFICI DELLA DENSITÀ SPETTRALE DI POTENZA E POTENZA TOTALE

Di seguito sono riportati i grafici delle densità spettrali di potenza e potenza totale calcolate per ogni paziente, per la fase di baseline e preseizure.

PAZIENTE 1

Il paziente 1 è affetto da epilessia temporale che riguarda principalmente l'emisfero destro.

La densità spettrale di potenza valutata nella fase di baseline evidenzia un picco di alpha individuale intorno a 7.5 Hz, soprattutto nell'emisfero sinistro. È presente un picco a bassa frequenza, nell'intorno di 1Hz, in entrambi gli emisferi. Tale picco riguarda principalmente le regioni frontali e temporali.

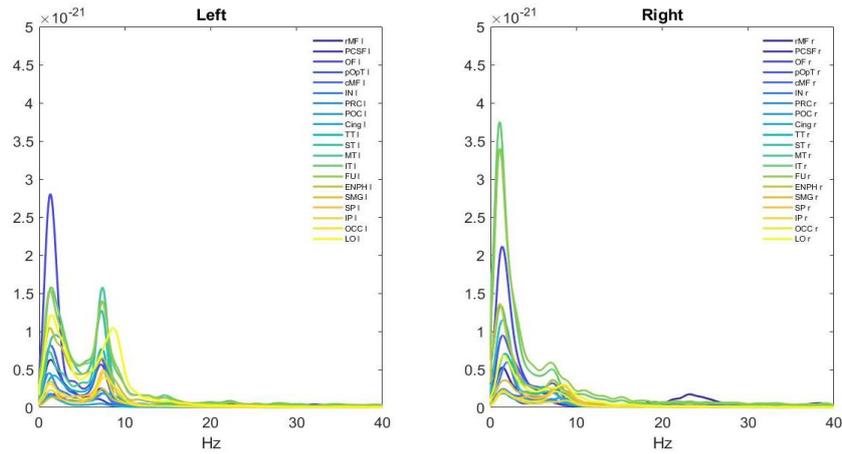


Figura 17: densità spettrale di potenza mediata su 8 finestre della baseline per paziente1

L'analisi della densità spettrale di potenza nelle quattro finestre del preseizure evidenzia un picco predominante a basse frequenze, analogo a quello presente nella fase di baseline. Nelle prime due finestre, le regioni che mostrano densità spettrale di potenza elevata a bassa frequenza sono le regioni frontali, in entrambi gli emisferi. Nelle due finestre precedenti all'esordio della crisi, invece, si nota un contributo delle regioni temporali, in particolare la regione fusiforme destra.

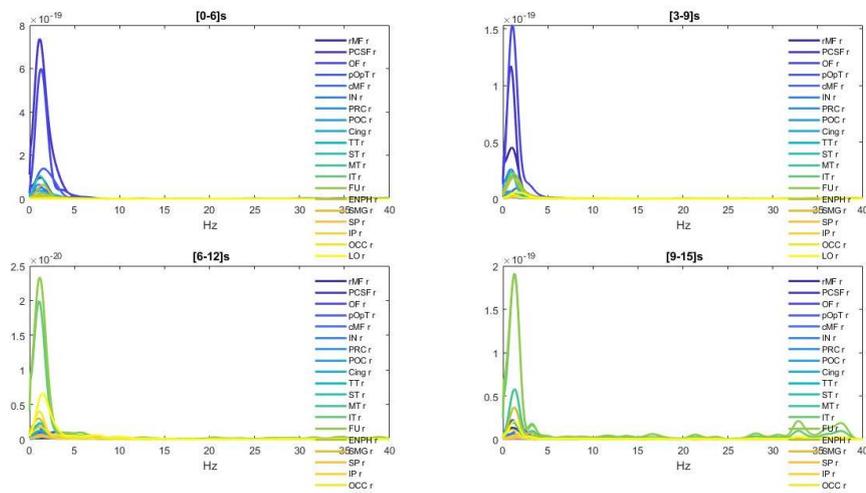


Figura 18: densità spettrale di potenza nelle 4 finestre del preseizure nelle ROI dell'emisfero destro del paziente 1

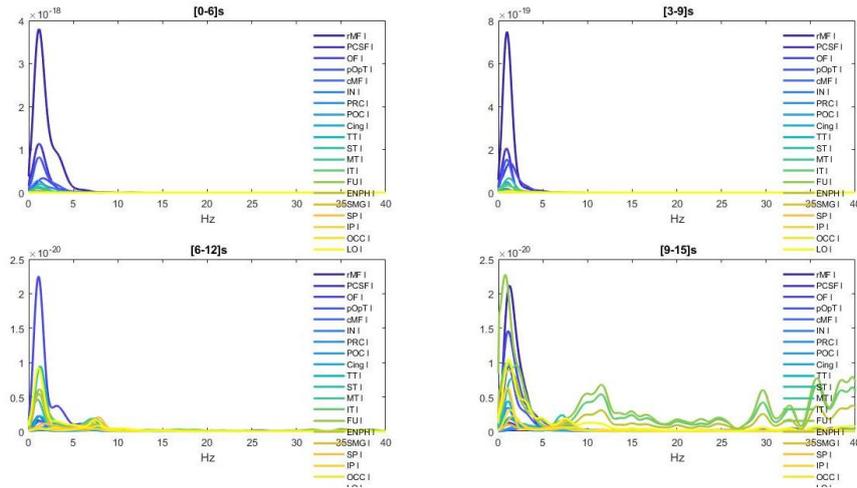


Figura 19: densità spettrale di potenza nelle 4 finestre del pre-seizure nelle ROI dell'emisfero sinistro del paziente 1

I grafici della potenza totale, calcolata utilizzando il metodo dei trapezi, sono riportati di seguito.

Nella fase di baseline, l'attività principale si ha nella banda alpha low e riguarda, in particolare, le regioni temporali sinistre.

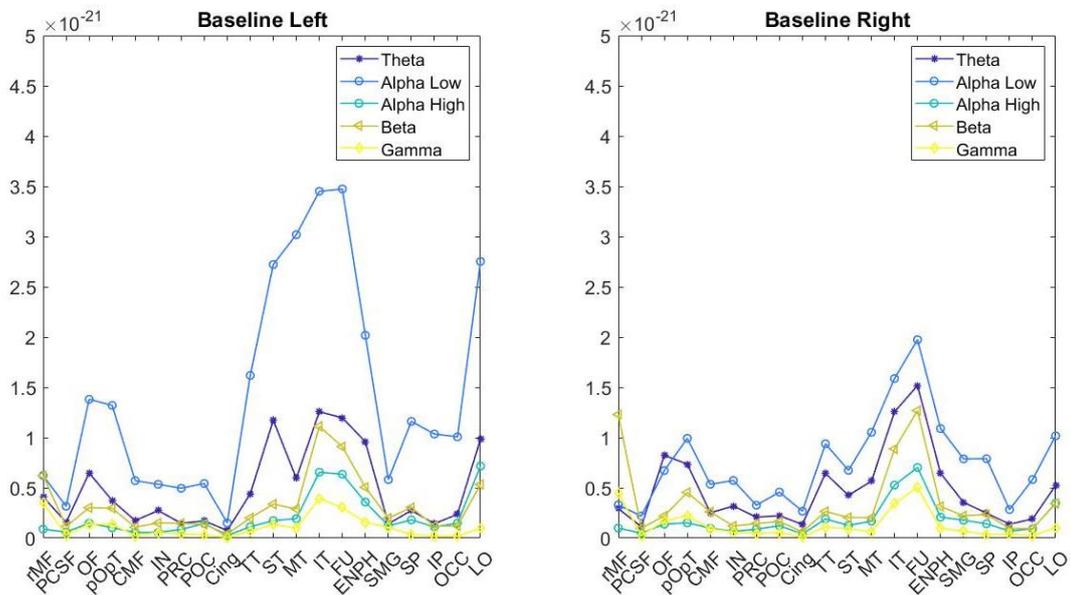


Figura 20: potenza media calcolata nelle diverse bande. Baseline, paziente 1.

La potenza media calcolata nella fase di pre-seizure presenta valori elevati nella banda theta nelle regioni frontali. Tale attività potrebbe essere associata alla presenza di artefatti nel segnale EEG. Inoltre, la potenza in banda gamma e beta mostra un picco nelle regioni temporali, in entrambi gli emisferi.

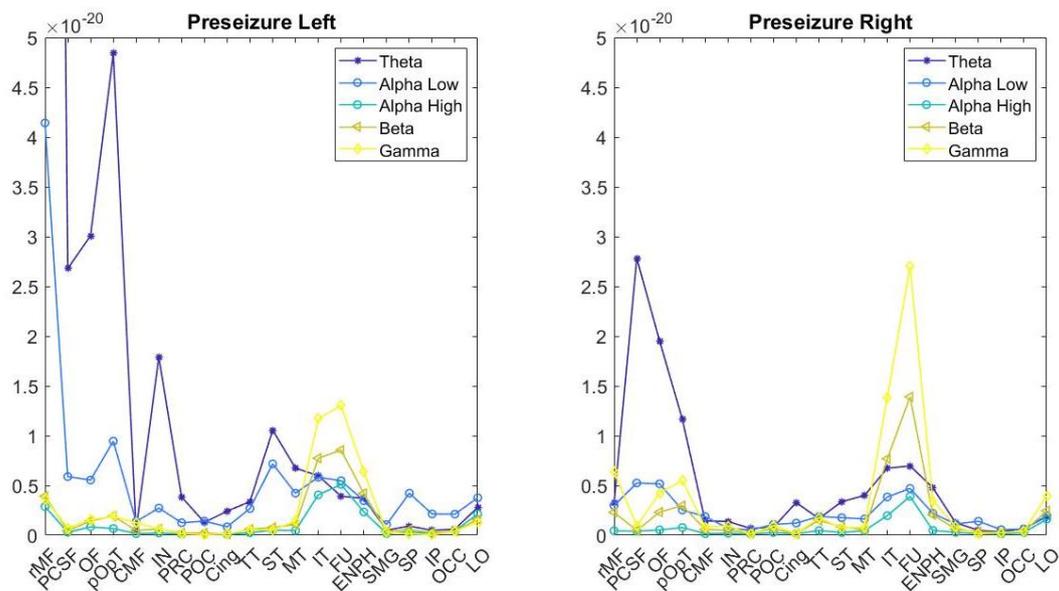


Figura 21: potenza media calcolata sulle diverse bande. Preseizure, paziente 1.

Si è graficato l'evoluzione temporale della potenza in banda gamma nelle regioni che mostrano picco evidente nei grafici della potenza media.

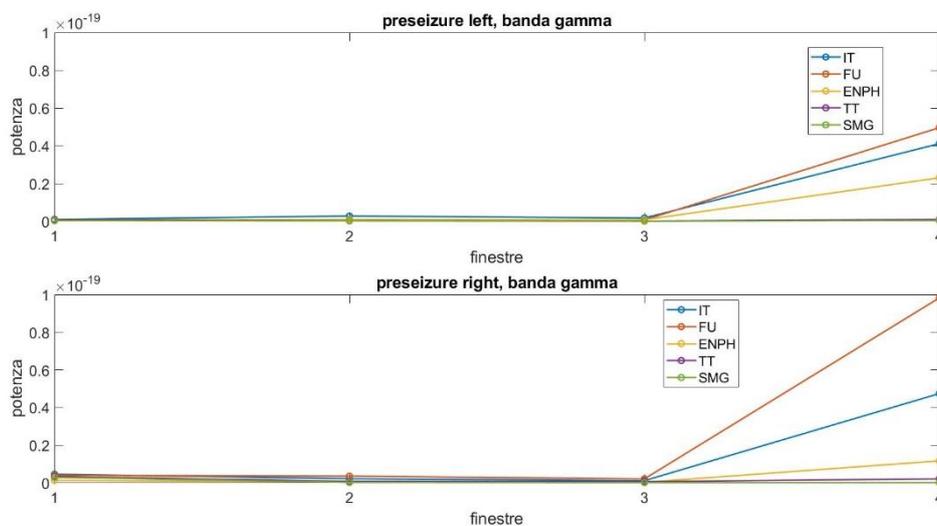


Figura 22: evoluzione della potenza gamma nelle quattro finestre del preseizure, paziente 1.

Si nota un aumento notevole di potenza gamma nell'ultima finestra, quindi nei secondi precedenti all'inizio della crisi epilettica. Questo aumento riguarda, in particolar modo, le regioni temporali destre.

PAZIENTE 2

Il paziente 2 soffre di crisi epilettiche bitemporali con prevalenza a destra. Per questo paziente sono stati forniti due baseline, quattro preseizure e quattro seizure.

L'analisi della densità spettrale di potenza nelle due baseline indica una forte attività nelle regioni temporali in entrambi gli emisferi. Nella seconda baseline, a differenza della prima, è presente un picco di alpha individuale evidente, riguardante le regioni occipitali e parietali.

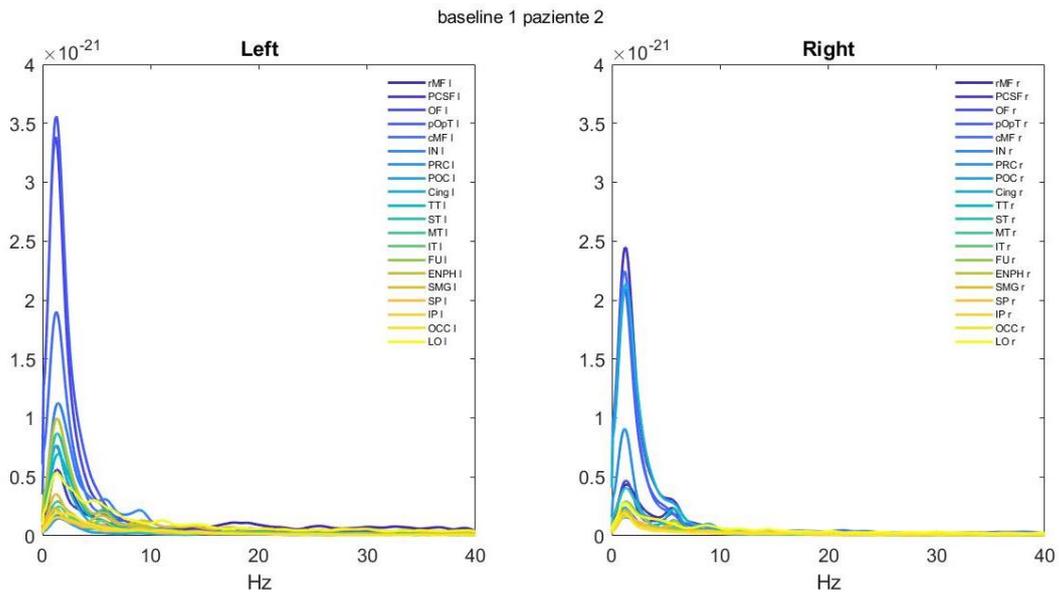


Figura 23: densità spettrali di potenza. Baseline 1, paziente 2.

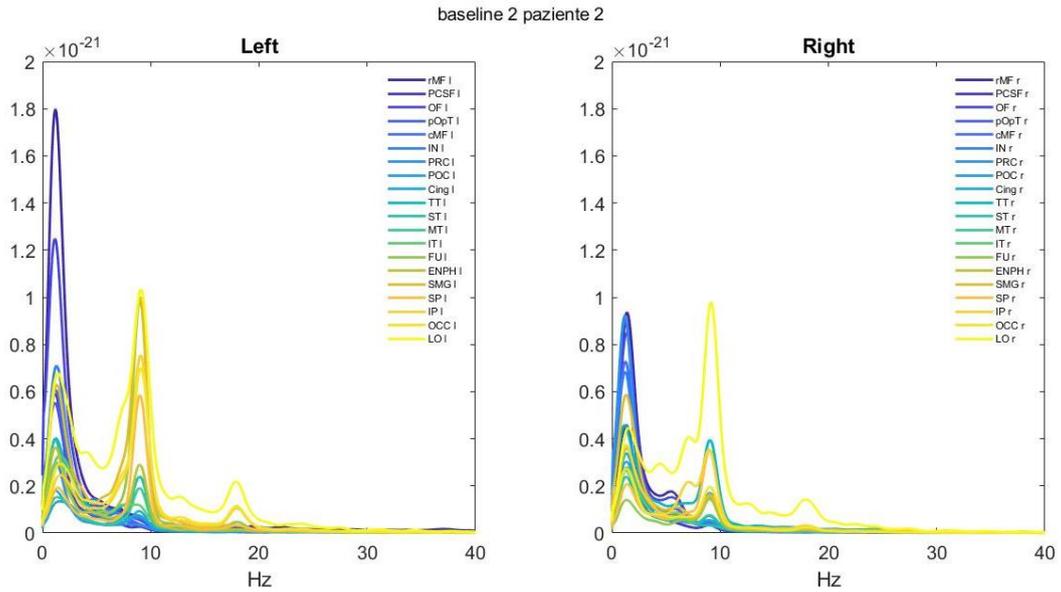


Figura 24: densità spettrali di potenza. Baseline 2, paziente 2.

Le densità spettrali di potenza dei quattro preseizure mostrano picco a basse frequenze nelle regioni frontali. Nell'emisfero sinistro, si nota anche l'attività della regione entorinale-paraippocampale (ENPH) a basse frequenze.

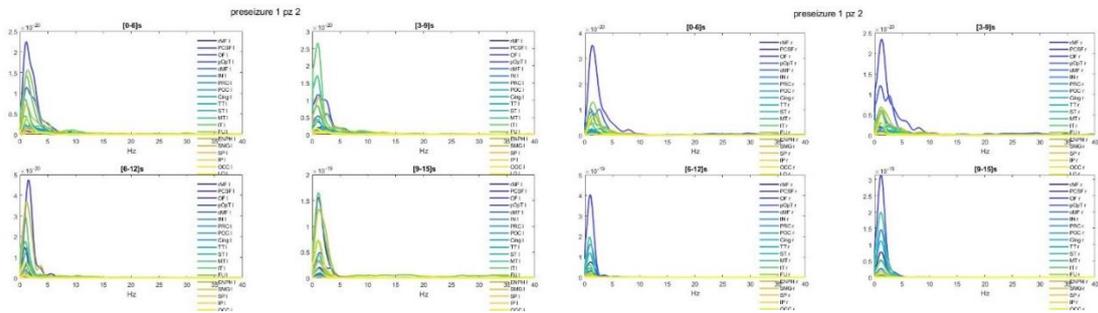


Figura 25: densità spettrali di potenza nelle 4 finestre per emisfero sinistro ed emisfero destro. Preseizure 1, paziente 2.

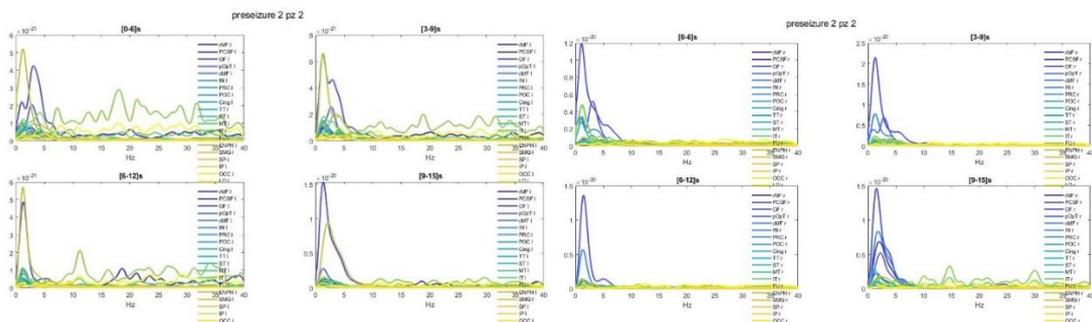


Figura 26: densità spettrali di potenza per emisfero sinistro e destro. Preseizure 2, paziente 2.

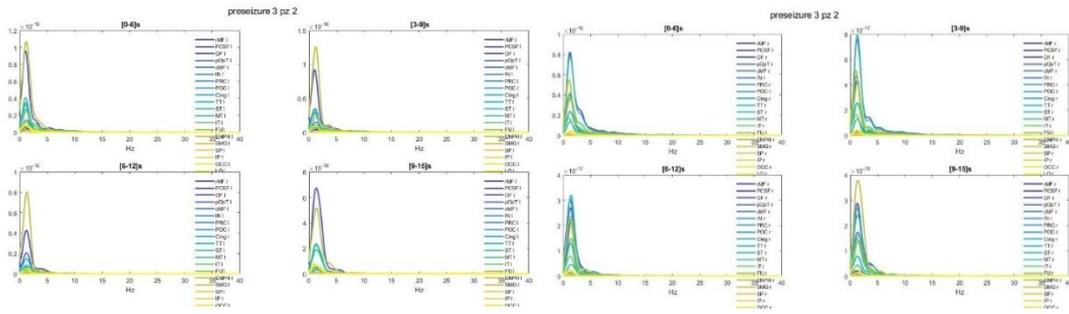


Figura 27: densità spettrali di potenza per emisfero sinistro e destro. Preseizure 3, paziente 2.

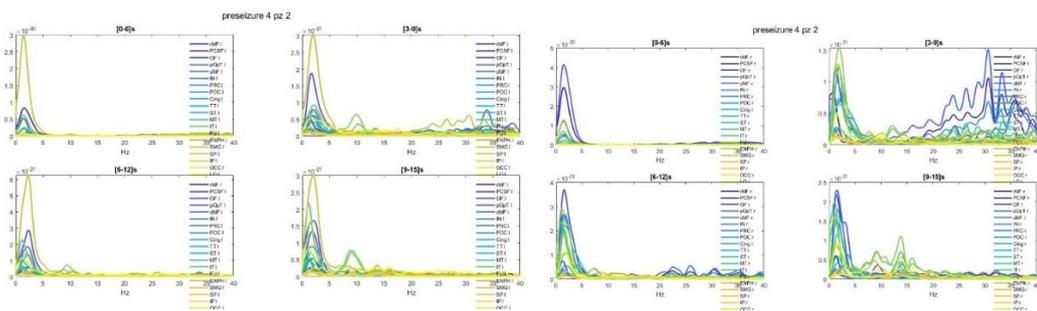


Figura 28: densità spettrali di potenza per emisfero sinistro e destro. Preseizure 4, paziente 2.

La potenza totale calcolata nella prima baseline indica attività principalmente nella banda theta.

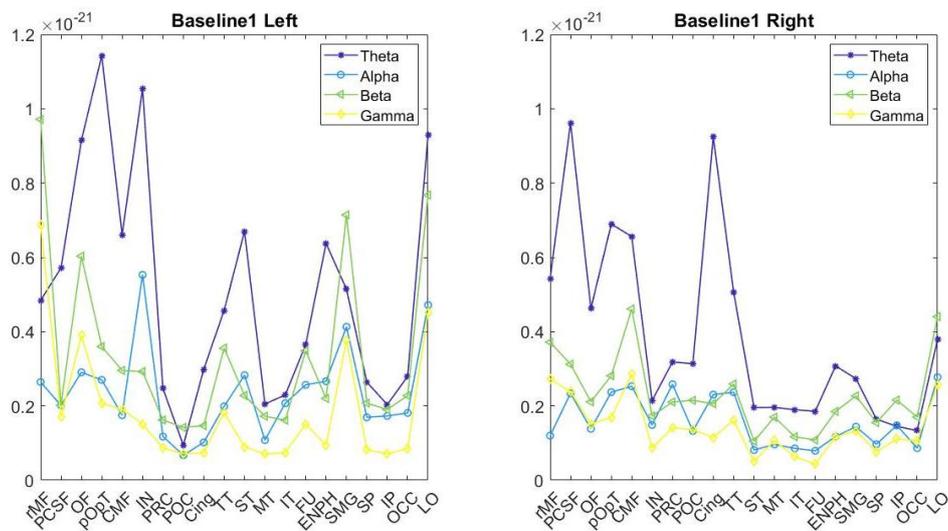


Figura 29: potenze calcolate nelle diverse bande. Baseline 1, paziente 2.

Nella seconda baseline, oltre all'attività in banda theta, si nota anche la presenza di attività in banda alpha nelle regioni occipitali e parietali. Questo conferma ciò che si è osservato dai grafici di densità spettrale di potenza.

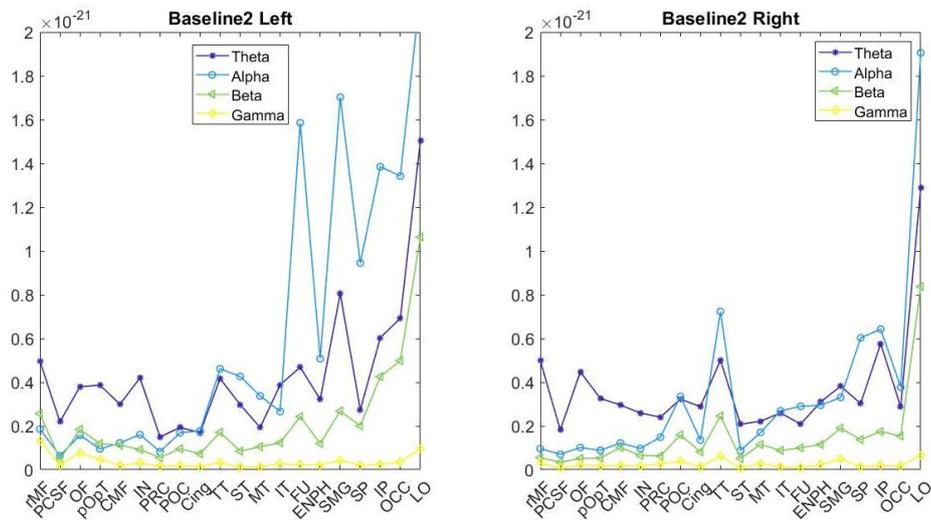


Figura 30: potenze calcolate nelle diverse bande. Baseline 2, paziente 2.

La potenza totale, calcolata nelle diverse bande di frequenza per il primo preseizure, evidenzia attività principalmente in banda theta nell'emisfero destro. È presente, inoltre, un picco di potenza nella banda gamma e beta nella regione fusiforme sinistra.

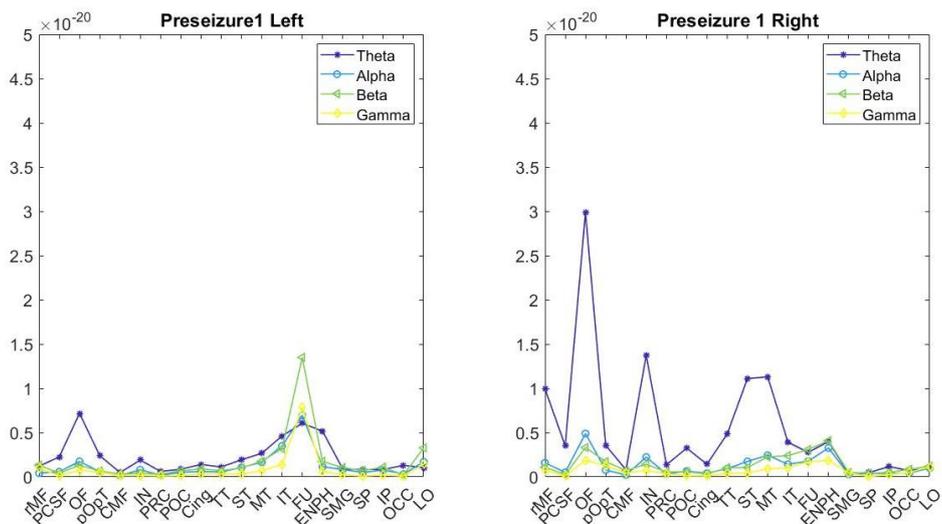


Figura 31: potenze calcolate nelle diverse bande. Preseizure 1, paziente 2.

Durante il secondo preseizure, si mantiene il picco in banda beta e gamma nella regione fusiforme.

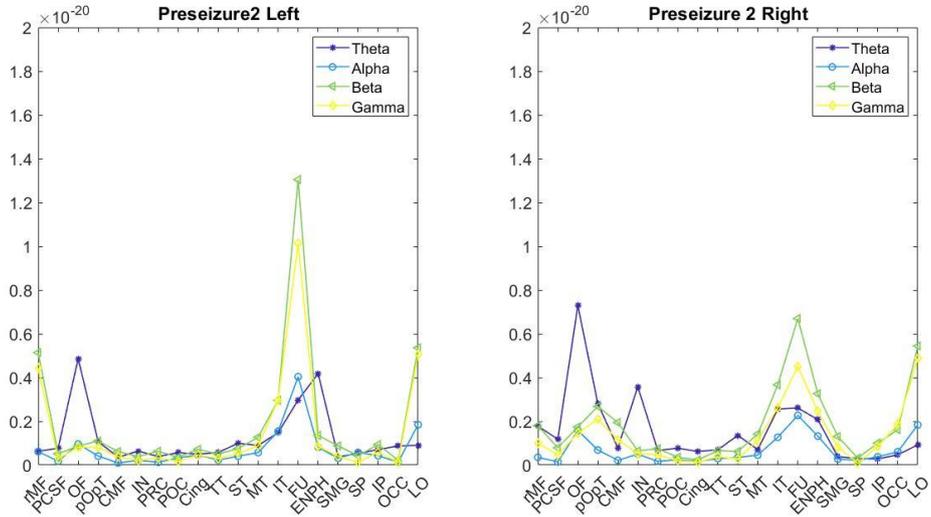


Figura 32: potenze calcolate nelle diverse bande. Preseizure 2, paziente 2.

L'analisi del terzo preseizure mette in evidenza attività predominante in banda theta in entrambi gli emisferi; mentre nel quarto preseizure, l'attività maggiore si ha nella banda gamma.

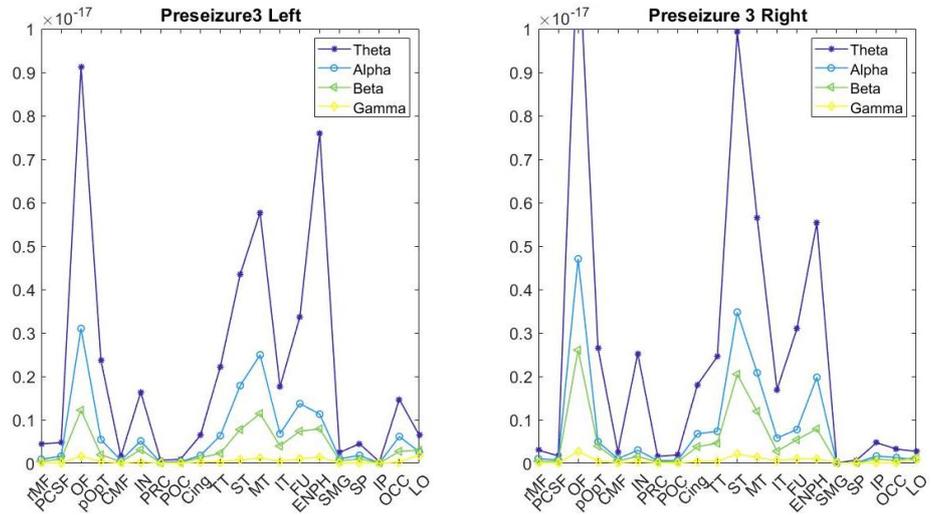


Figura 33: potenze calcolate nelle diverse bande. Preseizure 3, paziente 2.

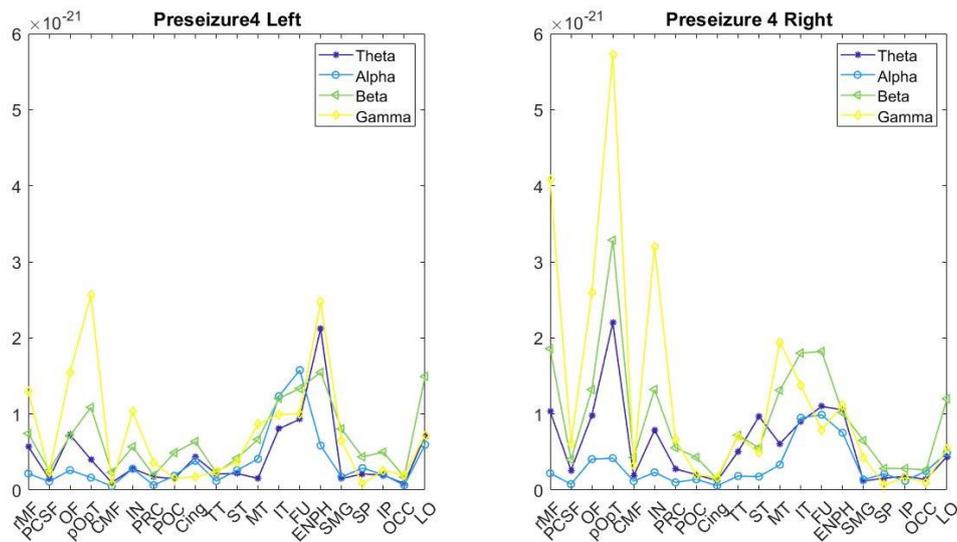


Figura 34: potenze calcolate nelle diverse bande. Preseizure 4, paziente 2.

È stato valutato l'andamento della potenza nelle quattro finestre in cui è stato suddiviso il preseizure, per le regioni che presentano picco evidente in banda gamma. A differenza di ciò che si osserva nel caso del paziente 1, per il quarto preseizure del secondo paziente, la potenza gamma mostra un andamento decrescente man mano che ci si avvicina al momento dell'esordio della crisi.

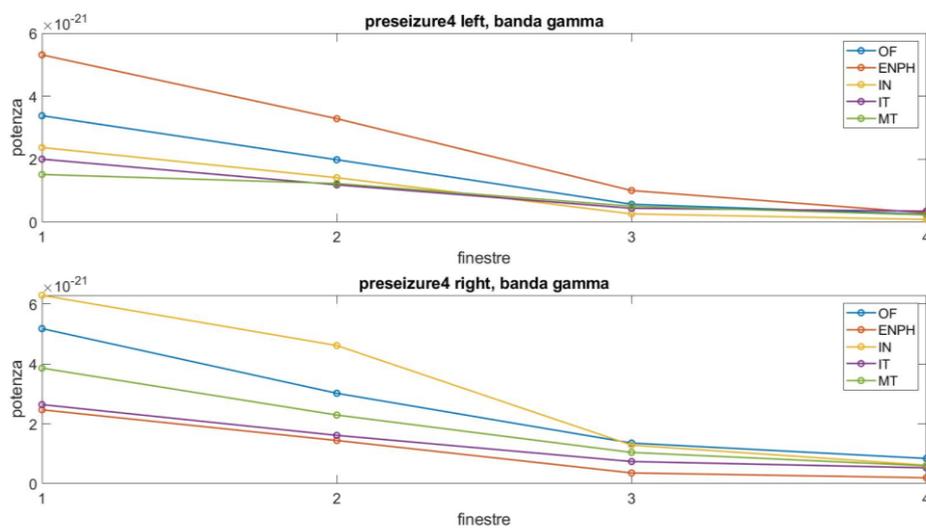


Figura 35: evoluzione della potenza gamma durante il preseizure 4, paziente 2.

PAZIENTE 3

Il paziente 3 è affetto da crisi temporali destre, ma si sospetta un network più ampio che coinvolge altre regioni, tra cui insula e cingolo.

Nella fase di baseline, come per gli altri due pazienti analizzati, è presente un picco della densità spettrale di potenza a basse frequenze nelle regioni frontali.

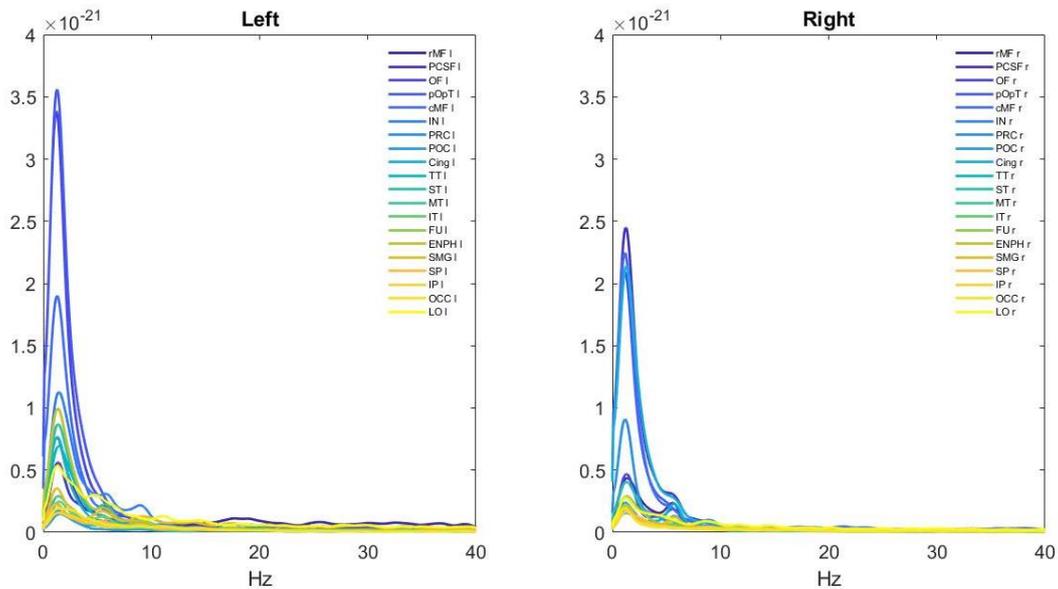


Figura 36: densità spettrali di potenza. Baseline, paziente 3.

Le densità spettrali di potenza del pre-seizure presentano picco a basse frequenze. Nelle ultime due finestre, si nota un picco intorno a 10Hz in SMGr ed emergono delle potenze in banda gamma.

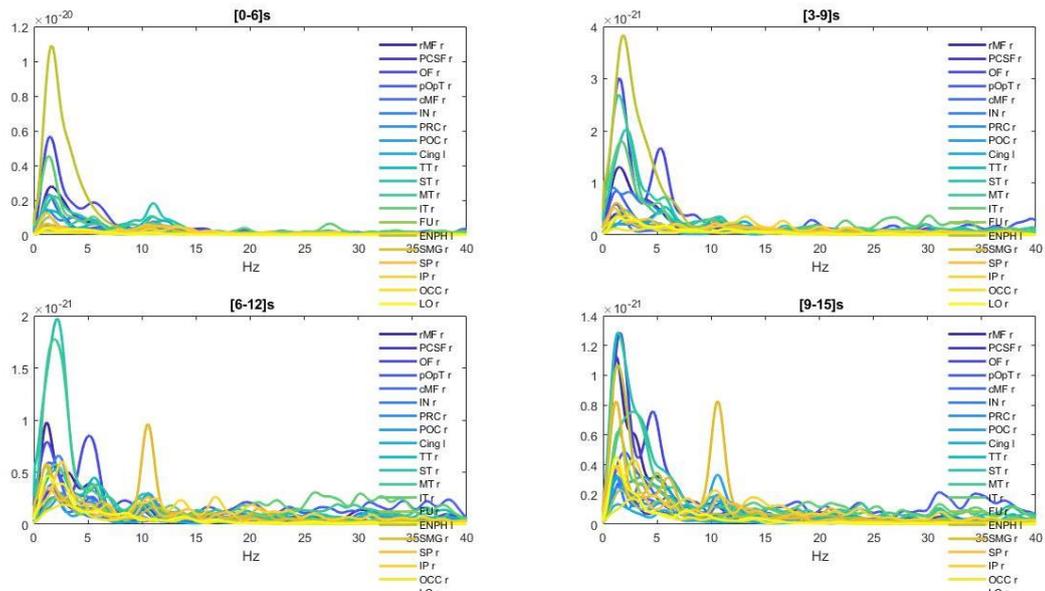


Figura 37: densità spettrali di potenza calcolata nelle 4 finestre del pre-seizure. ROI dell'emisfero destro, paziente 3.

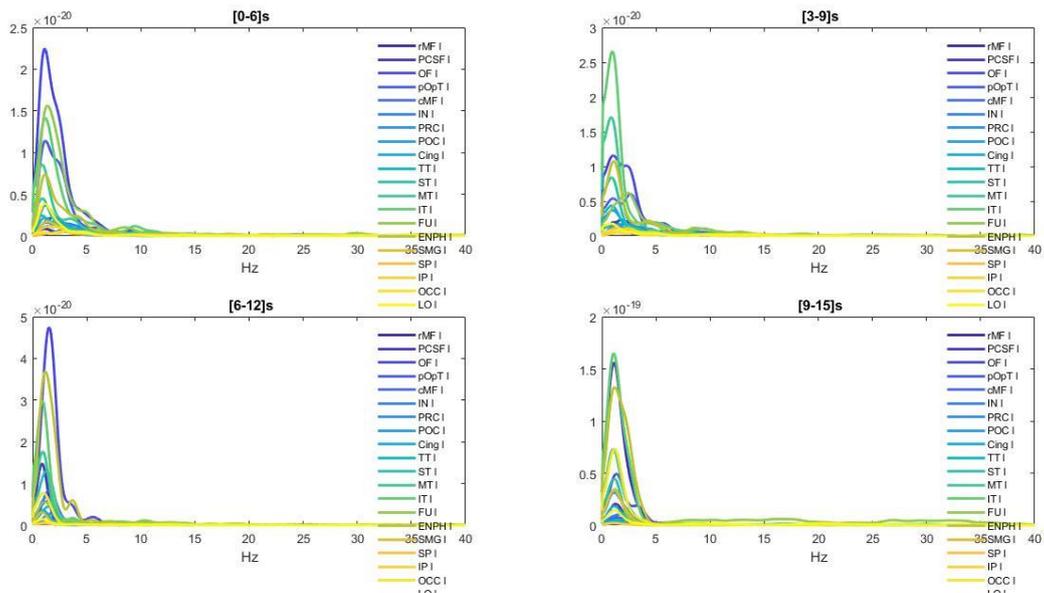


Figura 38: densità spettrali di potenza calcolata nelle 4 finestre del pre-seizure. ROI dell'emisfero sinistro, paziente 3.

Le potenze medie, calcolate per la baseline, presentano attività principale in banda theta. In alcune regioni, è presente potenza elevata in banda alpha e beta.

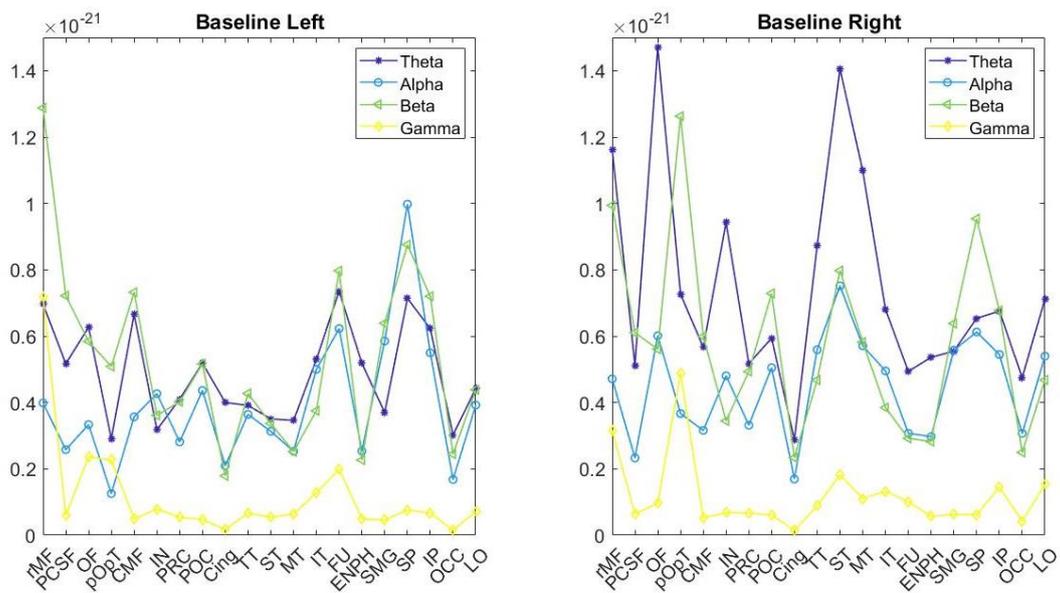


Figura 39: potenza calcolata nelle diverse bande. Baseline, paziente 3.

Nella fase di preseizure si nota principalmente attività in banda theta nell'emisfero destro. Sono presenti picchi di potenza gamma in alcune regioni.

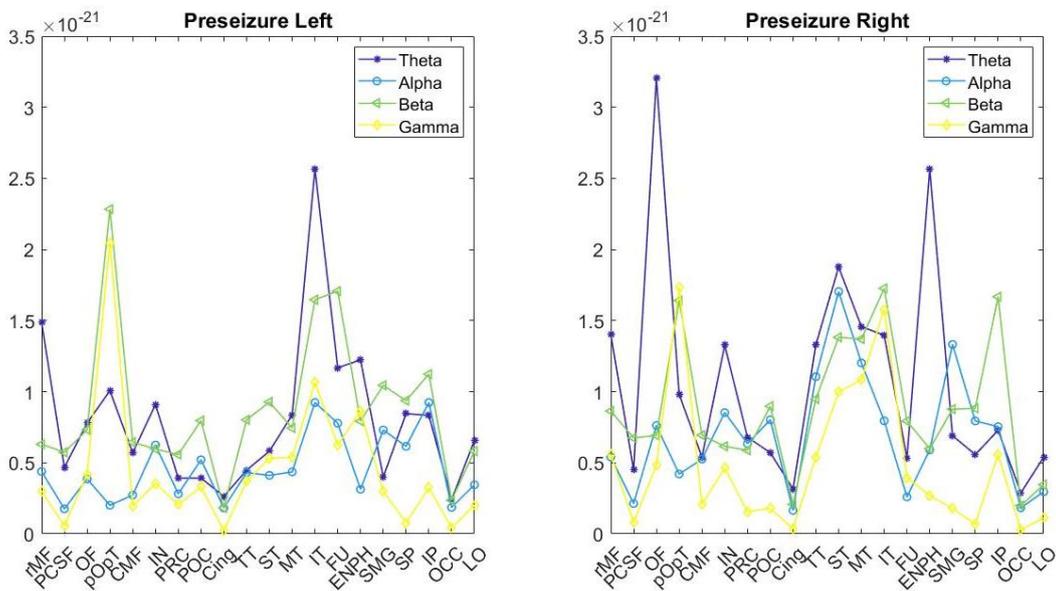


Figura 40: potenza calcolata nelle diverse bande. Preseizure, paziente 3.

5.1.2 RISULTATI DEL CONFRONTO TRA POTENZA DI BASELINE E PRESEIZURE

Di seguito sono riportati i grafici delle potenze nelle quattro finestre del preseizure normalizzate rispetto alla baseline. Le regioni di interesse dell'emisfero destro sono graficate separatamente dalle regioni dell'emisfero sinistro. In ciascun grafico sono presenti le potenze calcolate per le diverse bande di frequenza.

Sono anche presentati i risultati ottenuti facendo la differenza tra le due fasi. Normalizzando le potenze del preseizure rispetto alle potenze medie della baseline, alcune regioni potrebbero assumere valori elevati a causa di una divisione per valore molto piccolo di potenza in baseline. Per ovviare a questo problema, si è valutata anche la differenza.

PAZIENTE 1

I grafici delle potenze normalizzate evidenziano un valore elevato di potenza, in particolar modo in banda gamma, nelle regioni temporali e nella regione fusiforme nella finestra [9-15] s, ovvero nei secondi finali della fase di preseizure. Anche il confronto fatto con le differenze conferma questo aspetto.

Dai grafici delle potenze normalizzate, si osserva una forte componente theta nelle regioni frontali nei primi secondi del preseizure, in entrambi gli emisferi. Dalla seconda alla quarta finestra si evidenzia una componente gamma predominante, in particolar modo nelle regioni dell'emisfero destro.

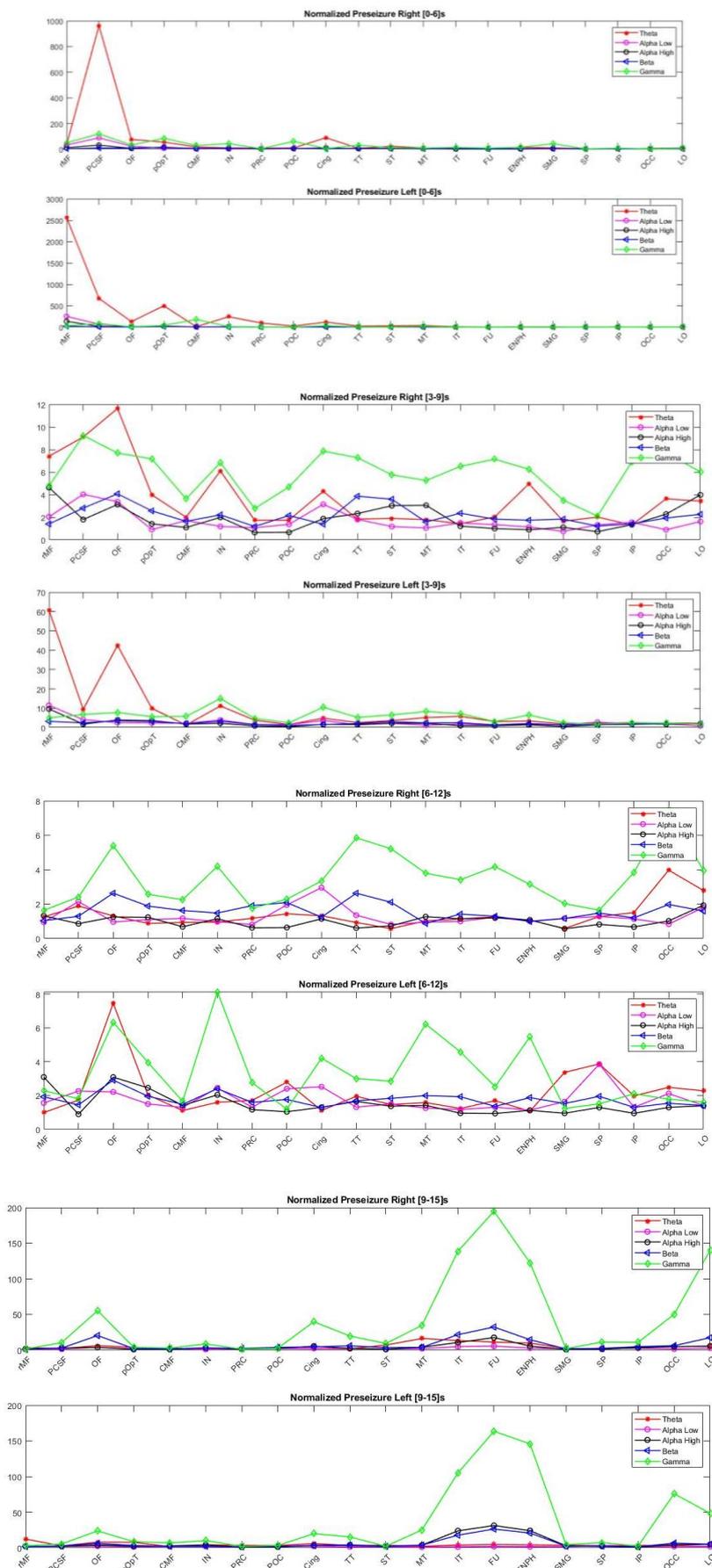


Figura 41: potenze normalizzate nelle quattro finestre del preseizure, paziente 1.

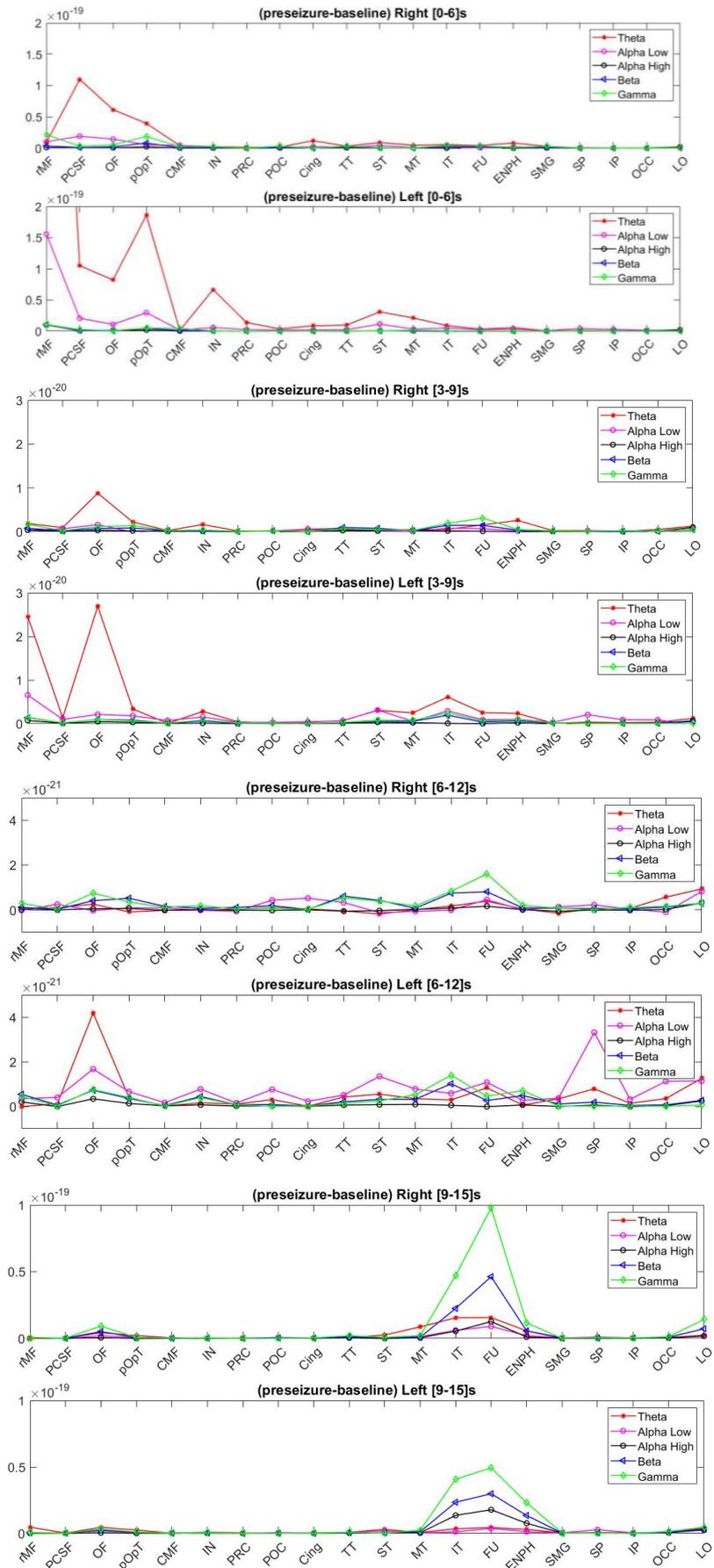


Figura 42: differenza tra potenze del preictale e baseline per paziente 1

Le potenze nelle diverse bande sono state graficate in funzione del tempo, in modo da visualizzare l'evoluzione temporale. In ascissa è riportato il numero di finestra e in ordinata la potenza nelle regioni più significative.

Si osserva un calo rapido di potenza in banda theta in entrambi gli emisferi.

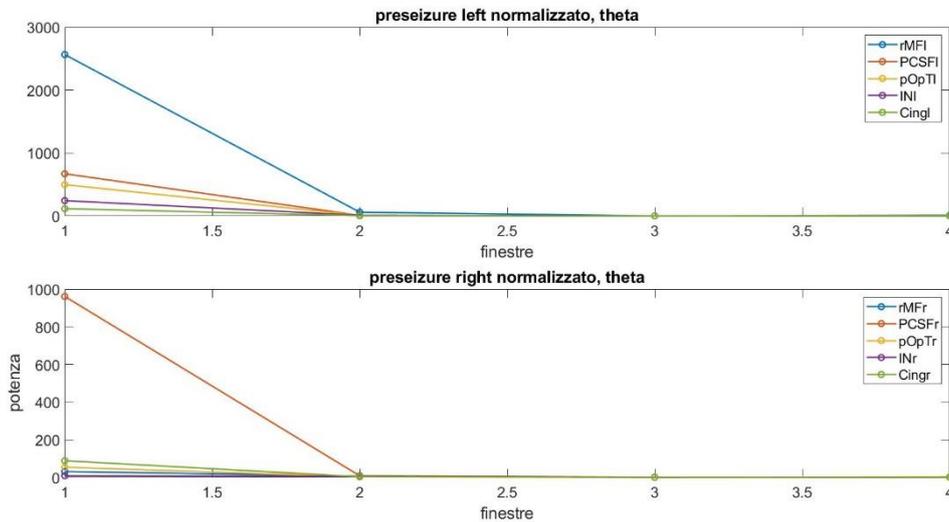


Figura 43: evoluzione della potenza in banda theta durante il preseizure, paziente 1. I valori di potenza sono stati normalizzati rispetto alla potenza in baseline.

Anche la potenza in banda alpha low, per il paziente 1, presenta un andamento decrescente durante i 15s del preseizure.

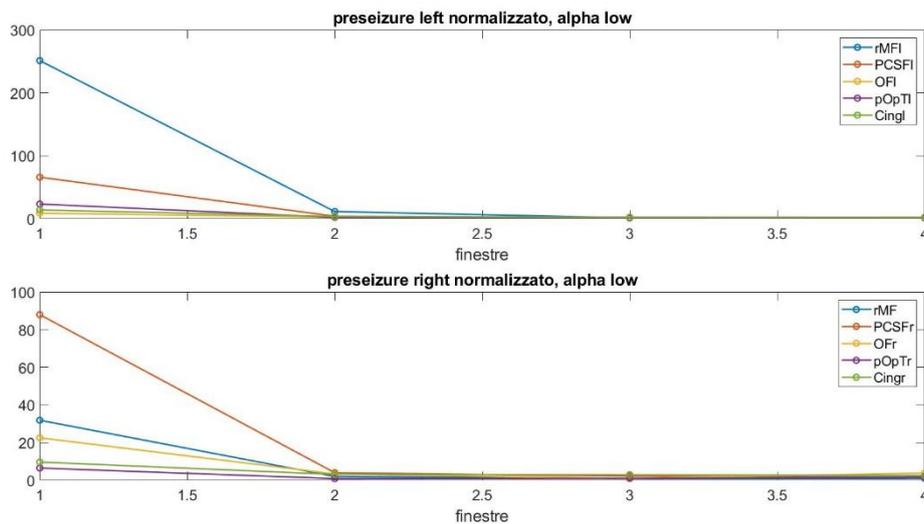


Figura 44: evoluzione della potenza in banda alpha low durante il preseizure, paziente 1. I valori di potenza sono stati normalizzati rispetto alla potenza in baseline.

Nelle bande alpha high e beta, le potenze in alcune regioni sono elevate nella prima e ultima finestra, mentre nelle finestre centrali si osservano potenze ridotte in tutte le regioni considerate.

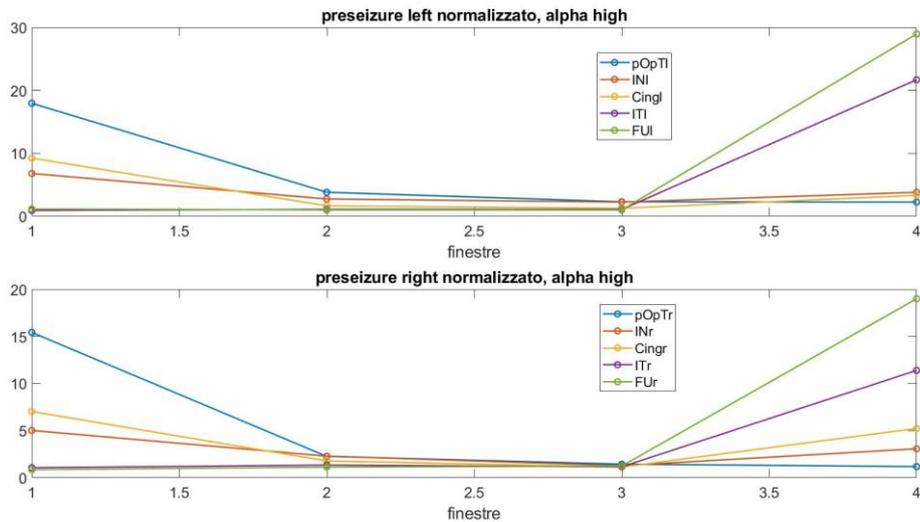


Figura 45: evoluzione della potenza in banda alpha high durante il preseizure, paziente 1. I valori di potenza sono stati normalizzati rispetto alla potenza in baseline.

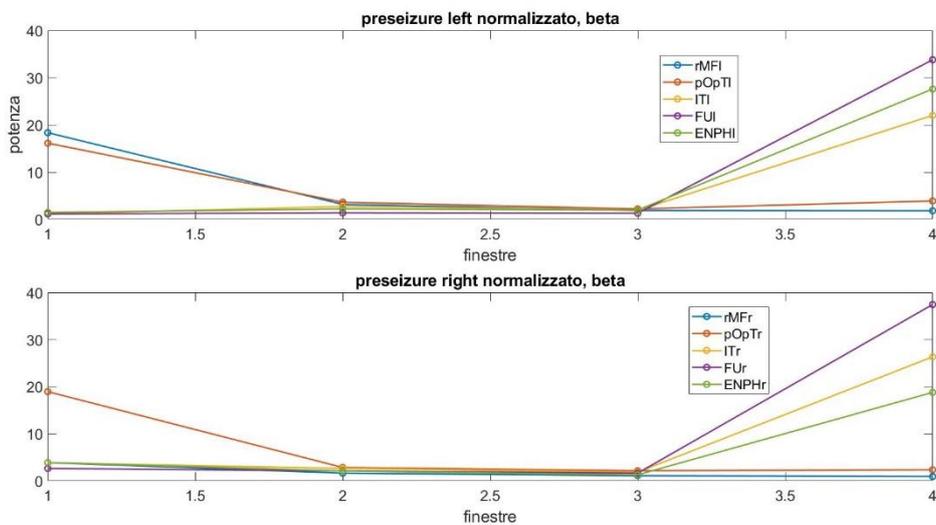


Figura 46: evoluzione della potenza in banda beta durante il preseizure, paziente 1. I valori di potenza sono stati normalizzati rispetto alla potenza in baseline.

Infine, le potenze normalizzate in banda gamma mostrano un valore elevato nell'ultima finestra temporale. La regione PCSF, a differenza delle altre regioni visualizzate, ha potenza maggiore nella prima finestra.

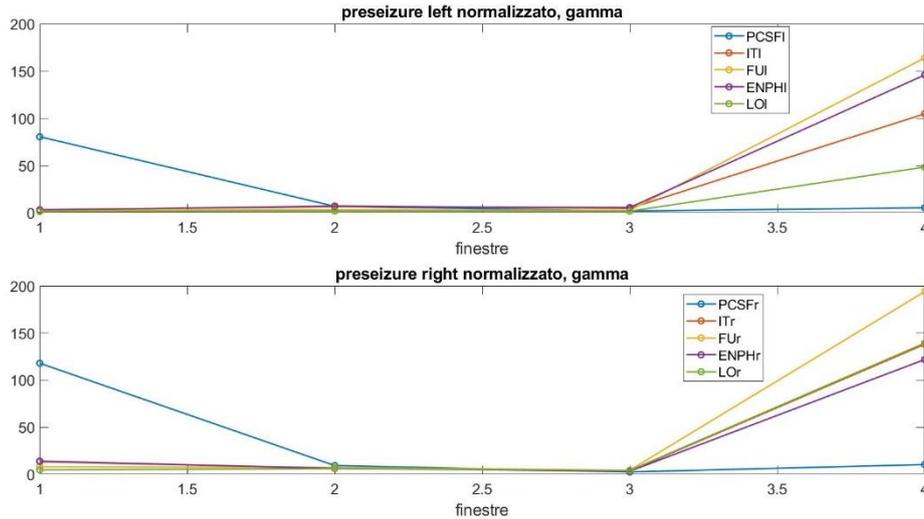


Figura 47: evoluzione della potenza in banda gamma durante il pre seizure, paziente 1. I valori di potenza sono stati normalizzati rispetto alla potenza in baseline.

PAZIENTE 2

Il secondo paziente è un caso bitemporale con maggioranza a destra. Sono stati studiati i quattro tracciati EEG del pre seizure che sono stati forniti dall'ospedale Bellaria.

Di seguito sono presentati i risultati del confronto tra la baseline 1 e il pre seizure 1: prima i valori delle potenze della fase di pre seizure normalizzate rispetto alla potenza media della baseline e, successivamente, le differenze tra le potenze del pre seizure e della baseline.

I valori normalizzati evidenziano potenze più forti nelle regioni temporali, sia nell'emisfero destro che in quello sinistro, per tutte le finestre del pre seizure. È presente un'attività elevata nella regione orbitofrontale e insula dell'emisfero destro, in particolare nelle bande theta e alpha.

Dai grafici differenza emerge una componente theta evidente nella regione orbitofrontale nelle prime due finestre temporali. Si osserva anche una maggiore attività, rispetto alla baseline, nelle regioni temporali e fusiforme in entrambi gli emisferi, con leggera prevalenza a sinistra.

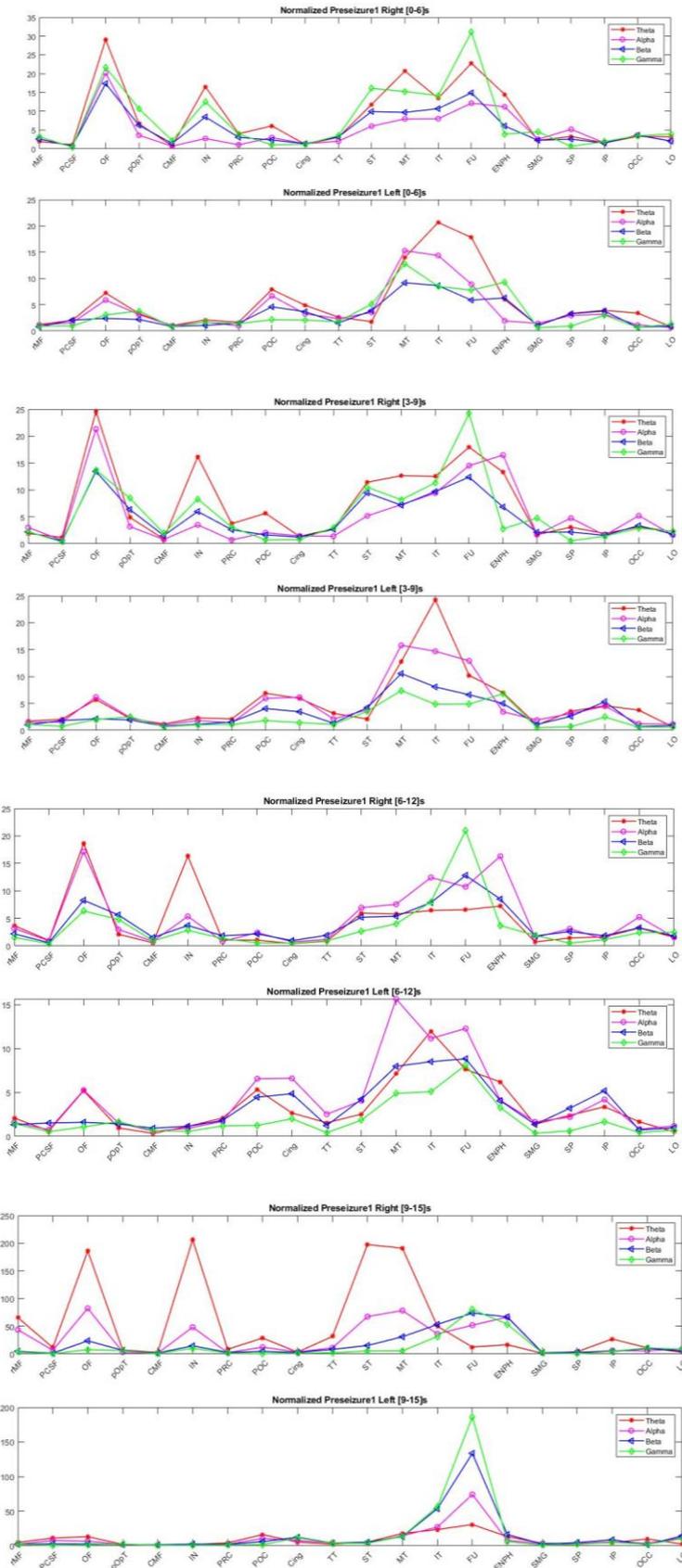


Figura 48: potenze normalizzate nelle quattro finestre del pre seizure1, paziente 2.

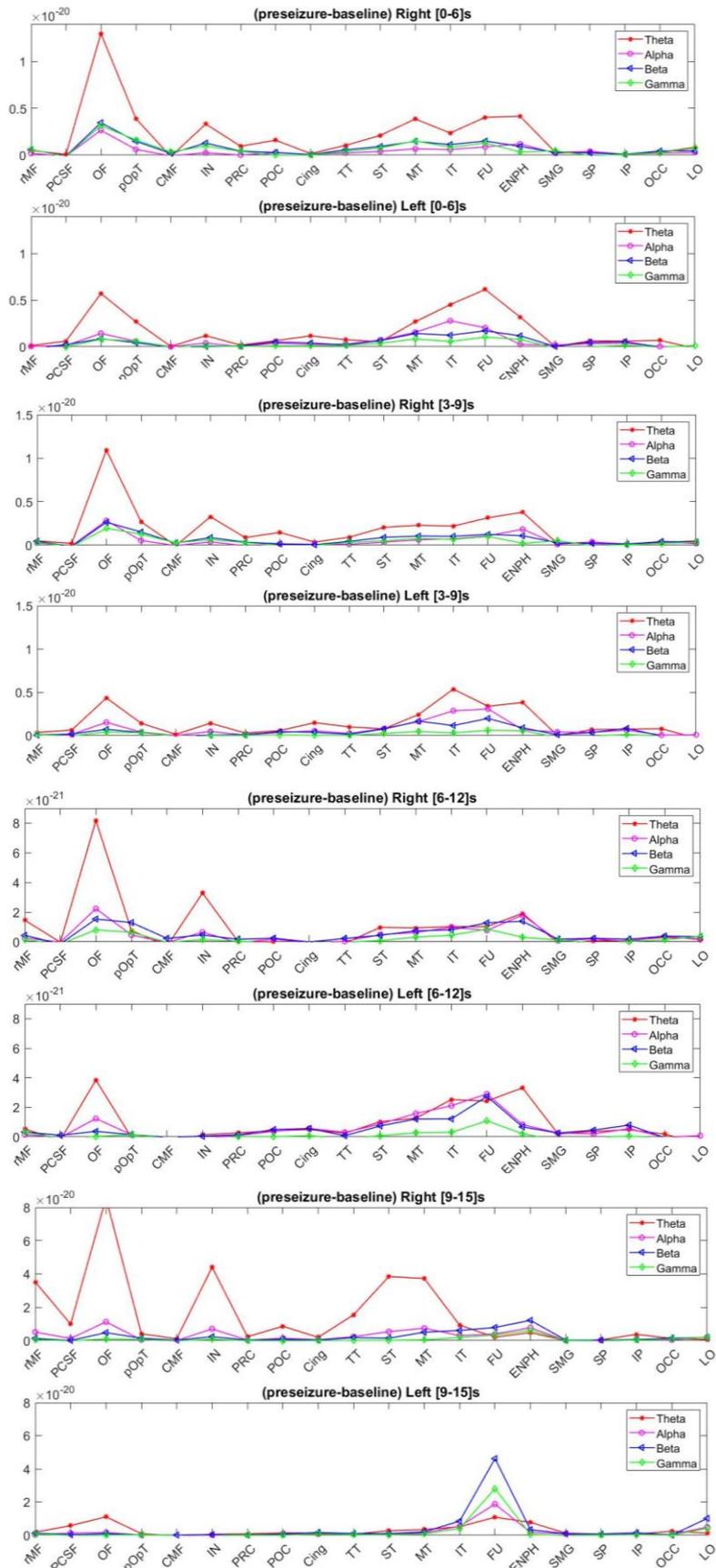


Figura 49: differenza tra la potenza del preictale e potenza media della baseline, paziente 2.

PAZIENTE 3

Le potenze normalizzate del terzo paziente mostrano una prevalente attività in banda gamma in tutte le finestre del preseizure, in particolare nelle regioni temporali.

Dai grafici differenza si nota una potenza maggiore nelle aree temporali nella fase di preseizure rispetto alla baseline. Anche altre regioni, come l'orbitofrontale e il parsopercularis e parscingularis, mostrano forti differenze tra le due fasi. Nelle regioni temporali destre, nella prima finestra è prevalente l'attività in banda alpha, ma viene sostituita dalla banda gamma man mano che ci si avvicina al momento di esordio della crisi epilettica.

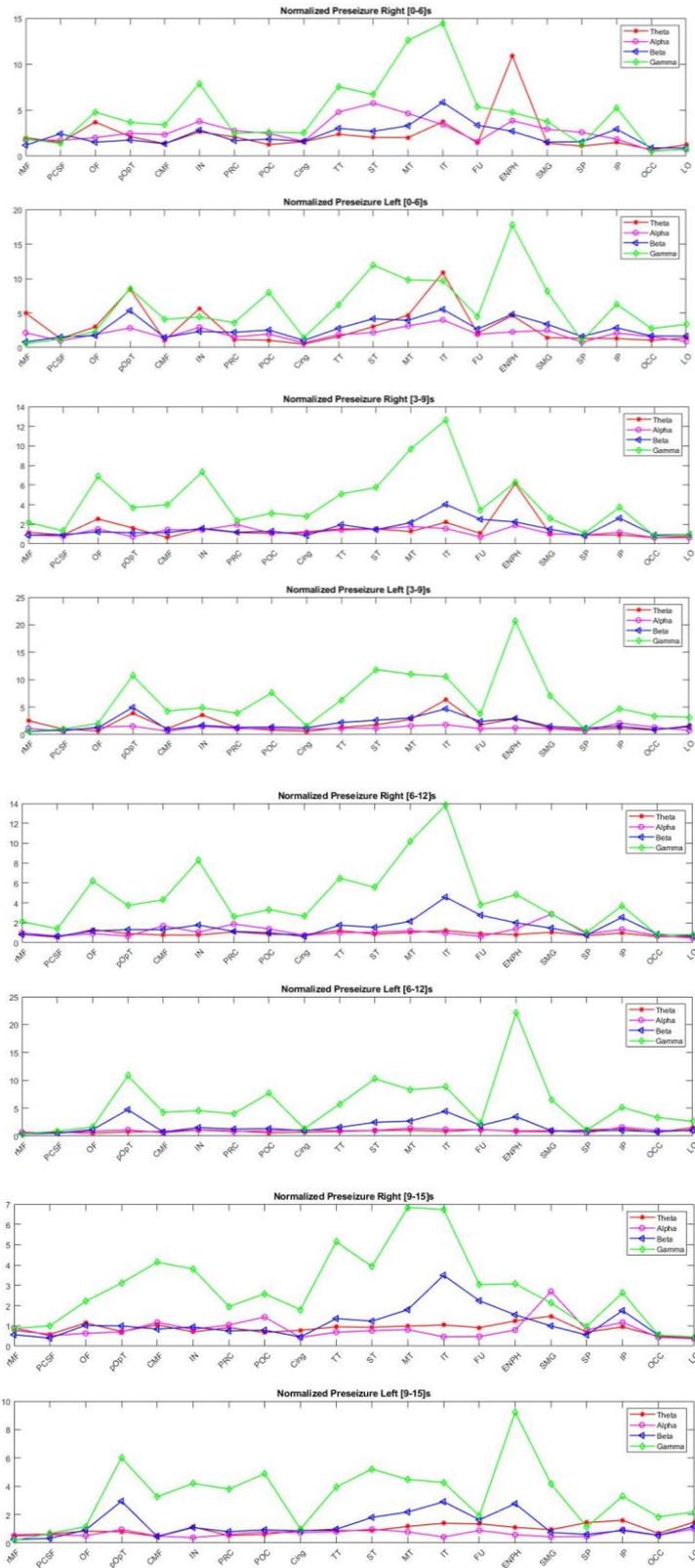


Figura 50: potenze nelle quattro finestre del preseizure normalizzate rispetto alla potenza media della baseline, paziente 3.

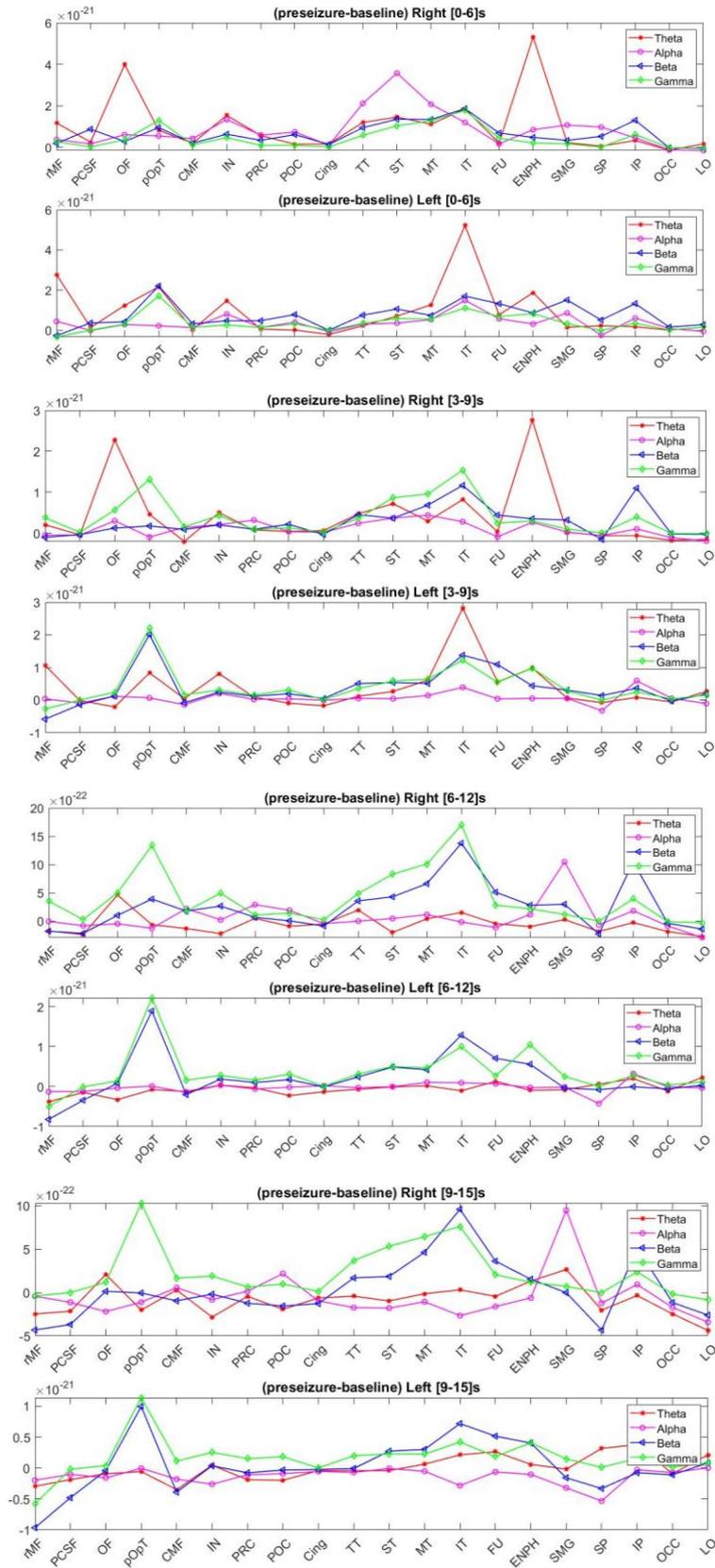


Figura 51: differenza tra potenza nelle quattro finestre del pre seizure e potenza media della baseline, paziente 3.

5.1.3 RISULTATI DELL'ANALISI CON TRASFORMATA WAVELET

La presenza di anomalie del segnale EEG con la relativa durata e localizzazione può essere osservata utilizzando la CWT. Sull'asse x viene riportato il tempo, sull'asse y la frequenza, mentre il colore del pixel rappresenta il valore della potenza calcolata per un determinato valore di tempo e frequenza. Osservando l'immagine è immediato notare variazioni di potenza grazie alla scala dei colori.

La CWT è stata calcolata utilizzando la funzione "cwt" disponibile in MATLAB. Tale funzione utilizza la wavelet Morse con parametro di simmetria (gamma) pari a 3 e prodotto tempo-larghezza di banda pari a 60.

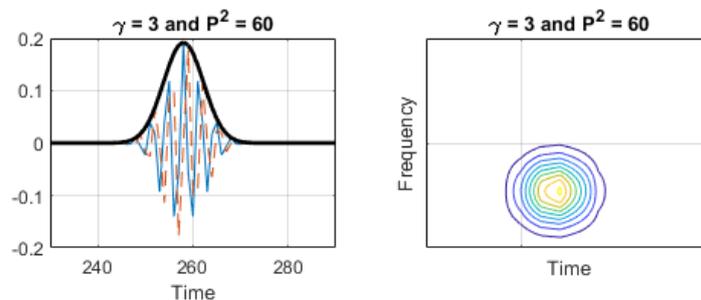


Figura 52: caratteristiche della wavelet Morse utilizzata per il calcolo della CWT. Nella figura a sinistra, la linea rossa è la parte reale e la linea blu mostra la parte immaginaria. Il grafico a destra illustra come i parametri utilizzati definiscono la distribuzione in tempo e frequenza.

Vengono riportate le figure ottenute dall'analisi del segnale EEG del pre-seizure del paziente 1, utilizzando la CWT in alcune regioni cerebrali. I grafici permettono di comprendere l'attività delle diverse regioni cerebrali negli istanti precedenti alla crisi epilettica, nelle diverse bande di frequenza.

Lungo le ascisse sono rappresentate le 4 finestre in cui sono stati suddivisi i 15s del segnale EEG del pre-seizure. Lungo le ordinate vi sono le frequenze nella banda [1-40] Hz.

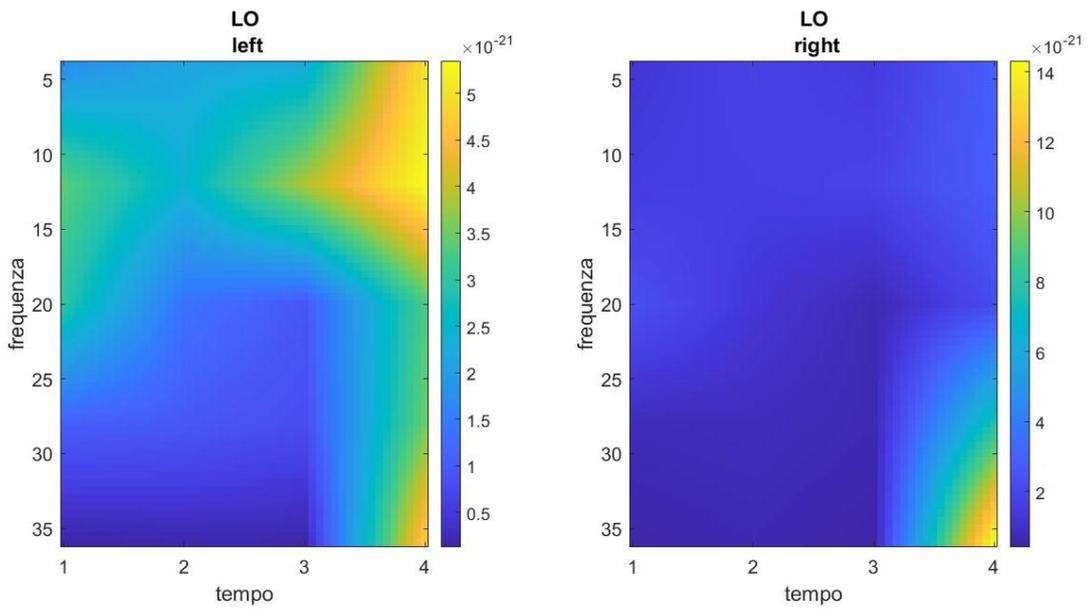


Figura 53: grafico tempo-frequenza nella regione latero-occipitale, preseizure paziente 1. Si osserva un'attività maggiore nella banda alpha e theta nell'ultima finestra temporale nell'emisfero sinistro.

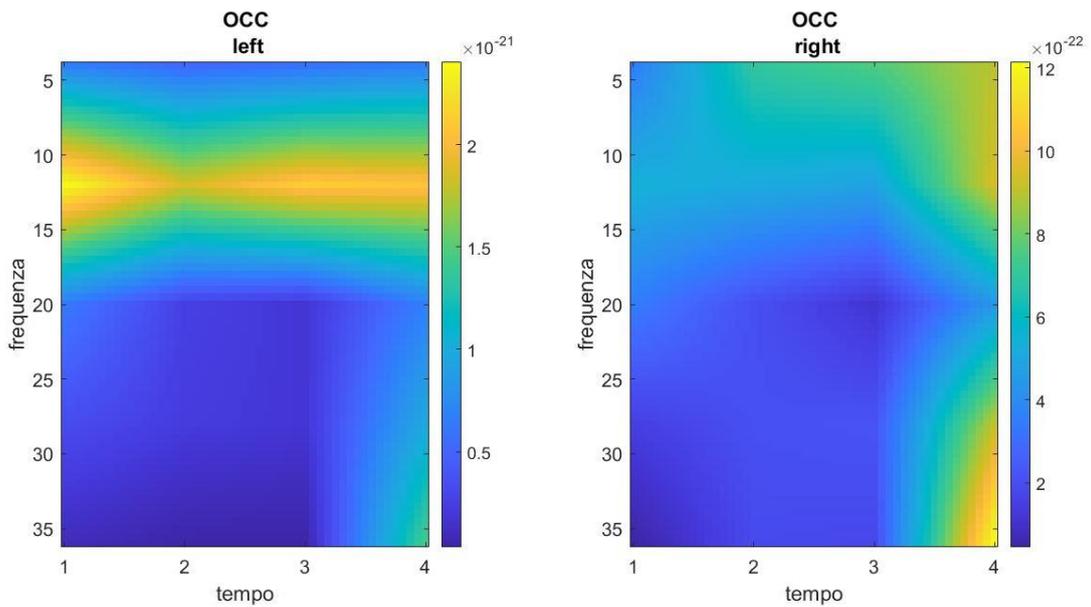


Figura 54: grafico tempo-frequenza nella regione occipitale, preseizure paziente 1. Nell'emisfero sinistro si ha un'attività forte nella banda alpha durante tutto il preseizure.

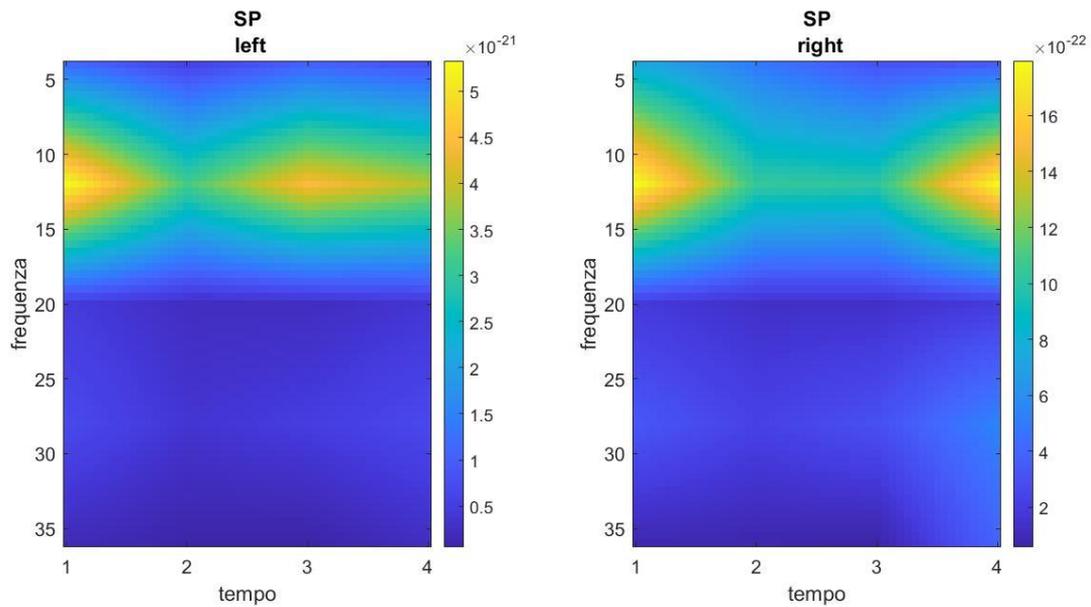


Figura 55: grafico tempo frequenza nella regione superio-parietale, preseizure paziente 1. Si osserva l'attività nella banda alpha forte nella prima finestra che decresce nelle finestre centrali, per poi tornare a crescere subito prima dell'esordio della crisi.

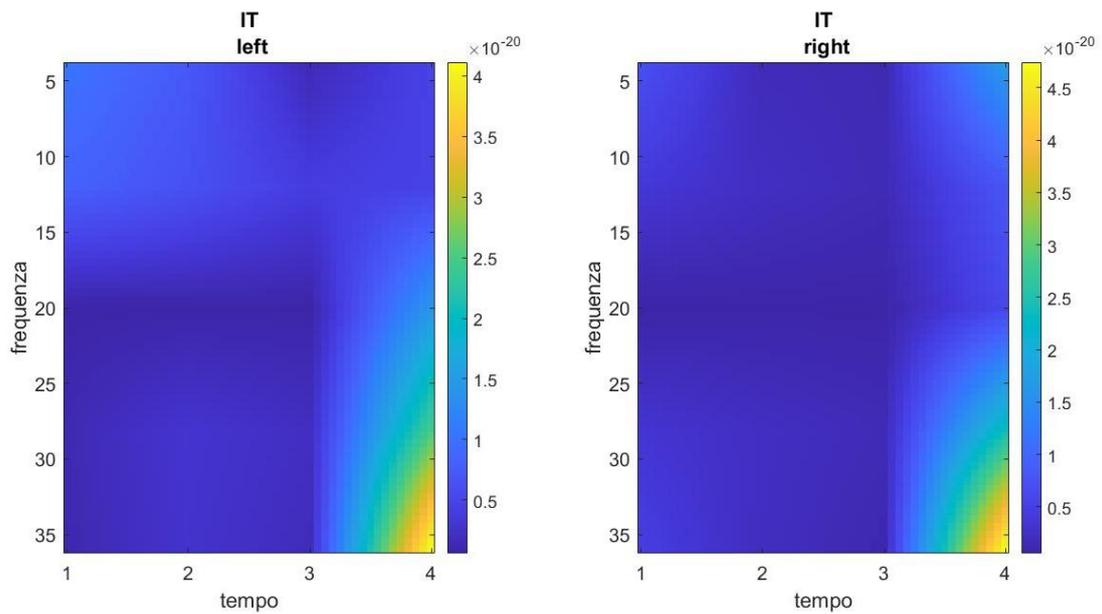


Figura 56: la regione inferotemporale mostra attività in banda gamma nella finestra subito prima dell'esordio della crisi in entrambi gli emisferi.

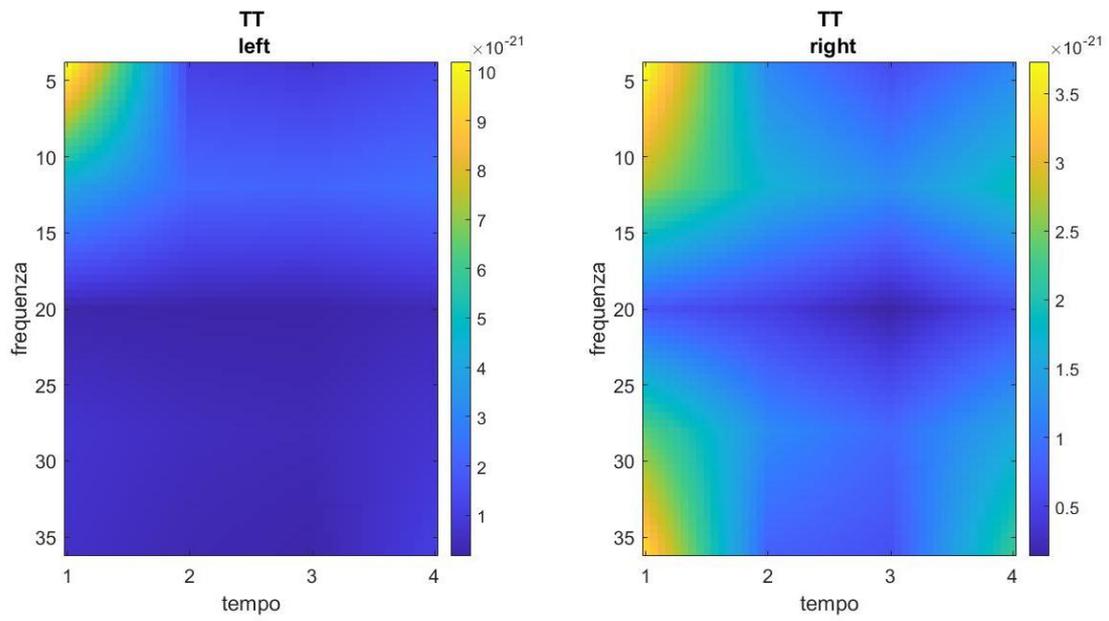


Figura 57: la regione transverstemporale mostra attività maggiore nei primi secondi del preseizure in banda theta in entrambi gli emisferi. L'emisfero destro è attivo anche in banda gamma.

5.2 RISULTATI DELL'ANALISI DI CONNETTIVITÀ

Lo studio della connettività funzionale è stato fatto utilizzando la causalità di Granger. L'analisi ha preso in considerazione sia la causalità temporale che quella spettrale. A questo scopo, si sono utilizzati due programmi implementati in ambiente Matlab.

La funzione “granger_time_connectivity” prende in ingresso il segnale EEG, l'ordine del modello AR, il numero di trial concatenati nel segnale e due parametri: flagFPE e standardize. FlagFPE, quando assume valore vero, permette di ottimizzare l'ordine del modello AR; di default è falso, pertanto viene utilizzato lo stesso ordine per tutti i modelli AR. Il parametro standardize assume valore vero di default e permette di rimuovere il valore medio da ogni segnale. In uscita si ha una matrice contenente i valori di connettività temporale. Nel caso dei pazienti studiati in questo lavoro di tesi, la matrice in uscita è una 40x40, in quanto la corteccia è stata precedentemente suddivisa in 40 regioni di interesse.

Per il calcolo della connettività spettrale si è utilizzata la funzione “granger_spectral_connectivity”. Tale funzione richiede in ingresso il segnale EEG, la frequenza di campionamento, l'ordine del modello autoregressivo e altri parametri, tra cui la massima risoluzione in frequenza e il numero di trial concatenati nel segnale EEG. In uscita si ha una matrice tridimensionale. Nel caso particolare analizzato in questa tesi, la matrice di connettività in uscita ha dimensioni 40x40x2501. Le prime due dimensioni contengono i valori di connettività che legano le 40 ROI, la terza dimensione contiene le diverse frequenze. A partire dalla matrice di connettività spettrale, mediando nelle diverse bande di frequenza, si ottengono delle matrici bidimensionali 40x40.

Un parametro importante nell'analisi della causalità di Granger è l'ordine del modello AR. Per determinare il valore ottimale di tale parametro, si sono analizzati gli andamenti dei valori di connettività utilizzando ordini diversi. Per ciascun paziente si sono graficati i valori di connettività temporale e spettrale, calcolati con ordine variabile da 5 a 80 con passo di 5. Si nota che generalmente la connettività temporale si stabilizza intorno all'ordine 30-35 per tutti i pazienti.

Di seguito vengono riportati i grafici che mostrano la connettività temporale nella fase di preseizure al variare dell'ordine. Per brevità, sono state riportate solo alcune connessioni: in alto a sinistra sono graficate connessioni tra ROI dell'emisfero destro, in basso a destra

le connessioni tra ROI dell'emisfero sinistro. In alto a destra sono rappresentate connessioni che partono dall'emisfero destro e arrivano nell'emisfero sinistro; in basso a sinistra le connessioni che partono da alcune ROI dell'emisfero sinistro dirette alle ROI dell'emisfero destro.

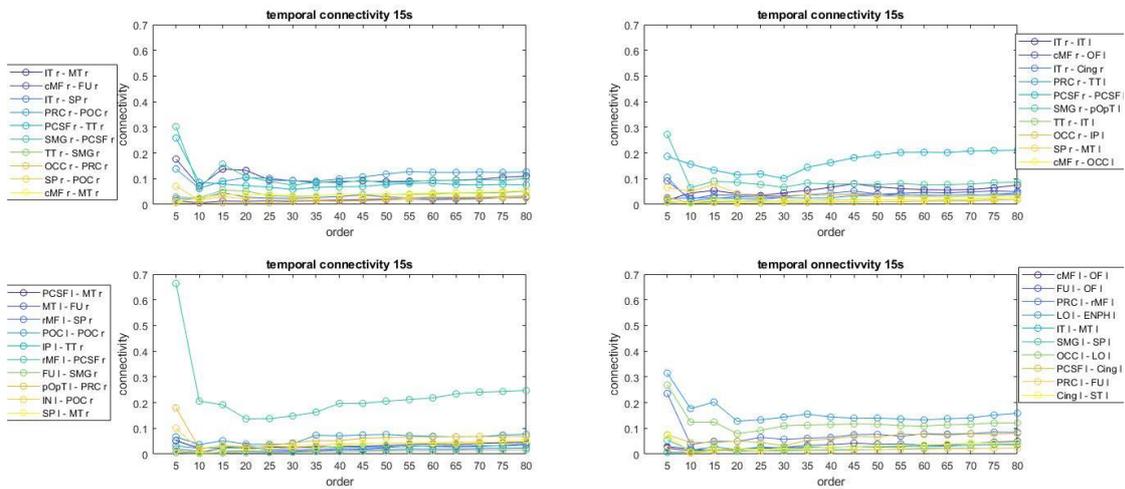


Figura 58: valori di connettività temporale del preseizure al variare dell'ordine, paziente 1.

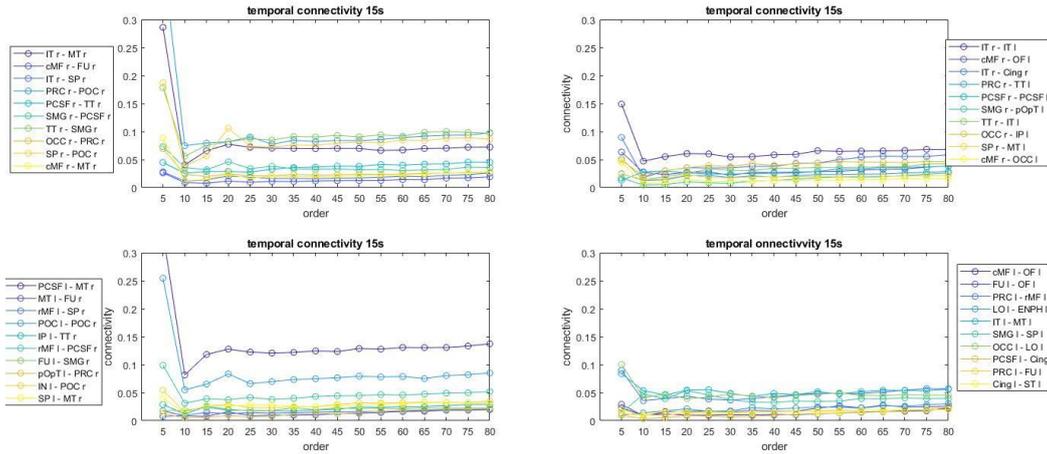


Figura 59: connettività temporale al variare dell'ordine, paziente 2.

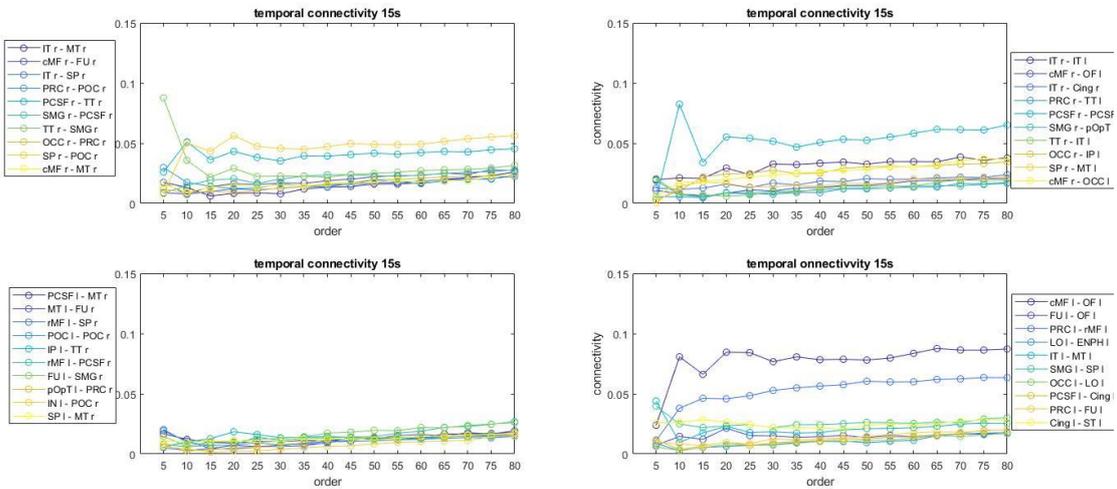


Figura 60: connettività temporale al variare dell'ordine, paziente 3.

La connettività spettrale, a differenza di quella temporale, presenta picchi anomali per alcune connessioni e alcuni ordini: un esempio è MTr-ITr per il paziente 1. Questa connessione risulta essere molto forte in banda gamma e banda totale con ordine 30, forse a causa di un artefatto. Infatti, variando l'ordine si ha un brusco calo della connettività, così come la rimozione dei secondi che potrebbero contenere l'artefatto fa sì che non ci sia più questa forte connessione.

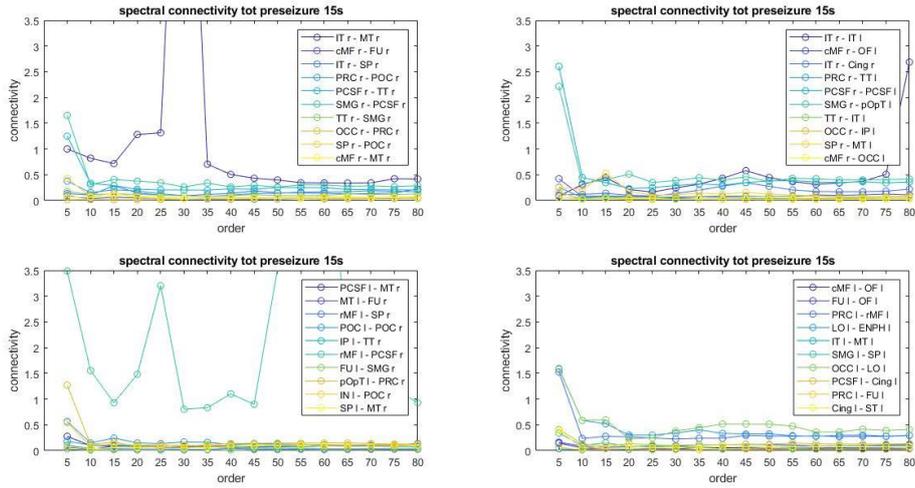


Figura 61: connettività spettrale al variare dell'ordine. Preseizure, paziente 1

Anche per i pazienti 2 e 3 si nota un andamento della connettività spettrale meno stabile rispetto a quella temporale.

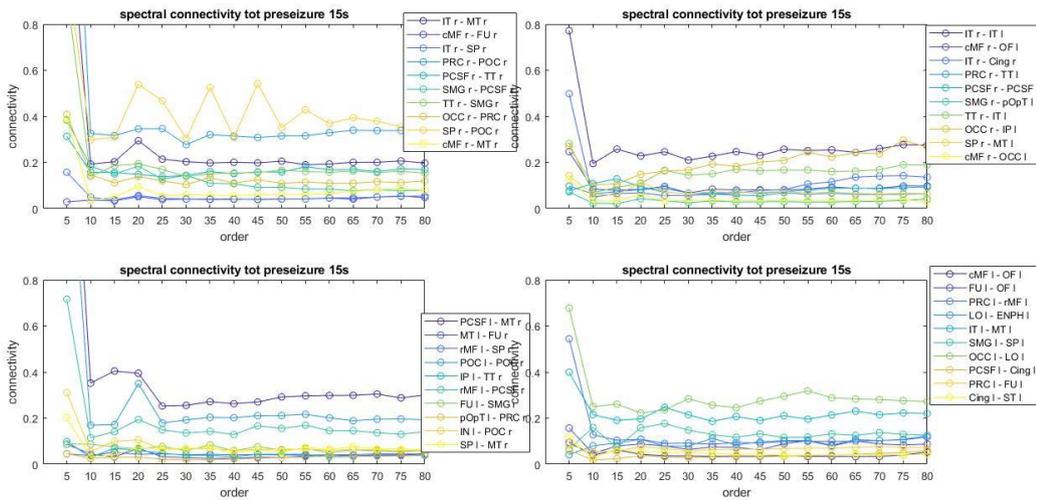


Figura 62: connettività spettrale al variare dell'ordine. Preseizure 1, paziente 2.

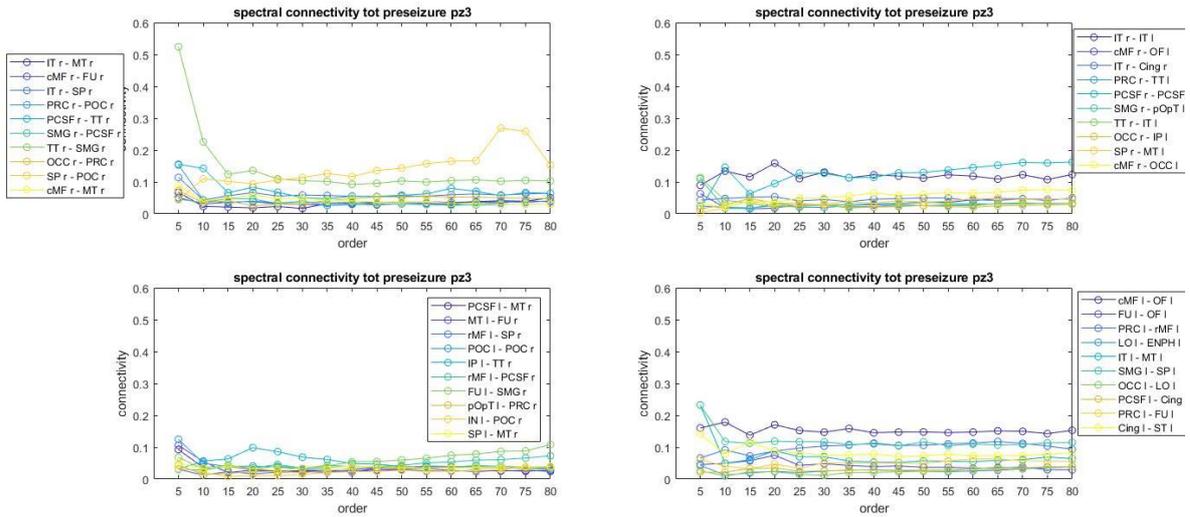


Figura 63: connettività spettrale al variare dell'ordine. Preseizure, paziente 3.

In seguito all'analisi delle connettività al variare dell'ordine, si è scelto 30 come valore ottimale per tutti i pazienti.

Le matrici di connettività ottenute con la causalità di Granger sono state utilizzate per la costruzione di grafi con cui studiare come le varie regioni cerebrali sono connesse fra di loro durante le diverse fasi.

5.3 RISULTATI DELL'ANALISI DEL NETWORK CEREBRALE CON I GRAFI

Per studiare i segnali EEG utilizzando la teoria dei grafi, il primo passo è la costruzione di un grafo nel quale i nodi corrispondono a regioni corticali, la cui attività è misurata da un elettrodo o da una coppia di elettrodi. L'arco che collega due nodi corrisponde alla connessione che esiste tra la coppia di regioni rappresentate dai nodi. Si tratta di grafi pesati in cui il peso degli archi corrisponde alla forza della connessione.

La matrice di adiacenza è la matrice di connettività, calcolata utilizzando la causalità di Granger. Il comando “digraph” in Matlab permette di costruire i grafi orientati a partire dalla matrice di adiacenza. Si ottengono dei grafi cui nodi sono le 40 ROI in cui è stata suddivisa la corteccia.

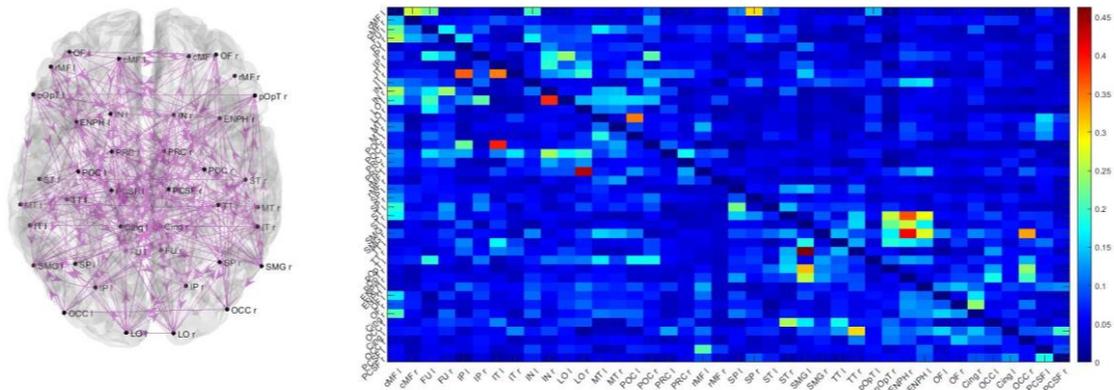


Figura 64: esempio di grafo in cui i nodi corrispondono a regioni cerebrali e la relativa matrice di adiacenza

Data l'elevata densità di connessioni presenti nel cervello, è fondamentale scegliere delle soglie adeguate in modo da rappresentare solo le connessioni rilevanti tra regioni di interesse.

Per ognuno dei tre pazienti, si è fatta l'analisi della connettività per tutte le fasi: baseline, preseizure, seizure e intercritico.

Innanzitutto, si è calcolato il valore di outdegree centrality e indegree centrality per tutti i nodi del grafo. In Matlab è disponibile la funzione “centrality” che restituisce, nel caso particolare in cui si considerano 40 ROI, un vettore di 40 elementi contenente i valori di centralità di ciascuna regione cerebrale.

Una volta valutata la centralità delle regioni in ciascuna fase, sono state raffigurate le connessioni più rilevanti uscenti ed entranti dai nodi con valori di centralità più alti. Questa rappresentazione fornisce informazioni su come sono connesse le regioni che hanno maggiore importanza all'interno del network cerebrale. Sono state utilizzate due soglie: una prima soglia permette di scegliere le regioni con centralità più forte; la seconda soglia serve per rappresentare solo le connessioni più forti delle regioni scelte in precedenza con la prima soglia. Sono state utilizzate soglie diverse per i tre pazienti e per le varie fasi, con l'obiettivo di fornire una visualizzazione chiara e comprensibile.

Si è fatta una rappresentazione sintetica dei risultati ottenuti utilizzando i grafici riportati di seguito. Il diametro delle circonferenze riflette il valore di centralità delle corrispondenti regioni. In questa analisi, maggiore rilevanza è stata data alle fasi di preseizure e seizure e si è utilizzata la connettività temporale.

5.3.1 PAZIENTE 1

La centralità calcolata durante i 15s precedenti alla crisi del primo paziente evidenzia una forte attività in uscita delle regioni frontali, mentre i nodi che ricevono più connessioni in ingresso sono PCSF r e PCSF l.

Le ROI rappresentate nei due grafici in basso sono state scelte mettendo come soglia l'80% del valore massimo del vettore contenente i valori di centralità. Per le connessioni si è utilizzata una soglia numerica pari a 0.1.

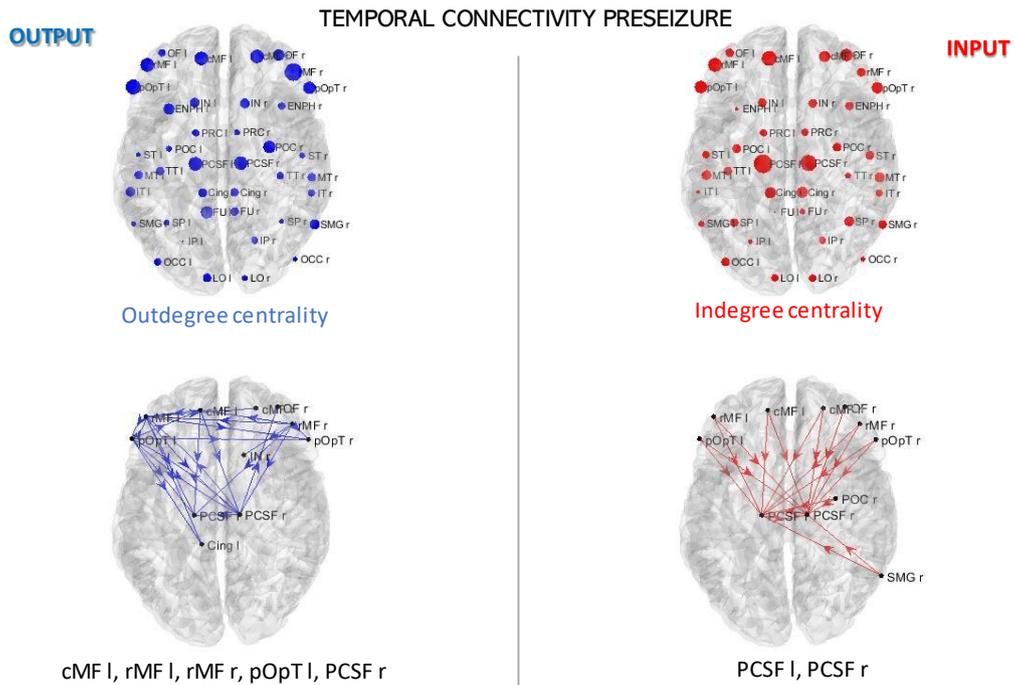


Figura 65: centralità delle 40 ROI durante il preseizure, paziente 1. In blu sono rappresentati i valori in output, in rosso quelli in input. Sono riportati i nomi delle regioni che assumono valori più alti di centralità.

L'analisi dei 60s di crisi del paziente 1 evidenzia una forte attività delle regioni temporali destre in uscita.

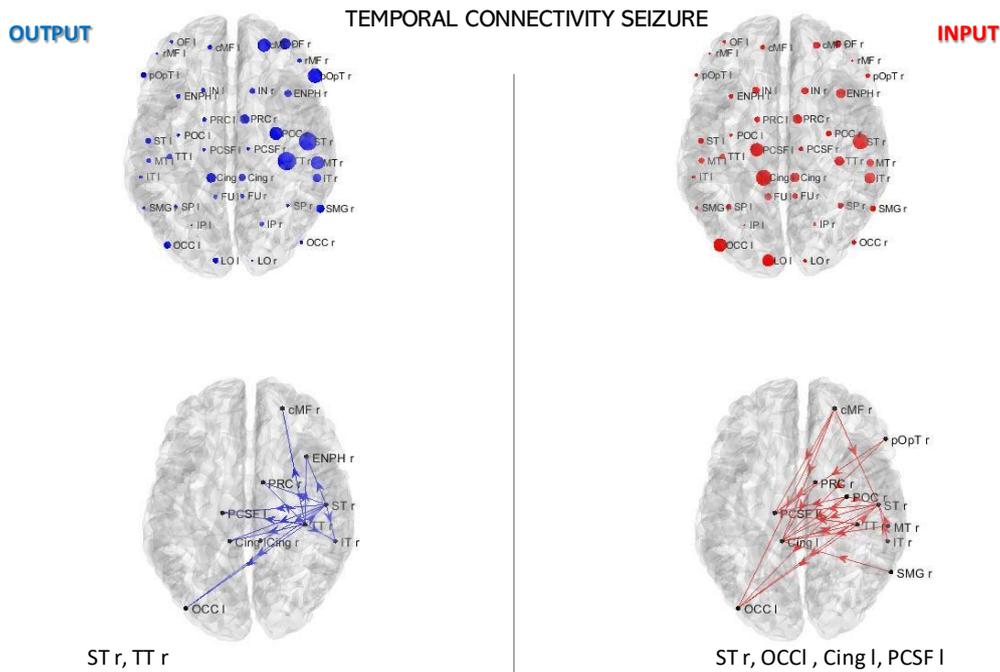


Figura 66: centralità calcolata durante il seizure, paziente 1. Le ROI rappresentate nelle figure in basso sono state scelte utilizzando soglia pari a 75% del massimo valore di centralità e si è adottata una soglia numerica di 0.1 per le connessioni.

I risultati ottenuti dallo studio della fase di seizure mostrano una forte lateralizzazione a destra, in particolare le regioni temporali destre assumono valori di centralità elevati in uscita.

I risultati dell'analisi della connettività spettrale nelle diverse bande sono riassunti nelle seguenti tabelle. Per ciascuna fase e ciascuna banda di frequenza, si è calcolato il valore di centrality in tutte le 40 ROI. Nelle tabelle, per brevità, sono state riportate le regioni con valore di centralità superiore al 95% del valore massimo.

Tabella 4: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante la fase di baseline e preseizure del paziente 1, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

PAZIENTE 1	BASELINE		PRESEIZURE	
	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA [3-5] Hz	MTr, STr	INr	cMFr, POC r	rMF L
ALPHA LOW [5-9] Hz	rMF l	TTI	pOpT r, OCCl	rMF l, pOpT l
ALPHA HIGH [9-14] Hz	LOr, PRCl, pOpTr	pOpTr	PCSF l	FU l
BETA[14-30]Hz	SPl, OCCl	rMF r	rMFl, PCSFl	pOpT l, PCSFr
GAMMA [30-42] Hz	OF l	OF r	IT r	MT r
BANDA TOTALE	ENPH l, OF l, OCC l	IN r, pOpT R	IT r	MT r
TEMPORAL	SP R	IN r	PCSF l	rMFr

Tabella 5: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante la fase di seizure e intercritico del paziente 1, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

PAZIENTE 1	SEIZURE		INTERCRITICO	
	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[3-5]Hz	STr	MT r	ENPH l, Cing r	ENPH r
ALPHA LOW [5-9]Hz	STr	MTr	ENPH l	FU l, IN r, ENPH r
ALPHA HIGH [9-14]Hz	ST r	MTr	Cing r, OCC l	FU l
BETA[14-30]Hz	Cing r	STr, TTr	MT l	FU l, IT l
GAMMA [30-42]Hz	Cingl	pOpTr	MT l	FU l
BANDA TOTALE	ST r	ST r	MT l	FU l
TEMPORAL	STr, Cing l	STr, TTr	MT l	FU l

Dopo una prima analisi, utilizzando tutti i secondi disponibili della crisi come un'unica finestra, si è fatta una valutazione della centrality utilizzando finestre mobili nel tempo. In particolare, si sono studiati i primi 14s del seizure e del preseizure suddividendoli in sei finestre da 4s con sovrapposizione di 2s tra le finestre adiacenti. L'analisi fatta utilizzando finestre mobili ha permesso di osservare meglio come variano le connessioni in uscita e in ingresso nei secondi subito prima e subito dopo l'inizio della crisi epilettica.

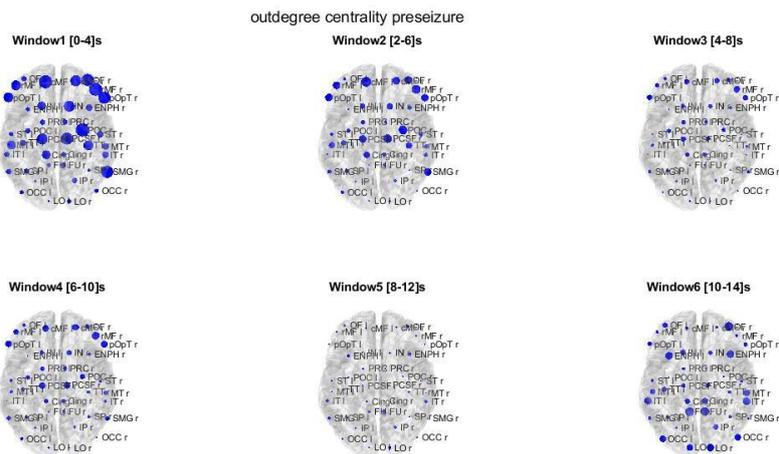


Figura 67: outdegree centrality con finestre mobili, preseizure, paziente 1.

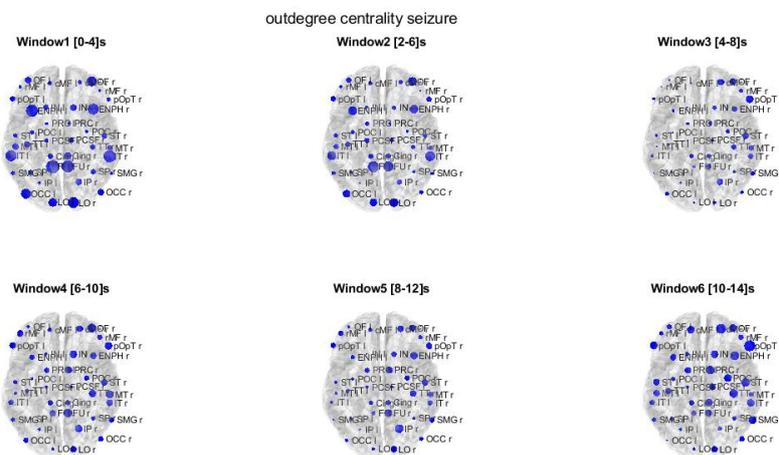


Figura 68: outdegree centrality con finestre mobili, seizure, paziente 1.

A differenza di ciò che si osserva dall'analisi di tutti i secondi della crisi e della precrisi, la valutazione con finestre mobili non mette in evidenza una particolare laterizzazione o localizzazione. Le ROI che presentano valori relativamente più alti dell'output centrality variano da finestra a finestra e appartengono a entrambi gli emisferi.

L'analisi dell'indegree centrality ha prodotto risultati analoghi: non si evidenzia particolare lateralizzazione o localizzazione nei secondi precedenti o successivi all'inizio della crisi.

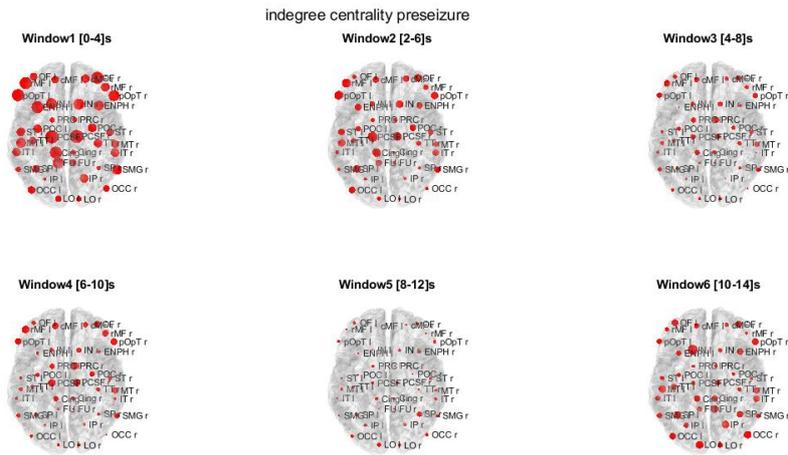


Figura 69: indegree centrality con finestre mobili, pre seizure, paziente 1.

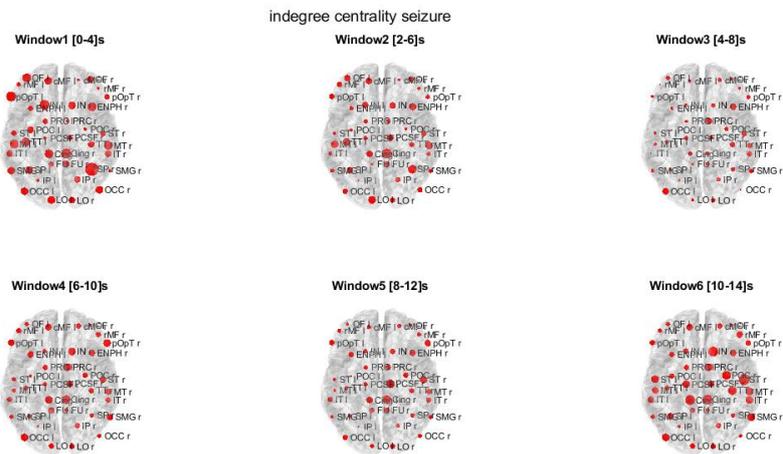


Figura 70: indegree centrality con finestre mobili, seizure, paziente 1.

È stata fatta l'analisi dell'outdegree centrality e indegree centrality in funzione del tempo, nei nodi caratterizzati da centralità elevata. Come si evince dalla figura 63, le regioni temporali destre assumono valore di outdegree centrality elevato in corrispondenza della finestra 7, ovvero tra 24-28s.

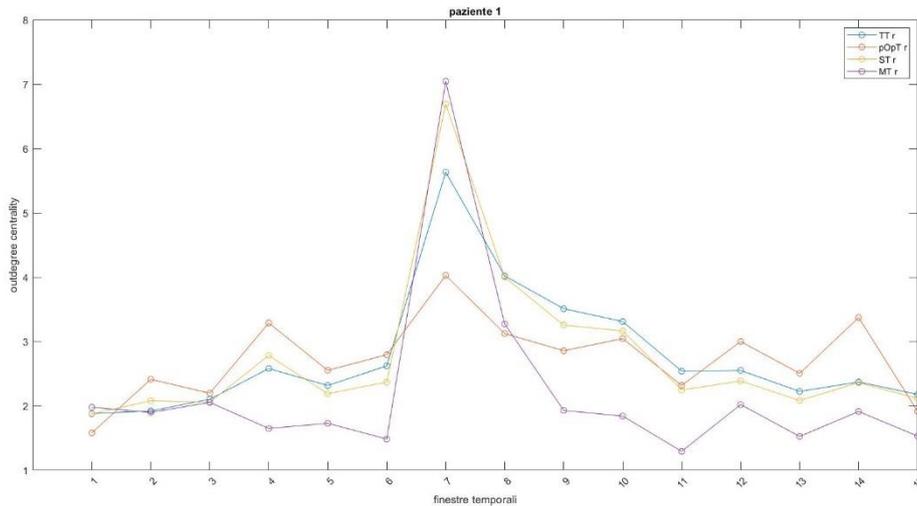


Figura 71: andamento dell'outdegree centrality in funzione del tempo. Si nota il picco di centralità in corrispondenza della settima finestra.

5.3.2 PAZIENTE 2

Nel caso del secondo paziente, sono stati analizzati quattro tracciati EEG del preseizure e le rispettive seizure. Si tratta di un paziente bitemporale con maggioranza a destra.

Dall'osservazione dei risultati ottenuti dalla valutazione dell'indegree centrality e outdegree centrality durante la prima pre seizure e la seguente seizure, si nota che durante i secondi precedenti alla crisi le regioni temporali destre mandano molte connessioni in uscita, in particolare le regioni MT r e ST r. Durante la crisi, invece, i nodi che hanno centralità in uscita più alta sono quelli dell'emisfero sinistro. I valori dell'indegree centrality presentano distribuzione simile ai valori dell'outdegree centrality: durante il pre seizure i nodi che ricevono più connessioni in ingresso sono quelli temporali destri e il cingolo sinistro; durante il seizure i nodi che ricevono più input sono quelli dell'emisfero sinistro.

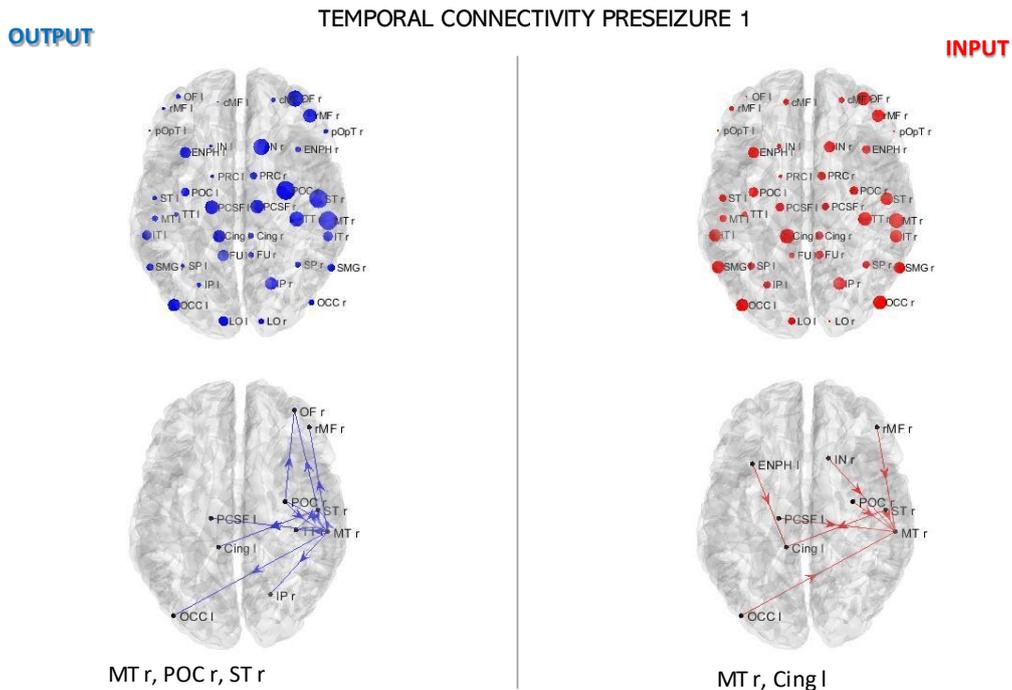


Figura 72: outdegree centrality e indegree centrality durante preseizure 1, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 90% del massimo valore di centralità; per le connessioni, la soglia adottata è 0.1.

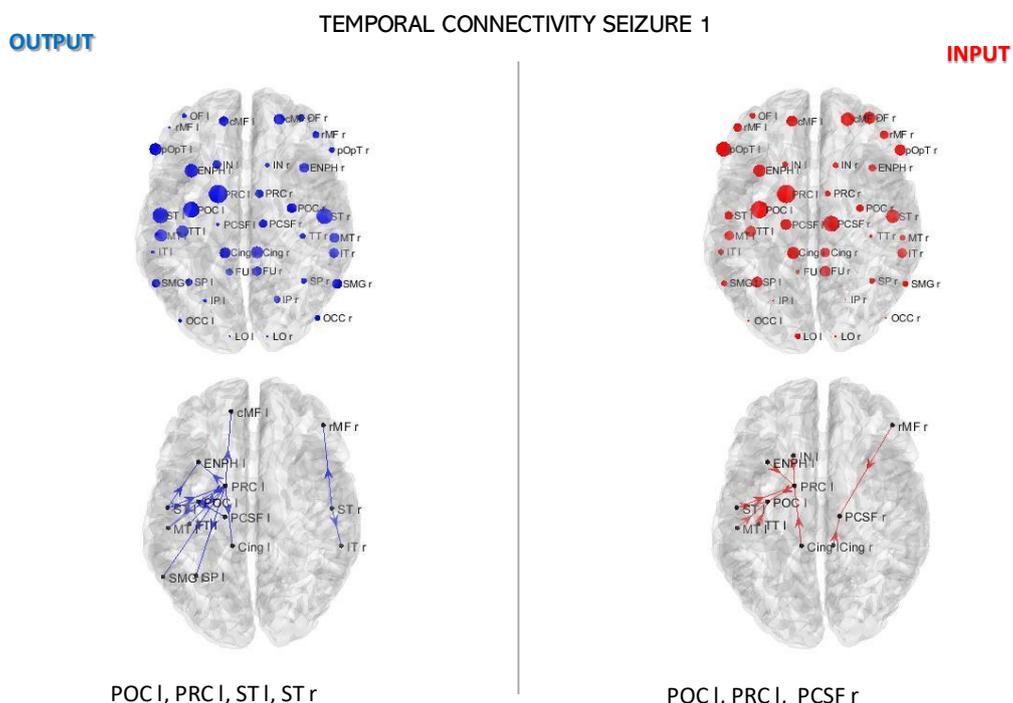


Figura 73: outdegree e indegree centrality durante seizure 1, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 80% del massimo valore di centralità; per le connessioni, la soglia adottata è 0.06.

Anche durante i secondi che precedono la seconda crisi, c'è una forte attivazione dei nodi temporali destri in uscita, in particolare TT r e IT r. I nodi che ricevono più connessioni in ingresso durante il secondo preseizure sono le regioni occipitali destre e il cingolo sinistro.

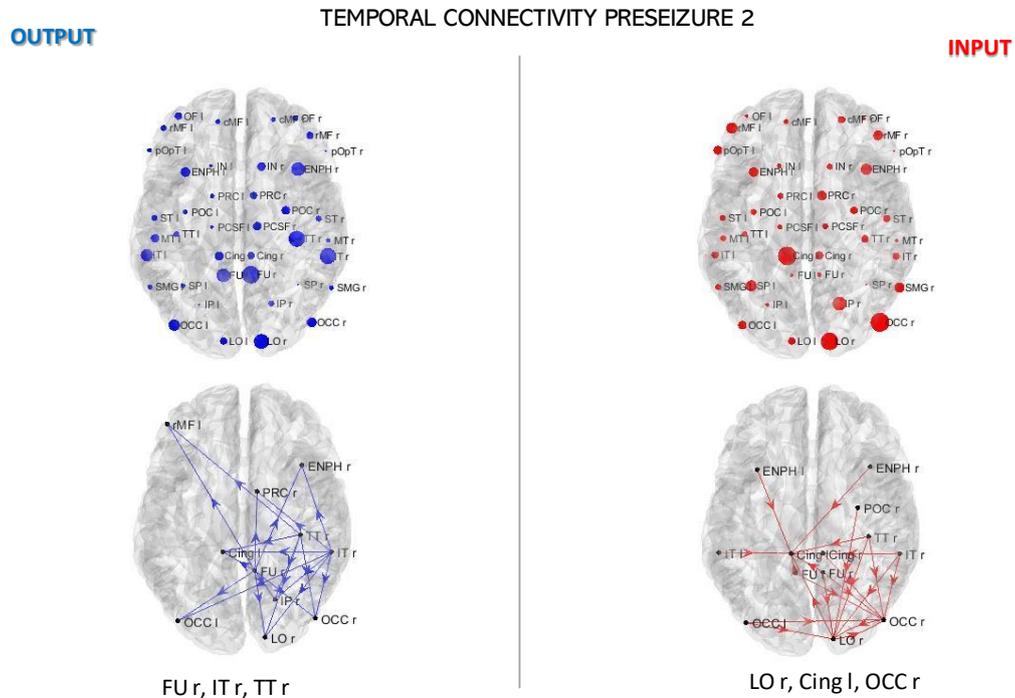


Figura 74: outdegree e indegree centrality durante preseizure 2, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 90% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.05.

Durante il secondo seizure si ha un'attivazione in uscita meno localizzata. Le regioni con valori di outdegree centrality più alta sono PRC r, ST l, ENPH r, OF l e IT r. Anche l'indegree centrality presenta una scarsa localizzazione. I nodi che ricevono più connessioni in ingresso sono pOpT destro e sinistro, SP l e POC l.

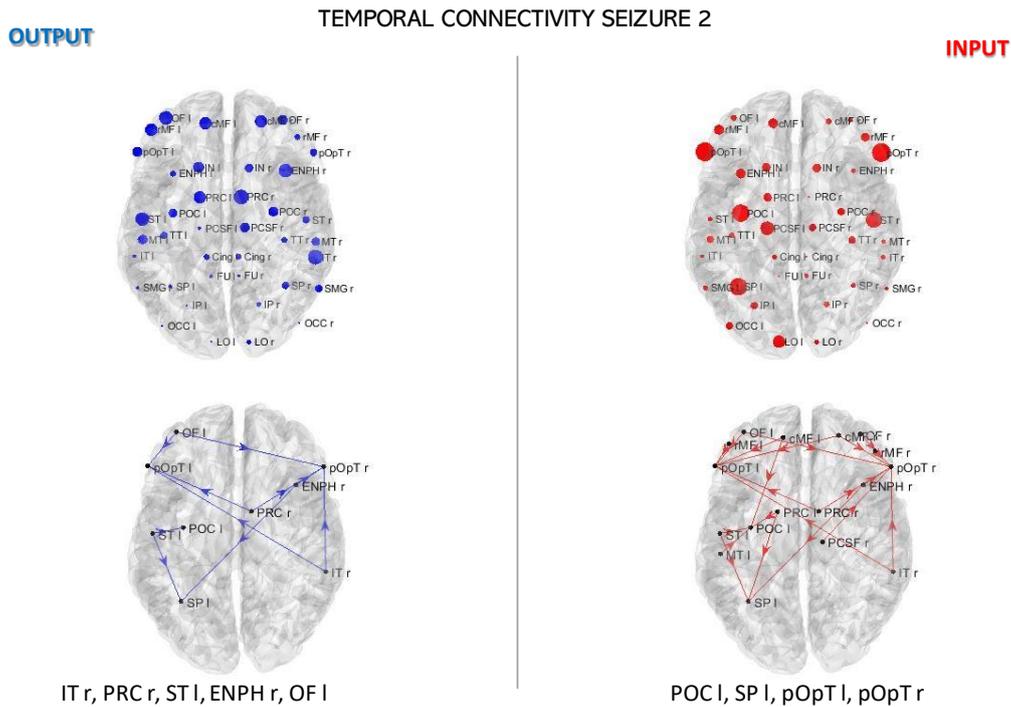


Figura 75: outdegree e indegree centrality durante seizure 2, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 90% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.06.

Durante il terzo preseizure, si nota che le regioni più attive in uscita sono quelle temporali sinistre, la regione occipitale e il cingolo. La regione cMF destra è quella che riceve più connessioni in ingresso.

OUTPUT

TEMPORAL CONNECTIVITY PRESEIZURE 3

INPUT

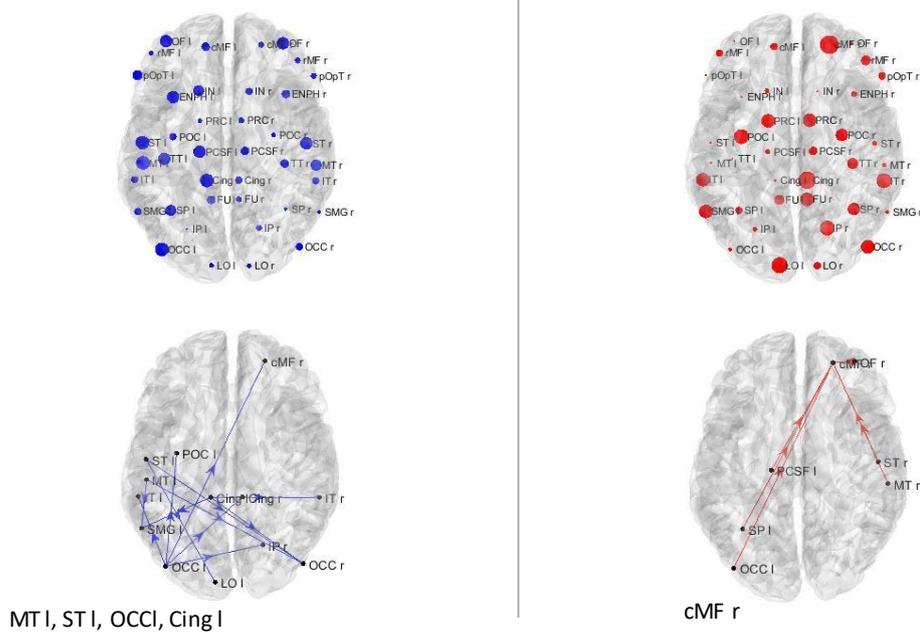


Figura 76: outdegree e indegree centrality durante preseizure 3, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 95% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.2.

La maggiore attivazione a sinistra, per quanto riguarda l'output, si mantiene anche nella crisi. Infatti, le regioni più attive in uscita sono la regione superiotemporale sinistra e l'insula.

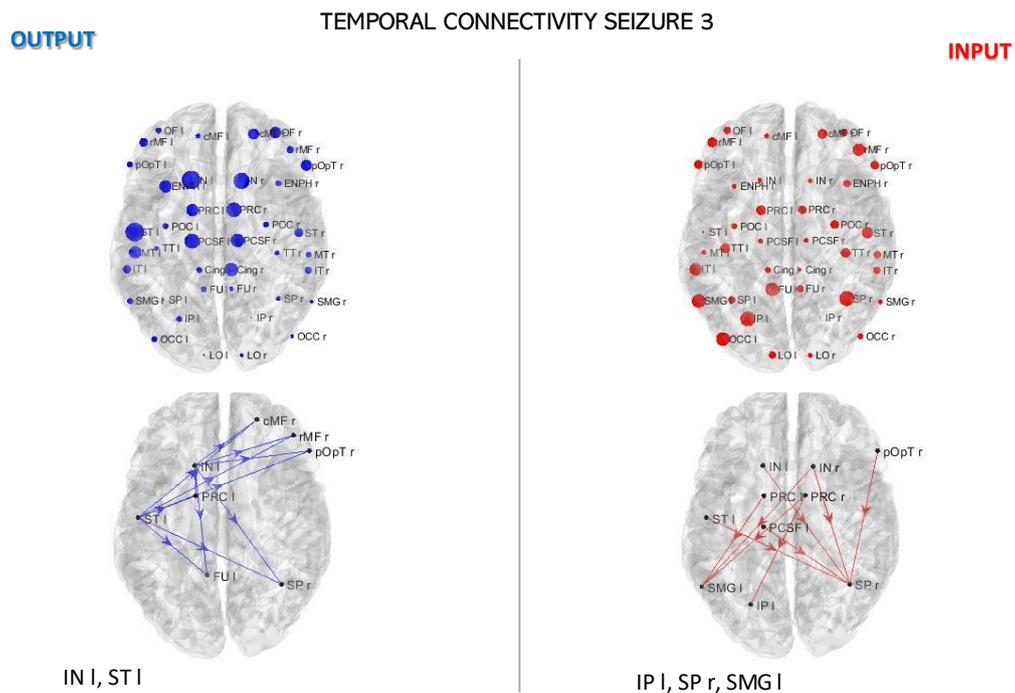


Figura 77: outdegree e indegree centrality durante seizure 3, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 93% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.14.

Infine, per quello che riguarda il quarto preseizure, si ha un'attivazione in uscita sparsa su tutta la corteccia, senza particolare lateralizzazione. Durante la crisi, invece, si ha una maggiore attività nell'emisfero sinistro.

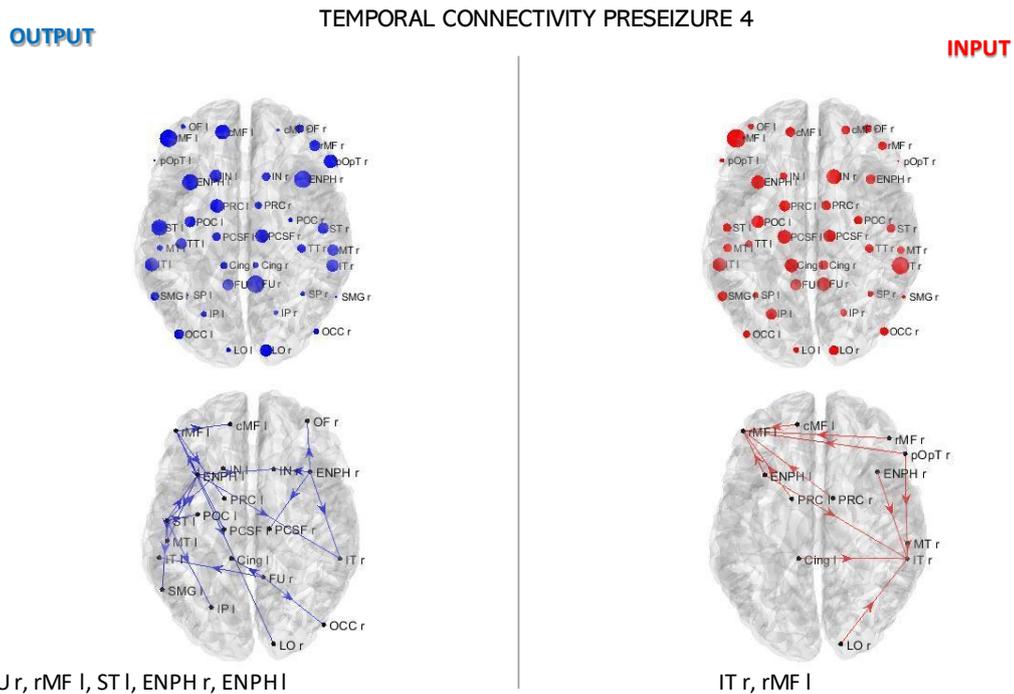


Figura 78: outdegree e indegree centrality durante preseizure 4, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 90% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.06.

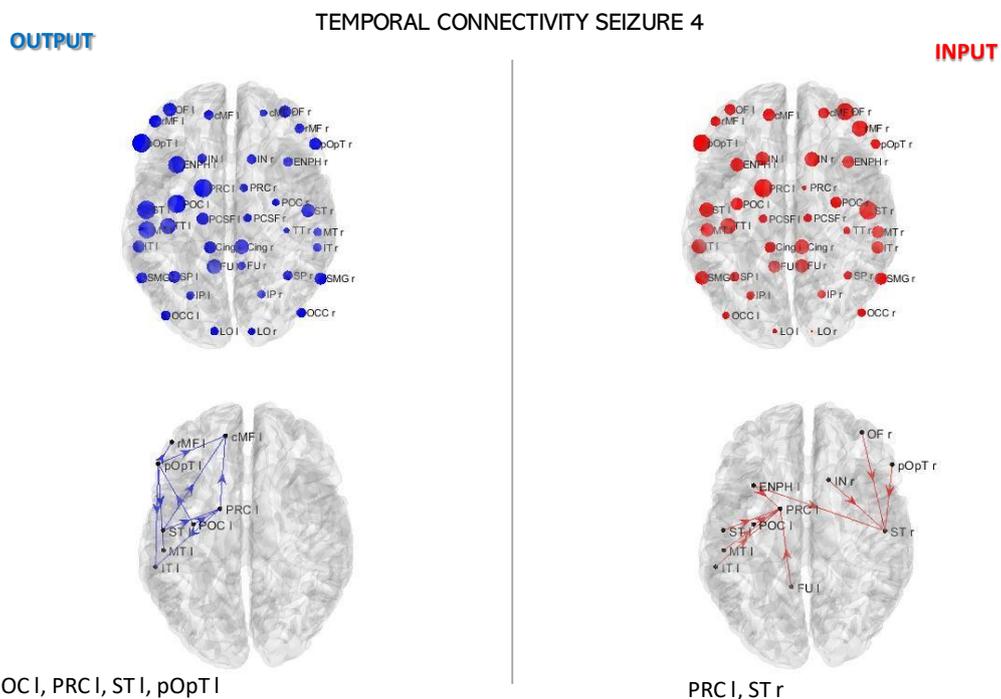


Figura 79: outdegree e indegree centrality durante seizure 4, paziente 2. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 95% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.08.

I risultati dell'analisi delle fasi di baseline, preseizure e seizure nelle diverse bande di frequenza sono sintetizzati nelle tabelle seguenti. Per ogni fase e ogni banda sono riportate le ROI che mostrano centralità elevata all'interno del network cerebrale (si è utilizzata una soglia pari al 95% del valore massimo di centralità).

Tabella 6: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante le due baseline del secondo paziente, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

	BASELINE 1		BASELINE 2	
PAZIENTE 2	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	FU r, TT l, PCSF r	Cing r	MT l, Cing r	IT r
ALPHA [8-12]Hz	cMFI, PRCl, pOpTL	ST l, Cing r, PCSF r	PRC r	FU l
BETA[14-30]Hz	pOpT L, ENPH l	ST l	FU l, Cing l	ST l, TT l
GAMMA [30-42]Hz	TT l, Cing l	PRC l, ST l, Cing l	FU l	SP l, ENPH l, Cing l
BANDA TOTALE	FU r, MT l, PRCl, TTl, ENPH l	ST l, pOpT l, Cing r	FU l, Cing l	FU l, ST l
TEMPORAL	MT l, POC l	PRC l	FU l	FU l, SMG l

Tabella 7: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante la fase del primo preseizure e seizure del paziente 2, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

	PRESEIZURE 1		SEIZURE 1	
PAZIENTE 2	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	SMG l	MTr	FU r	pOpTl
ALPHA [8-12]Hz	TT r	FU l, ST r	PRCl	pOpTl
BETA[14-30]Hz	IN r, MT r, TT r	Ful	PRCl	MTr, SMGl
GAMMA [30-42]Hz	IT l, ST r, Cing l	LO l	POCl	OCCr
BANDA TOTALE	IP r, Cing l	FU l	FU r, POC l	ST l
TEMPORAL	MT r, Cing r	MT r, ST r	PRCl	PRCl

Tabella 8: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante la fase del secondo preseizure e seizure del paziente 2, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

	PRESEIZURE 2		SEIZURE 2	
PAZIENTE 2	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	ENPH l	ENPH r	cMF r	IT r, ST r
ALPHA [8-12]Hz	Cing l	FU l, FU r	ST r	Inr, SP r
BETA[14-30]Hz	SP l, Cing l	FU l, IT l, LO l	POCl	cMFr, PRCr, Of l
GAMMA [30-42]Hz	IP r, LO r	IT l	POCl, SPL, ST r, pOp r	PRCr, rMFl, Of l
BANDA TOTALE	Cing l	FU l, FU r, IT l	POC l, ST r, pOpT r	IT r, PRC r, ENPH r, OF l
TEMPORAL	CING l, OCC r	FU r	POCl, SPL, pOpTL, pOpTr	IT r, PRC r, ST l, ENPHr, Of l

Tabella 9: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante la fase del terzo preseizure e seizure del paziente 2, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

	PRESEIZURE 3		SEIZURE 3	
PAZIENTE 2	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	FU l	IN r	LOl	Cing r
ALPHA [8-12]Hz	FU r, PRC l	TT l	SP r, OCCl	IN r, PRC l, PRCr, PCSF r
BETA[14-30]Hz	cMF l	MT l, ST l	SP r, SMGl	INI, IN r, STl
GAMMA [30-42]Hz	PRC r	TT L	rMf R, ST r, IT l, pOpT l	Cing r
BANDA TOTALE	PRC r	TT l	SP r	IN l, IN r, PRC l, ST l, Cing r
TEMPORAL	Cmf l	MT L, ST l, OCC l, Cing l	FUl, IPl, SP r, SMGl, OCCl	INI, STl

Tabella 10: regioni che hanno valori di indegree e outdegree centrality più elevati durante la fase del quarto preseizure e seizure del paziente 2, per ciascuna banda di frequenza. Sono riportati anche i risultati relativi all'analisi della connettività temporale.

PAZIENTE 2	PRESEIZURE 4		SEIZURE 4	
	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	OF r	ST r	rMFI, STr	STI, Cing r
ALPHA [8-12]Hz	IN r	FU r	rMFI, STr, pOpTr	Ful
BETA[14-30]Hz	ENPH r	ST r	STI, STr	PRCI
GAMMA [30-42]Hz	POC I	SMG I	Cing I, Cing r	POCI
BANDA TOTALE	IN r	ST r	Cing r	FU I, POC I, ST I
TEMPORAL	rMF r	FU r, rMf I, ENPH r	PRCI,STr,pOpTL,OfI	MTI, POCI,PRCI,STI,pOpTI,ENPHI

5.3.3 PAZIENTE 3

Durante il preseizure del terzo paziente i nodi con outdegree più elevato sono pOpT l e pOpT r. I nodi che ricevono più connessioni in ingresso sono INr e PCSF r.

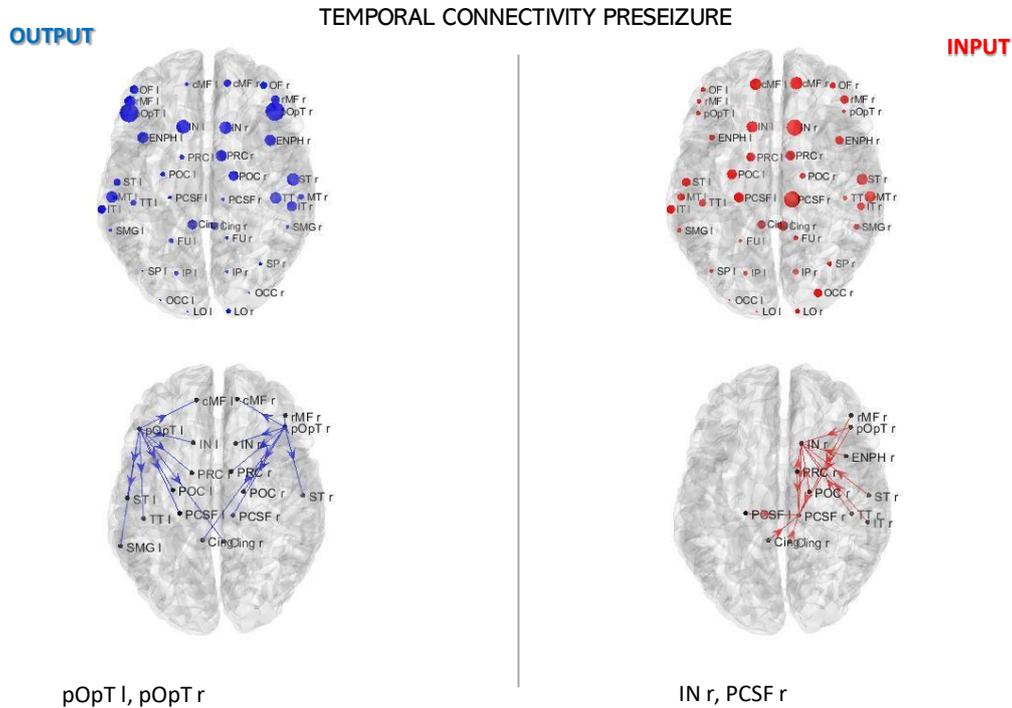


Figure 80: outdegree e indegree centrality durante il preseizure, paziente 3. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 85% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.05.

Durante la crisi epilettica, le regioni che mandano più connessioni in uscita sono TT r e FU l. Anche l'analisi dell'indegree centrality mette in evidenza alcune regioni temporali sia destre che sinistre, oltre alla regione occipitale destra e il caudal middle frontal nell'emisfero destro.

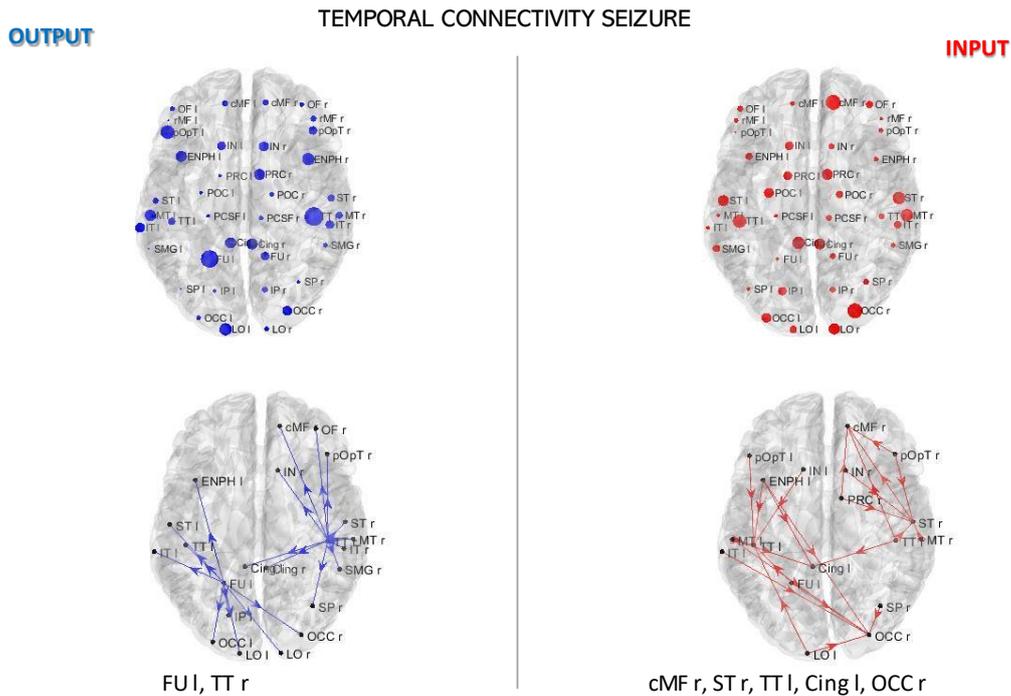


Figura 81: outdegree e indegree centrality durante seizure, paziente 3. Per la scelta delle ROI raffigurate nei grafici in basso, si è utilizzata una soglia pari al 88% del massimo valore di centrality; per le connessioni, la soglia adottata è 0.05.

Di seguito sono sintetizzati i risultati dell'analisi della connettività spettrale nelle diverse bande di frequenza e della connettività temporale nelle fasi di baseline, preseizure, seizure e intercritico.

Tabella 11: regioni più attive in uscita e in ingresso durante la baseline e il preseizure del terzo paziente. Sono riportate le diverse bande di frequenza della connettività spettrale e la connettività temporale.

	BASELINE		PRESEIZURE	
PAZIENTE 3	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	IP l	FU l	pOpT l	ENPH l
ALPHA [8-12]Hz	IPI, ITl, ITr, INl, rMFI, STl	FU l, INl, SMGl, SMGr, ENPHl	IN l, IN r, MTr, TTl	Inl
BETA[14-30]Hz	IP l	FU l	IN l, IN r	pOpT r, pOpT l
GAMMA [30-42]Hz	IP l	FU l	Cing l	pOpt r
BANDA TOTALE	IP l	FU l	IN r, IN l, Cing r	pOpT l, pOpT R
TEMPORAL	POC l, SP l, SMG l	FU l	IN r, PCSF r	pOpT r, pOpT l

Tabella 12: regioni più attive in uscita e in ingresso durante il seizure e l'intercritico del terzo paziente. Sono riportate le diverse bande di frequenza della connettività spettrale e la connettività temporale.

PAZIENTE 3	SEIZURE		INTERCRITICO	
	INPUT	OUTPUT	INPUT	OUTPUT
THETA[4-8]Hz	Ipl,POCI,PRCr,SMGI,OCCI	Ful,IPr	ST r	OF r
ALPHA [8-12]Hz	IPI, INI,TTI,ENPHI	FUI, TTr	PRC r	SMG r, TT r, pOpT r
BETA[14-30]Hz	OCCr	Ful	TT I	pOpT r
GAMMA [30-42]Hz	TTI, OCCr	Ful, Lol	IP I, ST I, PCSF r	r MF I, pOpT I
BANDA TOTALE	IP I, TT I, Cing r, OCC r	FU I, LO I	ST I, TT I	pOpT r, OF r
TEMPORAL	cMF r, TTr, OCCI	TTr	MT r, PRC I, ST r, SMG I	pOpT I

6 CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi è stato svolto uno studio preliminare con l'obiettivo di definire un metodo di supporto per la localizzazione della zona epilettogena. Sono stati studiati i tracciati EEG di tre pazienti epilettici, utilizzando metodi differenti. Il segnale EEG, suddiviso nelle fasi di baseline, preseizure, seizure e intercritico, è stato analizzato in termini di potenze e di connettività.

Il primo paziente analizzato era ricoverato presso il Centro per la Cura e la Diagnosi dell'Epilessia dell'ospedale Bellaria in Unità di monitoraggio intensivo dell'epilessia – UMIE, con diagnosi di epilessia focale lesionale farmaco-resistente (neoplasia delle serie glioneuronale temporale destra). L'analisi clinica dell'EEG ha mostrato anomalie focali temporali destre. Il monitoraggio video-EEG prolungato ha mostrato frequenti anomalie epilettiformi sulla regione fronto-temporale destra con tendenza alla diffusione e rare anomalie aspecifiche, talora con aspetto puntuto, asincrone sulla regione fronto-temporale di sinistra. Il paziente è stato sottoposto a intervento di lesionectomia e cortectomia temporale destra presso l'ospedale Bellaria. Durante questo lavoro di tesi, sono stati analizzati i tracciati EEG registrati prima dell'intervento chirurgico.

Il secondo paziente analizzato è affetto da epilessia farmaco-resistente bitemporale. I tracciati EEG analizzati sono stati ottenuti durante il monitoraggio pre-chirurgico presso l'ospedale Bellaria. L'analisi clinica dell'EEG dinamico ha evidenziato numerose punte sulle regioni temporali di destra oltre a punte indipendenti, molto meno frequenti, di minor voltaggio in sede temporale sinistra.

Il terzo paziente era ricoverato presso l'unità di monitoraggio intensivo dell'epilessia dell'ospedale Bellaria per epilessia focale lesionale farmaco-resistente. L'analisi clinica dell'EEG ha evidenziato anomalie parossistiche temporali destre e la presenza di anomalie epilettiformi inter-critiche sulle regioni temporali di destra. Durante il ricovero sono stati registrati due episodi minori e tre crisi con un chiaro esordio EEG a livello della regione temporale di destra.

La connettività, calcolata con la causalità di Granger, combinata con l'analisi dei grafi, ha prodotto risultati che riflettono ciò che si è osservato clinicamente. In particolare, la misura di outdegree centrality sembra fornire informazioni utili sulle regioni implicate nella crisi epilettica.

Nel caso del paziente 1, affetto da crisi temporale destra, l'outdegree centrality mostra evidente lateralizzazione destra, con coinvolgimento delle regioni temporali destre a crisi già esordita. La distribuzione dell'outdegree centrality, nel caso del secondo paziente, conferma la natura bilaterale dell'epilessia. Infine, per il terzo paziente, affetto da crisi temporali destre, l'outdegree centrality, valutato durante la crisi epilettica, ha evidenziato l'implicazione della regione trasverso-temporale destra.

L'analisi delle potenze nelle diverse bande ha prodotto risultati difficili da sintetizzare, considerando la grande quantità di dati. Tuttavia, emerge la presenza di attività in banda gamma e beta nelle regioni temporali, responsabili dell'insorgenza delle crisi, nei tre pazienti.

Le crisi epilettiche sono caratterizzate da durata e sintomatologia variabile: alcune crisi hanno durata di poche decine di secondi e altre possono durare diversi minuti; inoltre, in alcuni casi i pazienti avvertono solo una sensazione di confusione, mentre in altri si possono verificare movimenti che riguardano parti diverse del corpo. I movimenti muscolari si traducono in artefatti nel segnale EEG. Un aspetto da analizzare con maggiore attenzione è la separazione dell'informazione utile dagli artefatti, in modo da ottenere risultati affidabili.

L'analisi della centralità sembra confermare le valutazioni cliniche. Ulteriori approfondimenti possono essere fatti su misure topologiche legate alla teoria dei grafi, come ad esempio il coefficiente di clustering, l'efficienza o altri indici di centralità. Inoltre, questo studio è stato svolto su un numero esiguo di pazienti. Ulteriori analisi, svolte su un numero maggiore di pazienti con caratteristiche eterogenee, potrebbero permettere di definire meglio e con maggiore precisione un metodo di localizzazione della zona epilettogena.

In conclusione, lo studio di connettività, fatta attraverso la causalità di Granger, fornisce indicazioni utili sull'attività del network cerebrale. La teoria dei grafi permette di sintetizzare e visualizzare interazioni complesse che avvengono durante e prima di una crisi epilettica. La tecnica di Granger, insieme all'analisi dei grafi, può essere ulteriormente studiata per definire un metodo che permetta di localizzare la zona epilettogena durante la valutazione pre-chirurgica, a partire da tracciati EEG ottenuti in maniera non invasiva.

7 BIBLIOGRAFIA

1. van Mierlo, P. *et al.* Functional brain connectivity from EEG in epilepsy: Seizure prediction and epileptogenic focus localization. *Progress in Neurobiology* **121**, 19–35 (2014).
2. Kwan, P. & Brodie, M. J. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure* **11**, 77–84 (2002).
3. World Health Organization. WHO | Epilepsy: a public health imperative. *Who* 171 (2019).
4. Scheffer, I. E. *et al.* Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia Traduzione italiana a cura di. Sameer M. Zuberi *Epilepsia* **58**, 512–521 (2017).
5. Fisher, R. S. *et al.* Classificazione operativa dei tipi di crisi della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione per la Classificazione e la Terminologia dell'ILAE Traduzione italiana a cura di. *Epilepsia* **58**, 522–530 (2017).
6. Steriade, M., Gloor, P., Llinás, R. R., Lopes da Silva, F. H. & Mesulam, M. M. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **76**, 481–508 (1990).
7. Binnie, C. D. & Prior, P. F. Electroencephalography. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **57**, 1308–1319 (1994).
8. Kropotov, J. D. Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy. *Quantitative EEG, Event-Related Potentials and Neurotherapy* (2009) doi:10.1016/B978-0-12-374512-5.X0001-1.
9. Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F. & Engel, A. K. EEG oscillations: From correlation to causality. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* **103**, 12–21 (2016).
10. Brain Waves - an overview | ScienceDirect Topics. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/brain-waves>.
11. Ishihara, T. & Yoshii, N. Multivariate analytic study of EEG and mental activity in juvenile delinquents. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **33**, 71–80 (1972).
12. Abela, E. *et al.* Slower alpha rhythm associates with poorer seizure control in epilepsy. *Annals of clinical and translational neurology* **6**, 333–343 (2018).
13. Gibbs, F. A., Davis, H. & Lennox, W. G. THE ELECTRO-ENCEPHALOGRAM IN EPILEPSY AND IN CONDITIONS OF IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *Archives of Neurology & Psychiatry* **34**, 1133–1148 (1935).

14. Feyissa, A. M. & Tatum, W. O. Adult EEG. *Handbook of Clinical Neurology* **160**, 103–124 (2019).
15. Pillai, J. & Sperling, M. R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* **47 Suppl 1**, 14–22 (2006).
16. Liu, G., Xiao, R., Xu, L. & Cai, J. Minireview of Epilepsy Detection Techniques Based on Electroencephalogram Signals. *Frontiers in Systems Neuroscience* **15**, 44 (2021).
17. Aayesha, Qureshi, M. B., Afzaal, M., Qureshi, M. S. & Fayaz, M. Machine learning-based EEG signals classification model for epileptic seizure detection. *Multimedia Tools and Applications* **80**, 17849–17877 (2021).
18. Iakovidou, N. D. Graph Theory at the Service of Electroencephalograms. *Brain connectivity* **7**, 137–151 (2017).
19. Mormann, F., Andrzejak, R. G., Elger, C. E. & Lehnertz, K. Seizure prediction: the long and winding road. *Brain : a journal of neurology* **130**, 314–333 (2007).
20. Viglione, S. S. & Walsh, G. O. Proceedings: Epileptic seizure prediction. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **39**, 435–436 (1975).
21. Lange, H. H., Lieb, J. P., Engel, J. & Crandall, P. H. Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **56**, 543–555 (1983).
22. Navarro, V. *et al.* Seizure anticipation: do mathematical measures correlate with video-EEG evaluation? *Epilepsia* **46**, 385–396 (2005).
23. Lehnertz, K. *et al.* Seizure prediction by nonlinear EEG analysis. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* **22**, 57–63 (2003).
24. Mormann, F. *et al.* Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Research* **53**, 173–185 (2003).
25. le Van Quyen, M. *et al.* Preictal state identification by synchronization changes in long-term intracranial EEG recordings. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **116**, 559–568 (2005).
26. Winterhalder, M. *et al.* Spatio-temporal patient-individual assessment of synchronization changes for epileptic seizure prediction. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **117**, 2399–2413 (2006).
27. Ouyang, G., Li, X., Li, Y. & Guan, X. Application of wavelet-based similarity analysis to epileptic seizures prediction. *Computers in biology and medicine* **37**, 430–437 (2007).
28. Jehi, L. The epileptogenic zone: Concept and definition. *Epilepsy Currents* **18**, 12–16 (2018).

29. JASPER, H. H., ARFEL-CAPDEVILLE, G. & RASMUSSEN, T. Evaluation of EEG and Cortical Electrographic Studies for Prognosis of Seizures following Surgical Excision of Epileptogenic Lesions. *Epilepsia* **2**, 130–137 (1961).
30. Talairach, J. & Bancaud, J. Lesion, “irritative” zone and epileptogenic focus. *Confinia neurologica* **27**, 91–94 (1966).
31. Brazier, M. A. B. Spread of seizure discharges in epilepsy: anatomical and electrophysiological considerations. *Experimental neurology* **36**, 263–272 (1972).
32. Rasmussen, T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* **24**, 482–493 (1983).
33. Mars, N. J. I., Thompson, P. M. & Wilkus, R. J. Spread of epileptic seizure activity in humans. *Epilepsia* **26**, 85–94 (1985).
34. General principles of pre-surgical evaluation. *Textbook of Epilepsy Surgery* 449–464 (2008) doi:10.3109/9780203091708-54.
35. Franaszczuk, P. J., Bergey, G. K. & Kamiński, M. J. Analysis of mesial temporal seizure onset and propagation using the directed transfer function method. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* **91**, 413–427 (1994).
36. Spencer, S. S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* **43**, 219–227 (2002).
37. Yang, D. *et al.* Joint hub identification for brain networks by multivariate graph inference. *Medical Image Analysis* **73**, 102162 (2021).
38. Corcoran, A. W., Alday, P. M., Schlesewsky, M. & Bornkessel-Schlesewsky, I. Toward a reliable, automated method of individual alpha frequency (IAF) quantification. *undefined* **55**, (2018).
39. Magosso, E., Ursino, M., Zaniboni, A. & Gardella, E. A wavelet-based energetic approach for the analysis of biomedical signals: Application to the electroencephalogram and electro-oculogram. *Applied Mathematics and Computation* **207**, 42–62 (2009).
40. Faust, O., Acharya, U. R., Adeli, H. & Adeli, A. Wavelet-based EEG processing for computer-aided seizure detection and epilepsy diagnosis. *Seizure* **26**, 56–64 (2015).
41. Bressler, S. L. & Seth, A. K. Wiener-Granger Causality: A well established methodology. *NeuroImage* **58**, 323–329 (2011).
42. Tarasi, L., Magosso, E., Ricci, G., Ursino, M. & Romei, V. The directionality of fronto-posterior brain connectivity is associated with the degree of individual autistic traits. *Brain Sciences* **11**, (2021).
43. Coben, R. & Mohammad-Rezazadeh, I. Neural Connectivity in Epilepsy as Measured by Granger Causality. *Frontiers in Human Neuroscience* **9**, (2015).

44. Wu, G. R. *et al.* Multiscale causal connectivity analysis by canonical correlation: Theory and application to epileptic brain. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **58**, 3088–3096 (2011).
45. Adhikari, B. M., Epstein, C. M. & Dhamala, M. Localizing epileptic seizure onsets with Granger causality. *Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics* **88**, (2013).
46. Sporns, O. Graph theory methods: applications in brain networks. *Dialogues in Clinical Neuroscience* **20**, 111 (2018).
47. Bullmore, E. & Sporns, O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 2009 10:3 **10**, 186–198 (2009).
48. Li, A. *et al.* Using network analysis to localize the epileptogenic zone from invasive EEG recordings in intractable focal epilepsy. *Network Neuroscience* **2**, 218 (2018).
49. van den Heuvel, M. P. & Sporns, O. Network hubs in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences* **17**, 683–696 (2013).