

ALMA MATER STUDIORUM-UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS CESENA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE 'GUGLIELMO MARCONI'

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA
BIOMEDICA

**IDENTIFICAZIONE DI PATTERN EPILETTOGENI E DELLA
LORO PROPAGAZIONE IN AREE CORTICALI ATTRAVERSO
L'ANALISI DI TRACCIATI EEG**

Presentata da: Marta Vitulli

Relatore: Chiar.mo Prof. Mauro Ursino

Correlatore: Prof.ssa Elisa Magosso

Ing. Giulia Ricci

Dott. Lorenzo Ferri

Anno accademico 2020-2021

Alla mia grande famiglia e amici.

ABSTRACT

L'epilessia è la più comune tra le gravi patologie neurologiche e colpisce circa l'1% di tutta la popolazione mondiale. Nonostante l'uso di farmaci antiepilettici appropriati, il 30% dei pazienti epilettici è resistente ai farmaci. Quindi è molto importante, per la chirurgia dell'epilessia, una completa valutazione del paziente e la localizzazione della cosiddetta Zona Epilettogena (ZE). Questo è stato uno dei motivi principali che ha portato l'Ospedale Bellaria di Bologna a sviluppare un programma specifico per la chirurgia dell'epilessia. In questo studio, si è analizzato il caso di una paziente affetta da epilessia focale farmacoresistente, ricoverata per monitoraggio EEG a lungo termine presso l'Istituto di Scienze Neurologiche IRCCS di Bologna. Lo scopo principale della tesi è stato quello di ricavare un network epilettogeno a partire da dati EEG della paziente, cercando di individuare una possibile localizzazione della zona epilettogena. Per realizzare ciò, si è effettuata una prima elaborazione dei dati EEG, con l'obiettivo di valutare le variazioni tra le tre diverse fasi: fase *Background*, in cui la paziente mostra una attività elettrica normale; fase *Interictal*, in cui la paziente mostra una attività anomala non riconducibile ad una crisi; fase *Pre-crisi*, che comprende due tracciati EEG che precedono di qualche secondo il vero episodio critico. L'elaborazione dei segnali EEG ha riguardato l'analisi spettrale e l'analisi di connettività funzionale tramite opportuni programmi realizzati in ambiente Matlab. I risultati, in frequenza, hanno convalidato l'analisi clinica della paziente, evidenziando una maggiore potenza spettrale alle basse frequenze e intorno alla banda denominata Alphahigh. Tramite l'analisi di causalità di Granger, si è ricostruita una rete di connettività tra le varie regioni cerebrali, al fine di individuare una possibile lateralizzazione di un emisfero. Lo studio della connettività ha fornito degli interessanti risultati preliminari, evidenziando un incremento in alcune connessioni nelle bande suddette nei secondi immediatamente precedenti l'attacco. Questo potrebbe portare, in futuro, ad una identificazione della ZE per una migliore precisione chirurgica.

INDICE

1. IL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO E L'EPILESSIA	1
1.1. ELETTROENCEFALOGRAFIA	1
GENESI DEL SEGNALE EEG	3
ELETTRODI PER EEG E SISTEMA INTERNAZIONALE 10-20	5
1.2. EPILESSIA E CRISI EPILETTICHE	7
CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI.....	9
CHIRURGIA DELL'EPILESSIA	11
TECNICHE PRE-CHIRURGICHE NON INVASIVE	13
1.3. RITMI CEREBRALI	16
RITMO ALPHA NELL'EPILESSIA	20
1.4. TRACCIATO EEG EPILETTIFORME.....	21
2. MATERIALI E METODI	28
2.1. PROTOCOLLO SPERIMENTALE.....	28
SOFTWARE BRAINSTORM E RICOSTRUZIONE DELLE SORGENTI.....	29
2.2. ELABORAZIONE DEI DATI EEG	31
SUDDIVISIONE ANATOMICA DELLA CORTECCIA E REGIONI SELEZIONATE	31
ANALISI IN FREQUENZA	34
2.3. CONNETTIVITÀ FUNZIONALE	46
3. ANALISI DEI RISULTATI	55
3.1. ANALISI RISULTATI IN FREQUENZA	55
3.2. ANALISI RISULTATI CONNETTIVITÀ	67
CONCLUSIONI.....	95
INDICE DELLE FIGURE.....	98
4. Bibliografia	105

INTRODUZIONE

L'epilessia è una patologia cronica, caratterizzata da manifestazioni improvvise e ricorrenti dette attacchi o crisi epilettiche. L'epilessia è uno fra i più frequenti disturbi neurologici cronici. Il 5% della popolazione presenta almeno una crisi epilettica durante la sua vita, ma non è considerato affetto da epilessia: la diagnosi di epilessia implica, infatti, una tendenza a crisi epilettiche ripetute che si riscontra nel 1% della popolazione.

Si ritiene che fino a 2/3 delle epilessie provengano da un'area corticale circoscritta e quindi classificate come epilessia focale (FE). Nonostante l'uso di farmaci antiepilettici appropriati, il 30% dei pazienti epilettici è resistente ai farmaci (DR), una condizione che aumenta significativamente il tasso di mortalità. La chirurgia dell'epilessia è un trattamento efficace e sicuro in casi selezionati di DR-FE che migliora la qualità della vita e previene una disabilità a vita. Negli ultimi decenni la chirurgia dell'epilessia è diventata sempre più una concreta opzione terapeutica. Il Crescente sviluppo delle tecniche di neuroimaging strutturale e funzionale e di monitoraggio video-EEG, in combinazione con la semplificazione delle tecniche di impianto degli elettrodi intracranici, hanno consentito di ampliare le indicazioni al trattamento chirurgico rendendolo più sicuro e meno invasivo. Tuttavia, questo trattamento è sottoutilizzato: meno dell'1% dei DR-FE sono indirizzati a centri di terzo livello esperti in chirurgia dell'epilessia. In tal senso è necessario un impegno costante al fine di garantire l'accesso a tale opportunità terapeutica ad un sempre maggior numero di pazienti.

Questo è stato uno dei motivi principali che ha portato l'Ospedale Bellaria di Bologna a sviluppare un programma specifico per la chirurgia dell'epilessia. Una recente revisione sistematica ha convalidato l'idea che, al di là dell'eziologia dell'epilessia, il principale predittore affidabile di esito postchirurgico risolutivo è una chiara delimitazione della zona epilettogena (ZE) e la sua resezione completa. L'attuale pratica clinica utilizza diverse indagini per guidare la selezione dei migliori candidati e per pianificare il miglior approccio chirurgico. Il work-up prechirurgico inizia con un'anamnesi attenta e un esame obiettivo, inclusa una

valutazione dettagliata della semiologia, della frequenza, della durata dell'epilessia e della risposta alla terapia delle crisi. Il monitoraggio continuo EEG interictale e video-EEG sono essenziali per confermare la diagnosi e correlare la semiologia ictale al coinvolgimento elettrico di diverse aree corticali.

Il presente elaborato ha lo scopo di identificare pattern epilettogeni nelle diverse aree corticali e il loro sviluppo temporale, attraverso l'analisi del tracciato EEG. Inoltre, si cerca di individuare un possibile focus della zona epilettogena e una possibile lateralizzazione di un emisfero rispetto all'altro lato. Quindi, un ulteriore scopo è quello di riuscire a validare le ipotesi e i risultati ottenuti tramite l'analisi ESI (Electric Source Imaging) ottenuta da sistemi EEG, dall'Unità Operativa Complessa di neurologia (U.O.C) dell'Istituto di Scienze Neurologiche IRCCS di Bologna, Ospedale Bellaria.

Dopo aver fornito una breve panoramica sulla malattia, in questo lavoro di tesi sono stati presentati alcuni sistemi di detezione delle crisi epilettiche in grado di rilevare crisi in atto. Questi sistemi di detezione si basano sull'analisi di segnali elettroencefalografici di superficie (EEG) e pertanto sono sistemi totalmente non invasivi. Alcuni di essi sono maggiormente finalizzati a monitorare la severità della malattia, più che a prevenire l'insorgenza della crisi, e a guidare eventuali trattamenti chirurgici di rimozione del tessuto epilettogeno. Successivamente, si illustra la parte di materiali e metodi. Viene presentato il protocollo sperimentale, la strumentazione utilizzata e l'elaborazione applicata ai segnali EEG tramite il software Brainstorm e opportuni programmi realizzati nell'ambiente Matlab. Infine, si presentano i risultati ottenuti tramite l'analisi in frequenza e uno studio di connettività funzionale a partire dall'acquisizione di un segnale EEG.

1. IL SEGNALE ELETTROENCEFALOGRAFICO E L'EPILESSIA

1.1. ELETTROENCEFALOGRAFIA

Il Sistema Nervoso Centrale dell'essere umano è composto da cellule nervose che si differenziano in due tipi: *neuroni* e *cellule gliali*. Queste ultime svolgono la funzione di sostegno e nutrimento per i primi. I neuroni, invece, sono responsabili della trasmissione e della ricezione di impulsi nervosi. Essi sono composti da un corpo centrale, detto soma, dal quale si diramano due prolungamenti, i dendriti e l'assone (figura 1). I dendriti sono delle spesse e corte ramificazioni che si sviluppano vicino al soma e hanno la capacità di trasmettere al corpo centrale l'impulso elettrico ricevuto dall'esterno, o da altri neuroni. L'assone è un lungo filamento, unico per ogni neurone, che trasmette l'impulso nervoso ad altri neuroni o tessuti, come i muscoli, nella direzione in cui esso si sviluppa.

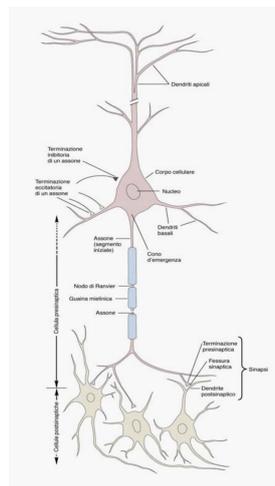


Figura 1: Struttura di un neurone (1)

L'informazione trasmessa dal sistema nervoso è detto Potenziale d'Azione (PdA). Uno stimolo deve superare una certa soglia per generare un PdA, un debole impulso produce un piccolo disturbo sugli elettrodi ma non genera un potenziale d'azione.

Lo scambio di informazioni tra i neuroni avviene in corrispondenza a siti specializzati chiamati sinapsi. Il neurone che trasporta l'informazione viene chiamato neurone pre- sinaptico, mentre il neurone che riceve l'informazione prende il nome di neurone post- sinaptico. I neuroni pre e post- sinaptici sono separati da una piccola fessura chiamata fessura sinaptica. Quando il potenziale d'azione raggiunge il bottone sinaptico, avviene un processo elettrochimico che produce una variazione del potenziale di membrana nel dendrite post-sinaptico chiamato potenziale post-sinaptico (PPS).

Naturalmente, l'attivazione di un singolo neurone non è rilevabile a causa della sua bassa entità, ma quando un'intera popolazione di neuroni si attiva contemporaneamente si genera un campo elettrico sufficientemente elevato, tale da diffondere attraverso i tessuti, il cranio e la cute, dove può essere misurato. Infatti, la somma dei potenziali post-sinaptici, generati da ampie popolazioni neuronali, dà origine al segnale elettroencefalografico.

L'attività cerebrale, e quindi il funzionamento del cervello umano, è diventato, con il passare del tempo, un campo di studio molto importante e ricercato. Infatti, ad essa si collegano sempre più studi per interpretare e diagnosticare disturbi cerebrali come l'epilessia, la perdita di memoria, l'Alzheimer e l'autismo. Ad oggi, la tecnica più utilizzata per lo studio della connettività funzionale è la functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), la quale permette di avere una buona risoluzione spaziale, ovvero di qualche mm, e di ricostruire una mappa accurata ad ampia scala del network funzionale del cervello, ma possiede una scarsa risoluzione temporale.

L'elettroencefalografia (EEG), così come la magnetoencefalografia (MEG), misura l'attività elettrofisiologica diretta del cervello attraverso degli elettrodi posizionati sullo scalpo del soggetto. Gli elettrodi misurano quindi le differenze di

potenziale che si manifestano sullo scalpo a partire dall'attività neuroelettrica proveniente dal cervello. Inoltre, l'EEG presenta una risoluzione temporale migliore rispetto a quella dell'fMRI ed è una tecnica capace di generare mappe funzionali e di investigare direttamente l'attività cerebrale

GENESI DEL SEGNALE EEG

Il tracciato EEG è il risultato della somma dei potenziali postsinaptici sincronizzati di un grande numero di neuroni appartenenti alle popolazioni che si trovano al di sotto dello scalpo. La struttura più prossima allo scalpo è la corteccia cerebrale, per questo motivo l'EEG riflette prevalentemente l'attività dei neuroni corticali sottostanti agli elettrodi. I neuroni nella corteccia sono di due tipi: *piramidali e non piramidali* (Figura 2).

I neuroni piramidali presentano corpi cellulari a forma di piramide, con il vertice rivolto verso l'alto e la base verso il basso.

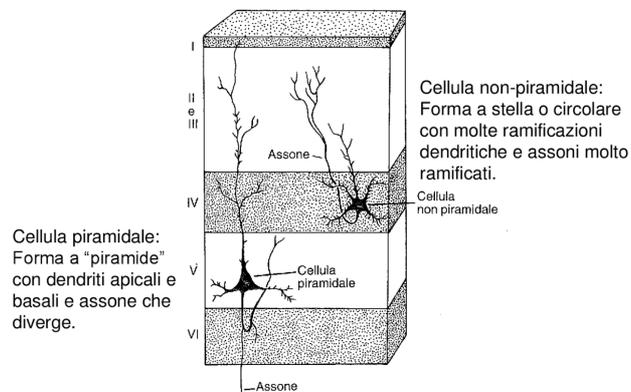


Figura 2: Neurone piramidale e non piramidale (2)

Dalla base parte l'assone, mentre dall'apice parte un lungo dendrite, chiamato dendrite apicale. I dendriti apicali sono disposti parallelamente gli uni agli altri e perpendicolarmente alla corteccia cerebrale. Diversamente, le cellule non piramidali presentano dei dendriti molto corti che si diramano dal corpo cellulare in tutte le direzioni; inoltre l'assone di questi neuroni è molto breve.

La particolare struttura dendritica dei neuroni piramidali è fondamentale, infatti fa sì che i potenziali post- sinaptici di questi neuroni siano i principali generatori del segnale EEG di superficie.

I neuroni piramidali si comportano come un dipolo a causa del diverso stato di polarizzazione dei dendriti e del soma. Ciò che ne risulta è una differenza di potenziale tra la regione apicale e quella basale del neurone. Un potenziale postsinaptico dendritico ha un'influenza che dipende dal suo segno inibitorio (-) o eccitatorio (+) e dalla sua posizione rispetto al sito di misura. L'effetto si può quindi interpretare considerando la posizione del dipolo rispetto alla corteccia (Figura 3).

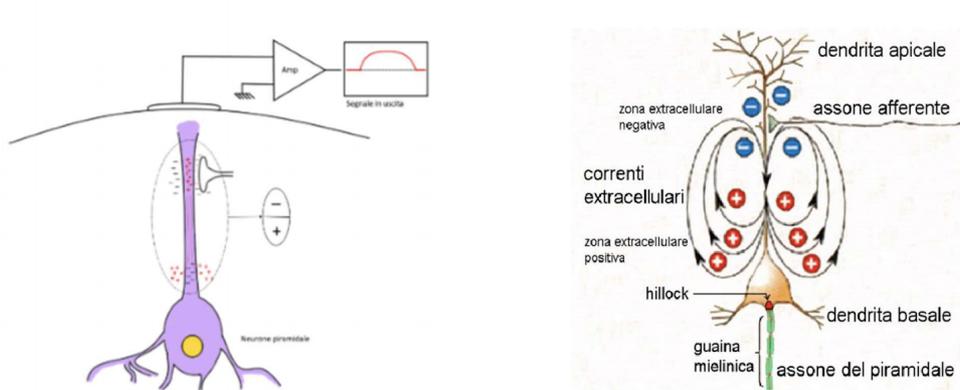


Figura 3: a) Immagine di sinistra mostra l'attività di un singolo neurone piramidale; b) Immagine di destra mostra la genesi del segnale EEG.

Per comprendere il funzionamento, prendiamo come esempio la figura 3 (b), essa mostra i flussi di corrente nel dendrite apicale, nel caso si attivi una sinapsi eccitatoria (PPSE) nella regione distale del dendrite. In questa regione si ha un flusso di cariche positive entranti che determina una elettronegatività nello spazio extracellulare. Infine le cariche positive percorrono il dendrite e escono attraverso la membrana a siti più distanti, determinando una elettropositività. Ecco che si viene a creare un dipolo e idealmente se si ponesse un elettrodo in prossimità di questo neurone si registrerebbe una elettronegatività extracellulare come mostrato

in figura 3 (a). Il fatto di rappresentare l'elettronegatività come una deflessione verso l'alto e l'elettropositività come una deflessione verso il basso è dovuto semplicemente ad una convenzione.

Ovviamente, nella realtà, non è possibile registrare un singolo potenziale post-sinaptico per la sua ridotta ampiezza come mostrato nella figura, ma la disposizione regolare dei neuroni piramidali fa sì che, le linee di flusso generate dai singoli dipoli neuronali si sommino. Questo determina potenziali di campo registrabili sullo scalpo. (3)

ELETTRODI PER EEG E SISTEMA INTERNAZIONALE 10-20

Il segnale EEG viene registrato utilizzando specifici elettrodi disposti in diverse posizioni sullo scalpo seguendo standard internazionali. Un elettrodo è un trasduttore che converte le correnti ioniche in correnti elettroniche e viceversa. Tali elettrodi devono essere applicati sullo scalpo e devono essere immuni ad interferenze.

L'attività elettrica cerebrale può essere registrata con tre diversi tipi di elettrodi:

1- *Elettrodi posizionati sullo scalpo*: si parla di elettroencefalografia standard o di superficie (EEG) che è una metodica non invasiva.

2- *Elettrodi posizionati sulla corteccia cerebrale*: si parla di elettrocorticografia (ECOG). Metodica invasiva

3- *Elettrodi ad ago di profondità*: penetrano nel tessuto cerebrale e prende il nome di stereoelettroencefalografia (SEEG). Metodica invasiva in quanto richiede interventi chirurgici.

Esistono diverse tipologie di elettrodi che si possono utilizzare per acquisire il segnale EEG di superficie:

1- *Elettrodi a coppetta*: sono solitamente in argento clorurato, a forma di piccola coppa. Hanno un diametro di circa 1 cm. Sono costituiti da un filo conduttore e dotati di un foro centrale che permette al gel in eccesso di fuoriuscire durante il loro posizionamento. Questi elettrodi vengono utilizzati principalmente per registrazioni di lunga durata, in quanto garantiscono una maggiore stabilità elettrica e meccanica.

2- *Elettrodi tenuti fissi mediante cuffia*: sono in argento clorurato con placche di diametro di circa 0.5/1 cm e tenuti fissi allo scalpo mediante una cuffia in plastica o in lattice. Ogni elettrodo sulla cuffia presenta un foro centrale in cui l'operatore inserisce un gel elettrolitico al fine di garantire un buon contatto elettrico tra elettrodo e cute. Questo tipo di approccio è utile nel caso di registrazioni che richiedono un numero elevato di elettrodi perché riduce notevolmente il tempo di preparazione del soggetto.

3- *Elettrodi ad ago*: vengono posizionati sotto la cute, per cui risultano più invasivi rispetto alle precedenti tecniche. Non richiedono il gel elettrolitico (sono particolarmente igienici e rapidi da applicare) e vengono utilizzati in terapia intensiva.

Il posizionamento degli elettrodi è fondamentale in quanto influenza l'interpretazione delle misure e può condizionare il calcolo della potenza spettrale per la classificazione e la differenziazione dei soggetti sani da quelli con funzioni cognitive compromesse. Tradizionalmente, la disposizione degli elettrodi sullo scalpo segue lo Standard Internazionale 10-20. Esso utilizza 4 siti di reperi anatomici: *il nasion* (attaccatura superiore del naso) e *l'inion* (piccola protuberanza alla base dell'osso occipitale) che definiscono la linea mediana antero-posteriore e i due *punti preauricolari* (fossette vicino alle orecchie) che definiscono la linea coronale latero-laterale.

Con il termine di *epilessia* si definisce, invece, una patologia neurologica cronica caratterizzata dalla persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche. Le crisi si ripetono nel tempo in modo spontaneo e non sempre prevedibile, con frequenza e durata variabili (6).

La diagnosi di epilessia è formulata dopo il verificarsi di almeno due eventi critici spontanei, non provocati. In realtà le definizioni dell'epilessia che si sono succedute negli ultimi anni sono varie e numerose. È da menzionare la definizione più recente, formulata da una task force della ILAE nel 2005, che afferma che l'epilessia è *“una disfunzione cerebrale caratterizzata da una predisposizione prolungata a generare crisi epilettiche, e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione”* (7).

Questa definizione presuppone che anche una sola crisi epilettica sia sufficiente per poter diagnosticare l'epilessia, a condizione che essa avvenga in presenza di un'alterazione duratura a carico del sistema nervoso centrale (*‘enduring alteration in the brain’*), tale da incrementare la probabilità di dar luogo a crisi nel futuro.

Dal punto di vista neurobiologico, studi sperimentali hanno permesso di individuare una alterazione dell'equilibrio tra eccitazione e inibizione (E/I), che comporta una modificazione profonda del normale assetto neuronale sia dal punto di vista strutturale che funzionale. L'alterazione dell'equilibrio E/I, infatti, può avvenire a diversi livelli della funzione cerebrale, a livello genico e di segnale subcellulare ma anche a livello di circuiti neuronali diffusi. Patologie genetiche che condizionano la comparsa di epilessia possono consistere in alterazioni sia a livello dei networks (connettività sinaptica anomala nelle displasie corticali), sia a livello recettoriale (alterazioni delle subunità dei recettori del GABA nella sindrome di Angelman), sia a livello del funzionamento dei canali ionici (mutazioni dei canali del potassio nelle crisi neonatali familiari benigne) (8).

CLASSIFICAZIONE DELLE CRISI

È proprio nel 2010 che viene pubblicata, da parte degli epilettologi della Task Force dell'ILAE, la prima classificazione che apporta cambiamenti alle precedenti versioni (9), con revisione della terminologia e dell'approccio alle crisi e maggior attenzione agli aspetti eziologici.

Si definiscono crisi *epilettiche generalizzate* e crisi *epilettiche focali o locali*: le prime insorgono nel contesto di reti neuronali estese bilateralmente e/o coinvolgono simultaneamente entrambi gli emisferi, mentre le seconde originano da una rete neuronale confinata a un solo emisfero e, a partire da questa zona di origine, la scarica può poi diffondere, seguendo pattern di propagazione preferenziale, fino a coinvolgere altre regioni dello stesso emisfero o dell'emisfero controlaterale.

Le crisi focali vengono ulteriormente suddivise in (Figura 5):

- (1) *Semplici*: se non sussiste alterazione dello stato di coscienza. Esse sono ulteriormente distinte a seconda delle caratteristiche semeiologiche, a loro volta dipendenti dalla sede del focolaio epilettogeno, in quattro macro-aree: (a) motorie, (b) sensitive, (c)autonomiche e (d) psichiche.
- (2) *Complesse*: se la coscienza non è preservata. Sono classificabili in (a) crisi parziali complesse con inizio parziale semplice e successiva perdita di coscienza e (b) parziali complesse ab initio.
- (3) *Con secondaria generalizzazione*: l'inizio della crisi può essere parziale semplice o complesso (o addirittura evolvere in serie dalla prima alla seconda manifestazione) (10).

Per quanto riguarda le crisi generalizzate possono essere di tipo: tonico-clonico, tonico, clonico, atonico, mioclonico o a tipo assenza, come riportato in figura 5. Questa tipologia di crisi viene spiegata nel dettaglio nel paragrafo 1.4 Tracciato EEG epilettiforme.

<i>CLASSIFICAZIONE INTERNAZIONALE DELLE CRISI EPILETTICHE (COMMISSION ON CLASSIFICATION 1981)</i>
FOCALI SEMPLICI (stato di coscienza non compromesso) <ul style="list-style-type: none"> • Motorie • Somatosensitive • Autonomiche • Psiciche
FOCALI COMPLESSE (con compromissione dello stato di coscienza) <ul style="list-style-type: none"> • con Automatismi • senza Automatismi
FOCALI CON SECONDARIA GENERALIZZAZIONE
GENERALIZZATE <ul style="list-style-type: none"> • Assenza • Crisi Miocloniche • Crisi Toniche • Crisi Cloniche • Crisi Tónico-Cloniche • Crisi Atoniche
NON CLASSIFICABILI

Figura 5: Classificazione internazionale delle crisi epilettiche (11)

Nella classificazione della ILAE del 2010, sono state proposte tre categorie principali anche dal punto di vista eziologico (12):

(1) Genetiche (precedentemente definite idiopatiche): sindromi in cui l'epilessia è direttamente conseguente a un difetto genetico.

(2) Strutturali-metaboliche (precedentemente definite sintomatiche): caratterizzate dalla presenza di una distinta condizione o patologia strutturale o metabolica.

(3) Sconosciute: a causa non nota, potrebbero essere fondamentalmente genetiche o riconoscere un substrato metabolico-strutturale alla base.

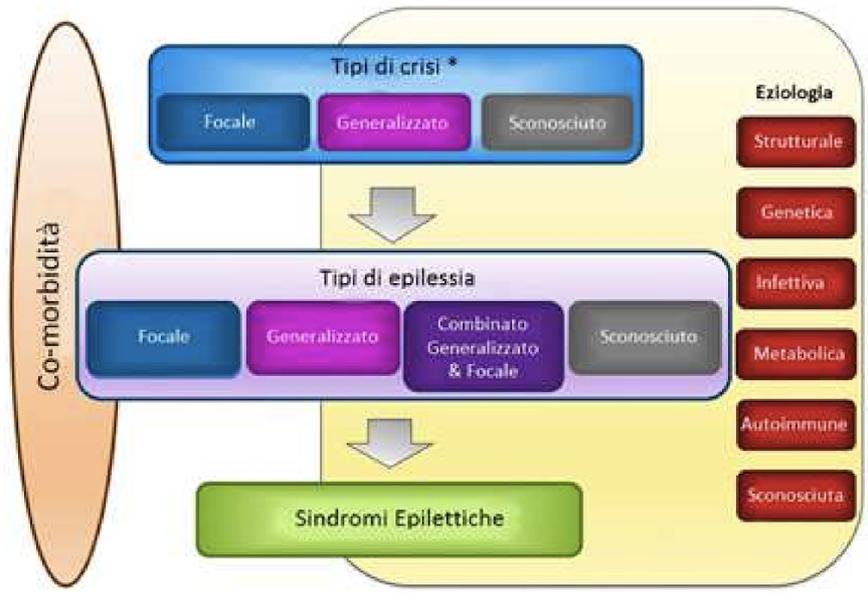


Figura 6: Classificazioni delle epilessie (13)

CHIRURGIA DELL'EPILESSIA

La terapia chirurgica dell'epilessia può essere definita come un trattamento che utilizzi qualsiasi procedura neurochirurgica con obiettivo primario la terapia delle epilessie focali:

- con crisi resistenti al trattamento medico (farmacoresistenza);
- con crisi controllabili farmacologicamente, ma al prezzo di effetti collaterali non tollerabili;
- con crisi in cui non è ancora definita una farmacoresistenza, ma che sono correlate a lesioni strutturali, come nel caso di lesioni neoplastiche.

I farmaci antiepilettici (AEDs) rappresentano il trattamento di prima scelta nell'epilessia. Ciononostante, quasi il 20% dei pazienti continua a presentare crisi ricorrenti sebbene, seguano un appropriato regime terapeutico farmacologico.

Molto importante, per la chirurgia dell'epilessia, è una completa valutazione del paziente e la localizzazione della cosiddetta Zona Epilettogena (ZE). La ZE può essere definita come la “sede d’esordio e di organizzazione primaria” delle crisi epilettiche di un dato paziente. Tale concetto deriva principalmente dall’ipotesi di lavoro che, essendo la crisi il sintomo da curare, sia proprio la regione di corteccia cerebrale dove essa si genera e si “organizza”, a dover essere determinata elettrofisiologicamente e quindi tradotta in termini anatomici. In altre parole, è importante utilizzare le informazioni elettro-cliniche ottenute durante le registrazioni delle crisi, studiando l’evoluzione cronologica dei segni e dei sintomi ictali in modo da identificare l’origine e il percorso nel tempo e nello spazio della scarica epilettica secondo il metodo delle correlazioni “anatomo-elettro-cliniche” (14).

Negli ultimi decenni la chirurgia dell'epilessia è diventata sempre più una concreta opzione terapeutica, dovuto al crescente sviluppo e miglioramento delle tecniche di neuroimaging strutturale e funzionale e di monitorizzazione video-EEG, in combinazione con la semplificazione delle tecniche di impianto degli elettrodi intracranici. Sebbene negli ultimi anni siano aumentati in modo significativo sul territorio italiano i Centri epilessia con un programma di chirurgia, con prevedibile incremento di pazienti valutati e selezionati, tale opzione tuttavia rimane ancor oggi una risorsa terapeutica sottoutilizzata.

TECNICHE PRE-CHIRURGICHE NON INVASIVE

Video-EEG

Lo scopo principale nell'utilizzo dell'EEG è quello di valutare i pazienti con convulsioni note per consentire una diagnosi accurata del tipo di crisi e della sindrome epilettica, in modo che la terapia possa essere adeguatamente diretta.

L'esame da sempre imprescindibile è l'elettroencefalogramma (EEG) di scalpo, critico e intercritico; in alcuni casi, in cui è già molto chiaro il quadro del paziente, può essere sufficiente la registrazione di un EEG standard, ma spesso è necessario effettuare una registrazione prolungata con videoregistrazione (VEEG) e registrare almeno una crisi epilettica.

Il monitoraggio Video-EEG rappresenta l'esame cardine dello studio prechirurgico delle epilessie farmaco-resistenti, consentendo principalmente la valutazione delle correlazioni elettro-cliniche delle crisi grazie all'osservazione della semeiologia critica e delle modificazioni elettroencefalografiche concomitanti. L'iniziale approccio è di tipo non invasivo, ma in alcuni casi, laddove la ZE non è chiaramente identificata, è necessario ricorrere a tecniche di monitoraggio video-EEG cosiddetto "invasivo", ossia col segnale elettrofisiologico derivato direttamente dalle strutture cerebrali mediante elettrodi intracranici. Il monitoraggio video-EEG da scalpo è eseguito, almeno nella popolazione adulta, in regime di ricovero. La durata delle registrazioni dipende da diversi fattori, tra cui il più importante è la frequenza abituale delle crisi del paziente in studio. Anche nei casi di registrazione con elettrodi intracranici la monitoraggio può richiedere fino a 2-3 settimane per ottenere un numero sufficiente di crisi atte a definire la ZE e poter effettuare il mappaggio corticale.

La registrazione da scalpo permette di ottenere importanti informazioni sull'attività elettrica cerebrale che si suddividono in:

- *intercritica*: la presenza di eventuali asimmetrie del ritmo di fondo, la reattività del tracciato all'apertura degli occhi, la risposta all'iperpnea e alla stimolazione

luminosa intermittente. Si registra anche un tracciato di sonno, spontaneo o dopo privazione, per valutare l'organizzazione, spontaneo o dopo privazione.

- *critica*: è possibile registrare una reazione d'arresto diffusa o localizzata, o predominante in una determinata sede, un appiattimento localizzato del tracciato, una scarica rapida di bassa ampiezza localizzata o estesa o diffusa [14].

Quindi obiettivo di una VEEG è registrare uno o più episodi critici per valutare la semeiologia durante la crisi stessa, in cui il paziente deve essere testato in fase critica e in fase post-critica. La valutazione del tracciato post-critico può consentire di rafforzare l'ipotesi localizzatoria rispetto alle regioni maggiormente coinvolte.

EEG/fMRI/ ESI

Negli ultimi anni il progresso tecnologico ha reso disponibili nuove tecniche non invasive per la valutazione pre chirurgica a un numero più ampio di centri per l'epilessia. Due tecniche promettenti sono la Electric Source Imaging (ESI) ottenuta da sistemi EEG ad alta densità (HDEEG) e la co-registrazione tra EEG e MRI funzionale (EEG / fMRI).

ESI è uno strumento che consente la ricostruzione di sorgenti profonde che generano scariche inter/ictal-epilettiformi (IED) registrate da sistemi EEG/ MEG. Un recente studio ha fornito prove per l'accuratezza dell'ESI nella localizzazione del focus epilettogeno durante la valutazione prechirurgica, con alta sensibilità (fino al 90%) (15). L'ESI potrebbe essere utilizzato per localizzare specifiche frequenze EEG di interesse, come la banda beta o il ripple, contribuendo ulteriormente alla localizzazione della zona epilettogena, specialmente nei pazienti senza IED visibili. Questo approccio potrebbe essere particolarmente utile nella fase iniziale della scarica ictale, solitamente associata a picchi ripetitivi o attività ritmica. Purtroppo però pochi studi si occupano della localizzazione dell'attività ictale da cuoio capelluto-EEG mostrando un'elevata concordanza con le registrazioni intracraniche.

Un ulteriore sviluppo promettente nella localizzazione delle crisi epilettiche è l'inclusione dell'analisi della connettività diretta (16).

Per quanto riguarda l'EEG/fMRI esso consiste nella registrazione simultanea dell'EEG durante le sequenze fMRI. Queste ultime permettono di visualizzare la risposta emodinamica ovvero i cambiamenti del contenuto di ossigeno di diverse aree cerebrali correlate con l'attività neuronale stimolata, detta (Blood Oxygenation Level Dependent, BOLD). I risultati ottenuti negli ultimi anni, riguardo all'utilità clinica dell'EEG-fMRI rispetto ad altre metodiche di localizzazione del focolaio epilettogeno nelle epilessie focali, sono abbastanza incoraggianti. L'EEG/fMRI potrebbe fornire informazioni prognostiche sull'esito chirurgico se si osserva un'attivazione BOLD diffusa o remota al di fuori della ZE. Un'altra interessante applicazione dell'EEG/fMRI è l'analisi della connettività funzionale, che permette di identificare le aree cerebrali funzionalmente legate alla ZE e chiarisce il loro ruolo nella fisiopatologia dell'epilessia.

Nonostante le evidenze sopra citate, l'esatta correlazione fra EEG di superficie e segnale BOLD non è chiara, probabilmente perché manca ancora una metodica di analisi dei dati che sia ottimale. Gli stessi risultati variano molto a seconda del disegno dello studio e dell'analisi dei dati, e non vi è ancora accordo su quale sia il metodo d'analisi più appropriato per l'attività epilettiforme. Inoltre, pochi studi hanno esplorato l'uso simultaneo di ESI ed EEG/fMRI nella valutazione pre-chirurgica dell'epilessia farmaco-resistente, mostrando un'elevata concordanza tra le due tecniche [16].

1.3. RITMI CEREBRALI

L'intera attività elettrica corticale presenta oscillazioni caratterizzate da diverse ampiezze e frequenze e indicate col termine ritmi o onde cerebrali. Sono tipicamente misurati dall'elettroencefalogramma (EEG) e/o dalle registrazioni sul campo della popolazione neuronale.

I ritmi EEG sono solitamente classificati sulla base della frequenza di oscillazione, e sono legati allo stato psicofisico del soggetto, quale attivazione, rilassamento, o a diversi stadi del sonno. Sono classificati in onde:

- *Le onde delta (δ)* furono descritte per la prima volta da Walter nel 1936 (17) come marker EEG per i tumori cerebrali; si trovano in un range di frequenza compresa tra 0.5-3 Hz e un'ampiezza compresa tra i 20-200 μ V. Queste onde sono prevalentemente presenti nella regione frontale e sono associate allo stato di sonno profondo dell'essere umano.

Le onde delta possono spesso essere confuse all'ispezione visiva con oscillazioni artefatte e poi impropriamente "tagliate" da tecnici con filtri passa-alto. Molto spesso l'EEG non è sempre in grado di evidenziare la quantità effettiva della componente delta, in quanto è mascherata dalle altre frequenze o rappresenta da artefatti elettrici. Ma l'analisi quantitativa della frequenza dei tracciati EEG di solito mostra la presenza di una quantità apprezzabile di delta power.

- *Le onde theta (θ)* si trovano in un range di frequenza compresa tra 4-7.5 Hz e un'ampiezza variabile da 20-100 μ V. Appaiono quando la coscienza del soggetto arriva alla sonnolenza. Inoltre, sono importanti nella codifica e nel recupero di memorie episodiche (ad esempio spaziali nell'ippocampo). Si osservano soprattutto nei canali temporali e parietali. Anche il termine "banda theta" fu introdotto per la prima volta da Walter, nel 1944, associato alla presenza di tumori talamici. In soggetti adulti normali, la banda theta è variabile, dipendente dall'età, dalle caratteristiche dell'individuo, livello di vigilanza, ecc. La comparsa dell'attività theta

anteriore negli adulti può essere dovuta a particolari stati emotivi o processi mentali di risoluzione dei problemi.

A volte, è difficile attribuire un significato fisiologico o patologico per l'attività theta registrata in un adulto sveglio e la decisione può essere facilitata solo da un'attenta valutazione della situazione specifica (18).

- *Le onde alpha (α)* giacciono nel range 8-12 Hz e hanno un'ampiezza di circa 40-50 μ V. Si trovano principalmente nella regione occipitale e parietale del cervello, ma in alcuni soggetti si diffonde in avanti a tutti i quadranti posteriori (regioni temporali posteriori, parietali e occipitali). Descritto per la prima volta da Berger nel 1929, il ritmo alfa (o ritmo dominante posteriore) è il segno distintivo della veglia a riposo nei bambini più grandi e negli adulti, con gli occhi chiusi o visivamente disattenti e durante la condizione psicosensoriale rilassata. Con l'apertura degli occhi, stato di ansia, le onde alpha diminuiscono, invece predominano in un soggetto con gli occhi chiusi e rilassato.

La morfologia del ritmo alpha è per lo più regolare (ritmo monomorfo) con forma sinusoidale o fusiforme (aumento e diminuzione graduale di ampiezza, "crescente e calante"; forma d'onda arrotondata e regolare). Raramente, il ritmo alfa ha una morfologia accentuata ("spiky alfa", con la componente acuta negativa dell'onda e la componente arrotondata positiva) ed è considerata una variante normale, specialmente in bambini più grandi e giovani adulti. Generalmente il ritmo alfa ha una frequenza che va da 8 a meno di 13 Hz, ma può essere compresa tra 9 e 11 Hz negli adulti. La frequenza è solitamente la stessa in entrambi gli emisferi ma, nello stesso individuo, può variare in termini di 1 o anche 2 Hz. Alcune variazioni di frequenza del ritmo alfa possono dipendere da fattori anatomici e funzionali, quali la conduttività del tessuto cranico, la variazione del flusso sanguigno cerebrale e l'artefatto elettromiogenico.

Inoltre la frequenza tende a ridursi negli anziani e nei pazienti con malattie neurologiche e psichiatriche, inclusa la demenza e l'epilessia. Se ne discute meglio nel paragrafo: Ritmo alpha nell'epilessia.

In questo lavoro di tesi si pone maggior attenzione a questo ritmo, tenendo inoltre conto che diversi studi recenti parlano di due contributi indipendenti del ritmo alpha, a seconda che si considerino le basse o le alte frequenze. Esistono almeno due componenti indipendenti del ritmo alfa, note come alfa1 e alfa2 [18]. Nello specifico, la banda alfa1 comprende le frequenze inferiori a 10 Hz (LAF:<10Hz), mentre la banda alfa2 comprende le frequenze superiori a 10 Hz (HAF:>10Hz).

Diversi studi considerano una variabilità individuale del ritmo alpha, suggerendo in particolare che la frequenza del picco alpha individuale (IAFP, The Individual Alpha Peak Frequency) possa variare in modo significativo da soggetto a soggetto. Tale variabilità è legata alle capacità cognitive (19).

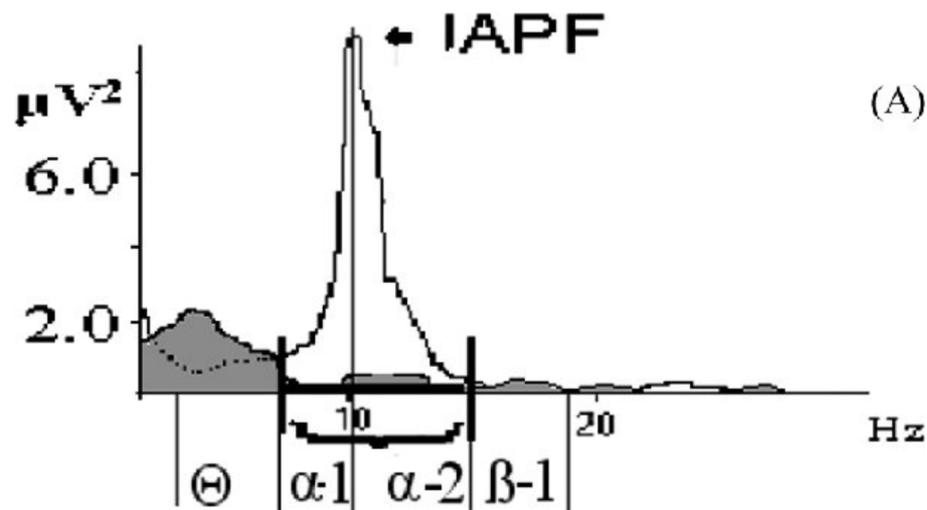


Figura 7: Valutazione del picco alpha individuale (IAFP) (20)

Una caratteristica fondamentale del ritmo alfa posteriore è la sua peculiare reattività. Questo fisiologico ritmo posteriore, molto ben sincronizzato con gli occhi chiusi e in uno stato rilassato di veglia, si attenua drasticamente quando gli occhi vengono aperti e/o durante l'aumento dell'attività mentale (come il calcolo aritmetico), in seguito a stimoli somatosensoriali, ecc.

Questo fenomeno è chiamato "blocco dell'arresto di alfa". Durante la registrazione di EEG con gli occhi chiusi si osserva come il ritmo alfa

sincronizzato scompare immediatamente quando il tecnico chiede al soggetto di aprire gli occhi o di eseguire compiti mentali specifici.

La mancanza di una standardizzazione nella definizione dell'esatto range di frequenze dell'onda alfa rappresenta un problema fondamentale.

- *Le onde beta (β)* includono frequenze comprese tra 13 e 30 Hz e un'ampiezza di circa 20 μV ; sono state nominate per la prima volta da Berger nel 1929. Il ritmo beta viene normalmente registrato nelle regioni fronto-centro-temporali in EEG sveglio di un normale adulto. A volte è più apprezzabile con gli occhi aperti o durante un'attività mentale perché, ad occhi chiusi, è mascherata dall'ampiezza e sincronizzazione molto più elevata del ritmo alpha. L'attività beta è correlata a processi mentali e cognitivi di vario tipo, ansia e stato di allerta; è inoltre indotto o aumentato da sonnolenza e sonno leggero.

Durante la registrazione di un file EEG di routine, l'attività beta anteriore derivante dal cervello può essere confusa con l'attività elettrica generata dai muscoli ("artefatto muscolare") e, quindi, si pone particolare attenzione nel capire quale sia il segnale utile dall'artefatto.

- *Le onde gamma (γ)* hanno un contenuto frequenziale maggiore di 30 Hz e un'ampiezza intorno ai 15 μV . Queste onde si rilevano nella regione frontale e sembra siano associate alla percezione.

Attualmente, c'è un grande interesse scientifico per bande di frequenza EEG superiore ai 30 Hz. Non sono rilevabili durante la registrazione di un EEG tradizionale, a causa dell'attenuazione dei tessuti interposti, ma possono essere registrate con moderne apparecchiature digitali.

Nell'epilessia, diversi studi sperimentali si sono concentrati in particolare sulle oscillazioni ad alta frequenza HFOs (High-Frequency Oscillations) (> 80 Hz) che sembrano rappresentare un promettente biomarcatore dell'epilessia [18].

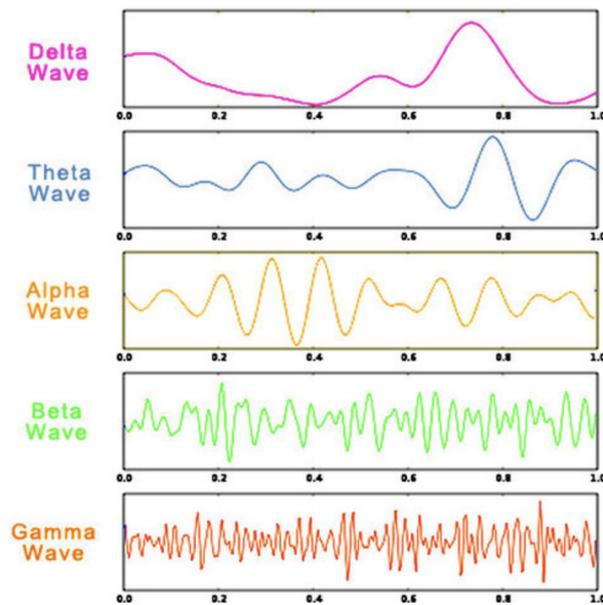


Figura 8: Onde cerebrali. (21)

L'attività dell'encefalo è caratterizzata quindi da bande aventi frequenze tipiche. In casi patologici come l'epilessia, oltre ai normali ritmi si osservano anche diversi picchi di segnale.

RITMO ALPHA NELL'EPILESSIA

L'importanza del ritmo alfa è sottolineata dalle sue alterazioni nella malattia neurologica, dove tipicamente rallenta e perde il suo caratteristico gradiente anteriore-posteriore - cambiamenti che sono solitamente commisurati alla gravità clinica e quindi utili per monitorare la disfunzione neurologica.

Queste alterazioni dell'alfa, che sono spesso osservate su tratti più lunghi dell'elettroencefalogramma (EEG), sono considerate il segno distintivo della neuropatologia corticale-subcorticale diffusa, come le malattie metaboliche o neurodegenerative, ma sono state trovate anche nell'epilessia. In effetti, gli studi condotti durante i primi decenni di ricerca sull'EEG hanno riscontrato notevoli

alterazioni del ritmo alfa nei pazienti con epilessia; in particolare, si è visto che sia la potenza che la topografia del ritmo alfa siano spostate: la potenza dalle frequenze più alte (8-13 Hz) a quelle più basse (6-9 Hz) e la topografia dai siti occipitali a quelli frontali (22). Successivi studi quantitativi EEG hanno confermato queste alterazioni in un'ampia varietà di sindromi di epilessia focale (FE) ed epilessia generalizzata (IGE) idiopatica (o genetica) La causa di questo fenomeno e la sua rilevanza clinica rimangono poco conosciute.

Poiché sono state riportate alterazioni del ritmo alfa in una varietà così diverse di sindromi epilettiche, potrebbero indicare substrati neurobiologici condivisi per la generazione di crisi. Sebbene questo possa sembrare controintuitivo, data la moltitudine di mutazioni genetiche che possono portare a convulsioni, una vasta gamma di studi di neuroimaging supporta ora l'idea che i meccanismi epilettogeni alla fine impattano su un insieme di reti neurali su larga scala, in cui il talamo e le cortecce frontali e parietali della linea mediana svolgono un ruolo importante, anche se non contengono il focus della crisi (23). Le alterazioni alfa potrebbero quindi riflettere le dinamiche patologiche dello stato di riposo di questa rete centrale e la sua responsabilità nello scatenare le convulsioni (24).

1.4. TRACCIATO EEG EPILETTIFORME

Si è descritto che l'EEG è uno strumento di supporto nella diagnosi di pazienti affetti da disturbi neurologici, tra cui l'epilessia. L'epilessia è caratterizzata da un'attività anormale e non controllata (detta parossistica) di una o molte parti dell'encefalo.

Grazie ai tracciati EEG, in assenza di crisi, è possibile registrare anomalie intercritiche caratteristiche (onde puntute, punte), la cui presenza indica una predisposizione allo sviluppo di un'epilessia. Invece, in alcuni processi patologici,

l'EEG mostra specifici pattern diagnostici, tra i quali la presenza di onde puntute periodiche generalizzate.

I principali elementi riconducibili ad una crisi epilettica e visibili su di un tracciato EEG sono [3]:

- *Punte (spikes)*: elementi del tracciato EEG chiaramente distinguibili dall'attività di fondo, simili a picchi con apice a punta, di ampiezza compresa tra 50 e 100 μV , durata variabile tra 20 e 70 ms e frequenze superiore a 12 Hz.

- *Onda aguzza (sharp waves)*: elemento del tracciato EEG distinto dall'attività di fondo, con picchi appuntiti, ampiezza compresa tra 100 e 200 μV , durata variabile tra 70 e 200 ms e frequenze superiori ai 5 Hz.

- *Complesso di polipunte (PP, polyspikes)*: sequenza di due o più spike.

- *Complesso punta-onda (PO, spike and wave)*: elemento caratteristico costituito da una punta seguita da un'onda lenta; viene definito tipico se ha frequenza di 3 Hz, atipico se di frequenza inferiore a 3 Hz.

- *Complesso polipunte-onda (PP-O, polyspike and wave)*: il tracciato EEG mostra più spike seguiti da un'onda lenta.

- *Complesso onda aguzza-onda lenta*: complesso caratterizzato da un'onda aguzza seguita da un'onda lenta, avente nell'insieme una frequenza inferiore ai 3 Hz (25).

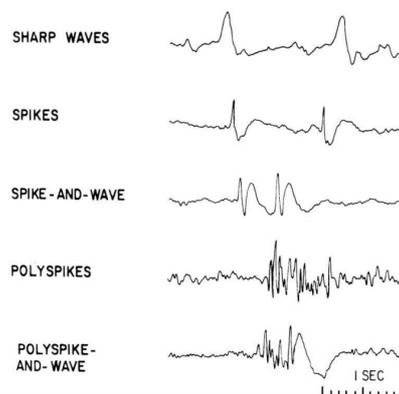


Figura 9: Anomalie epilettiformi intercritiche. (26)

Si è già visto in precedenza come le crisi epilettiche vengano classificate in crisi focali e in crisi generalizzate; qui di seguito vengono riportati i tracciati EEG nei diversi tipi di crisi:

- **Crisi focali:** Come spiegato in precedenza tali crisi originano all'interno di circuiti neuronali di una limitata regione del cervello.

L'EEG nelle crisi focali è caratterizzato da punte o onde puntute (Figura 10). Vi è spesso una relazione tra la localizzazione delle punte e il tipo di crisi, ovvero punte nel lobo occipitale sono associate a crisi dello stesso lobo; similmente, punte nel lobo frontale sono associate a crisi del lobo frontale.

Tipologie diverse di crisi possono evolvere in successione temporale nello stesso paziente. Ad esempio, una crisi focale che inizia con uno stato normale di coscienza e di vigilanza può associarsi ad alterazioni della coscienza e diventare generalizzata nel momento in cui le crisi, iniziate a livello di un solo circuito neurale locale, coinvolgono un'area più estesa del cervello e, da ultimo, entrambi gli emisferi (27).

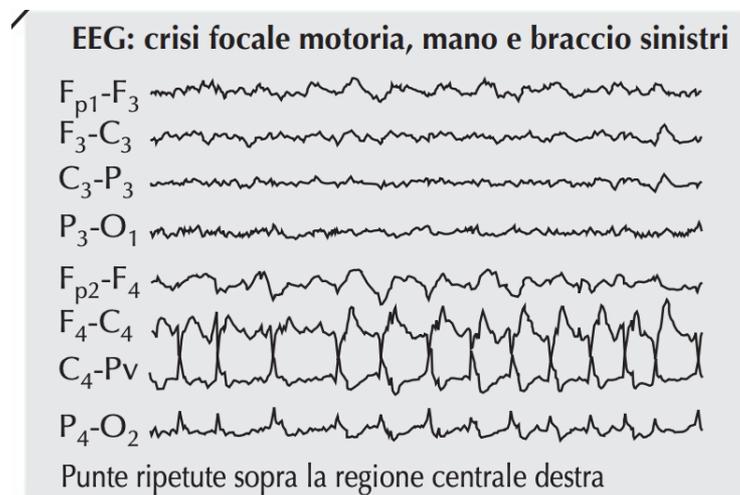


Figura 10: Tracciato EEG nelle crisi focali

- Crisi generalizzate, tonico-cloniche: sono crisi con esordio improvviso caratterizzato da una contrazione tonica della muscolatura. Il pattern EEG mostra un'attività di punte rapide e diffuse attorno ai 10 Hz nella fase tonica, successivamente intervallate da onde lente di crescente durata nel corso della fase tonico-clonica. Infine, durante la fase post ictale, il tracciato EEG mostra un'attenuazione generalizzata dell'attività di fondo seguita da un suo rallentamento, che sparisce gradualmente quando il paziente si riprende.

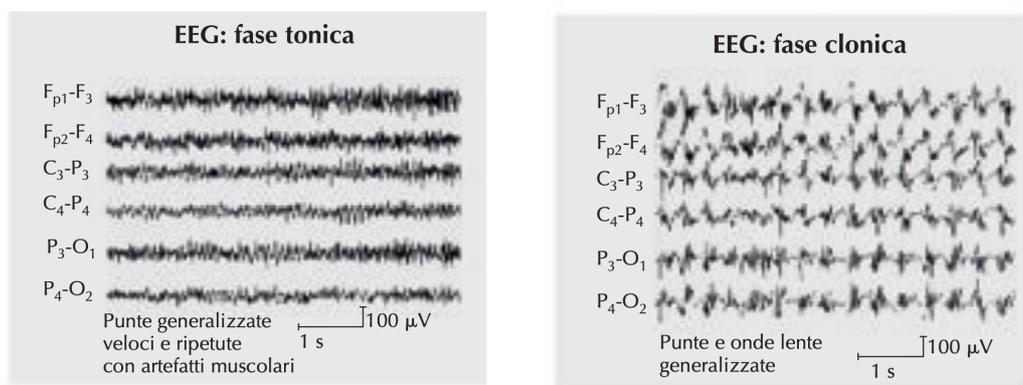


Figura 11: Tracciati EEG nelle crisi generalizzate: a) a sinistra è rappresentato il tracciato di una tipica fase tonica, b) a destra è rappresentata la fase clonica.

- Crisi generalizzate, crisi di assenza: sono crisi ad esordio improvviso, con interruzione del discorso o dell'attività in corso, talora associata a minime componenti cloniche oculo- palpebrali. Il paziente non è responsivo durante l'episodio. L'EEG mostra scariche di complessi punta-onda bilaterali, simmetrici e sincroni con frequenza di 3 Hz; l'attività di fondo tra una crisi e la successiva è normale. Nell'assenza atipica, le scariche hanno morfologia irregolare e frequenza inferiore ai 3 Hz (Figura 12).

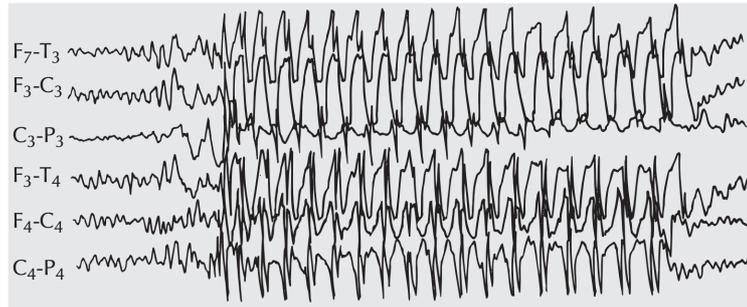


Figura 12: Tipico tracciato EEG di una crisi di assenza

- Crisi generalizzate, crisi miocloniche: sono crisi caratterizzate da contrazioni involontarie muscolari brevi e improvvise (“scosse”) generalizzate o circoscritte al volto, al tronco, agli arti. L’EEG è costituito da punte-polipunte-onda bilaterali diffuse, sincrone con la scossa muscolare.
- Crisi toniche. Le crisi toniche sono brevi e hanno esordio improvviso con incremento del tono dei muscoli estensori. Se si trova in piedi, il paziente solitamente cade a terra. L’attività elettromiografica aumenta drasticamente nelle crisi toniche; vi sono concomitanti anomalie dello stato di coscienza. Le manifestazioni EEG ictali solitamente consistono in punte bilaterali e sincrone di 10-25 Hz di medio-alto voltaggio con prevalenza frontale.
- Crisi atoniche. Le crisi atoniche (astatiche), o “crisi con caduta improvvisa”, sono caratterizzate dalla perdita improvvisa del tono muscolare; esse iniziano senza un segnale di avviso e se il paziente si trova in piedi, cade. Nelle crisi atoniche, si osserva un’interruzione dell’attività elettromiografica (Figura 13) [27].

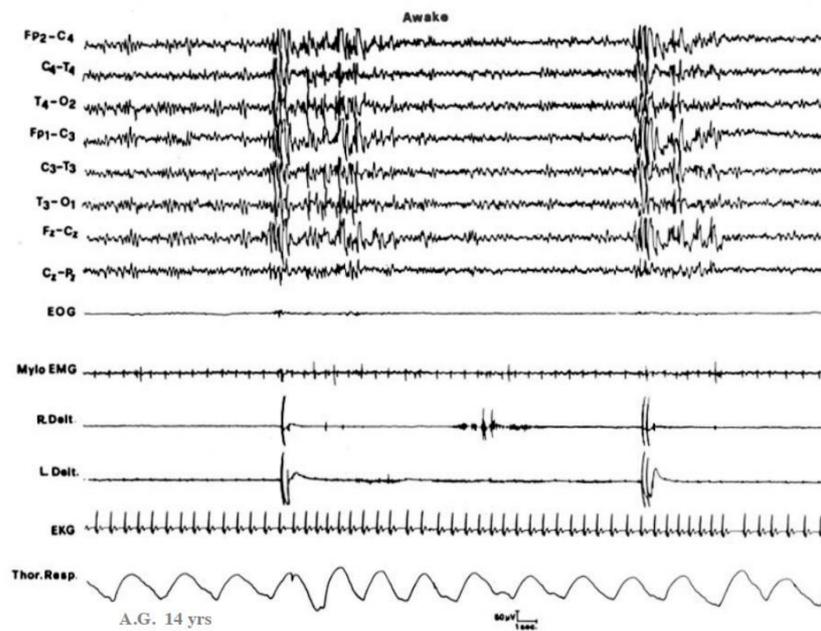


Figura 13: Tracciato EEG di una crisi atonica.

In generale, durante un attacco epilettico nel segnale EEG si può notare una diffusa attività veloce di bassa ampiezza, seguita talvolta da una desincronizzazione delle varie tracce. L'attività ritmica veloce diventa gradualmente più lenta e aumenta in ampiezza, evolvendo spesso in spikes con scariche ripetitive a frequenze di 10 Hz. Dopo la crisi si può registrare un'attenuazione dell'attività di base.

In molti soggetti epilettici, nel periodo interictale, ossia all'interno della finestra temporale che precede una crisi o che intercorre tra due crisi successive, si registrano attività ad elevata ampiezza ed andamento intermittente, con treni di spikes associati o meno ad onde lente. Questi potrebbero essere considerati come segni "premonitori" di un imminente attacco epilettico e pertanto estremamente utili nella progettazione di un sistema di previsione di crisi epilettiche. Quindi la rilevazione e l'analisi di anomalie nel tracciato EEG risultano importanti, il quale può essere utile per classificare il tipo di sindrome epilettica, per localizzare focolai epilettici, per selezionare la terapia anti-epilettica più appropriata.

2. MATERIALI E METODI

Lo scopo principale della tesi è quello di ricavare un network epilettogeno a partire da dati EEG, contribuendo ulteriormente alla localizzazione della zona epilettogena (ZE) per la valutazione pre-chirurgica nei pazienti affetti da epilessia. In particolare, obiettivo di questo elaborato è effettuare un'analisi in frequenza interictale e ictale, e uno studio di connettività funzionale, al fine di valutare la loro utilità clinica nella gestione chirurgica.

Il presente lavoro di tesi analizza il caso di una paziente affetta da epilessia focale farmaco-resistente, ricoverata per monitoraggio EEG a lungo termine presso l'unità operativa complessa di neurologia (U.O.C) dell'Istituto di Scienze Neurologiche IRCCS di Bologna, Ospedale Bellaria.

In questo capitolo, inizialmente, viene descritto, in breve, il protocollo sperimentale della paziente e la strumentazione utilizzata. In seguito, viene riportata la fase di pre-processing, avvenuta presso l'istituto di Scienze Neurologiche di Bologna, al fine di ottenere un segnale più pulito, privo di artefatti, per poter ricostruire le sorgenti a partire da misure effettuate sullo scalpo. Infine, vengono descritti il processo di raccolta dati, i metodi utilizzati per la loro elaborazione e infine viene eseguita un'analisi della connettività funzionale.

2.1. PROTOCOLLO SPERIMENTALE

La paziente è stata sottoposta ad uno studio prechirurgico che ha incluso la raccolta di un'accurata anamnesi familiare ed epilettologica, l'esame obiettivo neurologico e l'inquadramento neuropsicologico. È stata ricoverata per due settimane nell'unità operativa complessa di neurologia (U.O.C) presentando una epilessia focale farmaco-resistente.

Dal punto di vista strumentale è stato effettuato un HDEEG (elettroencefalografia ad alta densità) utilizzando elettrodi Nihon Kondeh 64 canali in AgCl, disposti secondo il sistema 10-10; acquisito con amplificatore JE-207A (sistema Nihon Kondeh Neurofax 1200), campionato a 1000 Hz. È stato utilizzato, anche, un EEG acquisito con BrainCap MR a 64 canali con multi elettrodi Ag / AgCl compatibili con MRI, posizionati secondo il sistema 10-10.

La paziente è stata sottoposta ad un monitoraggio EEG prolungato, in una stanza dedicata, in cui è stata registrata 24 ore su 24 (weekend esclusi). Con questo setting è stato possibile registrare due episodi critici.

Infine, è stato effettuato anche uno studio di risonanza magnetica (RM) con sequenze mirate alla regione sospetta epilettogena e una tomografia ad emissione di positroni (PET) per la valutazione del metabolismo cerebrale.

Da un punto di vista clinico, non sono stati somministrati farmaci anti-epilettici al fine di favorire le crisi e registrare episodi critici. Clinicamente è una paziente che presentava una Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE), ossia epilessia iper motoria collegata al sonno. È una forma di epilessia focale caratterizzata da un particolare pattern di manifestazioni critiche (crisi ipermotorie) che si verificano prevalentemente durante il sonno non-REM. La paziente presentava crisi epilettiche farmacoresistenti plurime a notte (circa 10 crisi per notte). Un'altra caratteristica particolare è che durante il ricovero si sono registrate numerose crisi ad esordio esclusivamente dal sonno caratterizzate da postura tonico-distonico asimmetrica con estensione maggiore nell'arto superiore destro con associato rallentamento del ritmo cardiaco fino all'asistolia.

SOFTWARE BRAINSTORM E RICOSTRUZIONE DELLE SORGENTI

Presso l'U.O.C dell'Istituto di Scienze Neurologiche IRCCS di Bologna, è stata effettuata una fase di pre-processing per rimuovere artefatti dal segnale e per la ricostruzione delle sorgenti. Per capire come è avvenuta la fase di pre-

elaborazione dei dati, viene descritto in breve il software Brainstorm e come avviene la ricostruzione delle sorgenti.

La ricostruzione delle sorgenti riguarda la stima della localizzazione nella corteccia cerebrale delle sorgenti elettriche neuronali, a partire dai segnali EEG registrati sulla superficie dello scalpo, con lo scopo di discriminare le varie regioni cerebrali che contribuiscono a tali segnali.

Per fare ciò è necessario risolvere due problemi, il *forward problem* (problema diretto) e l'*inverse problem* (problema inverso). I due problemi sono connessi tra di loro perché è necessario risolvere prima il problema diretto e poi l'altro. Trovare il potenziale elettrico all'elettrodo data una configurazione di sorgenti di dipoli significa risolvere il problema diretto. Invece, trovare la sorgente che ha generato il potenziale elettrico sull'elettrodo vuol dire risolvere il problema inverso. Per risolvere i due problemi, e quindi per la ricostruzione delle sorgenti, si è utilizzato il software Brainstorm. Brainstorm è un'applicazione Matlab e Java open source gratuita (<https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Introduction>) per l'analisi dei dati di elettrofisiologia multimodale e l'imaging della sorgente (principalmente MEG, EEG). Tutta la documentazione necessaria per guidare gli utenti verso le funzionalità del software è organizzata principalmente in tutorial online. L'istituto di Scienze Neurologiche di Bologna si è occupata della parte di pre-processing seguendo i passaggi classici suggeriti dal software Brainstorm (ICA esclusa) che si possono trovare al seguente link: <https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Tutorials/Epilepsy>. Il tutorial introduce i concetti specifici per la gestione delle registrazioni EEG nell'ambiente Brainstorm e descrive anche una pipeline standard per l'analisi delle registrazioni dell'epilessia.

Questa fase di pre-processing ha interessato una serie di metodi e procedure necessarie per ottenere un segnale quanto più pulito possibile per la ricostruzione delle sorgenti. Di seguito verrà descritto come questi dati, ricevuti grazie al lavoro dell'Istituto di Scienze Neurologiche IRCCS di Bologna, sono stati analizzati.

2.2. ELABORAZIONE DEI DATI EEG

I dati, ricevuti dall' U.O.C, sono stati suddivisi in tre cartelle:

1. La prima cartella denominata 'Background' comprende 16 tracciati EEG della paziente della durata di 4 secondi l'uno, ottenuti durante la fase di background, ossia la fase in cui la paziente mostra un'attività elettrica in condizioni normali.
2. La seconda cartella denominata 'Inter-ictal', comprende a sua volta 16 registrazioni EEG di durata 4 secondi l'uno. I dati di questa cartella fanno riferimento alla fase interictale della paziente, ossia la fase che precede una crisi o che intercorre tra due crisi successive. La paziente in questa fase, solitamente, presenta delle anomalie, ossia un'attività elettrica anormale parossistica (chiamata cicatrice elettrica) che però non determina alcuna manifestazione clinica.
3. L'ultima cartella nominata 'Pre-crisi', comprende solamente 2 tracciati EEG dalla durata di 10 secondi l'uno. Le due registrazioni corrispondono a 10 secondi immediatamente prima della crisi critica motoria.

Per effettuare l'analisi dei segnali acquisiti, sono stati caricati in MATLAB i file .mat contenuti nelle rispettive cartelle per implementare specifiche funzioni.

SUDDIVISIONE ANATOMICA DELLA CORTECCIA E REGIONI SELEZIONATE

In primo luogo, si sono analizzati tutti i file .mat per ogni fase, ossia per la fase background, la fase interictal e la fase pre-crisi. All' interno dei file, oltre a contenere la porzione del segnale EEG di una specifica condizione, si trova l'informazione anatomica del soggetto e la posizione degli elettrodi. Con lo scopo di indagare quali siano le regioni cerebrali maggiormente coinvolte, si sono usate

delle scouts, ovvero delle regioni della corteccia in cui studiare il comportamento delle sorgenti in termini di potenza nelle varie bande considerate. Sono incluse

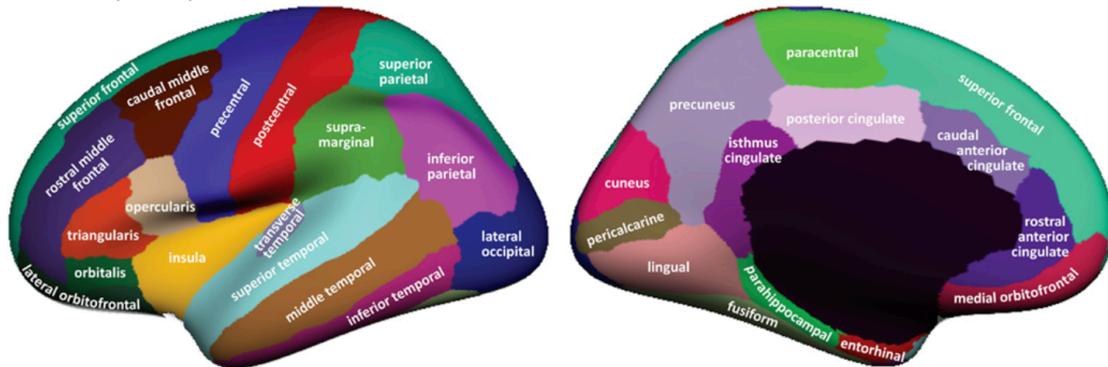


Figura 14: Regioni di Desikan-Killiany. (28)

Vengono riportati i nomi delle 68 regioni di Desikan-Killiany, la posizione sulla corteccia e il numero di vertici di ciascuna regione.

Fields	Vertices	Seed	Color	Label	Region
1	1x73 double	2484	[0.0980,...	'bankssts L'	'LT'
2	1x63 double	10190	[0.0980,...	'bankssts R'	'RT'
3	1x65 double	6018	[0.4902,...	'caudalanteriorcingulate L'	'LL'
4	1x62 double	13522	[0.4902,...	'caudalanteriorcingulate R'	'RL'
5	1x212 double	5466	[0.3922,...	'caudalmiddlefrontal L'	'LF'
6	1x191 double	12650	[0.3922,...	'caudalmiddlefrontal R'	'RF'
7	1x115 double	742	[0.8627,...	'cuneus L'	'LO'
8	1x123 double	7998	[0.8627,...	'cuneus R'	'RO'
9	1x53 double	4805	[0.8627,...	'entorhinal L'	'LT'
10	1x33 double	12244	[0.8627,...	'entorhinal R'	'RT'
11	1x22 double	7475	[0.3922,...	'frontalpole L'	'LPF'
12	1x34 double	14943	[0.3922,...	'frontalpole R'	'RPF'
13	1x290 double	2965	[0.7059,...	'fusiform L'	'LT'
14	1x312 double	10496	[0.7059,...	'fusiform R'	'RT'
15	1x392 double	989	[0.8627,...	'inferiorparietal L'	'LP'
16	1x455 double	8794	[0.8627,...	'inferiorparietal R'	'RP'
17	1x290 double	3342	[0.7059,...	'inferiortemporal L'	'LT'
18	1x310 double	11010	[0.7059,...	'inferiortemporal R'	'RT'
19	1x207 double	5024	[1,0.752...	'insula L'	'LT'
20	1x186 double	12338	[1,0.752...	'insula R'	'RT'
21	1x108 double	2129	[0.5490,...	'isthmuscingulate L'	'LL'
22	1x77 double	9956	[0.5490,...	'isthmuscingulate R'	'RL'
23	1x420 double	507	[0.0784,...	'lateraloccipital L'	'LO'
24	1x340 double	7841	[0.0784,...	'lateraloccipital R'	'RO'
25	1x194 double	6501	[0.1373,...	'lateralorbitofrontal L'	'LPF'
26	1x226 double	13835	[0.1373,...	'lateralorbitofrontal R'	'RPF'
27	1x260 double	1231	[0.8824,...	'lingual L'	'LO'
28	1x282 double	8828	[0.8824,...	'lingual R'	'RO'
29	1x197 double	6541	[0.7843,...	'medialorbitofrontal L'	'LPF'
30	1x183 double	14205	[0.7843,...	'medialorbitofrontal R'	'RPF'
31	1x316 double	3472	[0.6275,...	'middletemporal L'	'LT'
32	1x348 double	11004	[0.6275,...	'middletemporal R'	'RT'
33	1x95 double	3093	[0.2353,...	'paracentral L'	'LC'
34	1x116 double	10347	[0.2353,...	'paracentral R'	'RC'
35	1x72 double	3270	[0.0784,...	'parahippocampal L'	'LT'
36	1x67 double	11009	[0.0784,...	'parahippocampal R'	'RT'

37	1x111 double	5782	[0.8627,...	'parsopercularis L'	'... 'LF'
38	1x124 double	12823	[0.8627,...	'parsopercularis R'	'... 'RF'
39	1x53 double	6732	[0.0784,...	'parsorbitalis L'	'... 'LPP'
40	1x80 double	14195	[0.0784,...	'parsorbitalis R'	'... 'RPF'
41	1x94 double	6316	[0.8627,...	'parstriangularis L'	'... 'LF'
42	1x144 double	13823	[0.8627,...	'parstriangularis R'	'... 'RF'
43	1x74 double	685	[0.4706,...	'pericalcarine L'	'... 'LO'
44	1x102 double	8207	[0.4706,...	'pericalcarine R'	'... 'RO'
45	1x332 double	3605	[0.8627,...	'postcentral L'	'... 'LC'
46	1x274 double	10854	[0.8627,...	'postcentral R'	'... 'RC'
47	1x122 double	3783	[0.8627,...	'posteriorcingulate L'	'... 'LL'
48	1x108 double	11152	[0.8627,...	'posteriorcingulate R'	'... 'RL'
49	1x349 double	4426	[0.2353,...	'precentral L'	'... 'LC'
50	1x326 double	11371	[0.2353,...	'precentral R'	'... 'RC'
51	1x301 double	1310	[0.6275,...	'precuneus L'	'... 'LP'
52	1x312 double	8917	[0.6275,...	'precuneus R'	'... 'RP'
53	1x76 double	6492	[0.3137,...	'rostralanteriorcingulate L'	'... 'LL'
54	1x61 double	14144	[0.3137,...	'rostralanteriorcingulate R'	'... 'RL'
55	1x521 double	6944	[0.2941,...	'rostralmiddlefrontal L'	'... 'LF'
56	1x609 double	14258	[0.2941,...	'rostralmiddlefrontal R'	'... 'RF'
57	1x580 double	6181	[0.0784,...	'superiorfrontal L'	'... 'LF'
58	1x552 double	13477	[0.0784,...	'superiorfrontal R'	'... 'RF'
59	1x411 double	1357	[0.0784,...	'superiorparietal L'	'... 'LP'
60	1x414 double	8724	[0.0784,...	'superiorparietal R'	'... 'RP'
61	1x355 double	4380	[0.5490,...	'superiortemporal L'	'... 'LT'
62	1x315 double	12001	[0.5490,...	'superiortemporal R'	'... 'RT'
63	1x312 double	2997	[0.3137,...	'supramarginal L'	'... 'LP'
64	1x264 double	10296	[0.3137,...	'supramarginal R'	'... 'RP'
65	1x46 double	5662	[0.2745,...	'temporalpole L'	'... 'LT'
66	1x50 double	13410	[0.2745,...	'temporalpole R'	'... 'RT'
67	1x39 double	3800	[0.5882,...	'transversetemporal L'	'... 'LT'
68	1x27 double	11224	[0.5882,...	'transversetemporal R'	'... 'RT'

Uno degli scopi dell'elaborato è quello di capire quale siano le regioni più significative (*Region Of Interest ROI*) durante le fasi di background, interictal e pre-crisi. Il primo step è stato quello di ordinare le 68 regioni dalla più frontale alla più occipitale seguendo il modello Desikan Killiany mostrato in figura 14. In seguito, è stata effettuata un'analisi in frequenza, osservando spettri e potenze nelle rispettive tre fasi, e infine uno studio di connettività. Grazie a queste osservazioni e un'attenta analisi da parte dell'istituto di Scienze Neurologiche, di queste 68 regioni si sono scelte 22 ROI di maggior interesse per il caso clinico della paziente, ordinandole sempre dal più frontale al più occipitale e suddividendole in emisfero destro e sinistro (Tabella 1). Le 22 regioni di interesse sono state scelte tramite un programma di analisi di source imaging applicata alla risonanza della paziente, in cui la si può dividere tramite un atlante prestabilito e simulare l'attacco epilettico come se derivasse da quella regione specifica.

Tabella 1: Sono riportate le 22 ROI selezionate sia dell'emisfero destro che sinistro e le rispettive sigle.

ROI	SIGLE ROI
medialorbitofrontal R/L	(MOF)
rostralanteriorcingulate R/L	(RAC)
caudalanteriorcingulate R/L	(CAC)
rostralmiddlefrontal R/L	(RMF)
caudalmiddlefrontal R/L	(CMF)
posteriorcingulate R/L	(PCING)
precentral R/L	(PREC)
paracentral R/L	(PAC)
postcentral R/L	(POC)
superiorparietal R/L	(SP)
isthmuscingulate R/L	(IST)

ANALISI IN FREQUENZA

In questa parte dell'elaborato, si prosegue con l'analisi nel dominio delle frequenze calcolando la densità spettrale di potenza e le potenze durante tutte e tre le fasi, utilizzando il metodo di Welch e il metodo dei Trapezi. Per applicare tali metodi, già implementati in Matlab nella funzione "pwelch" e nella funzione "trapz", si sono utilizzate delle finestre temporali di 0.5 secondi con overlapping dei campioni pari al 50% e frequenza di campionamento di 500 Hz.

Si osservino le densità spettrali di potenza e le potenze per ogni fase:

BACKGROUND

Densità spettrale di potenza (PSD) relativa al caso background. È stata ottenuta con il metodo Welch e poi mediata su tutti i 16 trial.

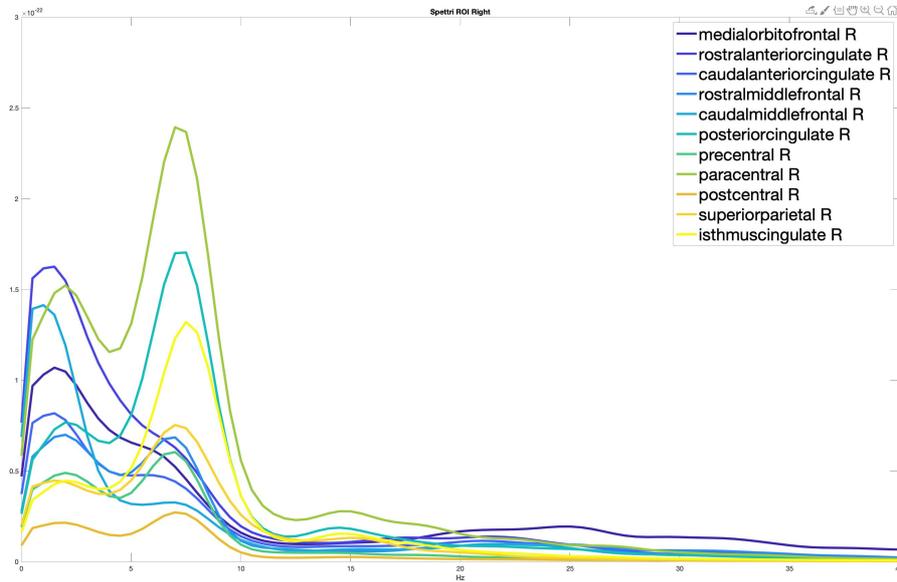


Figura 15: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero destro

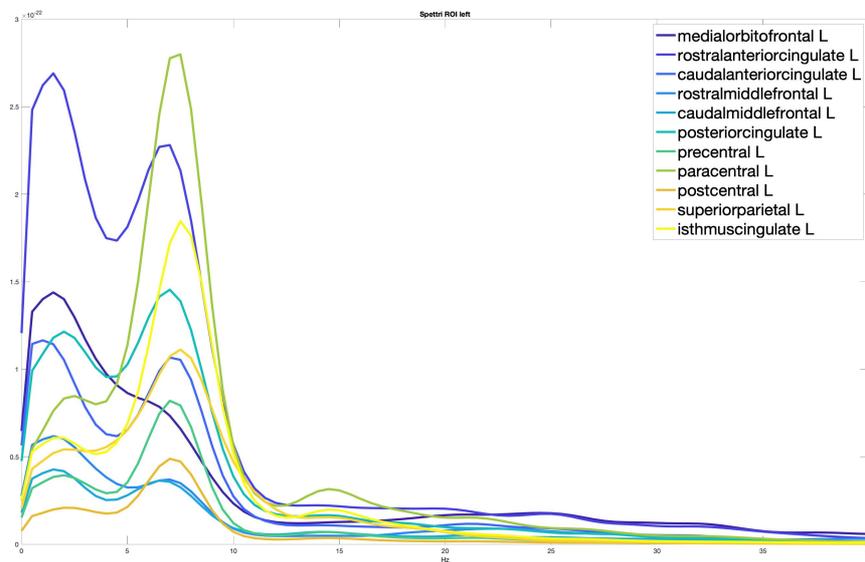


Figura 16: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero sinistro

INTERICTAL

Densità spettrale di potenza relativa al caso interictal. Anche essa è stata ottenuta con il metodo Welch e poi mediata su tutti i 16 trial come per il background.

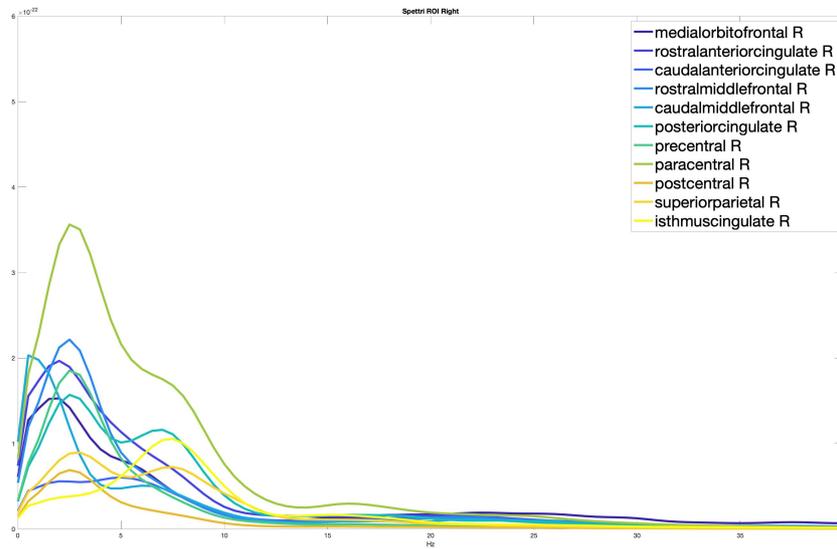


Figura 17:Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero destro nel caso interictal

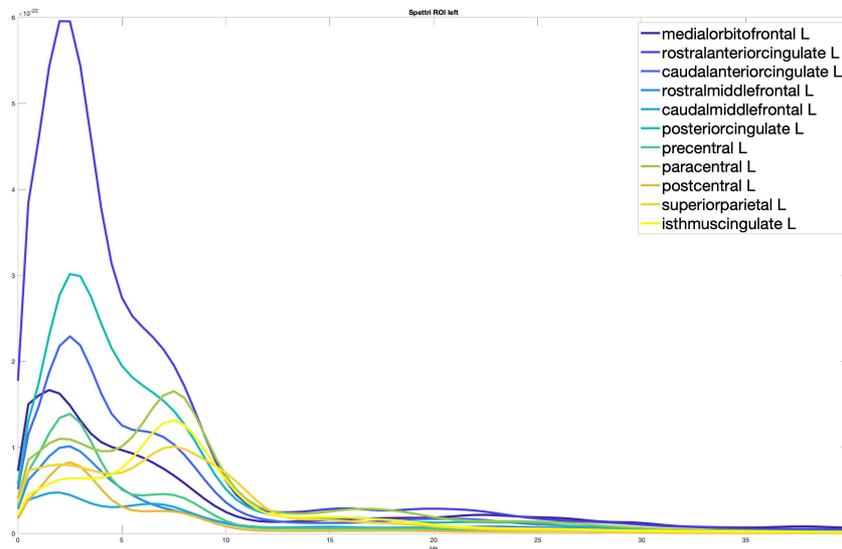


Figura 18:Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero sinistro nel caso interictal

PRE-CRISI

Densità spettrale di potenza relativa alle pre-crisi. Ricordiamo che si hanno solamente 2 registrazione di episodi epilettici di 10 s rispetto agli altri due casi. Inoltre, è nostro interesse valutare separatamente le caratteristiche di ciascun attacco, per evidenziarne gli aspetti comuni e le differenze. Per questo motivo non è stata effettuata la media sui due trial.

Trial 1:

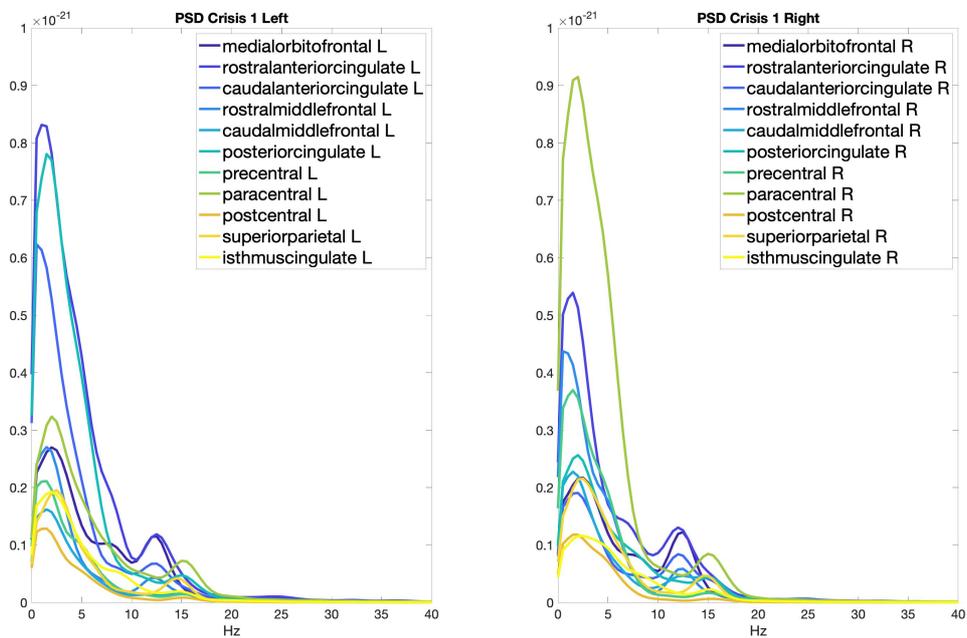


Figura 19: Rappresentazione della PSD riferita al trial 1 della pre-crisi. a sinistra viene mostrato lo spettro dell'emisfero sinistro e a destra l'emisfero destro.

Trial 2:

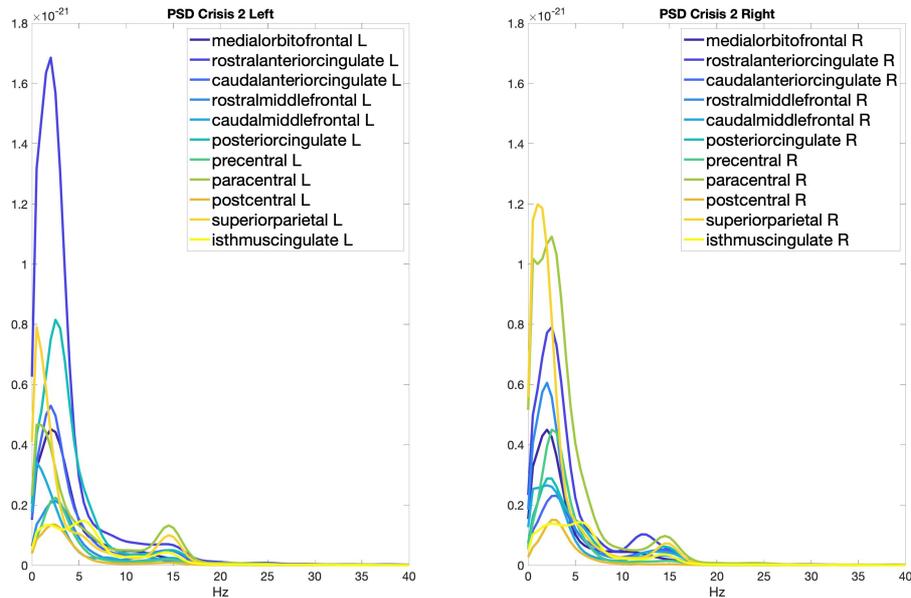


Figura 20: Rappresentazione della PSD riferita al trial 2 della pre-crisi. a sinistra viene mostrato lo spettro dell'emisfero sinistro e a destra l'emisfero destro.

Dallo spettro emergono delle componenti di frequenza che non erano evidenti nelle fasi di background e interictal. La prima è una componente a bassa frequenza, intorno a 4 Hz ed è caratterizzata da una potenza piuttosto elevata. Un'altra componente interessante, invece, è quella intorno a 13 Hz, nella cosiddetta alpha-high.

Successivamente si sono calcolate le potenze in diverse bande per ogni fase. Le potenze sono definite come l'integrale della densità spettrale di potenza negli intervalli di frequenze corrispondenti, rispettivamente a 0.5-4 Hz (delta), a 5-8 Hz (theta), a 8-12 Hz (Alpha) e 13-30 Hz (beta). Analizzando gli spettri nelle diverse fasi, si è notato come l'intera banda di frequenza sia spostata di più verso sinistra. Queste variazioni possono avere una base individuale, e possono essere in particolare collegate ad alterazioni del ritmo Alpha.

Un problema fondamentale è la stima della frequenza alfa individuale (IAF) che è un promettente marker elettrofisiologico delle differenze interindividuali nella funzione cognitiva e fornisce una base empirica per la definizione di bande di

frequenza individualizzate. Nonostante la sua applicazione diffusa, tuttavia, c'è poco consenso sul metodo ottimale per la stima dello IAF e molti approcci comuni sono soggetti ad incoerenze. La stima della IAF dipende tipicamente dalla delimitazione di un picco spettrale singolare e prominente all'interno della larghezza di banda alfa (definita standard come 8–13 Hz). In molti casi, il picco alla frequenza alpha (PAF) può essere facilmente individuato all'ispezione visiva della densità spettrale di potenza, cosa che si è effettuata e rappresentata precedentemente. Tuttavia, questa strategia può essere complicata dalla presenza di due (o più) picchi in banda alfa (i cosiddetti picchi divisi) (29).

Nel presente lavoro, si è voluto suddividere l'intera banda di frequenza in 4 bande per una migliore valutazione:

LOW	0.5 Hz	5 Hz
ALPHA LOW	5 Hz	10 Hz
ALPHA HIGH	10 Hz	18 Hz
BETA	18 Hz	24 Hz

Frequenze che vanno da 0.5-5 Hz corrispondono alla banda Low, banda che comprende tutte le basse frequenze. Relativamente all'onda alpha per il calcolo della potenza si sono considerate 2 bande: alpha Low (5-10 Hz) e alpha High (10-18 Hz), con lo scopo di individuare e capire a cosa corrisponde il picco a 13 Hz. Infine alle frequenze tra i 18-24 Hz si è voluto far corrispondere la banda beta.

Per risolvere gli integrali si è adoperato il metodo dei trapezi, implementato in Matlab con la funzione “trapz”.

BACKGROUND

Potenza mediata sui 16 trial, tramite il metodo dei trapezi, e calcolata per le 22 ROI di interesse di ogni emisfero. Nel grafico vengono riportate le 4 bande di frequenze selezionate (Figura 21). Inoltre si è riportato sul grafico l'errore standard della media (SEM), ossia la deviazione standard dell'errore nella media campionaria rispetto alla media vera.

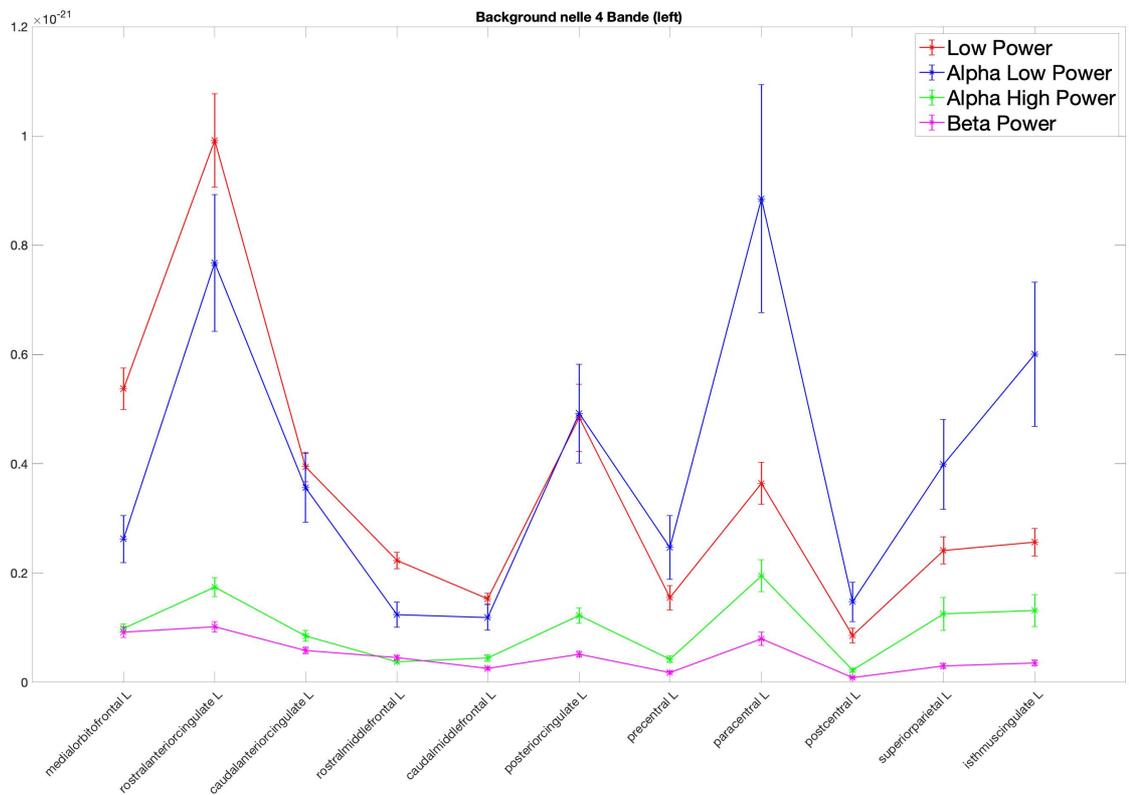


Figura 21:Calcolo della potenza nelle 4 bande di frequenza per le 11 ROI dell'emisfero sinistro. Nel grafico viene riportato anche il calcolo del SEM per ogni ROI.

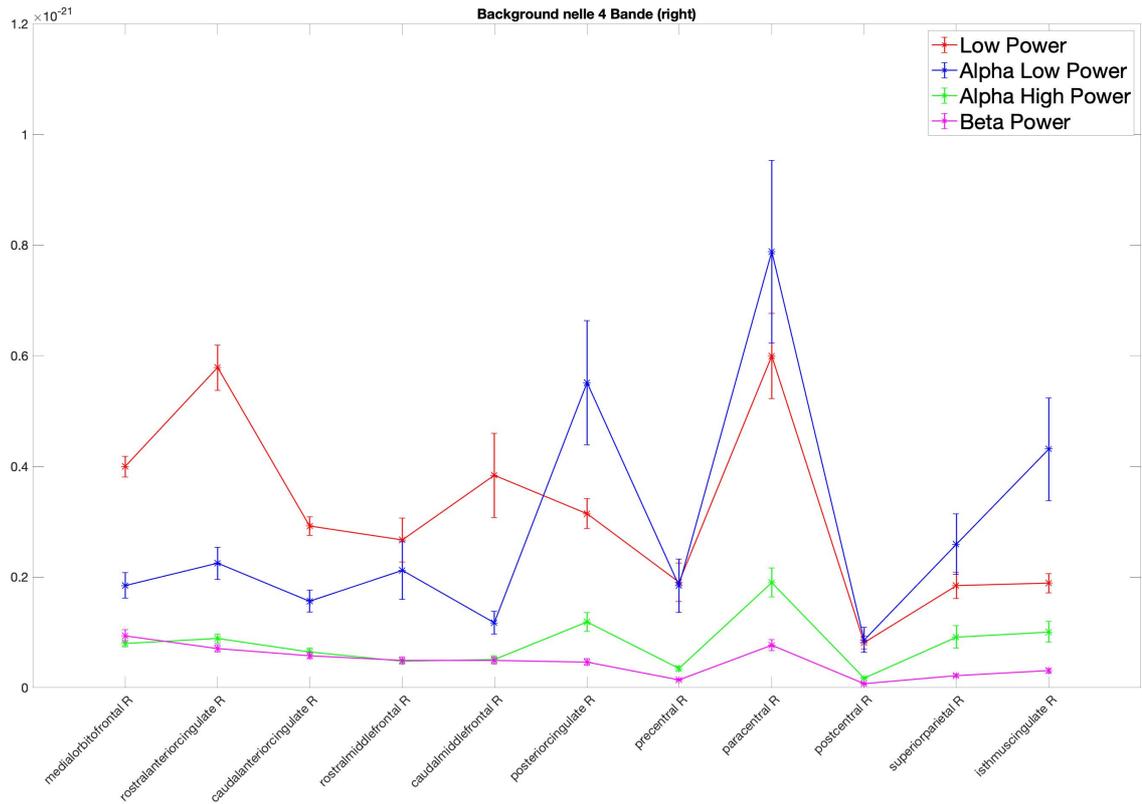


Figura 22: Calcolo della potenza nelle 4 bande di frequenza per le 11 ROI dell'emisfero destro. Nel grafico viene riportato anche il calcolo del SEM per ogni ROI.

INTERICTAL

Come per il caso background, anche qui, si riportano i grafici delle potenze mediate sui 16 trial, calcolate per ogni ROI di interesse nelle 4 bande di frequenza (Figura 23).

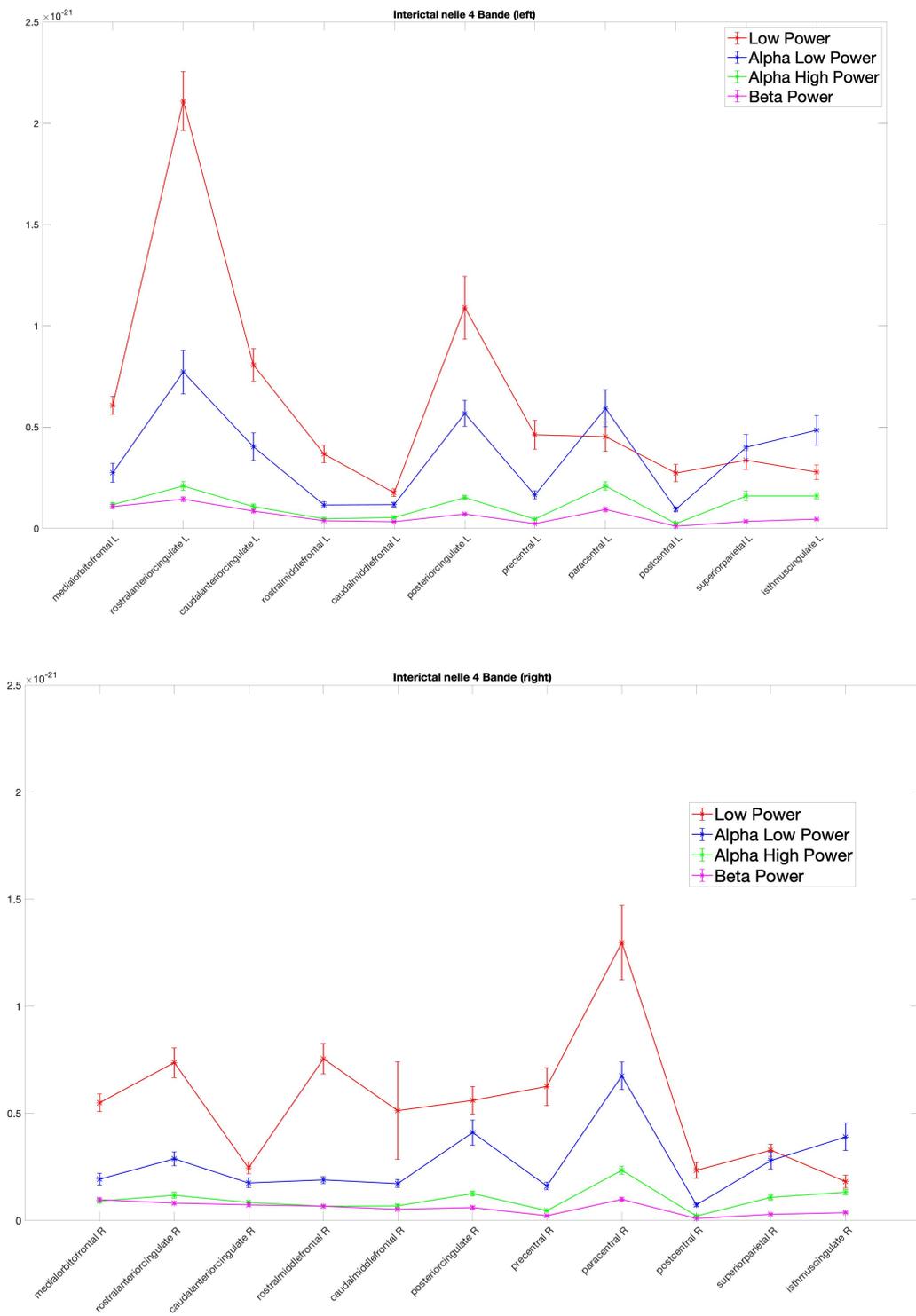


Figura 23: Calcolo della potenza nelle 4 bande di frequenza per le 11 ROI dell'emisfero sinistro (immagine in alto) e dell'emisfero destro (immagine in basso) per il caso interictal. Nel grafico viene riportato anche il calcolo del SEM per ogni ROI.

PRE-CRISI

Per il calcolo delle potenze in questa fase si è sfruttata la media mobile su finestre di 4 secondi. La media mobile è un calcolo utilizzato per analizzare l'andamento temporale di una determinata grandezza, estratta dai punti dati, attraverso una serie di medie di diversi sottoinsiemi dell'intero set di dati. In questo lavoro, la media mobile è stata calcolata su una finestra scorrevole di 4 secondi, ottenendo un totale di 7 valori. Per capire meglio, le finestre temporali utilizzate sono: 0-4s, 1-5s, 2-6s, 3-7s, 4-8s, 5-9s, 6-10s. Vengono presi i primi 4 secondi del segnale nel tempo fino ad arrivare a 10 s, facendo scorrere la finestra di 1 secondo alla volta tramite un algoritmo implementato in Matlab, e su ciascuna finestra viene valutato lo spettro tramite il metodo Welch. Poi si calcolano le potenze nelle bande indicate.

Si ricorda che è stato effettuato questo studio in quanto si ha a che fare, in questa fase, con segnali nel tempo di lunghezza di 10 secondi, a differenza dei segnali di lunghezza di 4 secondi nelle fasi di background e interictal.

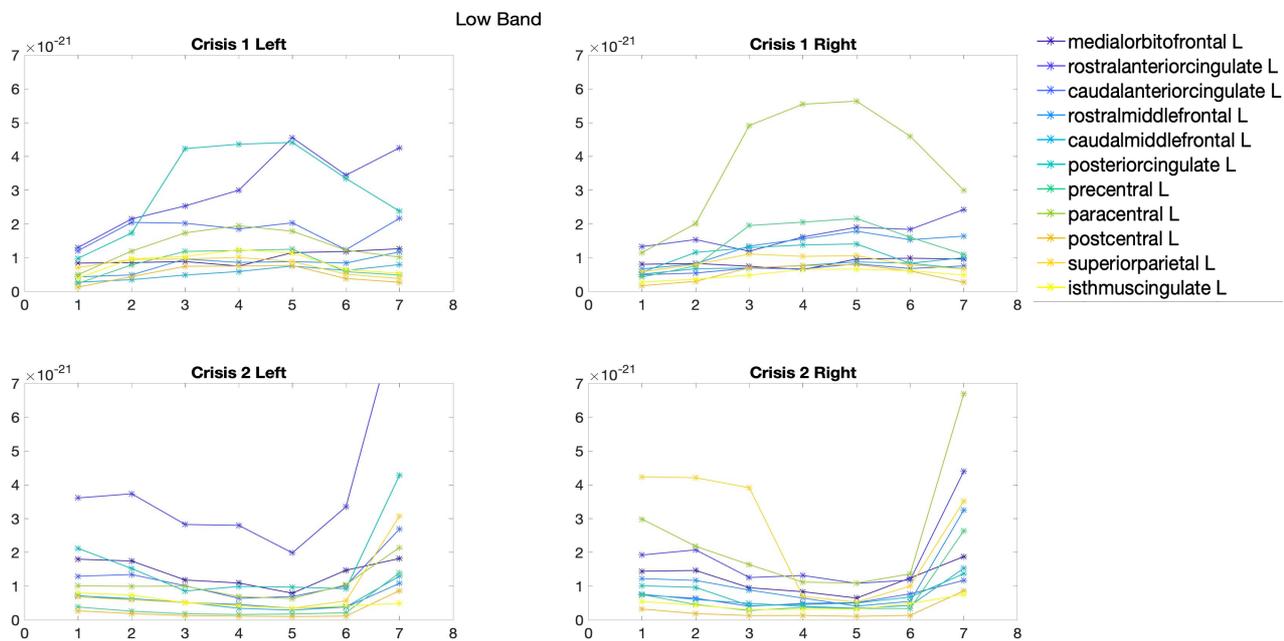


Figura 24: Calcolo potenze nella Low Band (0.5-5 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.

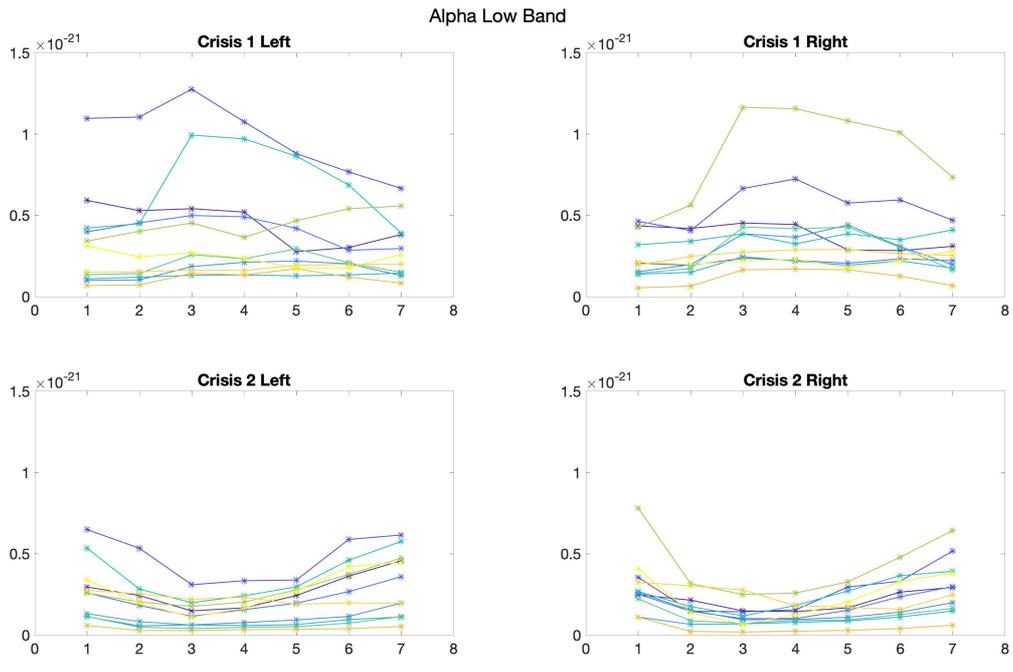


Figura 25: Calcolo potenze nella Alpha Low Band (5-10 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.

- *— medialorbitofrontal L
- *— rostralanteriorcingulate L
- *— caudalanteriorcingulate L
- *— rostralmiddlefrontal L
- *— caudalmiddlefrontal L
- *— posteriorcingulate L
- *— precentral L
- *— paracentral L
- *— postcentral L
- *— superiorparietal L
- *— isthmuscingulate L

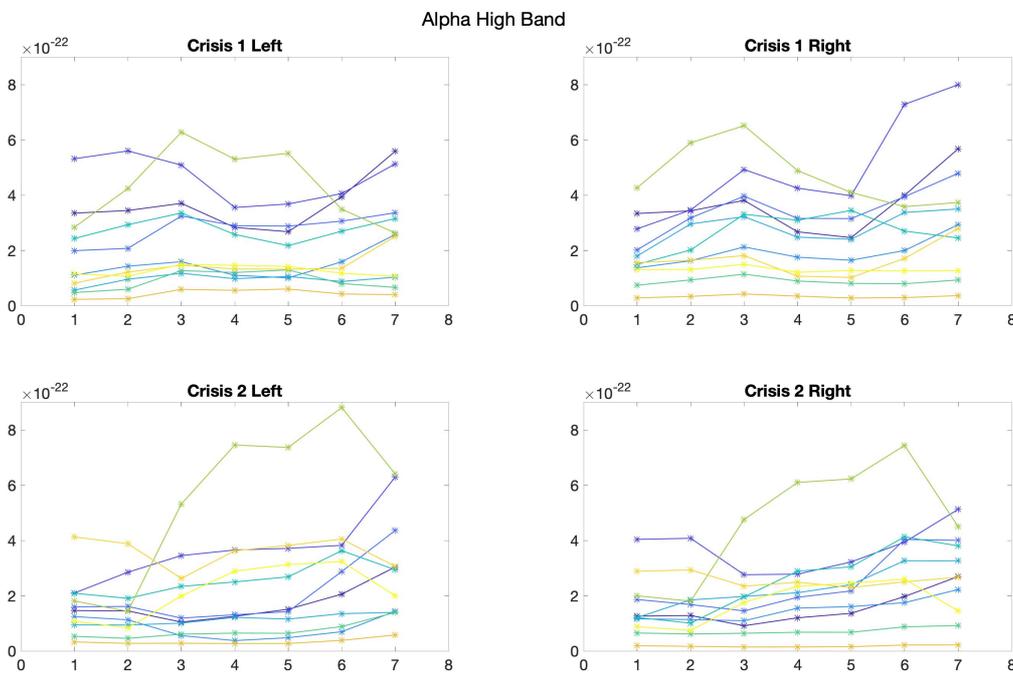


Figura 26: Calcolo potenze nella Alpha High Band (10-18 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.

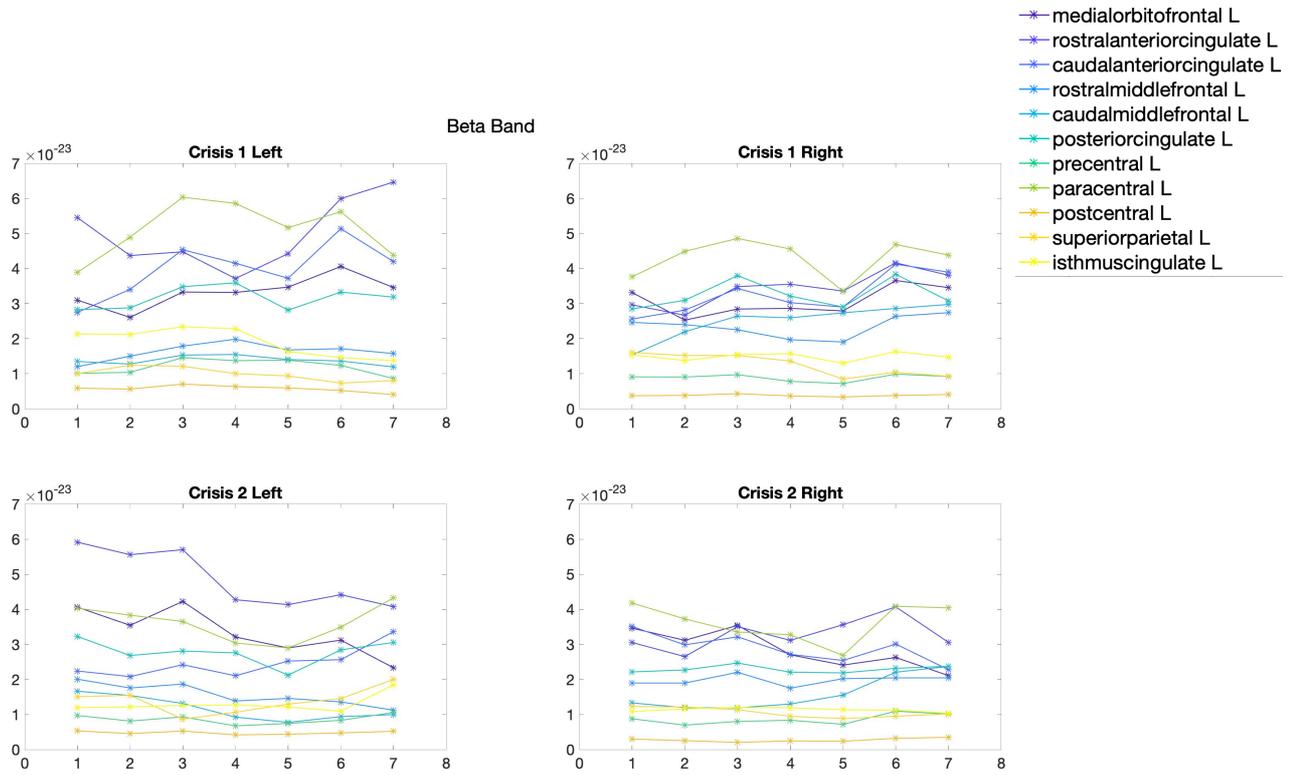


Figura 27: Calcolo potenze nella Beta Band (18-24 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.

2.3. CONNETTIVITÀ FUNZIONALE

Lo scopo finale della tesi è uno studio di connettività funzionale al fine di trovare un network epilettogeno per una migliore valutazione pre-chirurgica.

In matematica un network è una rappresentazione grafica di un sistema complesso, descritto da nodi e link, cioè le connessioni tra questi nodi. In un network cerebrale, i nodi solitamente rappresentano delle regioni del cervello e i lati, le connessioni tra queste regioni, che possono essere di tipo *strutturale* o *funzionale* (30).

La *connettività strutturale*, descrive le connessioni anatomiche che legano i diversi elementi neurali. Può essere studiata tra singoli neuroni, tra diversi gruppi di neuroni ed anche tra diverse regioni della corteccia connesse tra loro da fasci di fibre nervose (sostanza bianca). Le metodologie sperimentali per lo studio di tale connettività sono le tecniche di tracciamento delle vie neurali, utilizzando metodologie non invasive come la risonanza magnetica strutturale, MRI, o la DTI (Diffusion tensor imaging).

In questo lavoro di tesi si pone, però attenzione sulla *connettività funzionale*. Questo tipo di connettività è studiato tramite registrazioni nel tempo dell'attività neuronale, quali tecniche di elettroencefalografia (EEG) e risonanza magnetica funzionale (fMRI), tramite le quali si ricavano serie temporali di dati che vengono successivamente analizzate con tecniche statistiche. La connettività funzionale studia come le connessioni rappresentino una correlazione temporale tra attività di diverse regioni, che potrebbero anche non essere connesse strutturalmente, ossia si cerca di stabilire una connessione statistica tra i nodi. Nell'analisi funzionale vi sono diverse metriche per valutare questo tipo di connessione, in generale si suddividono in due grandi tipologie: le *metriche dirette*, ovvero quelle che misurano la direzionalità dell'interazione, e le *metriche non dirette*, ovvero quelle che forniscano dei valori bidirezionali (Figura 28). La differenza tra queste due tipologie risiede nel fatto che le metriche non dirette cercano di catturare una qualche forma di interdipendenza tra i segnali, senza riferimento alla direzione di

influenza. Al contrario, nelle metriche dirette si cerca di descrivere la direzionalità dell'interazione come una causalità di tipo statistico, quindi che un dato in una regione implichi il dato in un'altra. Tra questi metodi si distingue in particolare la causalità di Granger, di cui si discuterà in seguito (31).

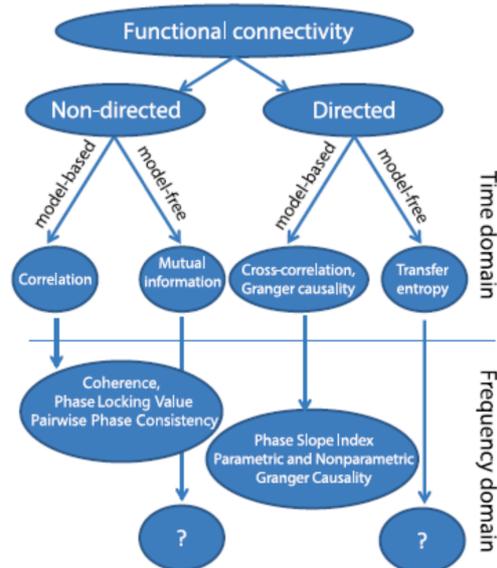


Figura 28: schematizzazione dei metodi per quantificare la connettività funzionale [31]

Per studiare la connettività funzionale esistono numerose metodologie che, oltre che in dirette e non-dirette, si dividono ulteriormente tra quelle che riguardano il dominio della frequenza e quelle che riguardano il dominio del tempo. Qui, di seguito verranno discussi i metodi utilizzati per lo studio della connettività funzionale.

CORRELAZIONE

La prima tecnica di analisi utilizzata in questo studio è la correlazione tra le diverse regioni cerebrali di interesse (ROI) e prevede il calcolo nel dominio del tempo. L'analisi della correlazione determina se diverse regioni variano simultaneamente il loro stato di attivazione e in che modo avviene il coinvolgimento delle aree cerebrali nello svolgere una certa funzione.

Solitamente, i valori di correlazione sono compresi nel range $[-1,1]$, dove il segno positivo rappresenta l'attivazione simultanea delle aree interessate (indice di una perfetta correlazione positiva), il segno negativo indica l'attivazione inversa (indice di una perfetta correlazione negativa), eventuali correlazioni nulle, invece, identificano aree temporalmente scorrelate le une dalle altre.

Il numero di possibili connessioni tra questi elementi è grande; per qualsiasi rete di N nodi, il numero di connessioni possibili è nell'ordine di N quadro. Un metodo per rappresentare la connettività tra ogni coppia di nodi in una rete è quello di usare una matrice bidimensionale detta matrice di connettività. La matrice è stata ottenuta tramite il comando 'corr' implementato in Matlab. In questa matrice ogni riga e colonna corrisponde a un nodo diverso, in questo caso ogni nodo rappresenta una ROI diversa (Figura 29). Quindi l'elemento di matrice posizionato all'intersezione tra la riga i e la colonna j codifica le informazioni sulla connessione fra le regioni i e j . Questa matrice può essere fondamentale per descrivere come le coppie di zone del cervello hanno una maggiore probabilità di attivazione simultanea nel tempo e quindi per le quali si ha una probabile relazione funzionale. (32)

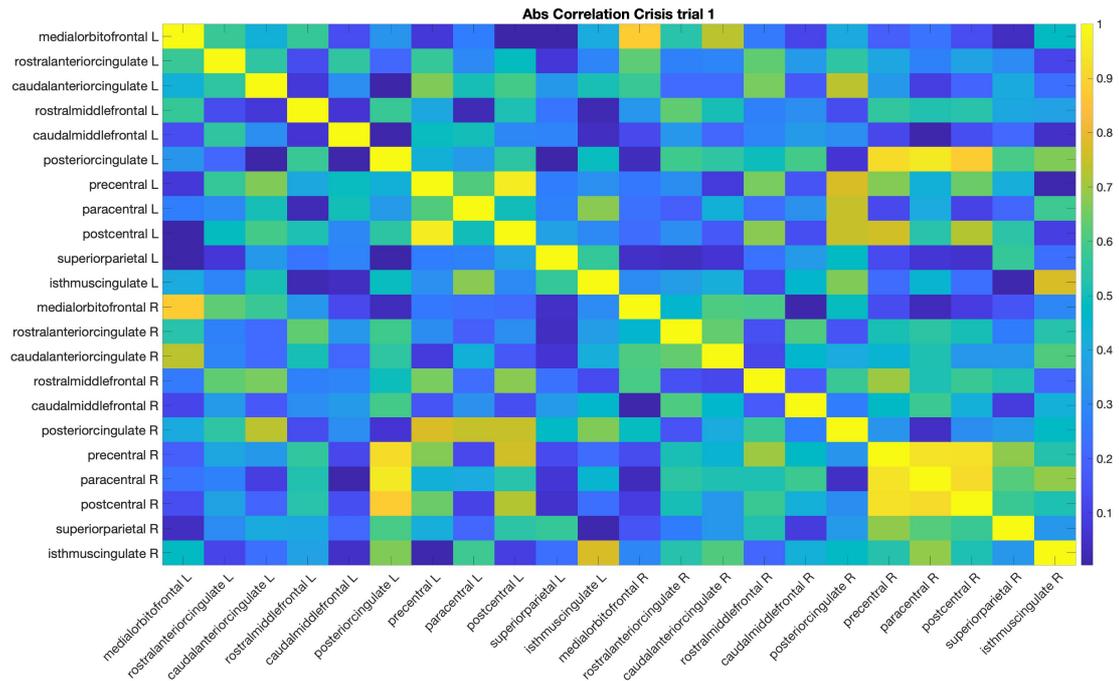


Figura 29: Matrice di connettività (22x22). Viene rappresentata in valore assoluto la connettività delle 22 regioni di interesse posizionando prima l'emisfero sinistro e poi destro per valutare una possibile lateralizzazione.

Gli elementi appartenenti alla diagonale rappresentano la connettività di ciascun nodo con sé stesso, per cui il valore di correlazione viene automaticamente pari ad uno. Gli elementi fuori diagonale della matrice di connettività rappresentano, invece, l'interazione tra coppie di ROI distinte. Il valore in essi contenuto fornisce quindi stime della connettività. In generale, i valori di questi elementi possono essere utilizzati per rappresentare il tipo e la forza (debole o forte) di connettività tra coppie di regioni. È possibile dividere gli elementi fuori diagonale in un triangolo inferiore, che comprende tutti i valori elencati sotto la diagonale della matrice, e un triangolo superiore, che comprende tutti i valori elencati sopra la diagonale della matrice. Per ogni stimatore non-diretto (come la correlazione) i triangoli superiori e inferiori della matrice sono identici, quindi basta considerarne solamente uno, come si può vedere dalla figura 29. Reti così definite, vengono chiamate reti non orientate, e permettono di identificare quali connessioni esistono tra coppie specifiche di nodi di rete, ma non permettono di trarre conclusioni circa le direzioni di queste connessioni.

Nelle analisi della connettività funzionale cerebrale, la direzionalità può essere misurata utilizzando metodi specifici, tra cui la causalità di Granger.

COERENZA

Anche questo tipo di analisi si basa su confronti tra due segnali, ma a differenza di quanto avviene con la correlazione, essa fa riferimento al dominio delle frequenze. Con la coerenza spettrale non si parla più quindi di relazioni di un segnale rispetto ad un altro nel dominio dei tempi, ma con la coerenza spettrale ci si concentra su quanta informazione è condivisa tra due segnali all'interno dello spettro di frequenza.

La coerenza è definita come:

$$Coh_{xy}(f) \triangleq \frac{\mathcal{P}_{xy}(f)}{\sqrt{|\mathcal{P}_x(f)|} \cdot \sqrt{|\mathcal{P}_y(f)|}},$$

dove $\mathcal{P}_x(f)$ è la densità di potenza spettrale di x (power spectral density, PSD) e $\mathcal{P}_{xy}(f)$ è la densità di potenza spettrale mutua tra i due segnali (cross power spectral density, CPSD).

Solitamente, questa misura, però, è spesso calcolata nella seguente forma:

$$C_{xy}(f) \triangleq |Coh_{xy}(f)|^2 = \frac{|\mathcal{P}_{xy}(f)|^2}{|\mathcal{P}_x(f)| \cdot |\mathcal{P}_y(f)|},$$

Che tiene conto solo del modulo della coerenza (indipendentemente dalla sua fase) ed è compresa tra 0 e 1. In particolare un valore pari a 0 significa che le componenti in frequenza corrispondenti sono indipendenti per i due segnali, mentre un valore pari a 1 testimonia la presenza di due segnali caratterizzati da componenti in frequenza massimamente correlate tra loro. La funzione utilizzata in Matlab per effettuare questo tipo di analisi è stata 'mscohere', e anche in questo

caso, come per la correlazione, i confronti sono stati fatti tra coppie di ROI per lo studio della connettività funzionale.

Vediamo qui di seguito un esempio applicativo della coerenza analizzando una specifica coppia ROI nel caso della pre-crisi (Figura 30):

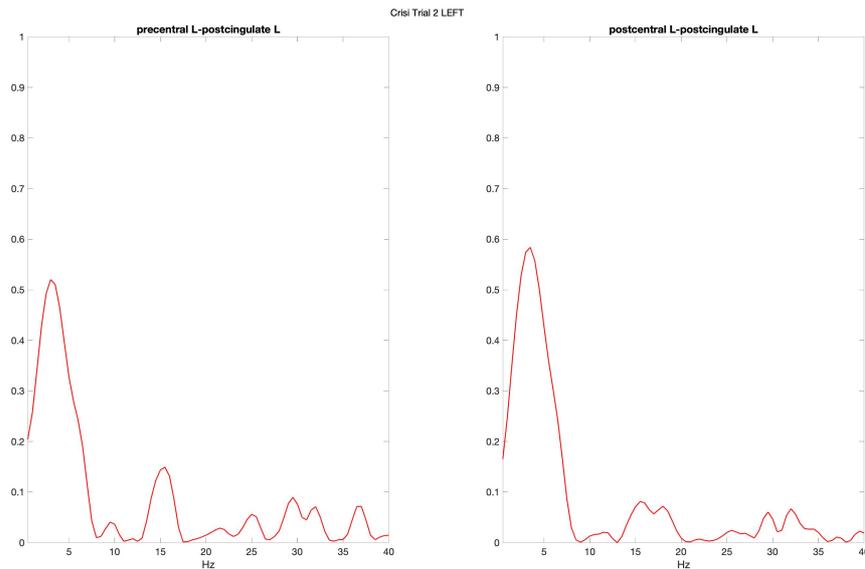


Figura 30: Rappresentazione della coerenza nel dominio della frequenza di una specifica coppia ROI. Viene rappresentata la connessione tra il precentral e il posteriorcingulate, e il postcentral con il posteriorcingulate, entrambe per l'emisfero sinistro.

CAUSALITÀ DI GRANGER

Le analisi precedenti (correlazione e coerenza) non affrontano la questione della dipendenza dell'attività epilettica in una regione cerebrale da quella di un'altra. Considerando, infatti, le serie temporali x e y , provenienti da due differenti regioni cerebrali funzionalmente correlate, non è possibile stabilire se è x a influenzare y , se è y a influenzare x o se le due aree si condizionano a vicenda. Per ottenere questa informazione è necessario ricorrere allo studio della causalità di Granger.

La causalità di Granger permette di individuare le relazioni causali tra i segnali, definendo quindi se vi sia una predominanza nella direzione di una connessione: ciò corrisponde, secondo lo scopo dell'elaborato, ad individuare una possibile zona epilettogena e una possibile lateralizzazione. Ossia capire se si è attivata prima una determinata regione rispetto ad un'altra, come questa relazione evolve sia nel tempo che nella frequenza, e se vi sia il predominio di un emisfero rispetto all'altro.

Nel 1969, Granger formalizzò il concetto di "causalità" introdotto da Wiener (1956). Wiener aveva così definito la causalità in senso statistico per due segnali misurati simultaneamente (33):

Se la predizione del primo segnale migliora incorporando anche le informazioni relative al passato del secondo segnale, piuttosto che usando solo le informazioni relative al passato del primo segnale, allora si può dire che il secondo segnale è causa del primo.

Il concetto di causalità formalizzato da Granger considera il caso di un modello autoregressivo bivariato. Date due serie temporali stazionarie x e y , se includendo i valori passati di x e di y in un modello autoregressivo bivariato, la predizione di x migliora rispetto alla predizione ottenuta con un modello autoregressivo univariato di x solamente, allora y causa x . Ciò significa che, la varianza dell'errore di predizione nel caso bivariato è minore rispetto alla varianza dell'errore di predizione ottenuto utilizzando solo i valori passati di x .

Date m serie temporali stazionarie y_k , con $k = [1, \dots, m]$, si può affermare che y_j causa y_i (con $i \neq j$) se l'errore di predizione di y_i stimato con un modello autoregressivo multivariato includendo tutti gli ingressi y_k , risulta ridotto rispetto all'errore di predizione di stimato con un modello autoregressivo multivariato includendo tutti gli ingressi y_k tranne y_i .

$$GC_{y_j \rightarrow y_i | y} = \ln \frac{\text{var}(y | \hat{y})}{\text{var}(y_i | y)}$$

L'equazione indica una misura dell'influenza che il segnale y_j ha su y_i dando informazioni sulla presenza di connettività.

La causalità di Granger è stata implementata appositamente tramite due funzioni create in Matlab. Una funzione per implementare la Granger causality nel dominio del tempo (GCT) e l'altra per implementare la Granger causality nel dominio della frequenza (GCS). Di seguito viene mostrato un esempio di GCT durante la fase della pre-criasi nel primo episodio epilettico.

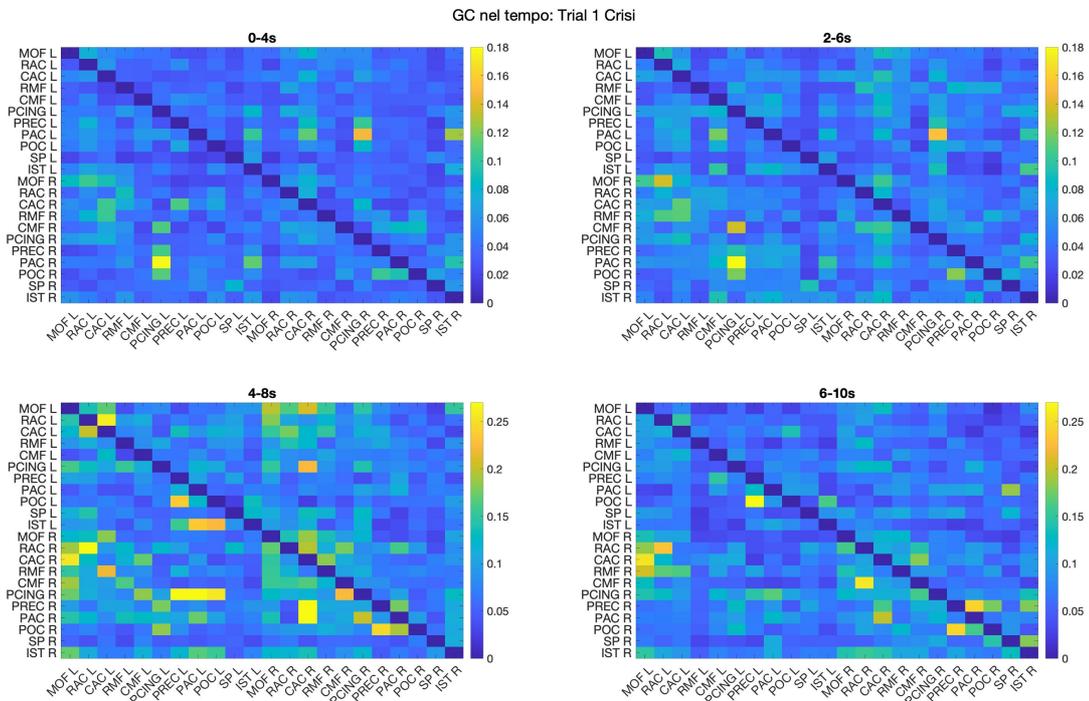


Figura 31: GC nel dominio del tempo delle 22 ROI. Viene rappresentata l'evoluzione nel tempo della connettività in 4 finestre temporali del primo episodio critico.

Questo è un esempio di rappresentazione della connettività funzionale tramite la causalità di Granger nel tempo (Figura 31). È una rappresentazione tramite matrice di connettività, simile a quella vista trattando la correlazione, ma in questo caso la matrice è non simmetrica. L'indice di Granger è sempre definito non negativo ed è pari a zero quando nessun legame causale esiste tra i segnali sotto analisi (vedi formula suggerita in precedenza). Viceversa, un valore

significativamente diverso da zero indica la presenza di una connessione, influenza, causalità tra y e x . L'importanza e la robustezza di questa misura è legata anche alla capacità di distinguere la direzione della causalità: quindi se $y \rightarrow x$ o $x \rightarrow y$.

Nel capitolo successivo verranno discussi in maniera approfondita i risultati della connettività funzionale, applicati all'attacco epilettico.

3. ANALISI DEI RISULTATI

In questo capitolo si illustrano e si commentano i principali risultati ricavati dalle analisi, svolte dapprima nel dominio della frequenza e successivamente completate con i risultati della connettività funzionale, applicando le definizioni presentate nel Capitolo 2.

3.1. ANALISI RISULTATI IN FREQUENZA

Per quanto riguarda questo tipo di analisi si ricordi quanto detto nella Sezione 2.2: Per ogni fase, background, interictal e pre-crisi sono state calcolate le densità spettrali di potenza e le potenze, tramite il metodo Welch e il metodo dei Trapezi. Lo scopo di questa analisi è quello di indagare come le principali bande in frequenza variano durante le tre diverse fasi.

DENSITÀ SPETTRALE DI POTENZA

In primo luogo, si sono analizzati gli spettri per ogni singola fase di tutte e 68 regioni suddivise secondo il modello di Desikan-Killiany, discusso nel paragrafo 2.2. In secondo luogo, si sono messi a confronto i differenti spettri della fase background, della fase interictal e della fase pre-crisi nelle 22 ROI scelte (Figura 32, 33).

Nella fase background, come per l'interictal, i segnali EEG sono stati mediati sui 16 trial della durata di 4 secondi l'uno, mentre per la pre-crisi si sono riportati i due episodi critici nei 10 secondi di registrazione senza mediarli. Si è sempre utilizzata la funzione `pwelch` di Matlab, che implementa l'algoritmo di stima spettrale di Welch con frequenza di campionamento F_s di 500 Hz, overlap al 50% e numero di punti su cui calcolare la trasformata di Fourier pari a $nfft=2*F_s$.

Perciò la lunghezza di ogni finestra è di 0.5 s, la quale viene fatta scorrere lungo l'intera durata dei segnali considerati.

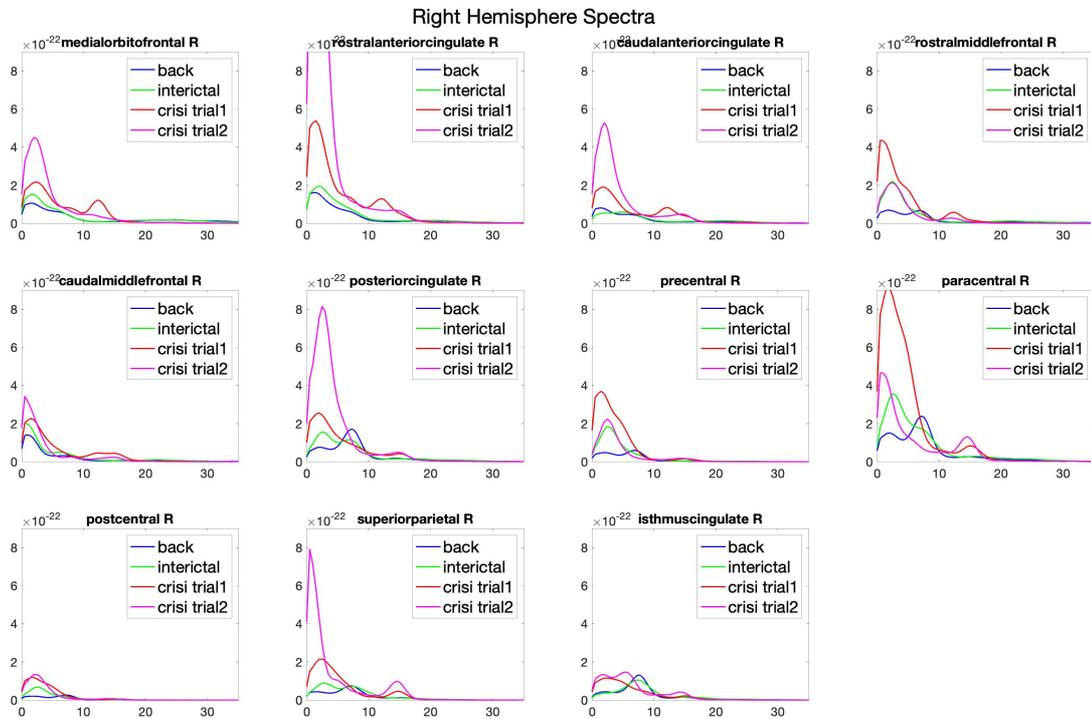


Figura 32: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero destro. Vengono messe a confronto le rispettive fasi: Background, Interictal e i due episodi critici della fase pre-crisi.

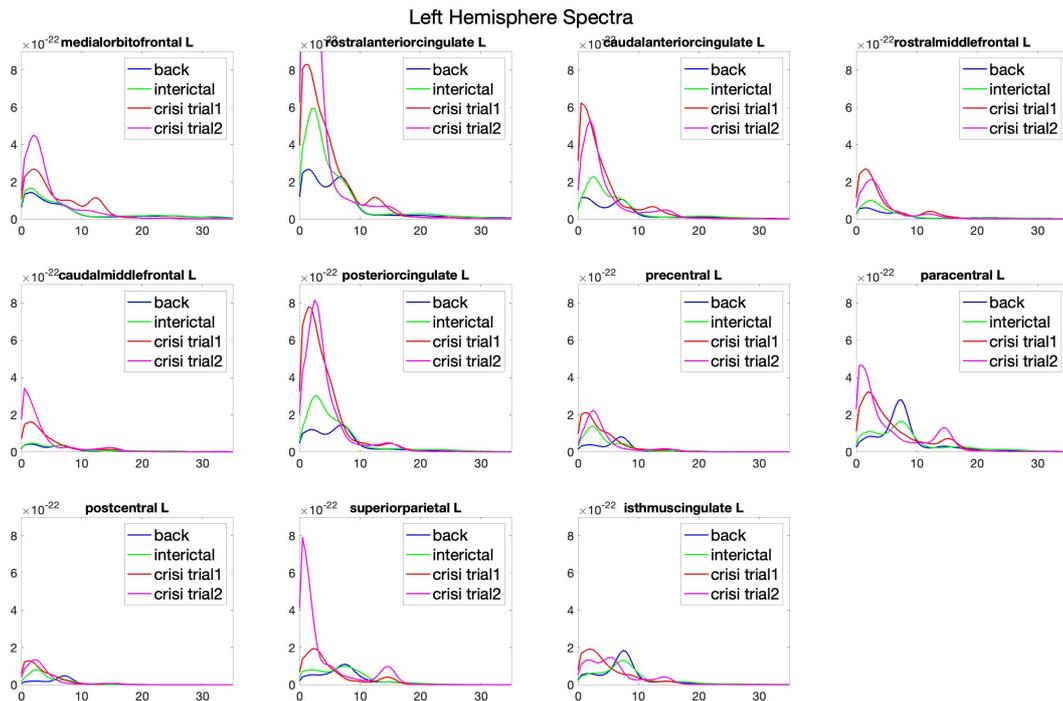


Figura 33: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero sinistro. Vengono messe a confronto le rispettive fasi: Background, Interictal e i due episodi critici della fase pre-crisi.

Dalle figure 32, 33 emergono diversi picchi interessanti nelle diverse bande. Per il background, in blu, si noti la presenza, sia nell'emisfero destro che sinistro, di picchi intorno ai 7 Hz, ossia all'interno della banda definita AlphaLow. Da notare anche l'evoluzione degli spettri nelle diverse regioni della fase background. Nelle regioni più frontali, partendo dal Medialorbitofrontal, la potenza, calcolata come area sottesa dalla curva, è maggiore nella banda Low alle basse frequenze, per poi presentare dei picchi nella banda alphaslow nelle regioni parieto-temporali e anche occipitali, quali Posteriorcingulate, Paracentral e Isthimusingulate. Ciò è dovuto, molto probabilmente, all'attività di fondo della paziente che, nello stato di veglia, presenta un picco intorno ai 7 Hz. Per quanto riguarda la fase interictal, in verde, notiamo maggiori picchi intorno alla banda Low e nella banda Beta. Da notare, inoltre come la potenza presenta maggiori picchi nelle regioni più frontali dell'emisfero sinistro. Infine, nella fase della pre-crisi si noti come entrambe le due diverse registrazioni presentino dei picchi intorno ai 13-15 Hz, nella banda AlphaHigh. I picchi intorno ai 13 Hz sono specialmente presenti nelle regioni anteriori, mentre spostandosi dalle regioni più frontali, alle più occipitali, si noti

come gli spettri si attenuano intorno ai 15 Hz. Inoltre, entrambi gli spettri della fase della pre-crisi mostrano dei picchi elevati anche nella banda Low.

Questo tipo di analisi è servito per avere una prima idea dei risultati ottenuti, comparando gli spettri nelle diverse fasi nelle 22 regioni selezionate. In seguito, per una migliore analisi, si sono selezionate le ROI che hanno suscitato maggiore interesse (Figura 34).

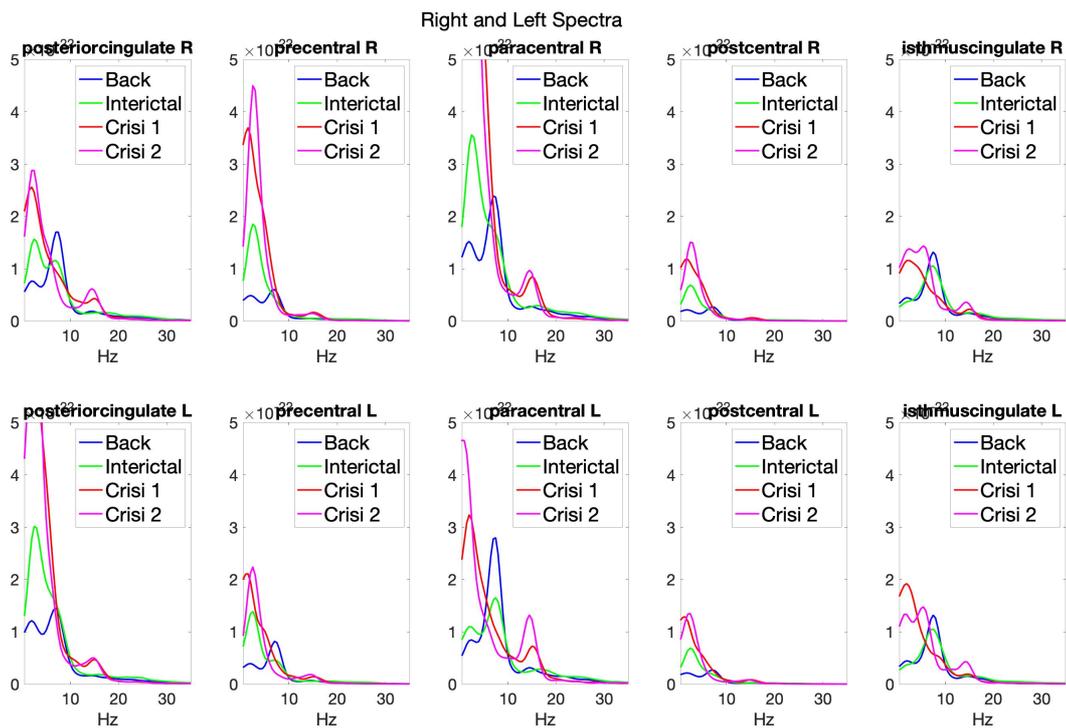


Figura 34: Densità spettrale di potenza di cinque ROI selezionate sia dell'emisfero destro (in alto) che del sinistro (in basso). Vengono confrontati gli spettri nelle diverse fasi.

Nella figura 34, viene mostrato in alto l'andamento di cinque ROI nell'emisfero destro, e in basso le medesime ROI nell'emisfero sinistro. Qui si noti di più, come descritto in precedenza, che il background presenta maggiormente degli spettri nella banda AlphaLow con picchi intorno ai 7 Hz. Invece, l'interical è presente molto nella banda Low, tranne che per la regione più occipitale l'Isthimusingulate, mostrando un picco intorno ai 7 Hz, come nella fase del Background. Per quanto riguarda i due trial della pre-crisi, sono presenti picchi sia nella banda AlphaHigh, intorno ai 13 Hz, sia nella banda Low.

Infine, si sono riportati come esempio gli spettri in due ROI di interesse, il Rostralanteriorcingulate (parte della corteccia cerebrale situata nella regione superiore della superficie mediale dei lobi frontali) e il Paracentral (parte più caudale della corteccia cingolata di entrambi gli emisferi). In questo tipo di analisi, si sono riportati i due episodi critici (trial 1 e trial 2) della fase pre-crisi suddivisi in finestre temporali di 4 secondi l'una, mentre per le fasi background e interictal, usando segnali di durata già di 4 secondi sono riportati gli stessi spettri per ogni finestra insieme ai due trial (Figura 35, 36). Questa analisi è dovuta al fatto che i dati della fase pre-crisi sono due trial da 10 secondi, quindi per una migliore analisi si è indagato come i due segnali variano dalla prima fino alla quarta finestra.

La prima finestra fa riferimento ai primi 4 secondi (0-4s), la seconda finestra va da 2-6 secondi, la terza da 4-8 secondi e l'ultima da 5-10s.

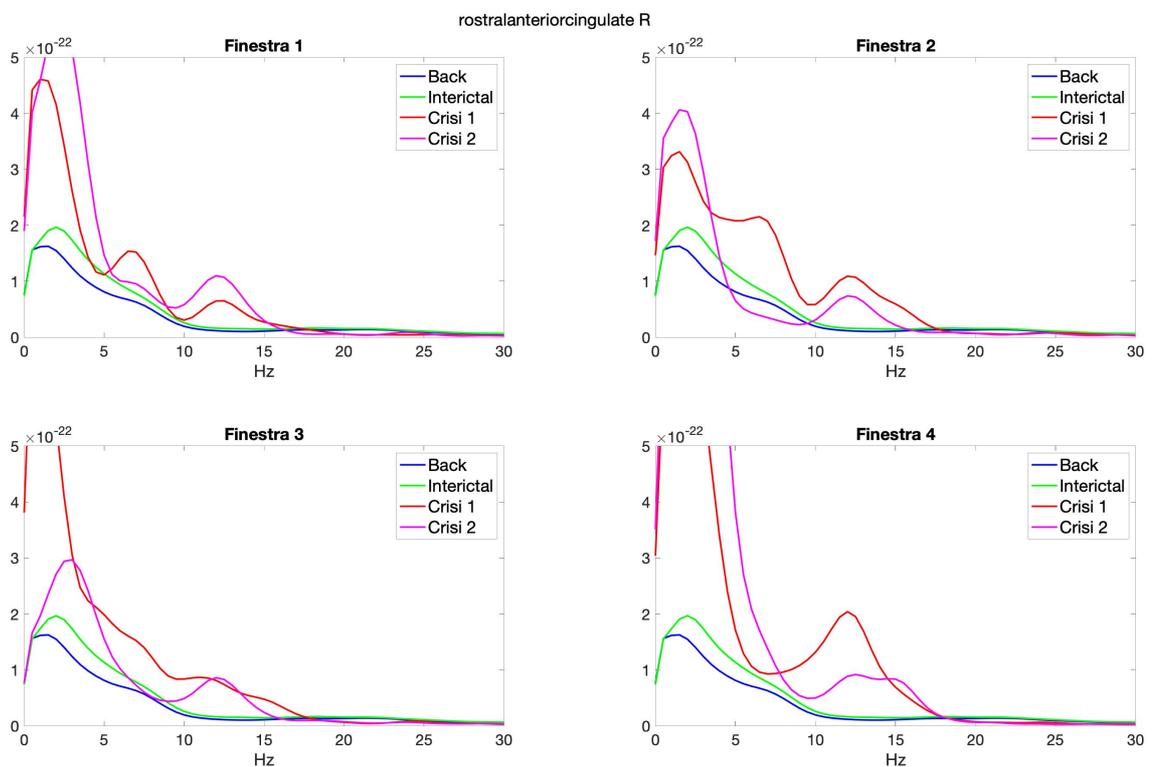


Figura 35: Rappresentazione degli spettri di tutte e tre le fasi suddivise in 4 finestre temporali. Viene rappresentato il Rostralanteriorcingulate dell'emisfero destro, regione più anteriore.

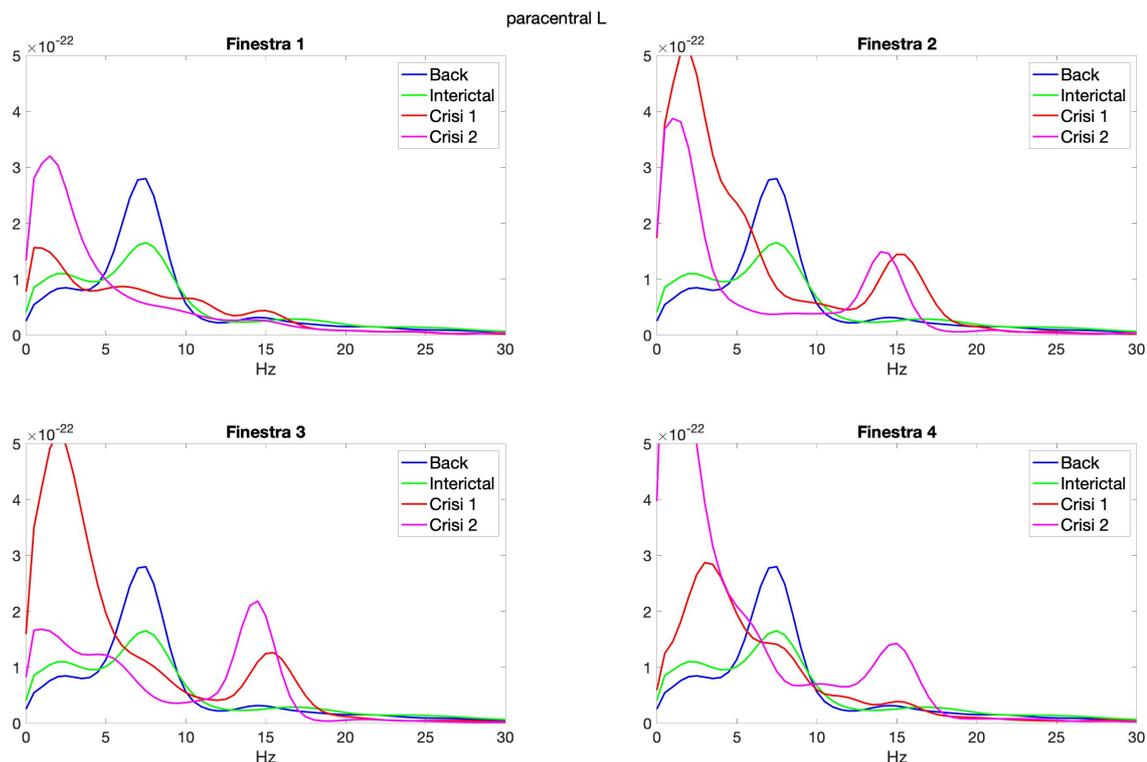


Figura 36: Rappresentazione degli spettri di tutte e tre le fasi suddivise in 4 finestre temporali. Viene rappresentato il Paracentral dell'emisfero sinistro.

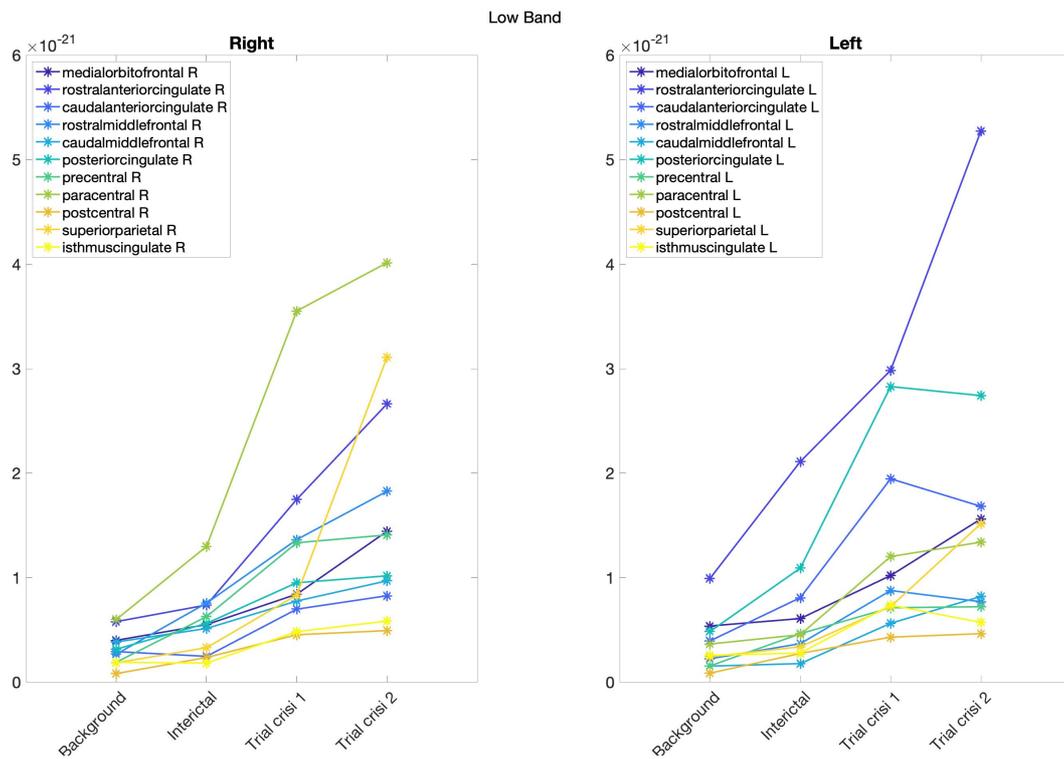
Si noti l'andamento dei due trial nelle 4 finestre temporali (in rosso e in viola) e come variano i loro spettri rispetto al background e l'interictal. Nella regione più anteriore, il Rostralanteriorcingulate, si notino, come già discusso in precedenza, come vi siano dei picchi molto elevati nella banda Low e picchi intorno ai 13 Hz, ma con potenza minore. Per quanto riguarda la regione più caudale, il Paracentral, i picchi di entrambe le crisi mostrano sempre uno spettro molto elevato nella banda Low e nella banda Alphahigh.

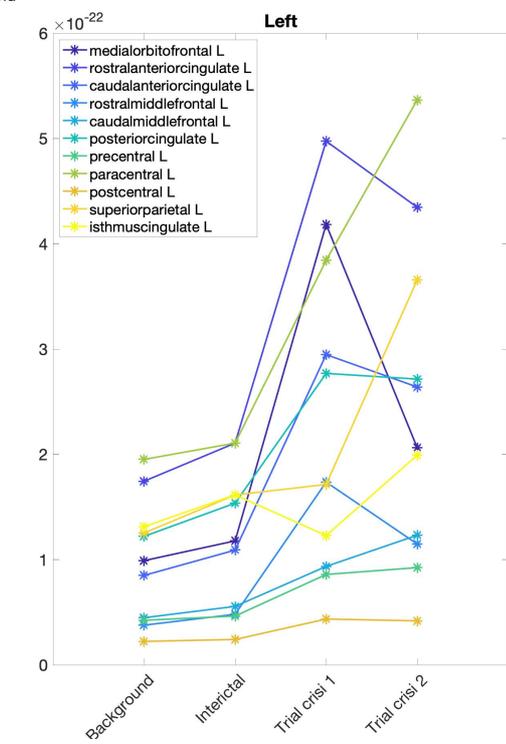
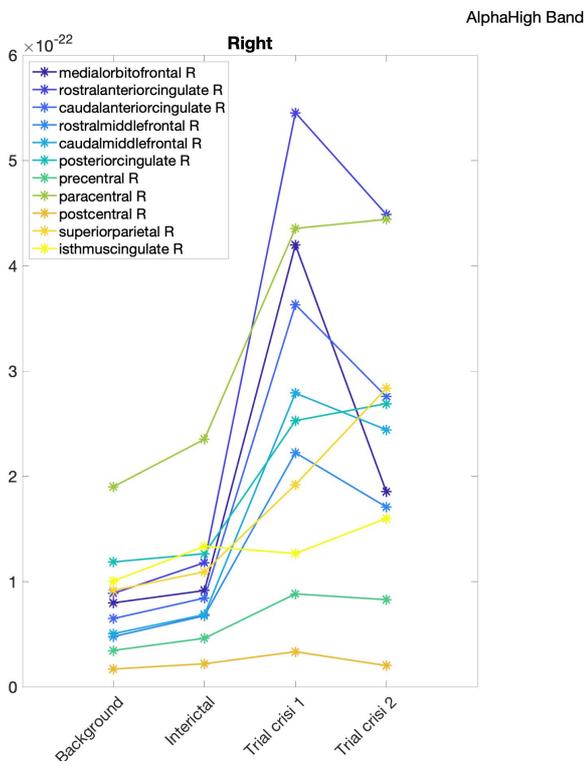
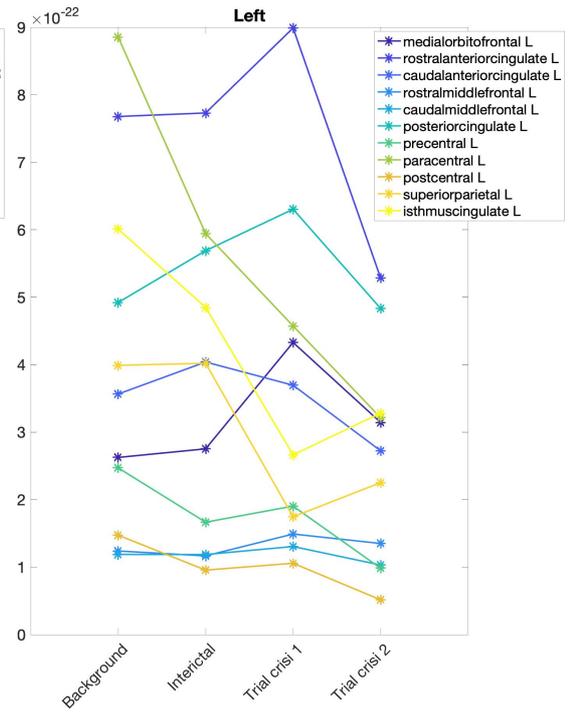
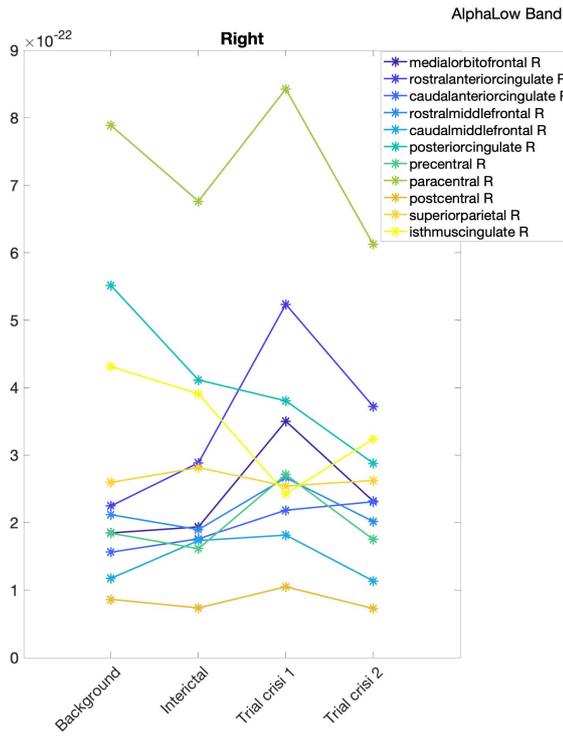
Questi risultati confermano l'analisi clinica della paziente valutata presso l'U.O.C. Da un punto di vista EEG, la paziente sembra essere preceduta da una attività spindle-like, un'attività rapida a circa 13 Hz con ampia deflessione lenta, più evidente sulle aree anteriori, senza chiara lateralizzazione.

POTENZE

Come discusso nel paragrafo 2.2, le potenze sono l'integrale della densità spettrale di potenza. Implementate in Matlab con la funzione "trapz", utilizzando il metodo dei Trapezi.

Si ricordi la suddivisione presa in esame dell'intera banda di frequenza. Banda Low (0.5-5 Hz), alpha Low (5-10 Hz), alpha High (10-18 Hz), e banda Beta (18-24 Hz). In questo tipo di analisi si sono riportate le due registrazioni di durata 10 secondi a confronto con i segnali di durata di 4 secondi del background e interictal nelle diverse bande considerate (Figura 37).





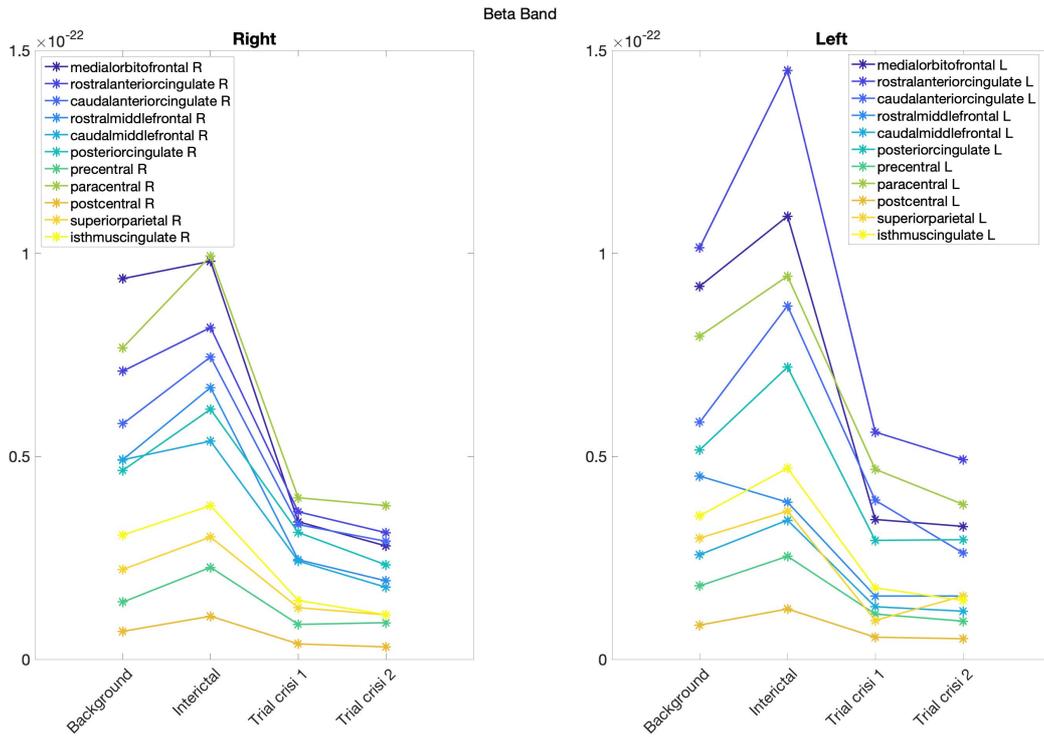


Figura 37: Potenze nelle quattro bande considerate: banda Low, AlphaLow, AlphaHigh e Beta. Sono rappresentate le potenze di ogni fase nelle 22 ROI. A destra l'emisfero destro e a sinistra l'emisfero sinistro.

Nella banda Low e nella banda AlphaHigh, si riscontra ciò che si era visto negli spettri. Si noti come nei due trial della fase pre-crisi, in queste rispettive bande, la potenza aumenti rispetto al background e all'interictal; ciò corrisponde ai picchi intorno ai 13 Hz visti negli spettri nella banda AlphaHigh. Per quanto riguarda la banda AlphaLow, si riscontra anche qui, ciò che si era visto negli spettri. In alcune ROI la fase Background presenta una potenza elevata rispetto alle altre fasi; questo corrisponde ai picchi a 7 Hz. Infine nella banda Beta, è presente un'elevata potenza nella fase interictal rispetto alle altre.

Successivamente per un'analisi migliore si è effettuato il calcolo della media mobile, discusso nel capitolo 2. La media mobile è stata calcolata su una finestra scorrevole di 4 secondi, ottenendo un totale di 7 valori. Le finestre temporali utilizzate sono: 0-4s, 1-5s, 2-6s, 3-7s, 4-8s, 5-9s, 6-10s. In questo lavoro, vengono riportate solamente le potenze dei due trial della fase pre-crisi, considerando le 22 ROI di entrambi gli emisferi valutate nelle quattro bande di frequenza.

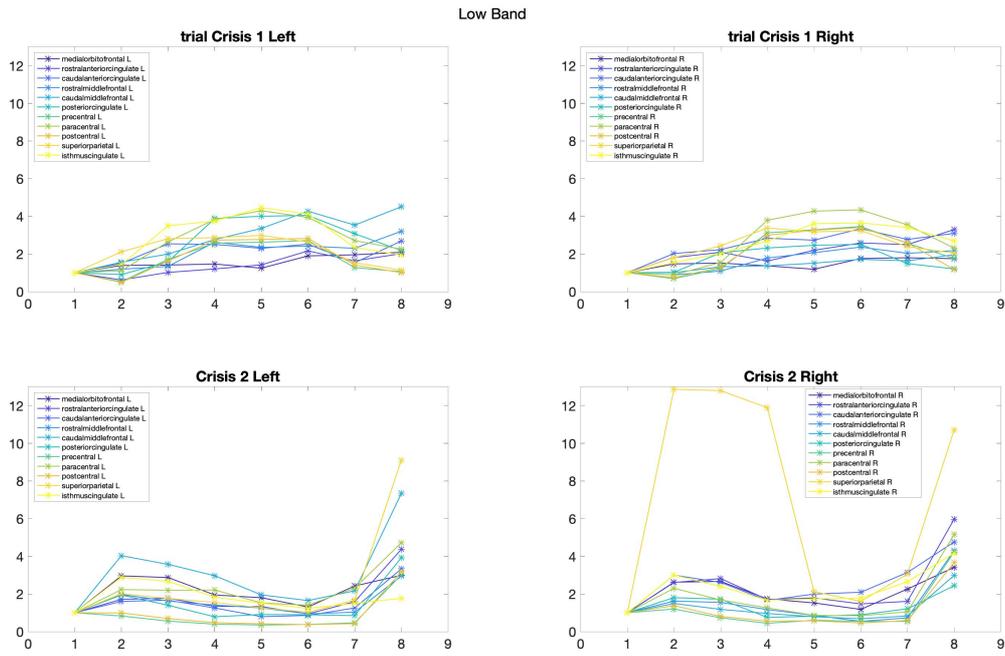


Figura 38: Viene rappresentata la media mobile nella banda Low di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.

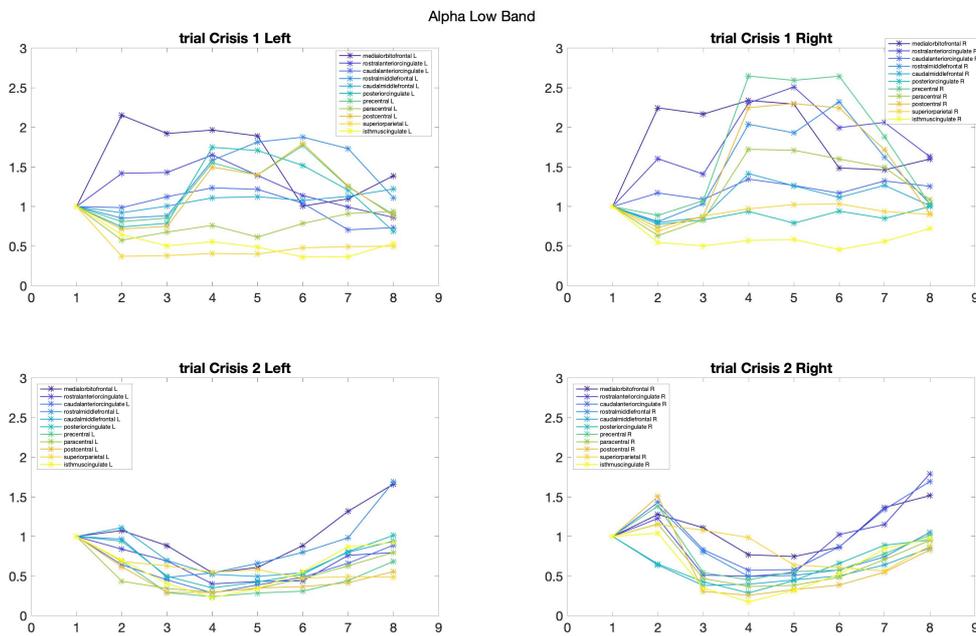


Figura 39: Viene rappresentata la media mobile nella banda AlphaLow di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.

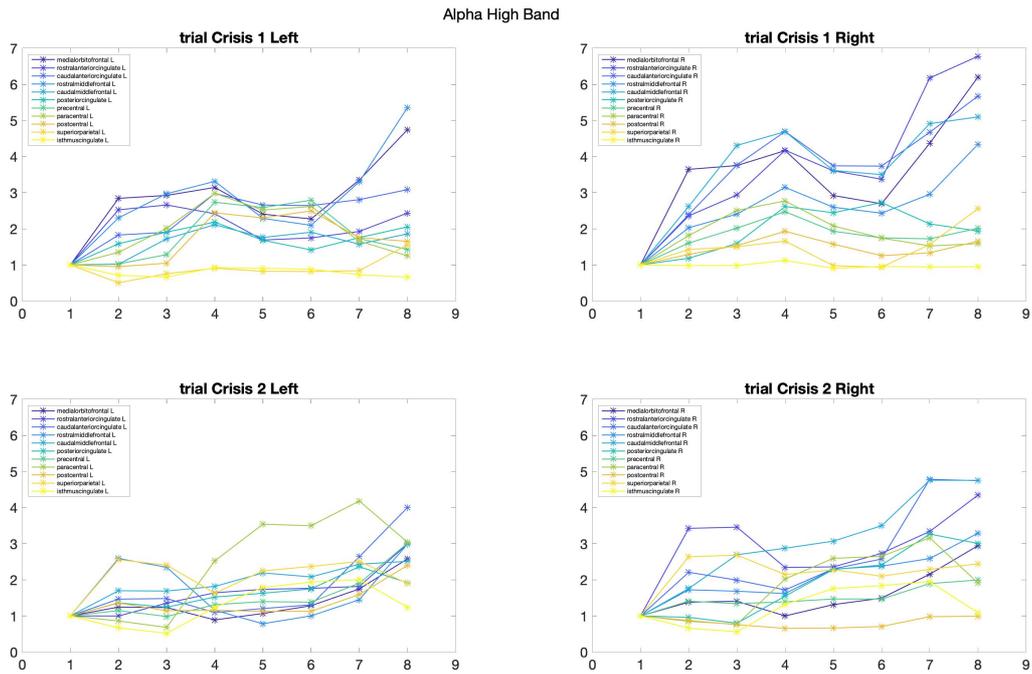


Figura 40: Viene rappresentata la media mobile nella banda AlphaHigh di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.

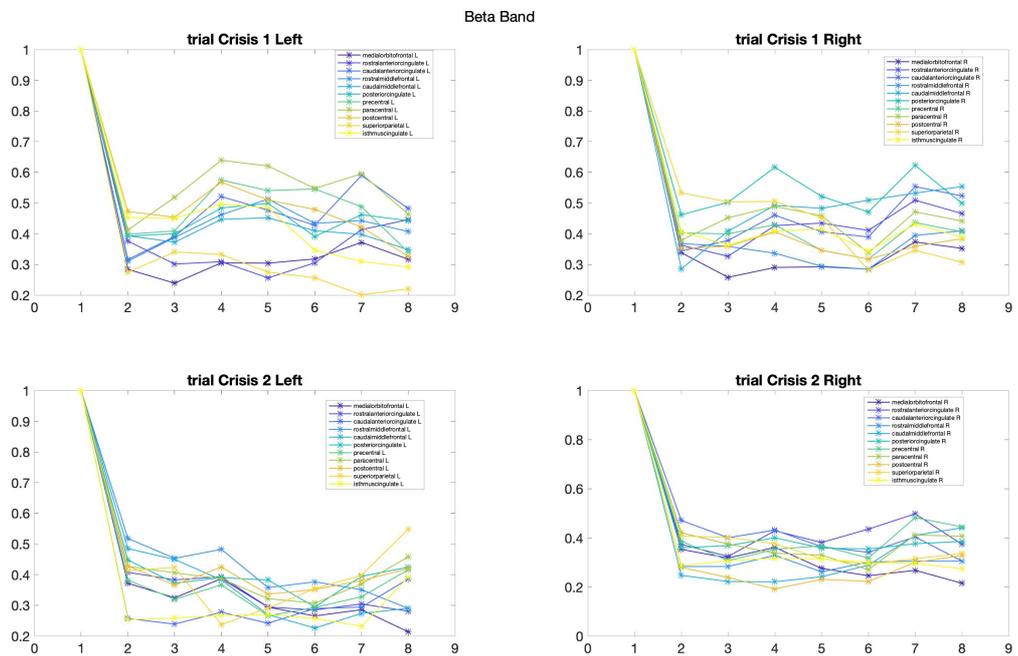


Figura 41: Viene rappresentata la media mobile nella banda Beta di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.

Vengono rappresentati, per ogni figura e banda in frequenza, il trial 1 della fase pre-crisi in alto, sia dell'emisfero sinistro che destro, e in basso il trial 2. La potenza nella media mobile della pre-crisi è stata normalizzata rispetto alla potenza dell'interictal. Infatti, guardando le figure il primo punto uguale ad 1 rappresenta la fase dell'interictal, il punto 2 rappresenta la finestra che va da 0-4s, per entrambi i trial della fase pre-crisi. Ciò mostra come variano i due trial rispetto alla fase dell'interictal spostandosi con una finestra temporale di 4 secondi fino ad arrivare all'ottavo punto che rappresenta l'ultima finestra da 6-10 s.

Nella prima figura (Figura 38), nella banda Low, si noti come rispetto alla fase dell'interictal già dalla prima finestra aumentano le potenze dei due trial delle regioni più parieto-occipitali (in giallo e verde), mentre rimangono basse nelle regioni più frontali. Inoltre si noti come nel trial 2 aumenti molto di più la potenza nelle ultime finestre temporali rispetto al trial 1. Nell'emisfero destro del trial 2 notiamo una anomalia della regione Superiorparietal che sembra parta subito con una potenza superiore rispetto all'interictal, ed è forse attribuibile a qualche artefatto.

Nella banda Alphalow (Figura 39) si noti invece, come aumenti la potenza nelle regioni più anteriori (in blu) rispetto all'interictal nelle prime finestre temporali di entrambi gli emisferi. Le regioni più occipitali, invece, mostrano, nei primi secondi della fase pre-critica, una potenza inferiore rispetto all'interictal; questo fenomeno è molto ben visibile nel trial 1.

Anche nella banda Alphahigh (Figura 40), si noti come nel trial 1 si abbia una maggiore potenza nelle regioni più anteriori, molto probabilmente sono le regioni rappresentative dei picchi a 13 Hz. Un comportamento diverso avviene nel trial 2 dell'emisfero sinistro, dove alcune regioni, quali Paracentral e Superiorparietal, sembrano partire prima rispetto all'interictal e alle regioni più frontali. In questa banda rispetto alle altre si noti, inoltre, un aumento di potenza negli ultimi secondi della fase pre-crisi.

Infine nella banda Beta (Figura 41) si noti un calo delle potenze in entrambi i trial rispetto all'interictal. Questo comportamento lo si era visto nella figura 37, in cui la banda Beta è predominante nella fase dell'interictal rispetto alle altre fasi.

3.2. ANALISI RISULTATI CONNETTIVITÀ

Per l'analisi della connettività funzionale si sono usate le metodologie descritte nel capitolo 2. Obiettivo principale di questo lavoro è stata l'analisi della causalità di Granger, ma prima vengono riportati in breve, anche i risultati ottenuti con l'analisi della correlazione nel tempo e della coerenza nel dominio della frequenza.

CORRELAZIONE

Come primo passo per l'analisi della connettività funzionale si è studiata la correlazione in tutte e tre le fasi, implementata in Matlab tramite la funzione 'corr'. Essa descrive come le coppie di zone del cervello hanno una maggiore probabilità di attivazione simultanea nel dominio del tempo e quindi fra di esse sussista una probabile relazione funzionale. Lo scopo di questa analisi è quello di capire ed evidenziare le connessioni più forti ed incisive per l'analisi funzionale. Le figure mostrano le matrici di connettività delle due registrazioni EEG nella fase della pre-crisi.

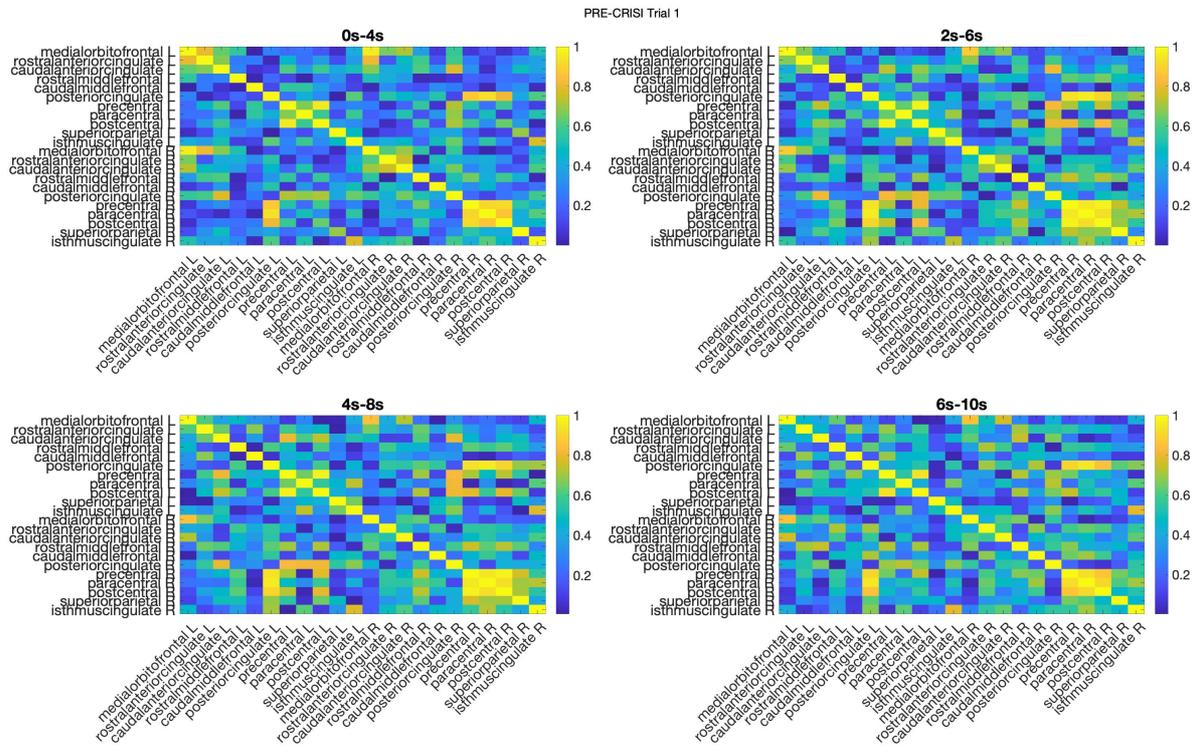


Figura 42: Matrice di connettività nel dominio del tempo del trial 1 della fase pre-crisi. Si riportano tutte le 22 ROI suddivise nelle quattro finestre temporali.

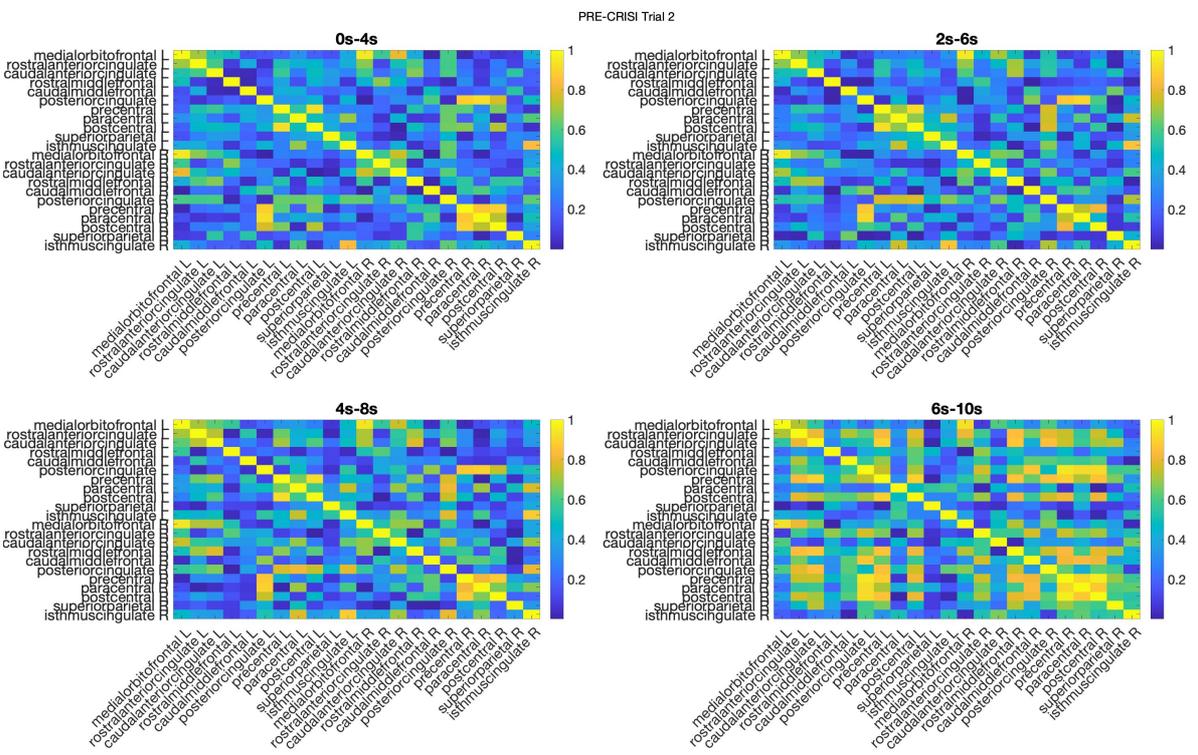


Figura 43: Matrice di connettività nel dominio del tempo del trial 2 della fase pre-crisi. Si riportano tutte le 22 ROI suddivise nelle quattro finestre temporali.

Anche in questo studio, i due trial della fase della pre-crisi vengono suddivisi in 4 finestre temporali da 4 secondi l'una. Per ogni matrice vengono riportate le 22 ROI dell'emisfero sinistro e destro. Dalle figure si può evincere come gli elementi appartenenti alla diagonale rappresentano la connettività di ciascun nodo con sé stesso, per cui il valore di correlazione viene automaticamente pari ad uno (in giallo). Si ricordi che in questo tipo di studio basta considerare un solo triangolo superiore o inferiore a partire dalla diagonale principale, perché la matrice di connettività è simmetrica. Nel primo quadrante vengono riportate le correlazioni fra le ROI dell'emisfero sinistro, nel terzo quadrante viene rappresentato il network tra emisfero destro e sinistro e nel quarto quadrante le connettività nell'emisfero destro. Gli elementi, tendenti ad uno, rappresentano una connettività molto forte tra coppie di regioni. In generale, il valore in essi contenuto fornisce quindi stime della connettività.

Nel trial 1, si può notare una forte correlazione tra emisfero sinistro e destro, in particolare tra il Posteriorcingulate left con regioni dell'emisfero destro, quali Precentral, Paracentral e Postcentral. È presente anche una forte correlazione nell'emisfero destro nel lobulo paracentrale. Nel trial 2 notiamo questa forte correlazione nelle medesime ROI. Diversa è l'ultima finestra temporale che va da 6-10s che pare presentare molte più connessioni rispetto alle altre. Molto probabilmente ciò è dovuto ai primi secondi che precedono la vera crisi epilettica pre-motoria.

COERENZA

Per quanto riguarda invece lo studio della coerenza, descritta nel paragrafo 2.3, è un metodo di analisi di connettività funzionale nel dominio della frequenza. Essa descrive quanta informazione è condivisa tra due segnali all'interno dello spettro di frequenza. È stato effettuato prima uno studio di coerenza per ogni fase e per ogni possibile connessione tra le diverse regioni cerebrali (di questa analisi verrà mostrato solamente un esempio (Figura 44)). Successivamente sono stati confrontati gli andamenti della coerenza dei due trial della fase pre-crisi con la

fase del background per indagare come la connettività variasse rispetto all'attività di fondo della paziente. Per poter effettuare il calcolo della coerenza si è utilizzato il comando 'mscohere' in Matlab.

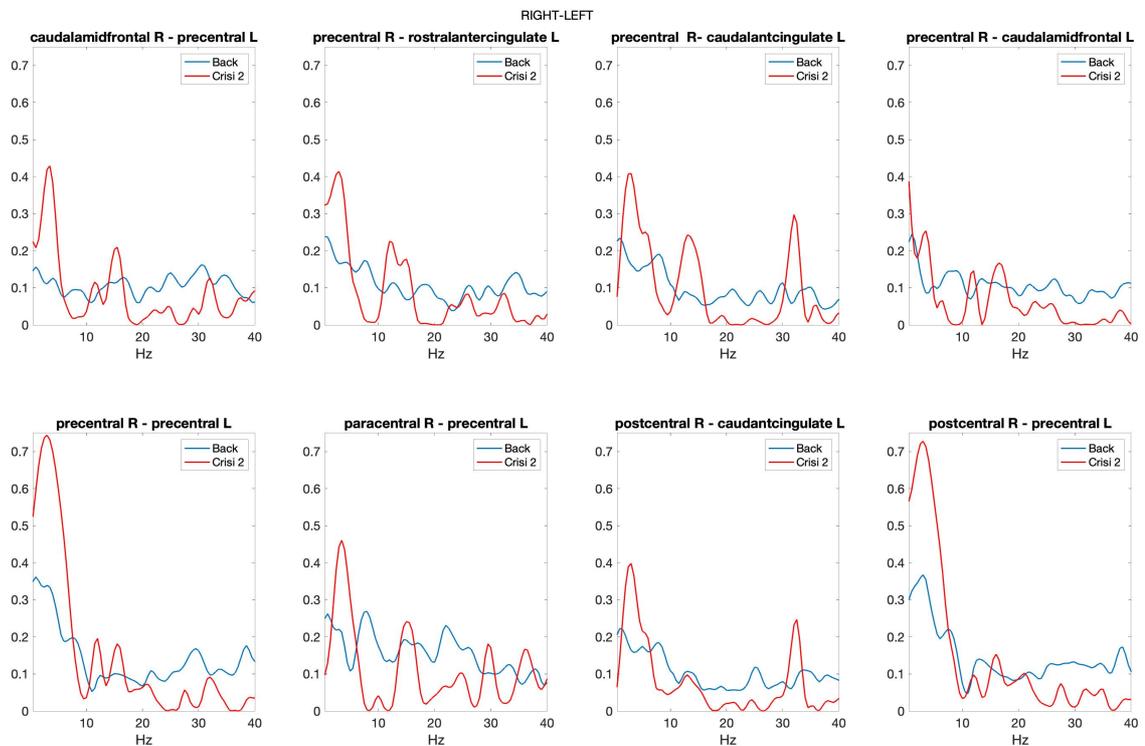


Figura 44: Rappresentazione della coerenza tra il background in blu, e il trial 2 della pre-crisi in rosso. Sono riportate alcune connessioni tra diverse coppie ROI dell'emisfero sinistro e destro.

In questo lavoro di tesi, si sono riportate come esempio solamente alcune connessioni tra le diverse coppie di ROI, individuate sulla base delle osservazioni della matrice di connettività della correlazione. Nella figura 44 vengono rappresentate le coerenze relative sia all'emisfero destro che al sinistro. In blu viene riportato l'andamento del valor medio della coerenza nella fase background e in rosso l'andamento della coerenza del trial 2 della pre-crisi. Si noti dalla figura una elevata coerenza nella banda low, nella banda alphahigh e anche nella banda beta-gamma. Interessante vedere, inoltre, l'andamento della coerenza intorno ai 13-15 Hz. Si ricordi che valori di coerenza pari a 0 indicano che i segnali, in questo caso le due coppie di ROI analizzate, non hanno componenti spettrali in

comune e non sono presenti relazioni causali tra loro. Valori di coerenza pari a 1 invece, indicano massima correlazione tra i due segnali alla frequenza f . Tuttavia, valori elevati di coerenza non sono sempre indice di una causalità diretta tra le due regioni.

Di seguito, vengono riportate, come esempio, le connessioni di due ROI di interesse, connessioni che ritroviamo nella figura precedente. Qui è stata effettuata un'analisi diversa, in quanto non vengono più riportati i valori unici di durata 10 secondi della coerenza della fase pre-crisi, ma vengono riportati gli andamenti della coerenza suddivisi in 4 finestre temporali.

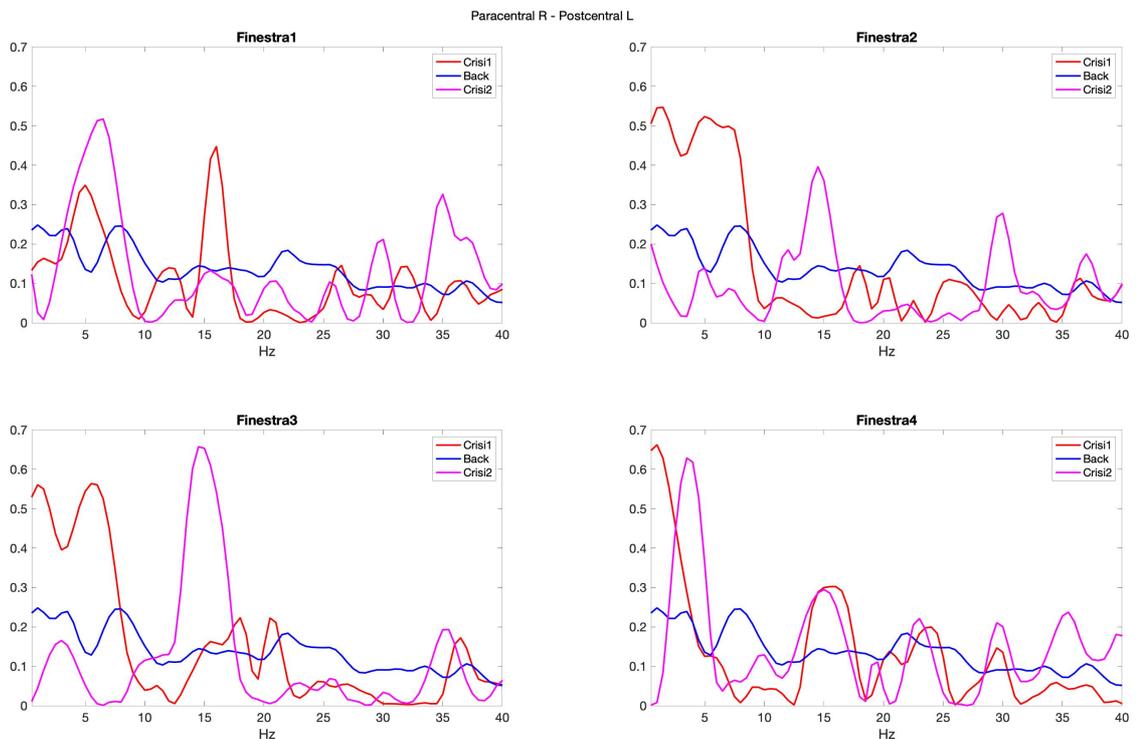


Figura 45: Andamento della coerenza tra Paracentral right e il Postcentral left. Viene riportata in blu la media della coerenza della fase background, in rosso la coerenza del trial 1 e in fucsia la coerenza del trial 2.

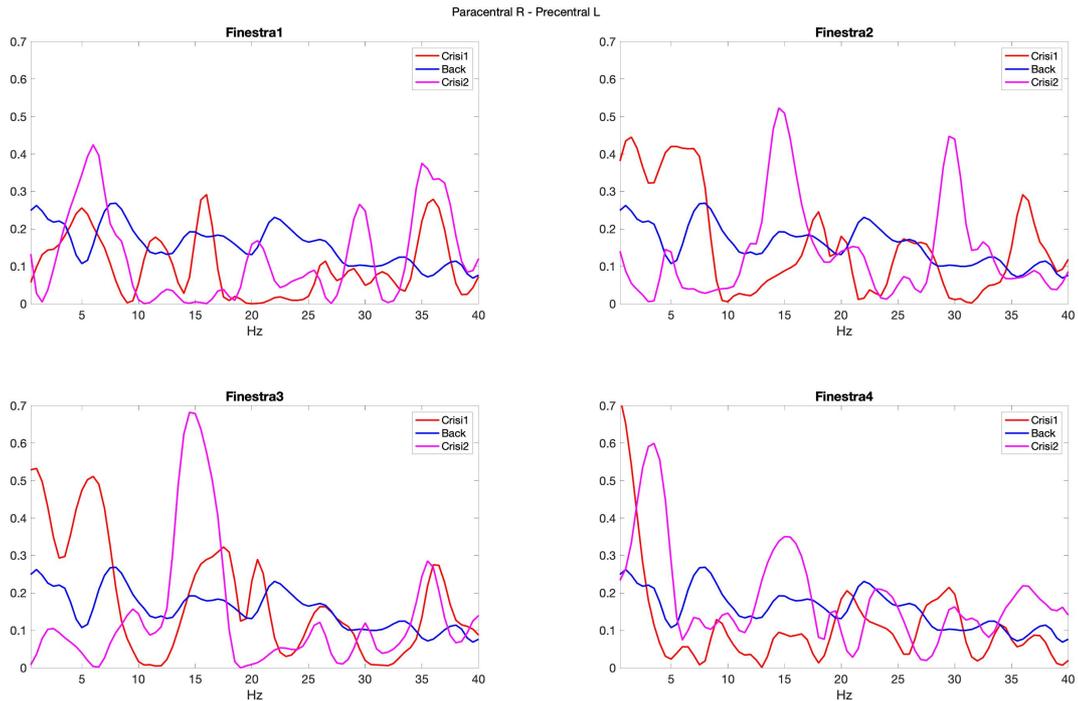


Figura 46: Andamento della coerenza tra Paracentral right e il Precentral left. Viene riportata in blu la media della coerenza della fase background, in rosso la coerenza del trial 1 e in fucsia la coerenza del trial 2.

Nella figura 45 viene rappresentata la coerenza tra il Paracentral dell'emisfero destro e il Postcentral dell'emisfero sinistro. Nella figura 46, invece, il Paracentral dell'emisfero destro con il Precentral dell'emisfero sinistro. In questo tipo di analisi viene riportato il valor medio della coerenza della fase del background, insieme alla coerenza non mediata dei due trial della fase della pre-crisi. Si evince dalle figure, una coerenza elevata nella banda low (0.5-5 Hz) e nella banda Alphahigh (10-18 Hz). Ciò è coerente con la figura vista precedentemente. Anche qui si noti una elevata coerenza intorno ai 13-15 Hz, soprattutto nella finestra 3, finestra che va da 4-8s, per il caso del trial 2 della pre-crisi.

In conclusione la coerenza riesce ad individuare una connettività significativa nelle varie bande in frequenza, ma non si notano particolari differenze tra emisfero sinistro e destro per poter individuare una lateralizzazione del focus epilettogeno. Ciò è dovuto al fatto che la coerenza non è capace di distinguere il verso delle connessioni e quindi non è possibile spiegare con questo tipo di analisi il concetto di flusso causale.

Questo problema è stato riscontrato anche nell'analisi della correlazione. Si è detto che questo tipo di analisi nel dominio del tempo permette di identificare quali relazioni statistiche esistono tra coppie specifiche di nodi di rete, ma non permette di trarre conclusioni sulla direzione di queste connessioni. Quindi, step finale di questo lavoro di tesi è stato quello di passare allo studio della causalità di Granger nel dominio del tempo e della frequenza.

CAUSALITÀ DI GRANGER

Come discusso nel capitolo 2, la causalità di Granger permette di individuare le relazioni causali tra i segnali. A differenza dei metodi di connettività illustrati precedentemente, la causalità di Granger è in grado di mostrare le fonti di propagazione di uno shock, rilevare la direzione del meccanismo di propagazione e del legame tra due soggetti ed individuare le regioni cerebrali responsabili della propagazione degli eventi.

La causalità di Granger è stata implementata in Matlab tramite: una funzione per la Granger causality nel dominio del tempo (GCT) e l'altra per implementare la Granger causality nel dominio della frequenza (GCS).

GC NEL DOMINIO DEL TEMPO

È stata implementata la funzione 'Granger_time_connectivity' che prende in ingresso una matrice dei segnali $n\text{Signals} \times n\text{Samples}$, l'ordine del modello AR e degli inputs. Gli inputs utilizzati sono: $n\text{Trial}$, ossia il numero di trial concatenati; *standardize*, se è true rimuove la media da ciascun segnale oppure false; e infine *flagFPE*, se è true ottimizza l'ordine dei modelli AR secondo l'Akaike's Final Prediction Error, se è false utilizza per tutti i modelli l'ordine specificato dall'argomento *order* (valori ammessi: true/false, oppure 1/0). In questo studio, si è utilizzata come ingresso, per l'implementazione della funzione, la matrice calcolata per ogni fase. Per il background e l'interictal si è dovuto effettuare prima una concatenazione degli $n\text{Trials}$ per poter ottenere la matrice finale $n\text{Signals} \times$

nSamples. Per quanto riguarda la fase pre-crisi, invece sono state calcolate 4 matrici per suddividere i due trial in finestre di 4 secondi senza concatenarli tra di loro, in quanto si vuole valutare trial 1 e trial 2 singolarmente. L'ordine del modello utilizzato è di 30, input=1 per la fase pre-crisi, input=16 per le fasi background e interictal e flagFPE=false.

Utilizzando la funzione in Matlab, essa produce in uscita una matrice di connettività 22 x 22, che è stata utilizzata per implementare i seguenti grafici (Figure 47,48,49,50).

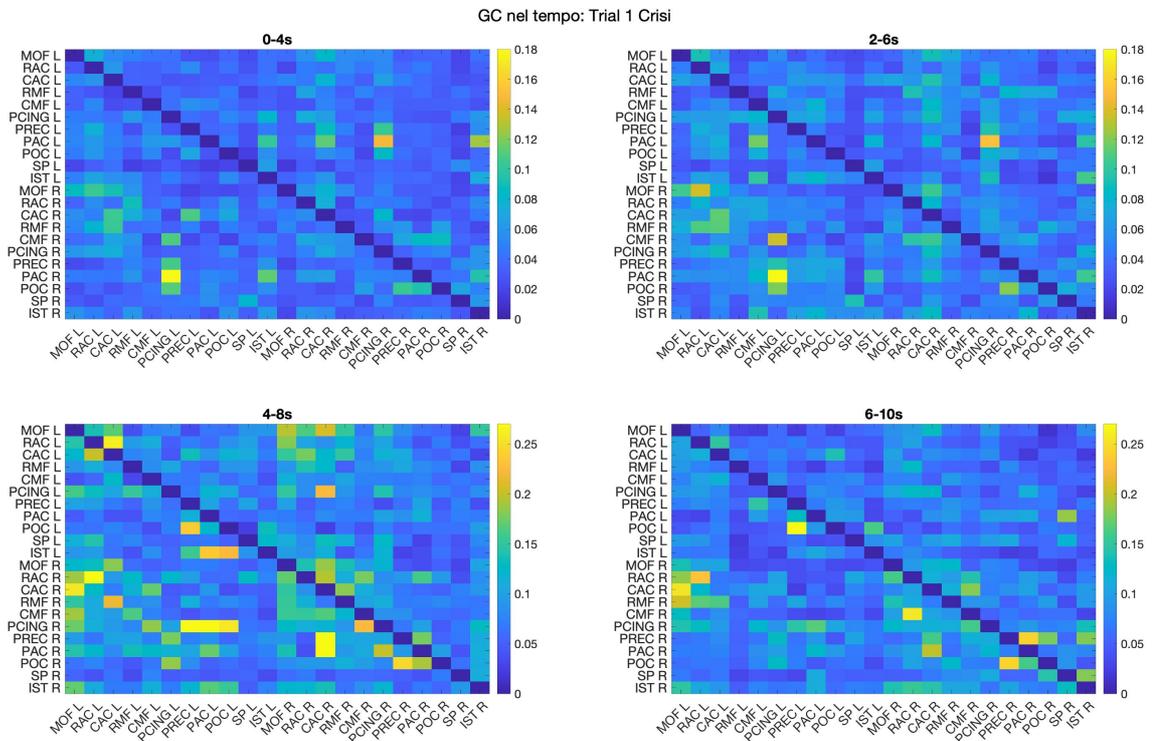


Figura 47: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo. In questo esempio viene riportato il valore vero del trial 1 della pre-crisi suddivisa in finestre di 4 secondi. All'interno di ogni finestra sono rappresentate le 22 ROI selezionate, prima dell'emisfero sinistro e poi destro.

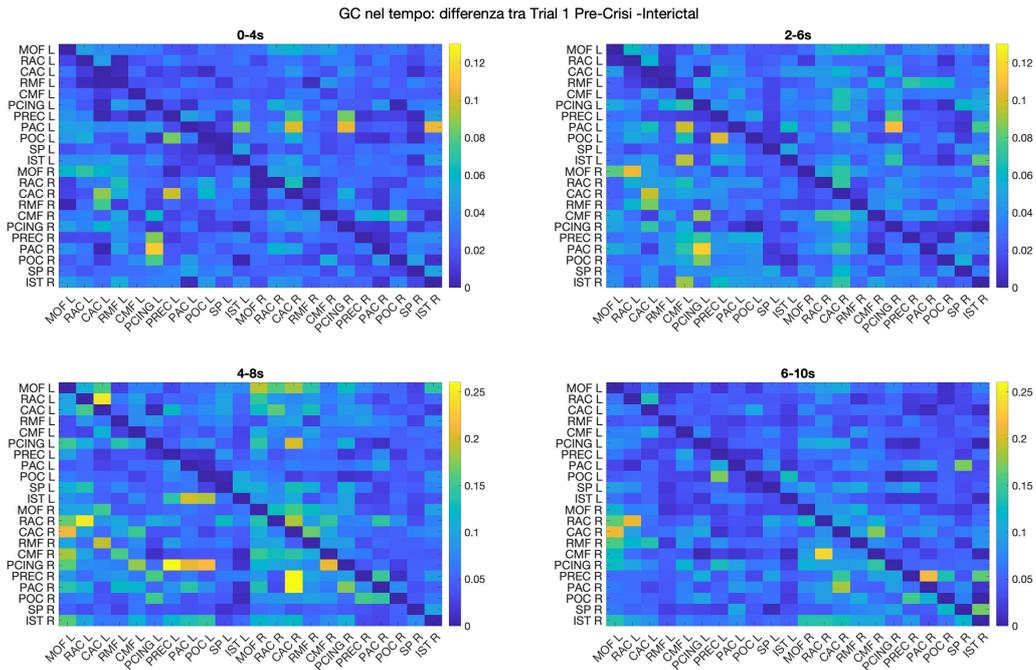


Figura 48: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo, suddivisa in finestre di 4 secondi. In questo esempio viene riportato il valore assoluto della differenza tra il trial 1 della pre-crisi con la fase dell'interictal. All'interno di ogni finestra sono rappresentate le 22 ROI selezionate, prima dell'emisfero sinistro e poi destro.

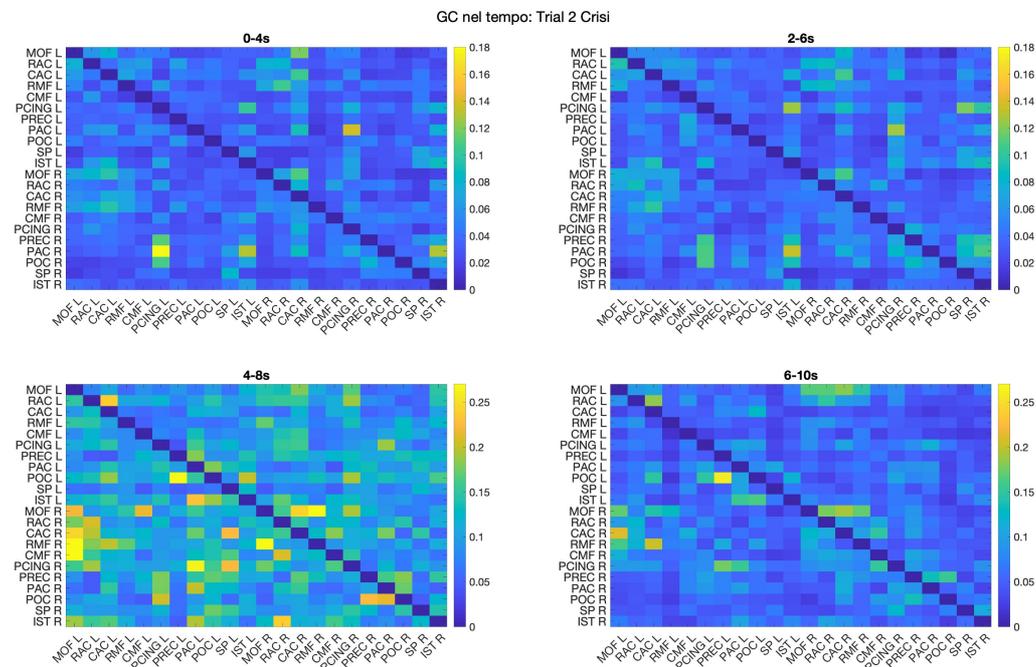


Figura 49: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo. In questo esempio viene riportato il valore vero del trial 2 della pre-crisi suddivisa in finestre di 4 secondi. All'interno di ogni finestra sono rappresentate le

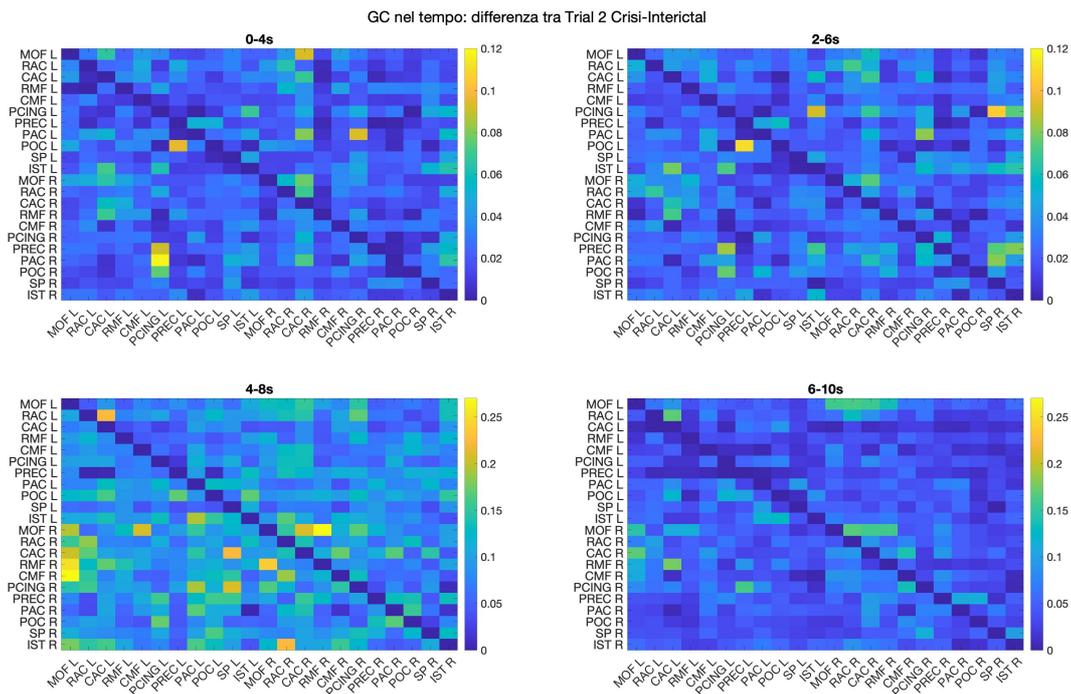


Figura 50: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo, suddivisa in finestre di 4 secondi. In questo esempio viene riportato il valore assoluto della differenza tra il trial 1 della pre-crisi con la fase dell'interictal.

Come prima analisi, si è voluta analizzare la matrice di connettività dei due trial in valore assoluto e successivamente analizzare come questa matrice variasse rispetto alla matrice della fase interictal per ricercare un cambiamento della connettività e quindi individuare come una fase cambia rispetto all'altra. Per vedere questo cambiamento si è effettuata una differenza in valore assoluto tra il primo trial della pre-crisi con la matrice di connettività dell'interictal e stessa cosa per il secondo trial. Questo è un esempio di rappresentazione della connettività funzionale tramite la causalità di Granger nel tempo. È una rappresentazione simile a quella vista trattando la correlazione, ma in questo caso la matrice è non simmetrica.

Quello che si evince dalle figure è che nei primi sei secondi, prime due finestre, in entrambi i trial presentano quasi le medesime connessioni e non vi è un cambiamento significativo tra il valore assoluto del primo trial e la differenza tra il trial 1 e la fase interictal. Ciò che si nota molto è l'aumento del numero e della

forza delle connessioni nella terza finestra per entrambi i trial della pre-crisi rispetto alle altre finestre.

Scopo finale della tesi è quello di riuscire a capire "chi dipende da chi" in una complessa rete di interdipendenze e individuare una possibile lateralizzazione. Per far ciò si è utilizzata l'analisi dei grafi, tramite il comando 'digraph' in Matlab. Questa analisi fornisce una efficiente visualizzazione della rete cerebrale in cui sono riportati le connessioni tra i bordi e i nodi. Un grafico è una raccolta di *nodi* e *bordi* in cui: *i nodi* sono vertici che corrispondono agli oggetti, in questo caso le regioni cerebrali; *i bordi* sono le connessioni tra gli oggetti, ossia tra le varie regioni. I bordi del grafico a volte hanno i *pesi*, che indicano la forza di ciascuna connessione tra i nodi.

Non tutte le connessioni tra elementi neurali sono uguali, alcune connessioni possono avere valori anche molto diversi tra loro. Queste variazioni possono essere descritte da differenze nel peso della connettività. La maggior parte dei metodi per misurare la connettività cerebrale fornisce un indice di peso di connettività, che per ogni coppia di nodi i e j , è denotato come W_{ij} . Il risultato è un grafico o una rete pesata. I pesi di connettività nelle reti cerebrali possono mostrare ampie variazioni, a seconda del metodo utilizzato per stimare la connettività interregionale. Solitamente, si imposta un valore del peso a 0 se non esistono connessioni o sono molto deboli, e a valori diversi da questo se invece esistono.

In questo caso, per risolvere questo problema, si applica un valore di soglia per determinare quali connessioni devono essere mantenute all'interno del grafo. Vi sono diversi metodi per individuare un criterio per sogliare opportunamente le matrici di connettività, al fine di eliminare le connessioni meno robuste. In questo studio si è scelta la soglia, in modo da evitare che in una finestra vi fossero più connettività rispetto ad altre, lasciando solo le più forti.

Nella successiva rappresentazione grafica, le punte delle frecce rappresentano la direzione della connettività, in modo tale che la punta della freccia punti verso la meta di ciascun collegamento.

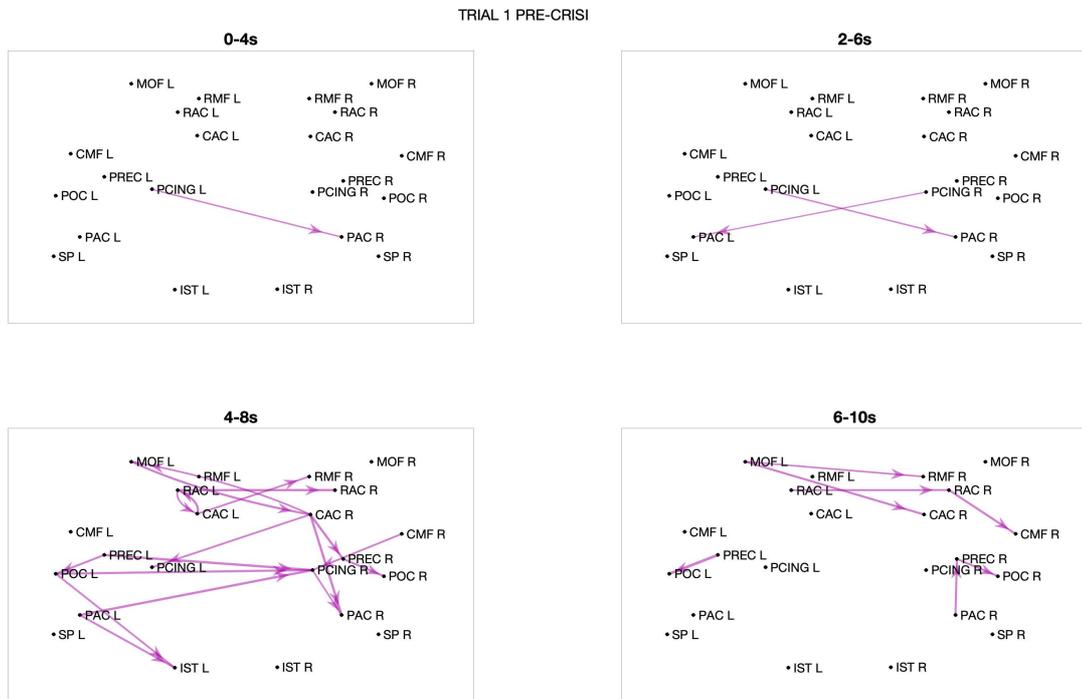


Figura 51: Rappresentazione, tramite un grafo, della direzionalità delle connessioni del trial 1 della pre-crisi. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale del cervello, includendo solamente le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.

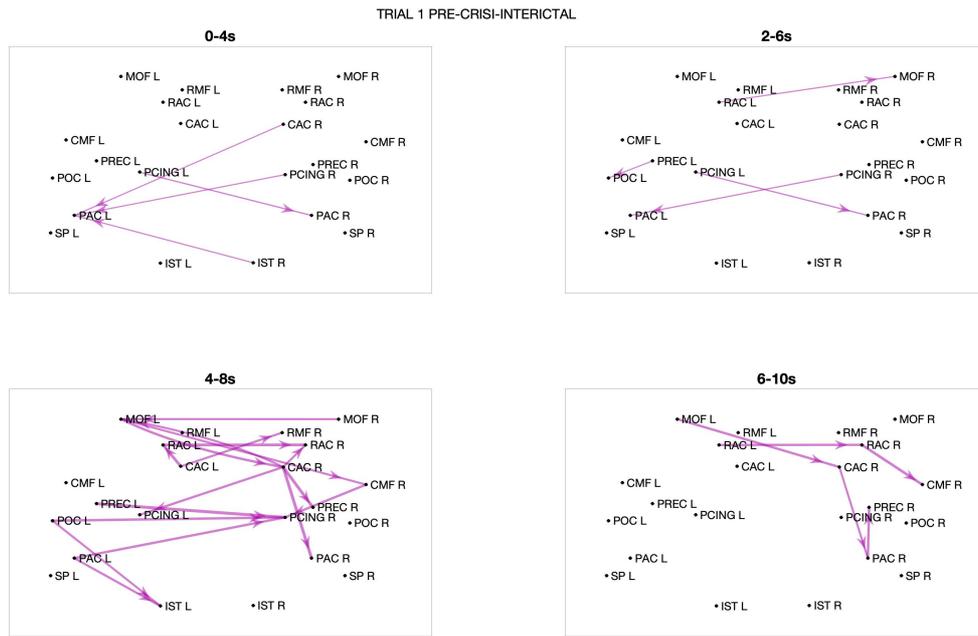


Figura 52: Rappresentazione della direzionalità delle connessioni della differenza tra il trial 1 della pre-crisi e della fase dell'interictal. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale del cervello, includendo le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.

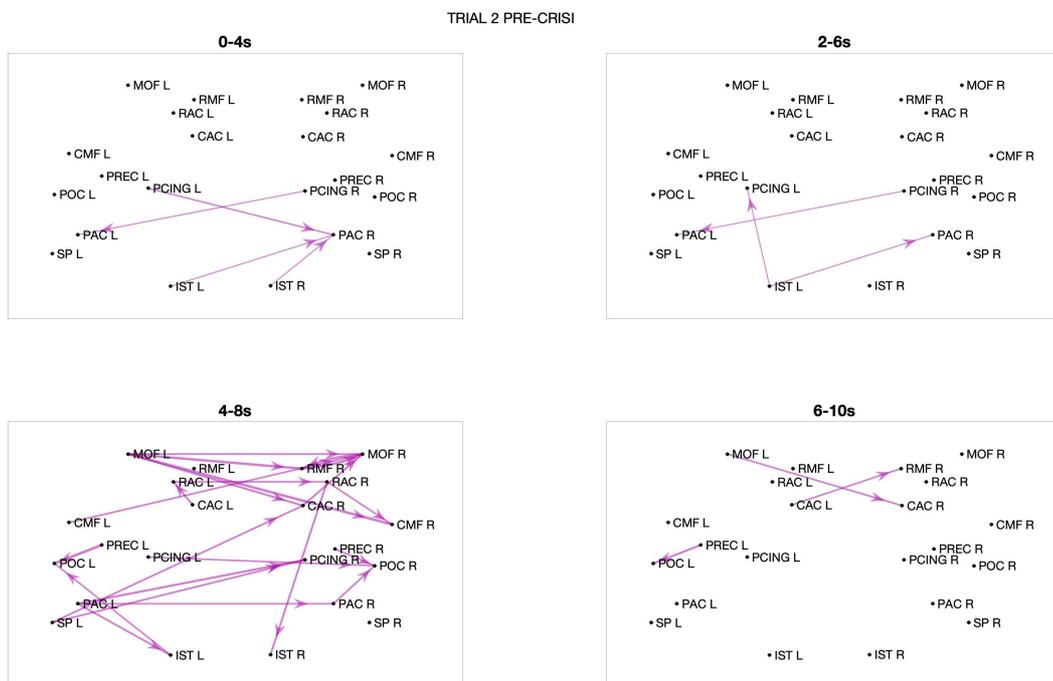


Figura 53: Rappresentazione della direzionalità delle connessioni del trial 2 della pre-crisi. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale del cervello, includendo le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.

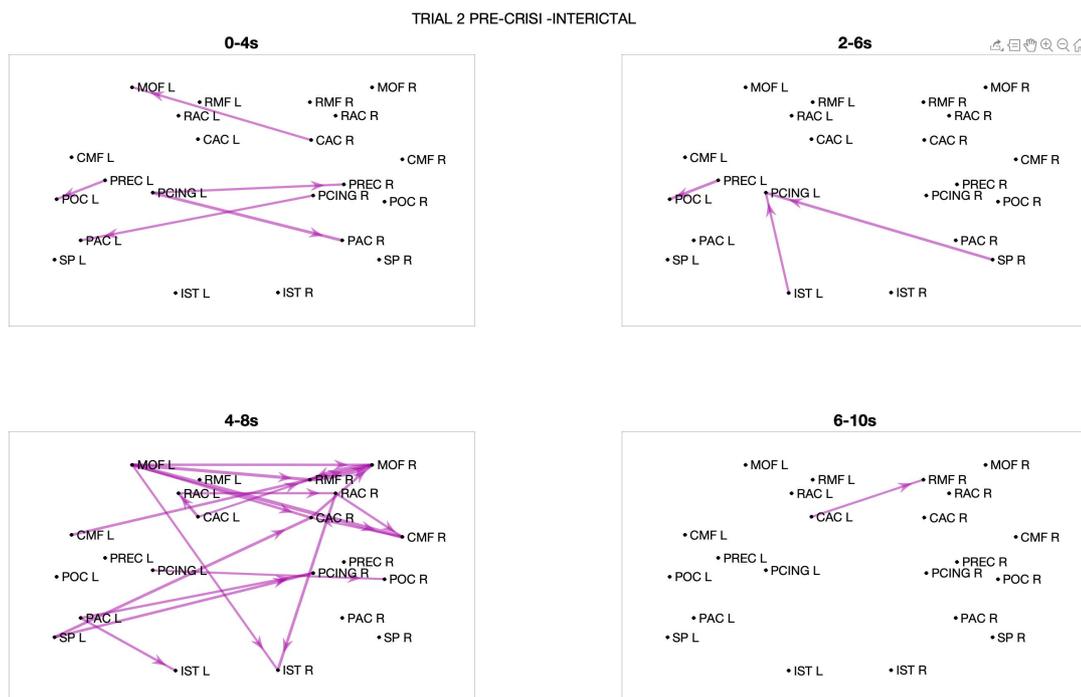


Figura 54: Rappresentazione della direzionalità delle connessioni della differenza tra il trial 2 della pre-crisi e della fase dell'interictal. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale, includendo le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.

Vengono riportate, per ogni finestra temporale le 22 ROI selezionate. Per riuscire a replicare una mappa cerebrale lungo la sezione trasversale, si è utilizzata l'associazione tra ogni vertice e la regione a cui il vertice appartiene. Le coordinate sono state ottenute tramite il software Brainstorm, selezionando il modello Desikan-Killiany, e riportate in Matlab. Una volta replicata la rete neurale, si è posto il problema della soglia e dei pesi di connettività.

La figura 51, mostra la connettività del valore assoluto del trial 1. Si può notare la presenza di un numero elevato di forti connessioni nella terza finestra temporale con una lateralizzazione da sinistra a destra. Anche nella figura 52 si vedono le stesse connessioni molto forti nella finestra che va da 4-8 s. Quindi le connessioni presenti durante il trial 1 non erano evidenti nella fase interictal, ovvero emergono soltanto nella fase della pre-crisi. Per quanto riguarda la soglia, si è utilizzata una soglia più bassa per le prime due finestre (Soglia=0.14), e una soglia più alta

per le ultime due (Soglia=0.2). Al di sotto di queste soglie non vengono graficate le connessioni, ovvero vengono prese in considerazione solamente quelle connessioni che superano tale valore. Si sono utilizzate soglie diverse solamente per una rappresentazione migliore e non confusionaria.

La figura 53 mostra invece la connettività del valore assoluto del trial 2 della pre-crisi. Anche qui come per il trial 1, si noti una maggiore connettività nella finestra 3. Sebbene le connessioni siano diverse, anche in questo caso si nota una lateralizzazione da sinistra a destra, con forti connessioni soprattutto nelle regioni anteriori. Infine non vi è un netto cambiamento tra le due figure (53,54), a conferma della forte variazione fra crisi e fase ictal. Anche qui vengono utilizzate due sogliature diverse, una per le prime due finestre e un'altra per le ultime due. Le soglie utilizzate sono le stesse del trial 1.

In conclusione, per questo tipo di analisi nel tempo, si può ipotizzare che la paziente mostri una maggiore lateralizzazione da sinistra a destra nella terza finestra temporale. Le connessioni presenti in entrambi i trial sono: il Posteriorcingulate dell'emisfero sinistro verso il Postcentral dell'emisfero destro, il Paracentral dell'emisfero sinistro verso il Posteriorcingulate dell'emisfero destro e il Superiorparietal sinistro verso il Posteriorcingulate destro. Queste connessioni compaiono tra i 4 e gli 8 secondi dell'intera registrazione di 10 secondi che precedono la crisi epilettica.

Di seguito, viene presentata lo stesso tipo di analisi, ma nel dominio della frequenza utilizzando l'analisi di causalità di Granger.

GC NEL DOMINIO DELLA FREQUENZA

La causalità di Granger è una stima di connettività bivariata, in funzione della frequenza. Come per il dominio del tempo, anche qui, è stata implementata una funzione chiamata 'granger_spectral_connectivity' che prende in ingresso una matrice $n\text{Signals} \times n\text{Samples}$, la frequenza di campionamento F_s , l'ordine del modello AR e gli inputs. Qui gli inputs utilizzati sono: $n\text{Trial}$ = il numero dei trial

concatenati, *freqResolution*=la massima risoluzione in frequenza, *freq*=vettore delle frequenze di interesse, *standardize* e *flagFPE*. Questi ultimi sono gli stessi input del dominio del tempo.

Coma ultima analisi di questa tesi ci si è concentrati sulla fase della pre-crisi. Per implementare la funzione, sono state calcolate 4 matrici per suddividere i due trial in finestre di 4 secondi senza concatenarli tra di loro, in quanto si vuole valutare trial 1 e trial 2 singolarmente. L'ordine del modello utilizzato è di 30, *Fs*=500 Hz, *input*=1, *freqResolution*=0.5, *freq*=0:0.5:250 e *flagFPE*=false.

In uscita si ottiene una matrice di connettività. Questa matrice ha dimensioni *nSignals* x *nSignals* x *nFreq*, in cui l'elemento di posto *i*, *j*, *k* di questa matrice è la connettività da $X(j, :)$ a $X(i, :)$ (quindi dalla ROI *j* alla ROI *i*) alla frequenza *freq* (*k*). Pertanto le ROI target sono in riga, le ROI source in colonna.

Qui, di seguito si riporta come prima analisi nel dominio della frequenza l'andamento in frequenza della connettività nelle 4 finestre temporali di alcune coppie di ROI opportunamente scelte. Per poter rappresentare questi spettri, si è utilizzato il comando 'squeeze' in Matlab al fine di ridurre di una dimensione la matrice di connettività.

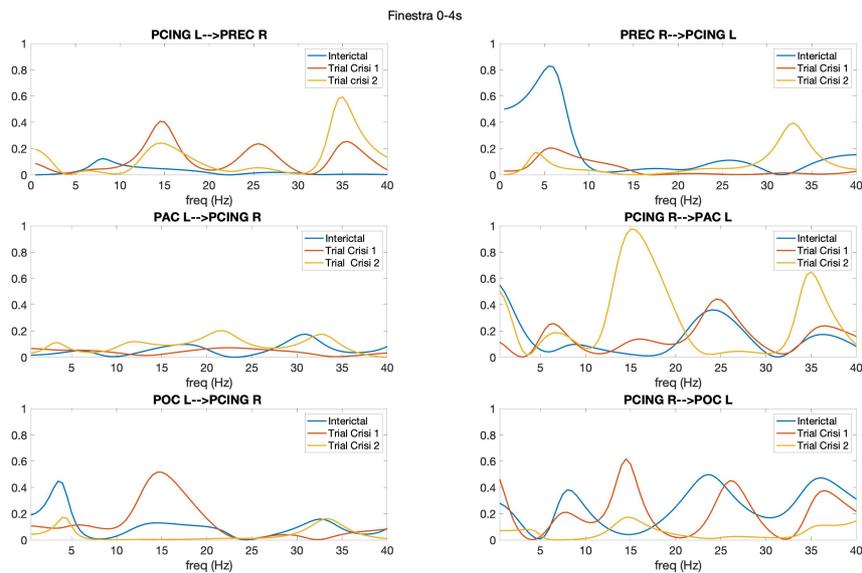


Figura 55: Prima finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.

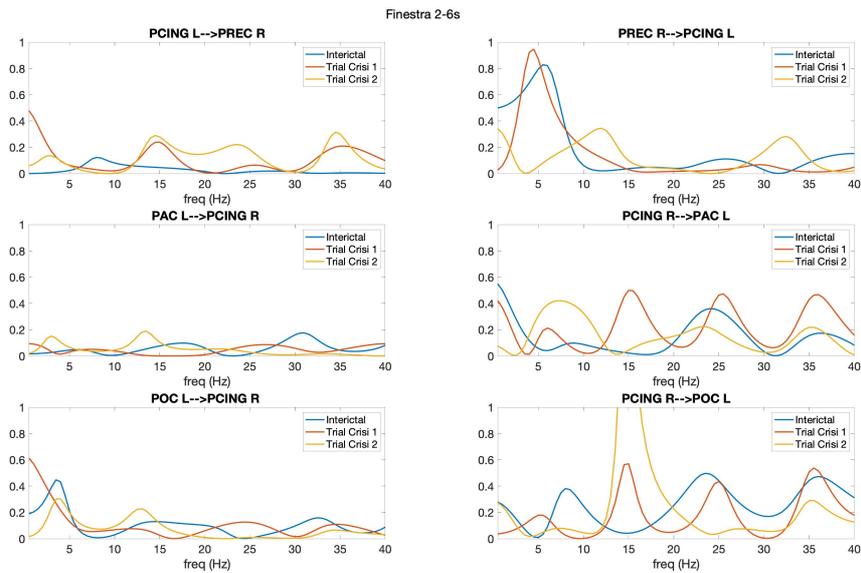


Figura 56: Seconda finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.

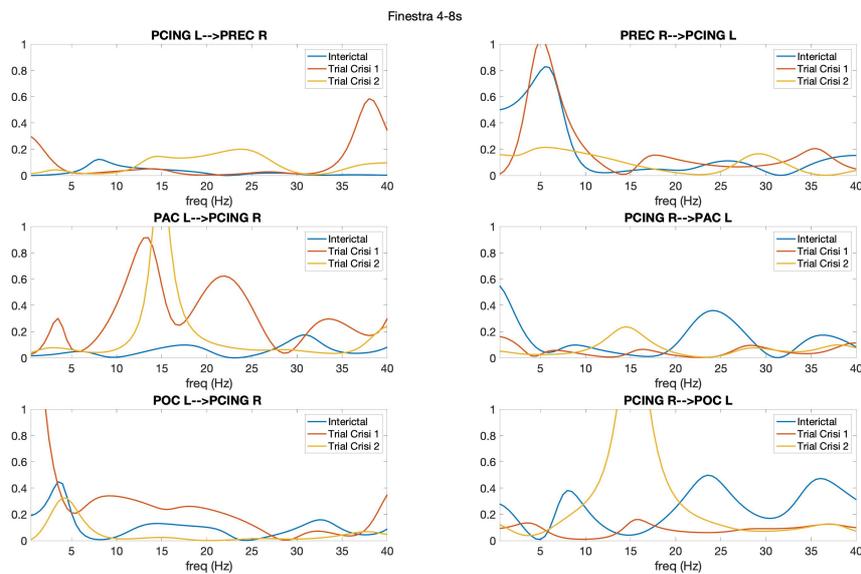


Figura 57: Terza finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.

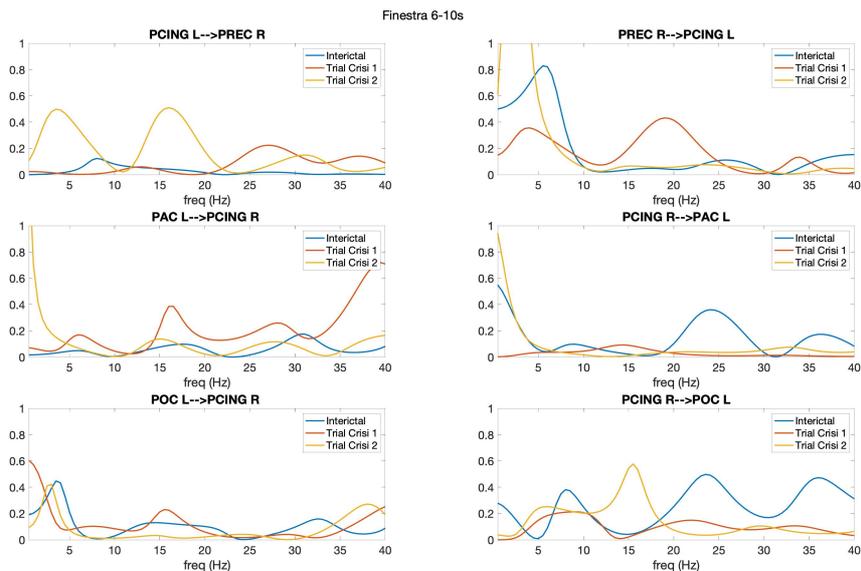


Figura 58: Quarta finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.

Ogni figura è rappresentativa delle quattro finestre temporali. A sinistra è rappresentata la direzione da sinistra a destra di 5 ROI selezionate, a destra è rappresentata la direzione opposta delle stesse ROI. In ogni figura sono riportati rispettivamente gli spettri dell'interictal, del trial 1 e trial 2. In generale, per ogni figura si evince una forte componente in banda low e in banda Alphahigh per i due trial, mentre per la fase dell'interictal si nota una componente in banda beta. Ciò sembra confermare con quanto visto nell'analisi in frequenza.

Nella seconda finestra temporale (Figura 56), dai 2-6 s, si noti una maggiore presenza di connessioni nella direzione che va dall'emisfero destro al sinistro. Pare mostrare una lateralizzazione da destra a sinistra, soprattutto in banda Alphahigh. Ciò è molto evidente nel Posteriorcingulate destro, il quale invia informazioni al Postcentral sinistro nel trial 2. Questa analisi non si era rilevata nella causalità di Granger nel dominio del tempo.

Soffermandosi sulle ultime due finestre temporali (Figura 57,58) e su alcune ROI, invece, si può affermare che nella finestra da 4-8s il Paracentral dell'emisfero

sinistro sta inviando informazioni al Poeriorcingulate dell'emisfero destro in banda low, in banda Alphahigh e anche in banda beta per entrambi i trial. Invece nella direzione opposta solamente il trial 2 ha una componente non molto forte in banda Alphahigh. Sempre in questa finestra temporale, si evince anche che nella direzione che va dal Postcentral left al Posteriorcingulate right in tutte e tre le fasi si ha solamente una componente in banda low, mentre nella direzione opposta si ha una forte componente in banda Alphahigh del trial 2. Nell'ultima finestra temporale (Figura 58), si noti una forte componente in banda low e in banda Alphahigh del trial 2 nella direzione che va dal Posteriorcingulate left al Precentral right, mentre una forte componente in banda low e Alphahigh del trial 1 nella direzione opposta.

Per poter interpretare al meglio questo tipo di analisi in frequenza si è effettuata l'analisi dei grafi, come per il dominio nel tempo. Per poter riuscire a ottenere questo tipo di analisi si è preso il valore massimo della terza dimensione della matrice di connettività e si è utilizzato il comando 'digraph' in Matlab. Di seguito, verrà mostrata la rete interconnessa delle 22 ROI in tutte le bande in frequenza per ogni trial.

BANDA LOW Crisi 1

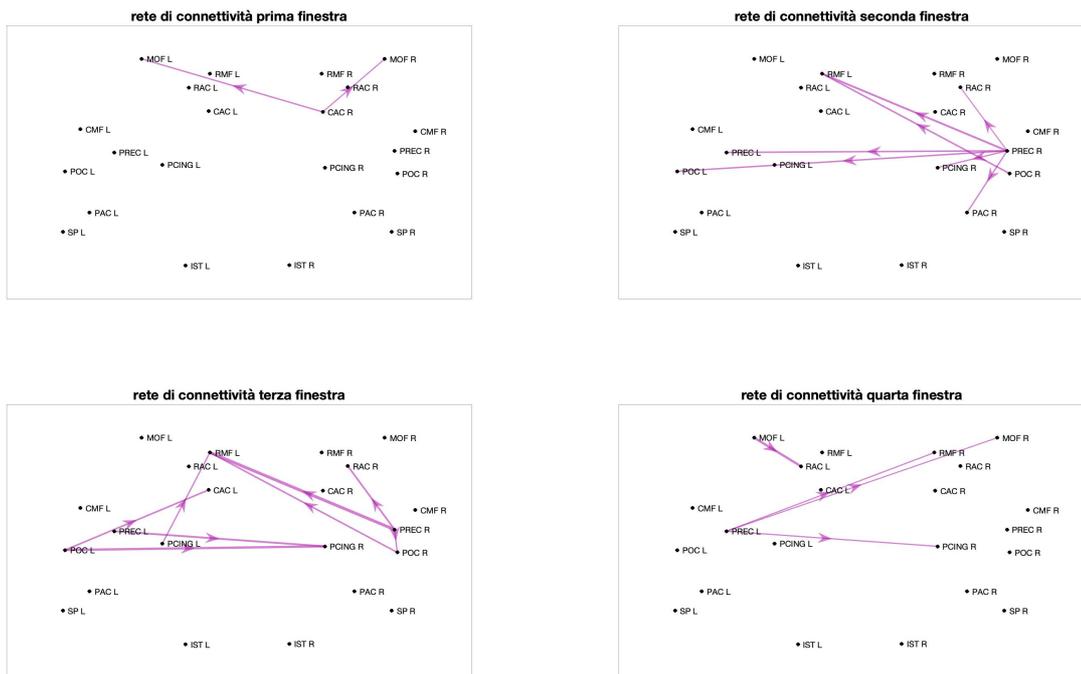


Figura 59: Rete di connettività nella banda low, suddivisa nelle quattro finestre temporali.

BANDA ALPHALOW Crisi 1

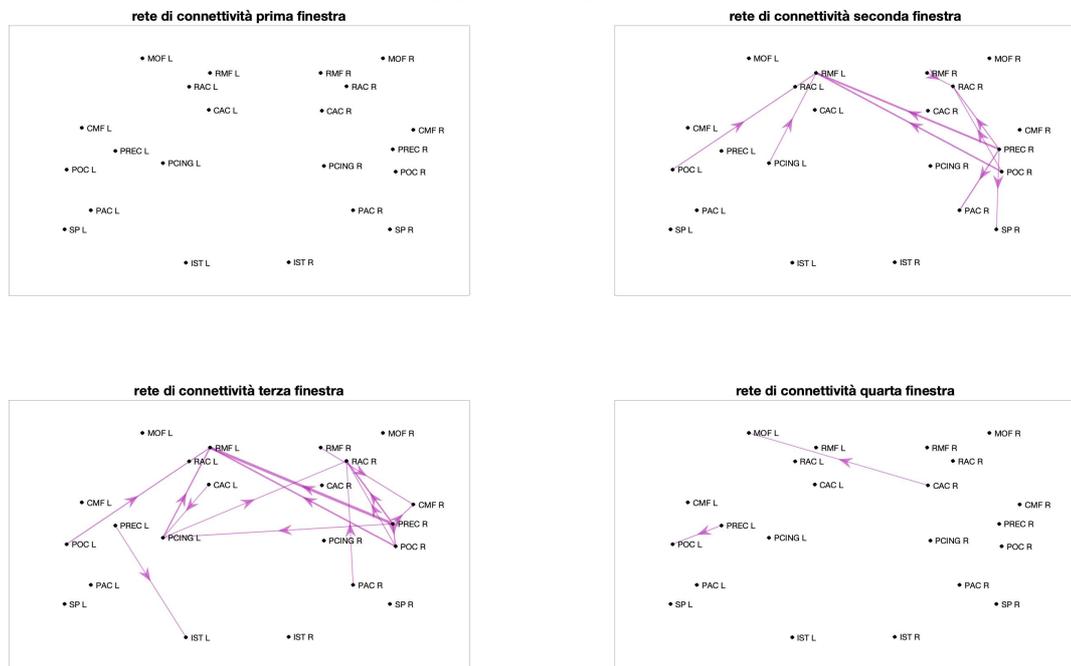


Figura 60: Rete di connettività nella banda Alphaslow, suddivisa nelle quattro finestre temporali.

BANDA ALPHAHIGH Crisi 1

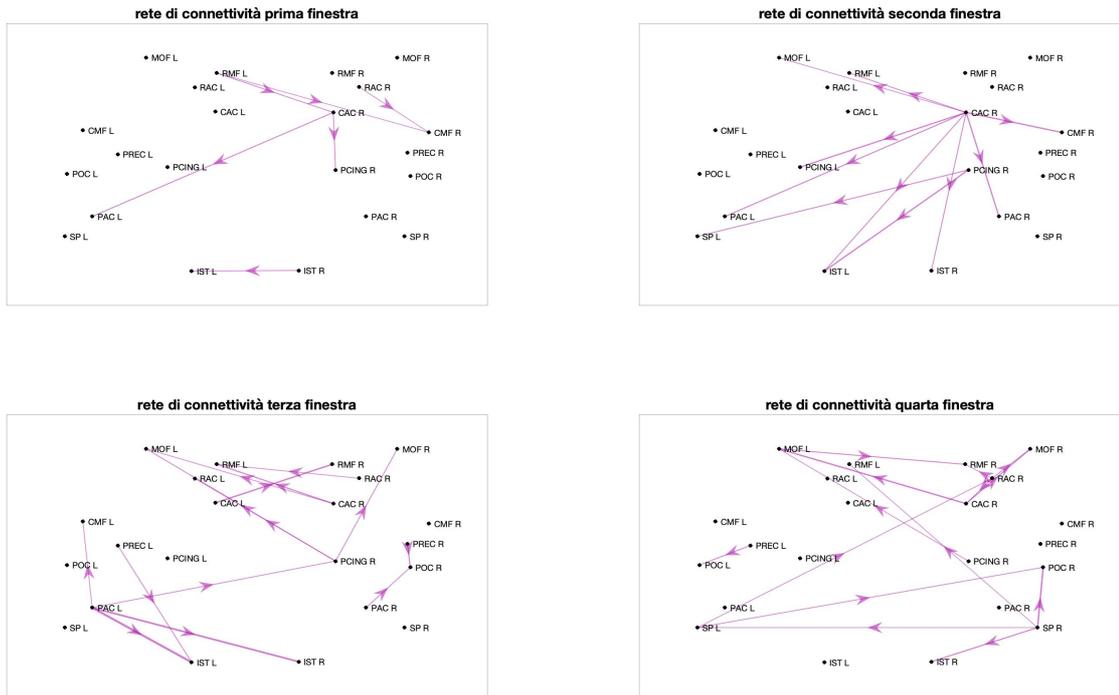


Figura 61: Rete di connettività nella banda Alphahigh, suddivisa nelle quattro finestre temporali.

BANDA BETA Crisi 1

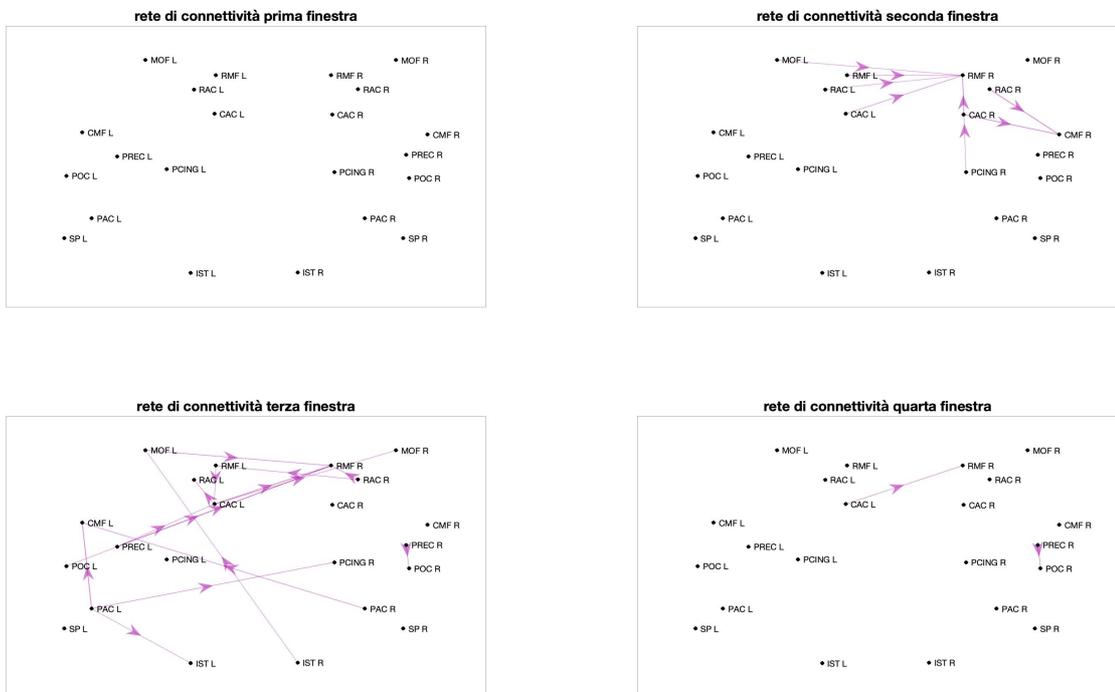


Figura 62: Rete di connettività nella banda Beta, suddivisa nelle quattro finestre temporali.

Nella banda low e nella banda Alphalow del trial 1 della pre-crisi (Figura 59,60), la rete di connettività mostra, nella seconda finestra, una lateralizzazione da destra a sinistra. È quasi sempre presente nelle due bande la connessione dal Precentral dell'emisfero destro verso le altre regioni cerebrali dell'emisfero sinistro. Nella terza finestra temporale, nelle due bande, sono presenti le stesse connessioni descritte prima, ma si noti nella banda low la presenza di due forti connessioni da sinistra a destra. Queste connessioni erano presenti anche nell'analisi dei grafi nel dominio del tempo nella stessa finestra temporale del trial 1. Il Precentral dell'emisfero sinistro invia informazioni al Posteriorcingulate dell'emisfero destro e il Postcentral left verso il Poeriorcingulate right. Per la banda Low si è utilizzata una soglia=1.3, mentre per la banda Alphalow una soglia=0.9. Questo sta indicare come le connessioni siano più forti nella banda low.

Nella banda Alphahigh (Figura 61), invece si noti come queste connessioni varino. Sembra che nella seconda finestra temporale ci sia più una lateralizzazione da destra verso sinistra e nelle ultime finestre temporali invece sembra avvenire una lateralizzazione da sinistra a destra; quest'ultima conferma quanto si era visto nell'analisi nel tempo. In questa banda, nella terza finestra temporale, si notino le forti connessioni dal Paracentral dell'emisfero sinistro verso le altre ROI dell'emisfero destro, connessioni che ritroveremo anche nel secondo trial. La soglia utilizzata per questa banda è di 0.9.

Infine la banda beta (Figura 62) mostra una lateralizzazione da sinistra a destra, ma le connessioni sono molto deboli, come si vede dallo spessore delle frecce. Ciò conferma l'analisi delle potenze discusso nel paragrafo precedente, ossia i due trial non mostrano elevata potenza nella banda beta, ma nella banda low e Alphahigh. Qui si è utilizzata una soglia molto bassa per la rappresentazione della rete, ossia di 0.5.

Di seguito viene riportata la rete di connettività sempre del trial 1 comprendendo tutta la banda di frequenza (0.5-40 Hz). Questo per evidenziare e riportare le connessioni più forti.

BANDA DA 0.5-40 HZ Crisi 1

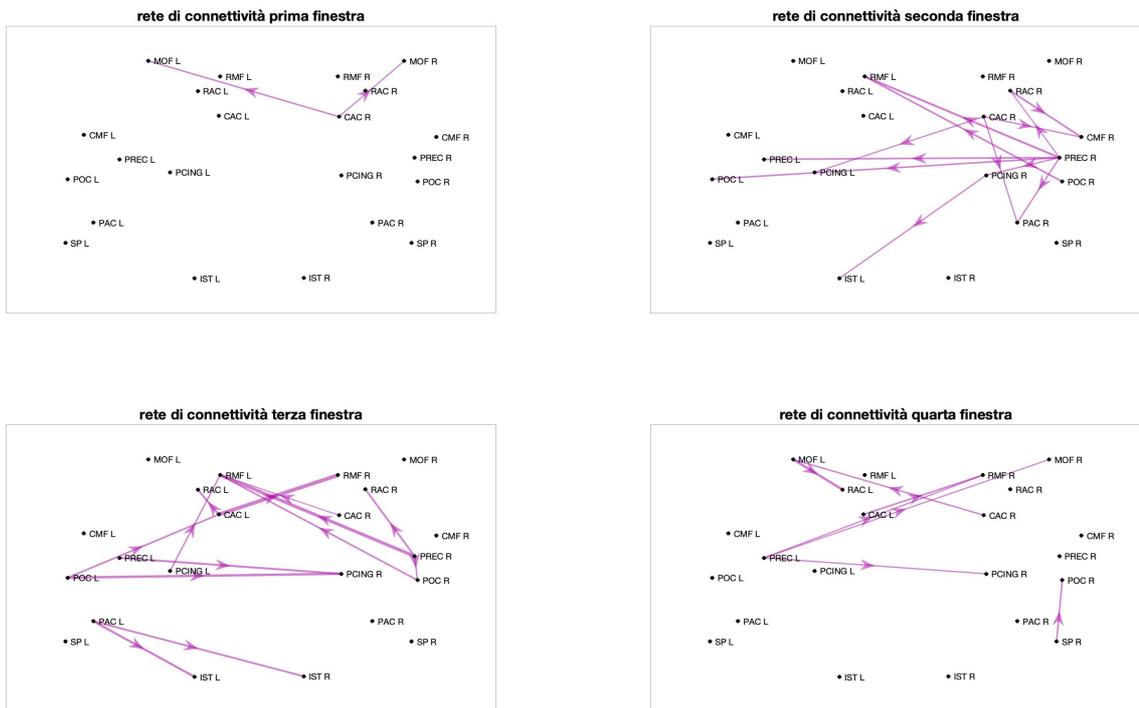


Figura 63: Rete di connettività nell'intera banda di frequenza (0,5-40 Hz), suddivisa nelle quattro finestre temporali.

Anche qui, si evince ciò che è stato descritto in precedenza. Nella seconda finestra temporale è molto presente la connessione del Precentral dell'emisfero destro verso le altre ROI dell'emisfero sinistro. Mentre nella terza finestra temporale si hanno prevalentemente connessioni forti dall'emisfero sinistro al destro, soprattutto nelle regioni più centrali. Qui la soglia utilizzata per tutte le finestre è di 1.3.

Fin ora si è mostrata la rete di connettività del trial 1 della pre-crisi. Di seguito viene mostrato il trial 2.

BANDA LOW Trial Crisi 2

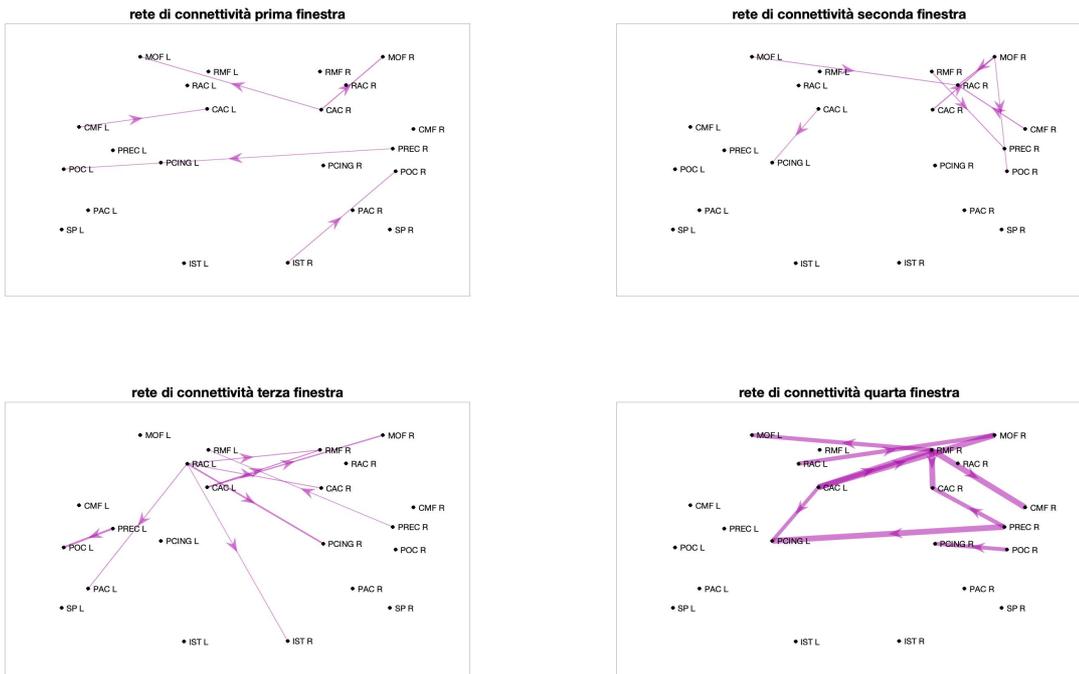


Figura 64: Rete di connettività del trial 2 nella banda low, suddivisa nelle quattro finestre temporali.

BANDA ALPHALOW Trial Crisi 2

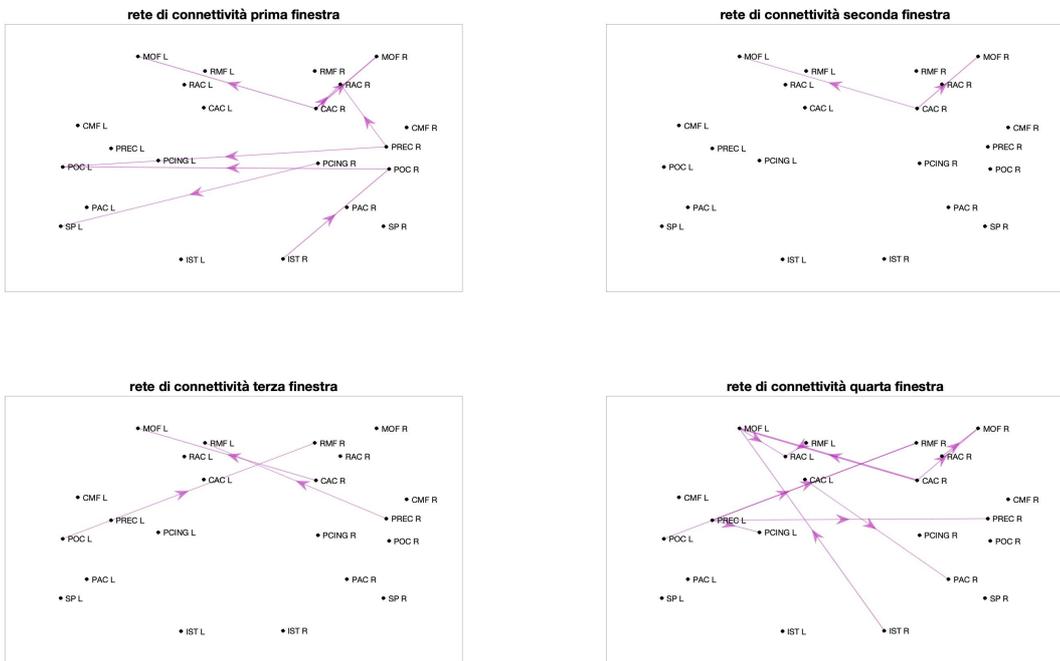


Figura 65: Rete di connettività del trial 2 nella banda AlphaLow, suddivisa nelle quattro finestre temporali

BANDA ALPHAHIGH Trial Crisi 2

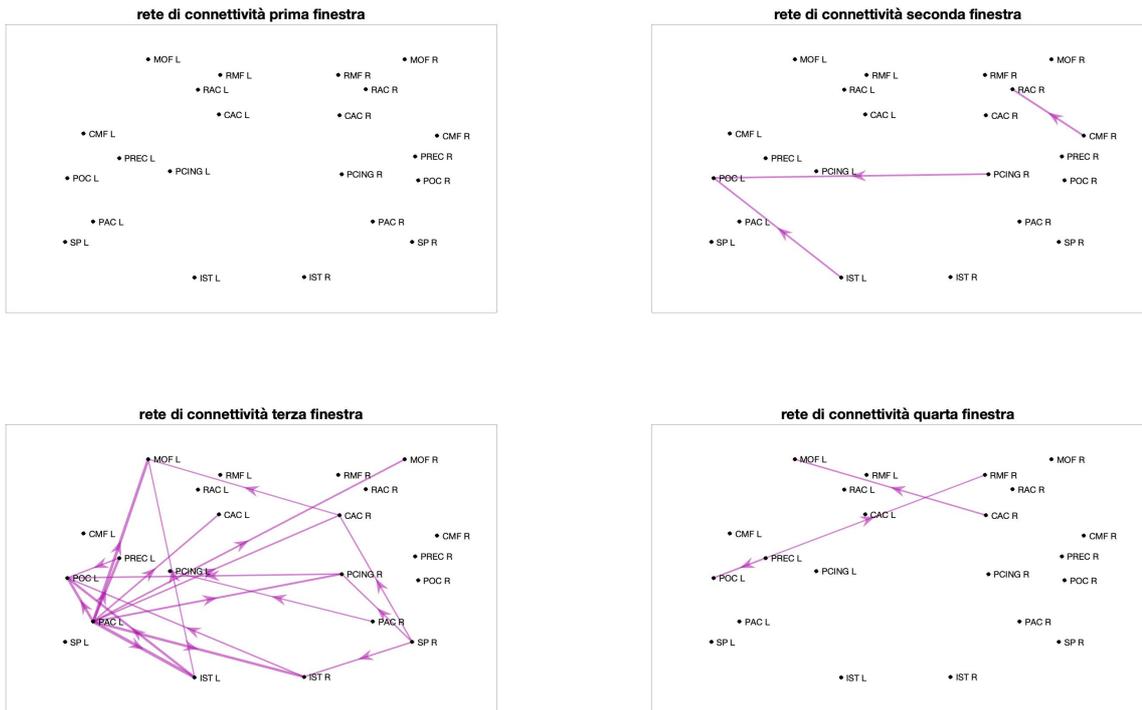


Figura 66: Rete di connettività del trial 2 nella banda Alphahigh, suddivisa nelle quattro finestre temporali

BANDA BETA Trial Crisi 2

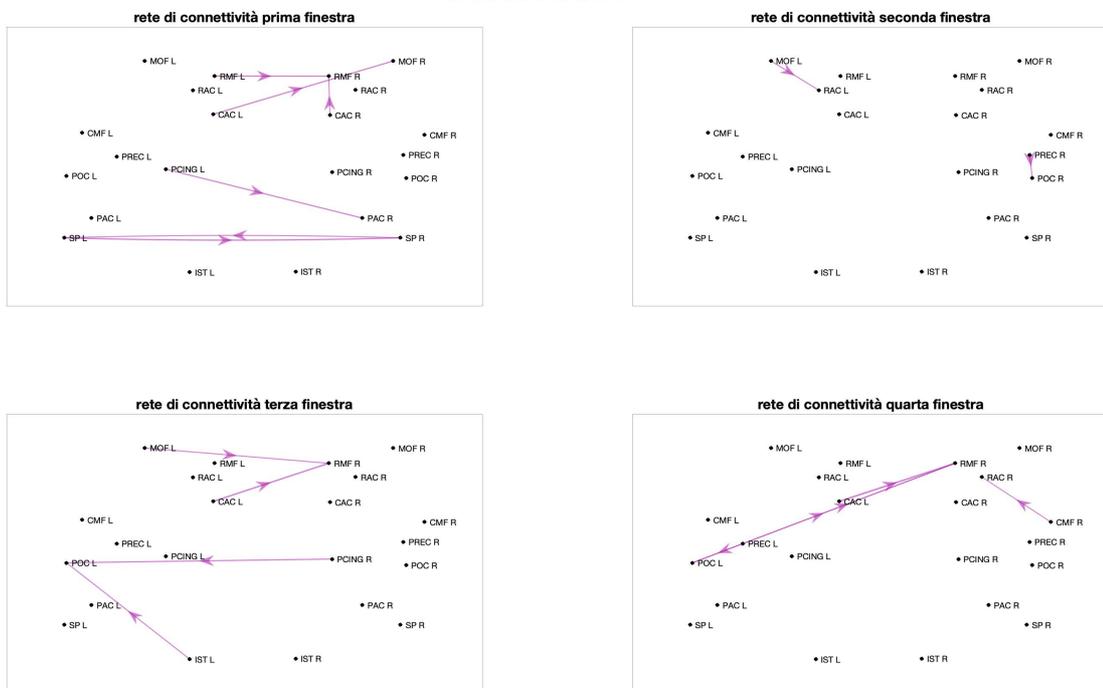


Figura 67: Rete di connettività del trial 2 nella banda Beta, suddivisa nelle quattro finestre temporali

Il secondo trial della pre-crisi mostra alcune connessioni diverse dal trial 1; tuttavia, nella banda Alphahigh nella terza finestra temporale (Figura 66), si notano le stesse connessioni presenti nel trial 1, in particolare quelle che partono dal Paracentral dell'emisfero sinistro verso molte ROI dell'emisfero destro. Si conferma, quindi, una lateralizzazione da sinistra a destra. Nella seconda finestra temporale invece non sono presenti molte connessioni in tutte le bande. È presente solamente una connessione forte che parte dal Posteriorcingulate dell'emisfero destro al Postcentral dell'emisfero sinistro. Questo conferma ciò che si era visto nell'analisi dell'andamento in frequenza della connettività. Nella banda low (Figura 64) si è dovuta utilizzare una soglia più alta (soglia=4) per l'ultima finestra temporale, mentre nelle altre si è utilizzata una soglia di 0.9. Nella banda Alphalow si è utilizzata una soglia di 0.7, nella banda Alphahigh una soglia di 1.4 e nella banda beta di 0.5.

Un problema riscontrato nell'analisi del trial 2 riguarda la rete di connettività nella banda low, che, nella quarta finestra temporale, mostra moltissime connessioni di grande spessore nelle regioni più frontali. Il vettore dei pesi W mostrava valori superiori a 100 in alcune connessioni delle regioni anteriori dell'emisfero destro. Ciò sembra in contraddizione con l'analisi della causalità di Granger nel tempo e con il trial 1. Tale anomalia è imputabile molto probabilmente all'ultimo secondo della registrazione del trial 2 della pre-crisi, ossia un secondo prima che avvenga l'episodio critico. Per ovviare al problema, si è eliminato l'ultimo secondo e considerata l'ultima finestra temporale da 6-9 secondi e non più da 6 a 10 secondi. Di seguito si mostra la differenza nell'intera banda in frequenza delle ultime due finestre.

BANDA DA 0.5-40 HZ Trial Crisi 2

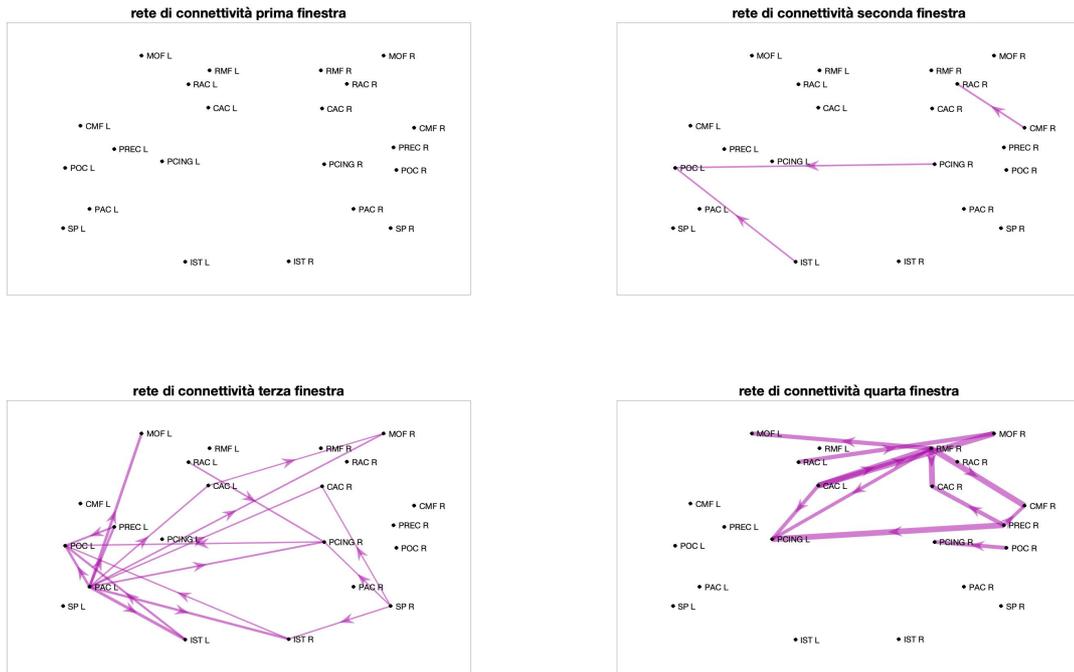


Figura 68: Rete di connettività nell'intera banda di frequenza (0,5-40 Hz) del trial 2, suddivisa nelle quattro finestre temporali. L'ultima finestra va dai 6 ai 10 secondi.

BANDA DA 0.5-40 HZ Trial Crisi 2

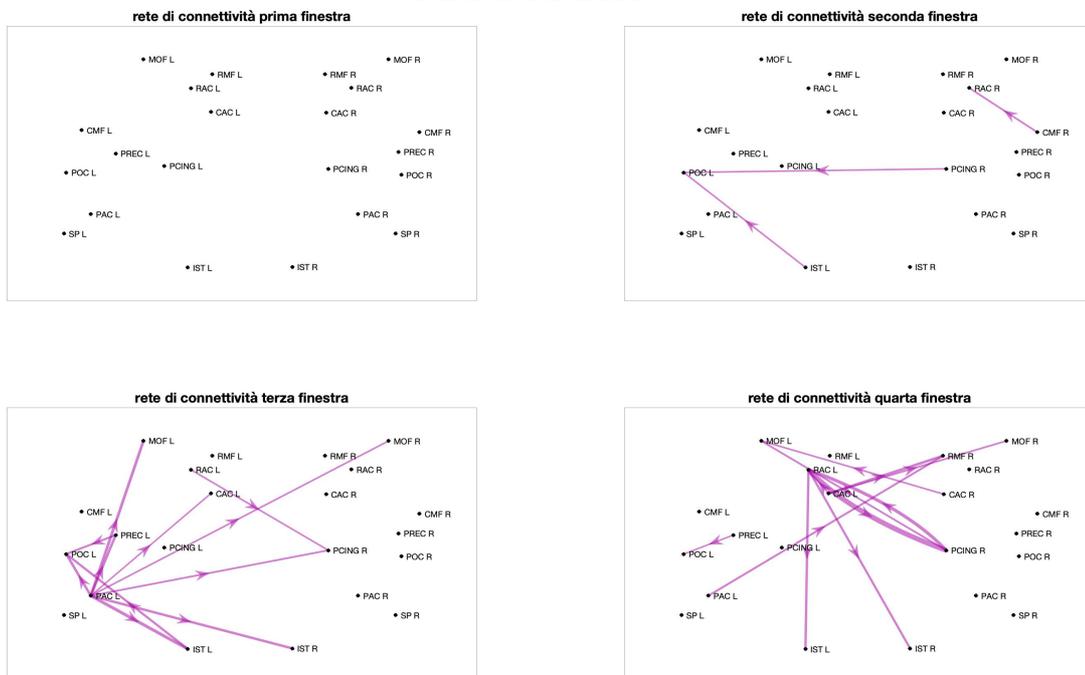


Figura 69: Rete di connettività nell'intera banda di frequenza (0,5-40 Hz) del trial 2, suddivisa nelle quattro finestre temporali. L'ultima finestra va dai 6 ai 9 secondi.

Come si evince dalle due figure, eliminando l'ultimo secondo, nell'ultima finestra della figura 69 emergono due connessioni molto forti, diverse dalla figura 68. Queste connessioni vanno dal Rostralanteriorcingulate dell'emisfero sinistro al Posteriorcingulate dell'emisfero destro e viceversa. In questo modo si è potuta utilizzare una soglia uguale per tutte le finestre, pari a 1.8. Infine, come descritto precedentemente, nella seconda finestra temporale è presente la connessione del Posteriorcingulate destro verso il Postcentral dell'emisfero sinistro, mentre nella terza finestra pare emergere una lateralizzazione da sinistra a destra con connessioni che partono dal Paracentral dell'emisfero sinistro.

CONCLUSIONI

In questo studio, si è analizzato il caso di una paziente affetta da epilessia focale farmaco-resistente, ricoverata per monitoraggio EEG a lungo termine presso l'Unità Operativa Complessa di neurologia dell'Istituto di Scienze Neurologiche IRCCS di Bologna, Ospedale Bellaria.

Presso l'istituto, è stata effettuata una attività preliminare tramite ESI per anomalie intercritiche. Queste analisi mostravano attivazione bilaterale al livello del cingolo (cingolo medio-posteriore) prevalente sul lato destro con una maggiore attivazione mesiale destra. Clinicamente, la paziente presentava una epilessia iper motoria collegata al sonno, caratterizzata da un particolare pattern di manifestazioni critiche (crisi ipermotorie) che si verificano prevalentemente durante il sonno non-REM. La paziente era, inoltre, caratterizzata da una postura tonico-distonica asimmetrica con associato rallentamento del ritmo cardiaco fino all'asistolia. Data la particolarità del caso clinico, è stato difficile identificare uno specifico lato dell'emisfero come focus epilettogeno. Infine, dall'analisi del tracciato EEG, l'episodio critico sembra essere preceduto da una attività spindle-like; un'attività rapida a circa 13 Hz con ampia deflessione lenta, più evidente sulle aree anteriori, senza chiara lateralizzazione.

Lo scopo principale della tesi è stato quello di ricavare un network epilettogeno a partire da dati EEG della paziente, cercando di individuare una possibile localizzazione della zona epilettogena per la valutazione pre-chirurgica nei pazienti affetti da epilessia. In particolare, l'obiettivo di questo elaborato è stato effettuare un'analisi in frequenza e uno studio di connettività funzionale, al fine di valutare la loro utilità clinica nella gestione chirurgica.

Nella fase dell'analisi frequenziale sono stati valutati gli spettri e le potenze per le tre fasi: fase background, fase interictal e fase pre-crisi. Dai risultati ottenuti si è potuto osservare che la fase background presentava picchi intorno ai 7 Hz,

all'interno della banda definita AlphaLow. Questo è dovuto all'attività di fondo della paziente nello stato di veglia. Per la fase interictal, si è osservata la presenza di picchi intorno alla banda Beta e banda AlphaLow. Infine, per le due registrazioni, appartenenti alla fase pre-crisi, si è osservato che entrambe presentavano dei picchi con elevata potenza nella banda Low e nella banda AlphaHigh. Questo ha confermato l'analisi clinica effettuata presso l'Ospedale di Bellaria in cui si sono stati rilevati dei picchi intorno ai 13 Hz, nella banda AlphaHigh. I picchi intorno ai 13 Hz erano molto più presenti nelle regioni anteriori.

Nell'analisi della connettività funzionale, tramite lo studio della causalità di Granger, si è potuta replicare una rete di connettività sia nel dominio del tempo che nel dominio delle frequenze. Con la causalità di Granger nel tempo si è osservata, nelle due registrazioni della fase pre-crisi (entrambe di durata 10 secondi), una chiara lateralizzazione dall'emisfero sinistro al destro. Questo risultato è stato osservato in un intervallo di tempo intorno ai 4-8 secondi precedenti l'episodio critico in entrambe le due registrazioni EEG. Nella causalità di Granger nel dominio della frequenza, invece, si è osservato un comportamento parzialmente diverso rispetto alla connettività nel tempo. Per il trial 1 della fase pre-crisi è emersa, nell'intervallo di tempo che intercorre tra i 2 e i 6 secondi, una lateralizzazione dall'emisfero destro al sinistro con connessioni forti prevalenti nella regione corticale Precentral dell'emisfero destro. Nell'intervallo che intercorre tra i 4 e gli 8 secondi, invece, emergevano maggiori connessioni dall'emisfero sinistro verso l'emisfero destro, in buon accordo con quanto ottenuto nel caso temporale. Il trial 2, invece, mostrava una chiara lateralizzazione dall'emisfero sinistro al destro sempre nell'intervallo intorno ai 4-8 secondi, con connessioni molto forti nella regione Paracentral dell'emisfero sinistro. Nell'intervallo di tempo 2-6 secondi non si sono ritrovate le stesse connessioni del trial 1, anche se è emersa ancora una lateralizzazione da destra a sinistra. In questo intervallo è emersa una forte connessione che andava dal Posteriorcingulate dell'emisfero destro al Postcentral dell'emisfero sinistro.

Lo scopo era quello di individuare la prevalenza di un emisfero rispetto all'altro, ma dato il caso particolare della paziente, non si sono riusciti ad ottenere dei risultati definitivi. In conclusione, si evince un'attività bilaterale al livello mediale della corteccia, con una iniziale lateralizzazione da destra a sinistra, seguita da una lateralizzazione in verso opposto.

Durante questo studio sono stati riscontrati dei limiti. Il caso clinico particolare della paziente e la quantità esigua dei dati a disposizione non hanno favorito il raggiungimento di risultati chiari. Per un'analisi più approfondita sarebbe anzitutto necessario disporre di una maggior quantità di dati EEG di alta qualità, che contengano più registrazioni di traccati epilettici che precedano le crisi. Sarebbe, così, possibile confrontare ed effettuare analisi statistiche di differenti traccati EEG, al fine di comprendere maggiormente l'epilessia, come e perché si generano le crisi e quali sono le aree cerebrali principalmente coinvolte. Così facendo, il lavoro di questo studio risulterebbe comunque valido per l'analisi di connettività funzionale e un possibile sviluppo futuro di una metodologia per la valutazione pre-chirurgica di pazienti affetti da epilessia focale.

Grazie al rilevamento di anomalie funzionali o pattern specifici a partire da dati EEG, si prospetta, in futuro, che più pazienti potranno beneficiare di un intervento neurochirurgico, senza bisogno di registrazioni invasive per la localizzazione della sede d'insorgenza della crisi. La comprensione delle reti funzionali del cervello permetterà di comprendere meglio la neurobiologia delle epilessie e di sviluppare nuovi strumenti diagnostici, prognostici e terapeutici.

INDICE DELLE FIGURE

Figura 1: Struttura di un neurone (1)	1
Figura 2: Neurone piramidale e non piramidale (2)	3
Figura 3: a) Immagine di sinistra mostra l'attività di un singolo neurone piramidale; b) Immagine di destra mostra la genesi del segnale EEG.	4
Figura 4: Sistema Internazionale Standard 10-20. (4)	7
Figura 5: Classificazione internazionale delle crisi epilettiche (11).....	10
Figura 6: Classificazioni delle epilessie (13).....	11
Figura 7: Valutazione del picco alpha individuale (IAFP) (20)	18
Figura 8: Onde cerebrali. (21).....	20
Figura 9: Anomalie epilettiformi intercritiche. (26).....	22
Figura 10: Tracciato EEG nelle crisi focali	23
Figura 11: Tracciati EEG nelle crisi generalizzate: a) a sinistra è rappresentato il tracciato di una tipica fase tonica, b) a destra è rappresentata la fase clonica.	24
Figura 12: Tipico tracciato EEG di una crisi di assenza.....	25
Figura 13: Tracciato EEG di una crisi atonica.....	26
Figura 14: Regioni di Desikan-Killiany. (28).....	32
Figura 15: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero destro	35
Figura 16: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero sinistro	35
Figura 17:Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero destro nel caso interictal.....	36
Figura 18:Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero sinistro nel caso interictal.....	36
Figura 19: Rappresentazione della PSD riferita al trial 1 della pre-crisi. a sinistra viene mostrato lo spettro dell'emisfero sinistro e a destra l'emisfero destro.....	37

Figura 20: Rappresentazione della PSD riferita al trial 2 della pre-crisi. a sinistra viene mostrato lo spettro dell'emisfero sinistro e a destra l'emisfero destro.....	38
Figura 21:Calcolo della potenza nelle 4 bande di frequenza per le 11 ROI dell'emisfero sinistro. Nel grafico viene riportato anche il calcolo del SEM per ogni ROI.	40
Figura 22: Calcolo della potenza nelle 4 bande di frequenza per le 11 ROI dell'emisfero destro. Nel grafico viene riportato anche il calcolo del SEM per ogni ROI.	41
Figura 23: Calcolo della potenza nelle 4 bande di frequenza per le 11 ROI dell'emisfero sinistro (immagine in alto) e dell'emisfero destro (immagine in basso) per il caso interictal. Nel grafico viene riportato anche il calcolo del SEM per ogni ROI.	42
Figura 24: Calcolo potenze nella Low Band (0.5-5 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.	43
Figura 25: Calcolo potenze nella Alpha Low Band (5-10 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.....	44
Figura 26: Calcolo potenze nella Alpha High Band (10-18 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.....	44
Figura 27: Calcolo potenze nella Beta Band (18-24 Hz), usando la media mobile con finestre di 4 s. In alto viene riportato il trial 1 del segnale contenuto in pre-crisi, dell'emisfero sinistro e poi destro. In basso viene rappresentata la potenza del secondo episodio critico (trial 2), sia dell'emisfero sinistro e poi destro.	45
Figura 28: schematizzazione dei metodi per quantificare la connettività funzionale [31].....	47

Figura 29: Matrice di connettività (22x22). Viene rappresentata in valore assoluto la connettività delle 22 regioni di interesse posizionando prima l'emisfero sinistro e poi destro per valutare una possibile lateralizzazione.....	49
Figura 30: Rappresentazione della coerenza nel dominio della frequenza di una specifica coppia ROI. Viene rappresentata la connessione tra il precentral e il posteriorcingulate, e il postcentral con il posteriorcingulate, entrambe per l'emisfero sinistro.....	51
Figura 31: GC nel dominio del tempo delle 22 ROI. Viene rappresentata l'evoluzione nel tempo della connettività in 4 finestre temporali del primo episodio critico.....	53
Figura 32: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero destro. Vengono messe a confronto le rispettive fasi: Background, Interictal e i due episodi critici della fase pre-crisi.....	56
Figura 33: Rappresentazione della densità spettrale di potenza delle 11 ROI dell'emisfero sinistro. Vengono messe a confronto le rispettive fasi: Background, Interictal e i due episodi critici della fase pre-crisi.....	57
Figura 34: Densità spettrale di potenza di cinque ROI selezionate sia dell'emisfero destro (in alto) che del sinistro (in basso). Vengono confrontati gli spettri nelle diverse fasi.....	58
Figura 35: Rappresentazione degli spettri di tutte e tre le fasi suddivise in 4 finestre temporali. Viene rappresentato il Rostralanteriorcingulate dell'emisfero destro, regione più anteriore.....	59
Figura 36: Rappresentazione degli spettri di tutte e tre le fasi suddivise in 4 finestre temporali. Viene rappresentato il Paracentral dell'emisfero sinistro.....	60
Figura 37: Potenze nelle quattro bande considerata: banda Low, AlphaLow, AlphaHigh e Beta. Sono rappresentate le potenze di ogni fase nelle 22 ROI. A destra l'emisfero destro e a sinistra l'emisfero sinistro.....	63
Figura 38: Viene rappresentata la media mobile nella banda Low di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.....	64

Figura 39: Viene rappresentata la media mobile nella banda AlphaLow di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.....	64
Figura 40: Viene rappresentata la media mobile nella banda AlphaHigh di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.....	65
Figura 41: Viene rappresentata la media mobile nella banda Beta di entrambi i trial della fase pre-crisi. In alto viene mostrato il trial 1 della pre-crisi e in basso il trial 2.....	65
Figura 42: Matrice di connettività nel dominio del tempo del trial 1 della fase pre-crisi. Si riportano tutte le 22 ROI suddivise nelle quattro finestre temporali.	68
Figura 43: Matrice di connettività nel dominio del tempo del trial 2 della fase pre-crisi. Si riportano tutte le 22 ROI suddivise nelle quattro finestre temporali.	68
Figura 44: Rappresentazione della coerenza tra il background in blu, e il trial 2 della pre-crisi in rosso. Sono riportate alcune connessioni tra diverse coppie ROI dell'emisfero sinistro e destro.	70
Figura 45: Andamento della coerenza tra Paracentral right e il Postcentral left. Viene riportata in blu la media della coerenza della fase background, in rosso la coerenza del trial 1 e in fucsia la coerenza del trial 2.....	71
Figura 46: Andamento della coerenza tra Paracentral right e il Precentral left. Viene riportata in blu la media della coerenza della fase background, in rosso la coerenza del trial 1 e in fucsia la coerenza del trial 2.....	72
Figura 47: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo. In questo esempio viene riportato il valore vero del trial 1 della pre-crisi suddivisa in finestre di 4 secondi. All'interno di ogni finestra sono rappresentate le 22 ROI selezionate, prima dell'emisfero sinistro e poi destro. ...	74
Figura 48: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo, suddivisa in finestre di 4 secondi. In questo esempio viene riportato il valore assoluto della differenza tra il trial 1 della pre-crisi con la fase dell'interictal. All'interno di ogni finestra sono rappresentate le le 22 ROI selezionate, prima dell'emisfero sinistro e poi destro.....	75

Figura 49: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo. In questo esempio viene riportato il valore vero del trial 2 della pre-crisi suddivisa in finestre di 4 secondi. All'interno di ogni finestra sono rappresentate le	75
Figura 50: matrice di connettività ricavata tramite la funzione di causalità di Granger nel tempo, suddivisa in finestre di 4 secondi. In questo esempio viene riportato il valore assoluto della differenza tra il trial 1 della pre-crisi con la fase dell'interictal.....	76
Figura 51: Rappresentazione, tramite un grafo, della direzionalità delle connessioni del trial 1 della pre-crisi. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale del cervello, includendo solamente le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.	78
Figura 52: Rappresentazione della direzionalità delle connessioni della differenza tra il trial 1 della pre-crisi e della fase dell'interictal. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale del cervello, includendo le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.	79
Figura 53: Rappresentazione della direzionalità delle connessioni del trial 2 della pre-crisi. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale del cervello, includendo le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.....	79
Figura 54: Rappresentazione della direzionalità delle connessioni della differenza tra il trial 2 della pre-crisi e della fase dell'interictal. Vengono rappresentati i nodi e le rispettive connessioni per ogni finestra cercando di rappresentare il piano trasversale, includendo le 22 ROI del modello Desikan-Killiany.	80
Figura 55: Prima finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.	82
Figura 56: Seconda finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.	83

Figura 57: Terza finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.	83
Figura 58: Quarta finestra temporale. Viene mostrata l'analisi spettrale della matrice di connettività di 5 ROI selezionate. a sinistra viene riportata la direzione dell'emisfero sinistro verso il destro, a destra il verso opposto delle medesime ROI.	84
Figura 59: Rete di connettività nella banda low, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	86
Figura 60: Rete di connettività nella banda Alphalow, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	86
Figura 61: Rete di connettività nella banda Alphahigh, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	87
Figura 62: Rete di connettività nella banda Beta, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	87
Figura 63: Rete di connettività nell'intera banda di frequenza (0,5-40 Hz), suddivisa nelle quattro finestre temporali.	89
Figura 64: Rete di connettività del trial 2 nella banda low, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	90
Figura 65: Rete di connettività del trial 2 nella banda Alphalow, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	90
Figura 66: Rete di connettività del trial 2 nella banda Alphahigh, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	91
Figura 67: Rete di connettività del trial 2 nella banda Beta, suddivisa nelle quattro finestre temporali.	91
Figura 68: Rete di connettività nell'intera banda di frequenza (0,5-40 Hz) del trial 2, suddivisa nelle quattro finestre temporali. L'ultima finestra va dai 6 ai 10 secondi.	93
Figura 69: Rete di connettività nell'intera banda di frequenza (0,5-40 Hz) del trial 2, suddivisa nelle quattro finestre temporali. L'ultima finestra va dai 6 ai 9 secondi.	93

4. Bibliografia

1. [Online] 2020. <https://medicinacultura.files.wordpress.com/2010/05/ebook-medicina-componenti-del-sistema-nervoso-e-loro-rapporti-funzionali.pdf>.
2. [Online] 2020. <https://www.docsity.com/it/2-anatomia-parte-2/618779/>.
3. Guido Avanzolini, Elisa Magosso. *Strumentazione biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura*. s.l. : Pàtron, 2015.
4. [Online] https://en.wikipedia.org/wiki/File:EEG_10-10_system_with_additional_information.svg.
5. *Epilepsy: new advances*. Solomon L Moshé 1, Emilio Perucca 2, Philippe Ryvlin 3, Torbjörn Tomson 4. 2014, The Lancet.
6. *Epilessia, farmaci antiepilettici e aggressività: una revisione basata sull'evidenza* Un file esterno che contiene un'immagine, un'illustrazione, ecc. Il nome dell'oggetto è *sbox.jpg*. Martin J. Brodie, Frank Besag , Alan B. Ettinger , Marco Mula , Gabriella Gobbi , Stefano Comai , Albert P. Aldenkamp e Bernhard J. Steinhoff autore corrispondente. 2016, PubMed.
7. In, Robert S. Fisher Carlos Acevedo Alexis Arzimanoglou Alicia Bogacz J. Helen Cross Christian E. Elger Jerome Engel Jr Lars Forsgren Jacqueline A. French Mike Glynn Dale C. Hesdorffer B.I. Lee Gary W. Mathern Solomon L. Moshé Emilio Perucca. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014.
8. *Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists*. Carl E Stafstrom 1, Lionel Carmant 2. 2015, PubMed.
9. Scheffer, Anne T. Berg Samuel F. Berkovic Martin J. Brodie Jeffrey Buchhalter J. Helen Cross Walter Van Emde Boas Jerome Engel Jacqueline

French Tracy A. Glauser Gary W. Mathern Solomon L. Moshé Douglas Nordli Perrine Plouin Ingrid E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*.

10. *Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures*. *Epilepsy**, From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against. 1981, *Epilepsia*.

11. *Nuovo manuale pratico per la diagnosi e la cura delle epilessie*. 2014.

12. *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009*. Mathern, Anne T. Berg Samuel F. Berkovic Martin J. Brodie Jeffrey Buchhalter J. Helen Cross Walter Van Emde Boas Jerome Engel Jacqueline French Tracy A. Glauser Gary W. 2010, *Epilepsia*.

13. *Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia*. 3Ingrid E. Scheffer, 1Samuel Berkovic, 4Giuseppe Capovilla, 5Mary B. Connolly, 6Jacqueline French, 7Laura Guilhoto,8,9Edouard Hirsch,10Satish Jain, 11Gary W. Mathern, 12Solomon L. Moshé, 13Douglas R. Nordli, 14Emilio Perucca, 15Torbjörn Tomson, 16Samuel W. 2017, POSITION PAPER ILAE .

14. *IL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELL'EPILESSIA*. (LICE), Commissione Chirurgia della Lega Italiana Contro l'Epilessia.

15. *Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Praveen Sharma, Margitta Seeck and Sándor Beniczky1*. 2019, *Frontiers in Neurology*.

16. Ferri, Lorenzo. *THE IMPLEMENTATION OF ELECTRIC SOURCE IMAGING AND EEG/fMRI IN PRESURGICAL EVALUATION OF DRUG-RESISTANT EPILEPSY*.

17. *THE LOCATION OF CEREBRAL TUMOURS BY ELECTRO-ENCEPHALOGRAPHY.* HOSPITALS), W.GreyWalterM.A. Camb.(ROCKEFELLER FELLOW AT THE CENTRAL PATHOLOGICAL LABORATORY OF THE LONDON COUNTY MENTAL. 1936, The Lancet.

18. Mecarelli, Oriano. *Clinical Electroencephalography* . 2019.

19. *Comments for Current Interpretation EEG Alpha Activity: A Review and Analysis.* Bazanova, Olga M. 2012.

20. *Individual EEG Alpha Activity Analysis for Enhancement Neurofeedback Efficiency: Two Case Studies.* PhD, Olga M. BazanovaL. I. Aftanas. 2010, Journal of Neurotherapy.

21. [Online] <http://www.crystalblueent.com/brain-waves.html>.

22. *Rallentamento del ritmo alfa dell'elettroencefalogramma e sua associazione con deterioramento mentale ed epilessia.* A, Stoller. 1949.

23. *Modelli cerebrali di epilessia su larga scala: la dinamica incontra la connettomica* . MP, Richardson. 2012, J Neurol Neurosurg Psychiatry.

24. *Slower alpha rhythm associates with poorer seizure control in epilepsy.* Eugenio Abela 1 2, Adam D Pawley 3, Chayanin Tangwiriyasakul 1, Siti N Yaakub 1 4, Fahmida A Chowdhury 5, Robert D C Elwes , Franz Brunnhuber 2 Mark P Richardson. 2018.

25. *A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017.* Nick Kane, a,* Jayant Acharya,b Sandor Beniczky,c Luis Caboclo,d Simon Finnigan,e Peter W. Kaplan,b Hiroshi Shibasaki,f Ronit Pressler,a and Michel J.A.M. van Putteng. 2017.

26. [Online] http://www.mondino.it/wp-content/660txc/2016/05/MOND3916_GALIMBERTI.pdf .

27. [Online] [<http://www.doctor33.it/cont/download-center-files/27006/jones-epilessia-x30487allp1.pdf>].
28. [Online] <http://ielvis.pbworks.com/w/page/117733740/Mapping%20Electrodes%20to%20Atlases>.
29. *Toward a reliable, automated method of individual alpha frequency (IAF) quantification.* Corcoran, Andrew W. 2017, Wiley.
30. *Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis.* Friston, Karl J. 1994, Human Brain Mapping.
31. *A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls.* Bastos, André M. 2016, PubMed.
32. *Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations.* Mikail Rubinov, Olaf Sporns. 2010, Elsevier.
33. *Investigating causal relations by econometric models and crossspectral method.* C.W.J., GRANGER. *Econometrica*.