



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTA' DI INGEGNERIA

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

**Preprocessamento e analisi del segnale elettroencefalografico
digitale**

**Preprocessing and analysis of the digital
electroencephalographic signal**

Relatore:

Prof. Laura Burattini

Tesi di Laurea di:

Erica Marini

Correlatore:

Dott. Ilaria Marcantoni

A.A. 2020 / 2021

Abstract

L'utilizzo di strumenti automatici per processare ed analizzare segnali elettroencefalografici (EEG) risulta sempre più utile in quanto permette di ripulire i segnali da eventuali rumori o artefatti, perciò risulta una fase fondamentale per una migliore comprensione del segnale da parte del clinico e quindi per una migliore diagnosi. Si analizzano gli EEG prelevati da 3 soggetti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno (SHE), presenti all'interno del CAP Sleep DataBase di Physionet, con l'utilizzo di EEGLAB, un toolbox a interfaccia grafica di Matlab. La diagnosi della SHE risulta particolarmente difficile, per questo si vuole trovare un metodo che permetta di riconoscere pattern anomali all'interno degli EEG dei soggetti che ne sono affetti. La parte più esterna del Sistema Nervoso Centrale è la corteccia cerebrale, che risulta formata da particolari neuroni, detti corticali, tra cui si trovano i neuroni piramidali: gruppi di neuroni che, se sincronizzati tra loro, generano il segnale EEG. Il segnale EEG viene prelevato mediante elettrodi posti sullo scalpo del soggetto secondo uno standard, il Sistema Internazionale 10/20; nel segnale EEG si possono distinguere cinque ritmi principali in base alla banda di frequenze occupate. I 3 soggetti trattati sono affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno, un'epilessia focale classificata come malattia rara, la cui mancata diagnosi porta ad una peggiore qualità della vita degli individui che ne soffrono e ad un peggioramento stesso della malattia nel tempo, se vengono somministrate cure sbagliate. L'analisi dei segnali è partita da una fase di preprocessamento in EEGLAB: caricamento del segnale, inserimento delle Channel Locations (posizioni degli elettrodi), filtraggio, decomposizione delle Componenti Indipendenti (ICA). Utilizzando un plugin di EEGLAB, ICLabel, è possibile classificare automaticamente le componenti in varie classi (cerebrale, oculare, muscolare, cardiaca, rumore di linea, rumore del canale, altro) e quindi eliminare quelle che presentano un'elevata percentuale di artefatti al loro interno. Infine, vengono analizzate in dettaglio le onde delta in prossimità e lontano dalle crisi; infatti in letteratura sono presenti studi che evidenziano una prevalenza delle onde delta rispetto ai ritmi più veloci in soggetti affetti da SHE. Per due soggetti su tre, le onde delta risultano di ampiezza e numero maggiore prima e durante l'onset di una crisi epilettica, in particolare nei canali riferiti agli elettrodi F8, T4, F7 e T3. Nell'altro soggetto questa attività anomala delle onde delta risulta poco presente, per cui analizzando tratti di segnale non in prossimità delle crisi, ne risultata che anche i tratti

interictali possono essere caratterizzati da anomalie: è stato riscontrato che questi tratti presentano un andamento in cui prevalgono le onde delta sulle onde a più alta frequenza. Sulla base di quanto rilevato, possiamo concludere dicendo che, mediante l'utilizzo di strumenti automatici, si possono trovare facilmente le varie anomalie sopra descritte, caratteristiche dei soggetti affetti da SHE, che saranno di grande aiuto al clinico per effettuare la diagnosi.

Indice

Introduzione	I
1 Il Sistema Nervoso Centrale: anatomia e fisiologia della corteccia cerebrale	1
1.1 Aree della corteccia cerebrale.....	1
1.2 Neuroni corticali.....	3
1.2.1 Potenziali d'Azione.....	4
1.2.2 Connessioni tra neuroni: Sinapsi.....	6
2 Il segnale elettroencefalografico	7
2.1 Origine del segnale elettroencefalografico.....	7
2.1.1 Dipoli di corrente.....	8
2.1.2 Neuroni Piramidali.....	8
2.2 Acquisizione del segnale elettroencefalografico.....	9
2.2.1 Elettrodi per EEG.....	10
2.2.2 Misurazioni.....	10
2.2.3 Sistema Internazionale 10/20.....	12
2.3 Morfologia e composizione armonica del segnale elettroencefalografico....	13
3 L'Epilessia Ipermotoria del Sonno	17
3.1 Sintomi e conseguenze dell'Epilessia Ipermotoria del Sonno.....	18
3.2 Sindromi dell'Epilessia Ipermotoria del Sonno.....	18
3.3 Diagnosi dell'Epilessia Ipermotoria del sonno.....	19
4 Anomalie nel tracciato elettroencefalografico per soggetti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno	20
4.1 Cyclic Alternating Pattern.....	21
4.2 Variabili del sonno.....	23
5 Analisi di tracciati elettroencefalografici su pazienti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno	24
5.1 CAP Sleep Database.....	24
5.2 Metodo di analisi dei segnali.....	25

<i>5.3 Risultati ottenuti</i>	27
<i>5.4 Discussione</i>	39
Conclusione	II
Bibliografia e Sitografia	IV

Introduzione

L'analisi e lo studio dell'epilessia sono ampiamente trattati in letteratura. Tuttavia esistono numerosi tipi di epilessia classificati come rari che presentano una trattazione e uno studio non ancora ottimale per la loro diagnosi e trattamento.

Tra questi c'è l'Epilessia Ipermotoria del Sonno. Si tratta di un'epilessia focale, caratterizzata dalla presenza di episodi epilettici quasi esclusivamente durante il sonno, il che può causare una frammentazione del sonno e una conseguente stanchezza e sonnolenza al momento del risveglio.

La diagnosi dell'Epilessia Ipermotoria del Sonno viene fatta mediante la rilevazione del segnale elettroencefalografico, ma può risultare difficoltosa per vari motivi. Un primo motivo è sicuramente il fatto che le crisi avvengono soltanto durante il sonno, il che rende meno agevole la misurazione dell'attività elettrica del paziente; a questo si aggiungono i movimenti causati dalle crisi, che creano molto rumore nel segnale.

Anche nel caso in cui si riesce a prelevare un segnale elettroencefalografico durante la notte e senza troppo rumore, ci sono delle problematiche che insorgono nella lettura e nell'interpretazione del segnale. Infatti la registrazione elettroencefalografica dello scalpo potrebbe non presentare alcuna anomalia anche durante gli attacchi e, se vengono rilevate delle attività anomale, esse possono essere confuse con le parasonnie (episodi di confusione notturna, non epilettici). Una diagnosi sbagliata ha ripercussioni sulla qualità della vita del paziente, in quanto viene fornito un trattamento errato e la patologia potrebbe peggiorare nel tempo.

Lo scopo della tesi è quello di proporre, con l'aiuto della letteratura, un metodo che ci permette di riconoscere le anomalie comuni presenti nell'elettroencefalogramma di soggetti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno.

Sono stati condotti un preprocessamento e un'analisi del segnale tramite l'uso di EEGLAB, un toolbox a interfaccia grafica di Matlab, con lo scopo di ripulire il segnale originale e di isolare il ritmo che secondo la letteratura presenta particolari anomalie nei soggetti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno: il ritmo Delta.

Capitolo 1

Il Sistema Nervoso Centrale: anatomia e fisiologia della corteccia cerebrale

Il Sistema Nervoso Centrale (SNC) è la parte del Sistema Nervoso che comprende encefalo e midollo spinale, contenuti e protetti dal cranio e dalla colonna vertebrale.[1]

In tutti i componenti del SNC si può distinguere una sostanza bianca, formata da assoni mielinizzati, e una sostanza grigia, ricca di somi, dendriti e assoni non mielinizzati.[2]

L'83% dell'encefalo è composto dal cervello, mentre cervelletto e tronco cerebrale formano il restante. Concentreremo l'attenzione sul cervello, diviso in emisfero destro ed emisfero sinistro, e in particolare sulla sua parte più esterna, la corteccia cerebrale.

La sostanza grigia nel cervello si trova nella parte più esterna e forma la corteccia cerebrale: uno strato spesso da 2 a 3 mm che presenta una grande quantità di giri e solchi; queste circonvoluzioni permettono al tessuto, che ha un'estensione di alcune centinaia di centimetri quadri, di entrare nel piccolo spazio della volta cranica.

La corteccia cerebrale è formata da un tessuto, chiamato neocortex, articolato in 6 strati la cui composizione varia da zona a zona in termini di spessore, composizione cellulare, connessioni sinaptiche, dimensioni dei neuroni e destinazione degli assoni.

Possiamo distinguere una corteccia primaria, formata da quelle regioni che ricevono stimoli dagli organi di senso o dal tronco encefalico e dalle zone che mandano le fibre nervose motorie al tronco encefalico, il quale distribuisce i comandi motori ai nervi; e una corteccia associativa, che rappresenta la maggior parte della corteccia cerebrale, e gestisce l'interpretazione delle afferenze sensoriali, la pianificazione delle efferenze motorie, i processi cognitivi e la conservazione e il recupero della memoria.

1.1 Aree della corteccia cerebrale

I giri, sopra nominati, sono le parti arrotondate che sporgono e che si vedono quando osserviamo la superficie esterna del cervello; mentre i solchi sono le parti affossate che dividono i giri. Alcune di queste pieghe hanno posizioni variabili da individuo a individuo e tra gli emisferi, mentre altre hanno posizioni fisse che permettono di

individuare quattro diverse zone sulla corteccia cerebrale, dette lobi, distinte in particolare per le funzioni svolte (Figura 1.1).[1]

- Lobo frontale

È il lobo più grande del cervello; è localizzato dietro l'osso frontale e si estende fino ad un solco verticale, la scissura centrale. Può essere suddiviso ulteriormente in diverse aree in funzione dei ruoli svolti; ci sono aree deputate al controllo motorio, il cui danneggiamento porta a stanchezza e a movimenti ridotti nella parte controlaterale del corpo. Altre aree controllano il linguaggio, come l'area di Broca, e una loro alterazione comporta un linguaggio non più fluente.[3] È anche responsabile del ragionamento, delle decisioni e in generale dell'espressione della personalità dell'individuo.[4]

- Lobo parietale

Forma la parte superiore dell'encefalo e si estende dalla scissura centrale fino alla scissura parieto-occipitale; è responsabile della percezione e di alcune funzioni connesse con l'elaborazione visiva, oltre che del processamento delle informazioni provenienti dai sensi.[1] I neuroni del lobo parietale ricevono le informazioni dai sensori di tutto il corpo, li processano e capiscono cosa viene toccato a partire da conoscenza passata.[5]

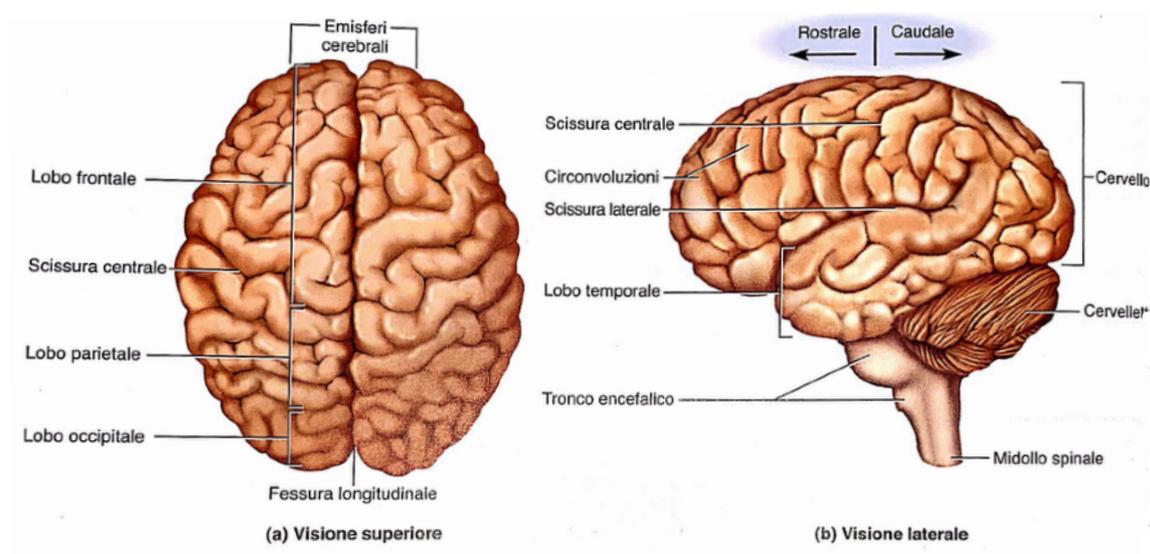


Figura 1.1: Visione superiore (a) e laterale (b) della corteccia cerebrale; si possono identificare le diverse aree della corteccia e i principali solchi che le dividono e identificano. [1]

- Lobo occipitale

Localizzato nella regione posteriore, si trova dietro la scissura parieto-occipitale; è il centro per il processamento degli input visivi.[1] Riceve informazioni dalla retina e usa esperienze visive passate per interpretare e riconoscere gli stimoli.[5]

- Lobo temporale

Si trova nella zona laterale del cervello ed è separato dal lobo parietale, che si trova superiormente, tramite la scissione laterale; è connesso con le funzioni uditive, olfattiva, con l'apprendimento e la memoria.[1]

1.2 Neuroni corticali

La corteccia cerebrale è organizzata in 6 strati, composti da due tipi di cellule: i neuroni eccitatori e i neuroni inibitori. [6]

I neuroni eccitatori, anche detti cellule piramidali per la forma piramidale del loro soma, sono caratterizzati dalla presenza di un dendrite apicale predominante che punta verso la superficie della corteccia, dove forma numerose ramificazioni, le spine dendritiche (Figura 1.2). Hanno un solo assone e dalla parte basale del soma partono ulteriori dendriti che formano altre ramificazioni. Queste caratteristiche sono comuni a tutti i neuroni piramidali, ma la loro forma e funzione può essere diversa in base alla zona corticale o allo strato della corteccia nel quale si trovano.[7] Le cellule piramidali possono stabilire connessioni sia localmente che a lungo raggio, passando anche attraverso la sostanza bianca.

I neuroni inibitori hanno una morfologia molto diversa tra loro (ne esistono fino a 50 tipi diversi), nonostante siano presenti in minor numero nella corteccia. Sono anche detti interneuroni in quanto, a differenza dei neuroni eccitatori, stabiliscono connessioni solamente locali e quindi si trovano solo all'interno della sostanza grigia.[6]

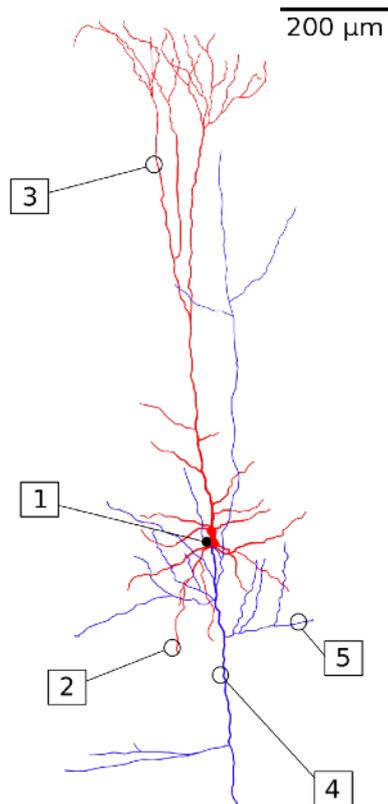


Figura 1.2: Ricostruzione di una cellula piramidale. Soma e dendriti sono in rosso, mentre l'assone e le sue diramazioni sono in blu. 1)Soma 2)Dendrite basale 3)Dendriti apicali 4)Assone 5)Assone collaterale

1.2.2 Potenziale d'Azione

L'informazione trasferita dai neuroni si trova sotto forma di un potenziale d'azione (AP). Tra interno ed esterno di una cellula si può calcolare un potenziale, detto di riposo, pari a 60-70 mV con polarità negativa; quando questo potenziale di riposo varia (aumenta) e raggiunge una certa soglia, allora si genera un potenziale d'azione.[8]

Il potenziale d'azione viene generato dall'apertura di particolari canali che permettono il passaggio di ioni attraverso la membrana, attivati da stimoli di diversa natura (chimici, elettrici, visivi, ecc.).

La variazione del potenziale di membrana è dovuta in particolare all'apertura di canali per il passaggio di sodio e di potassio: in condizioni di riposo il sodio (Na^+) è maggiormente concentrato all'esterno della cellula e il potassio (K^+) all'interno e per mantenere il potenziale di riposo è presente la Pompa Sodio-Potassio, che lavora contro gradiente. Lavorando contro gradiente, la Pompa Sodio-Potassio permette lo scambio di ioni solo in presenza di energia, sotto forma di molecole di ATP; per ogni molecola di ATP, la pompa trasporta $3Na^+$ dall'interno all'esterno della cellula e $2K^+$

dall'esterno verso l'interno. Lo scambio non è elettricamente neutro e questo fa in modo che la cellula accumuli più cariche positive all'esterno rispetto all'interno, generando un potenziale di riposo negativo. [9]

Quando la cellula sente uno stimolo, si apre il canale che fa entrare il sodio all'interno della cellula, causando un aumento del potenziale di membrana (depolarizzazione). Se il potenziale raggiunge la soglia di -55 mV si innesca un potenziale d'azione e si aprono ancora più canali di Na^+ fino ad arrivare ad un potenziale positivo. Raggiunti i +30 mV, si chiudono i canali del sodio e si aprono i canali del potassio che esce dalla cellula e fa diminuire il potenziale (ripolarizzazione).

Prima di tornare al potenziale di riposo c'è una fase, detta di iperpolarizzazione, nella quale il potenziale è minore del potenziale di riposo (-90 mV); si tratta di un periodo refrattario che garantisce l'unidirezionalità dello stimolo, infatti se una cellula in fase di iperpolarizzazione viene colpita da uno stimolo, il potenziale aumenta ma non riesce a raggiungere la soglia e non si crea il potenziale d'azione.[8] La figura 1.3 descrive le variazioni del potenziale nel tempo.

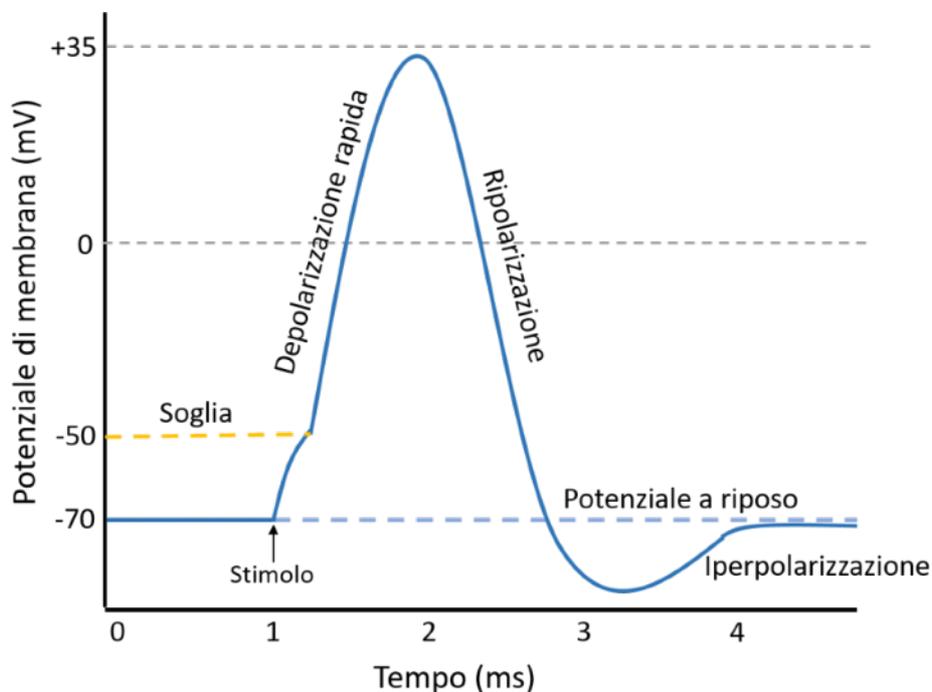


Figura 1.3: Schema di un potenziale d'azione nel tempo in seguito ad uno stimolo

1.2.1 Connessioni tra neuroni: Sinapsi

Nell'uomo ogni neurone stabilisce connessioni con circa 10,000 altri neuroni; le connessioni possono avvenire tra i dendriti di una cellula e l'assone o i dendriti di altre cellule e permettono alla cellula neuronale di ricevere impulsi da altri neuroni o di trasmettere il segnale ad altre cellule, cioè permettono l'integrazione neurale (elaborazione dell'informazione).[8][1]

L'incontro tra assone e dendriti o tra dendriti e dendriti avviene in corrispondenza di una giunzione, detta sinapsi.[1]

Il potenziale di riposo della membrana può variare durante le attività sinaptiche e scorrerà lungo la fibra nervosa fino alla sinapsi, che può essere una sinapsi eccitatoria o inibitoria. Nel caso di una sinapsi eccitatoria nel neurone che segue si genera un potenziale eccitatorio post-sinaptico; se più potenziali eccitatori post-sinaptici scorrono lungo lo stesso neurone a poca distanza l'uno dall'altro, si possono sommare e, superata una certa soglia, generare un potenziale d'azione.

Se la sinapsi è inibitoria, si genera un potenziale post-sinaptico inibitorio che determina un'iperpolarizzazione.[8]

Capitolo 2

Il segnale elettroencefalografico

L'elettroencefalografia è una tecnica che ci permette di rilevare l'attività elettrica del cervello umano, cioè ci permette di registrare il segnale elettroencefalografico, o elettroencefalogramma (EEG).[10]

La prima applicazione dell'EEG nell'uomo risale al 1924; dagli inizi dell'elettroencefalografia ad oggi sono stati fatti innumerevoli progressi che ci permettono di usare l'EEG come strumento per la scoperta, per la diagnosi e per il trattamento di anomalie a livello sia neurologico che psicologico nel cervello e nel resto del SNC.[8]

L'elettroencefalogramma deriva dalla somma dell'attività elettrica di più neuroni che, essendo cellule eccitabili, producono campi elettrici e magnetici. Questi campi vengono rilevati attraverso un dato numero di elettrodi che nel caso dell'EEG sono posizionati sullo scalpo; allora dovremo considerare che tra sorgente ed elettrodo intercorrono diversi strati (cranio, cervello, liquido cerebrospinale, ecc.) che attenuano il segnale generato.[8][11]

2.1 Origine del segnale elettroencefalografico

I neuroni, come abbiamo visto, possono essere eccitati e generare correnti elettriche tempo-varianti; queste correnti vengono rilevate mediante l'EEG solo se sono di ampiezza opportuna. Per questo motivo le uniche correnti raccolte sono quelle dei neuroni piramidali, i quali hanno una disposizione particolare che permette la generazione di un segnale elettrico abbastanza ampio.

L'attivazione neuronale può avvenire con l'arrivo di un potenziale d'azione, quindi con la depolarizzazione della membrana mediante l'attivazione dei canali voltaggio-dipendenti di sodio e potassio; o con le attivazioni sinaptiche, che permettono la formazione di potenziali post-sinaptici eccitatori o inibitori. Nel caso di potenziali post-sinaptici eccitatori le correnti sono generate dall'ingresso di ioni positivi (come Na^+) nella cellula; nel caso di potenziali post-sinaptici inibitori le correnti sono generate

dall'entrata di ioni negativi (come Cl^-) o dall'uscita di ioni positivi (come K^+) dalla cellula.[11]

2.1.1 Dipoli di corrente

A livello di una sinapsi eccitatoria si genera un flusso di ioni positivi diretto verso l'interno della cellula e si crea quello che viene chiamato pozzo attivo (sink); mentre, a livello di una sinapsi inibitoria è presente un flusso di ioni positivi che vanno dall'interno verso l'esterno della cellula, per cui si crea una sorgente attiva (source). [11]

In entrambi i casi, per compensare questo flusso di ioni, nella membrana neuronale si generano delle correnti opposte a quella presente, che danno origine a pozzi o sorgenti, entrambi passivi.

Nel caso di un potenziale post-sinaptico eccitatorio, si genera un pozzo attivo e per compensarlo una sorgente passiva; nel caso di un potenziale post-sinaptico inibitorio, si genera una sorgente attiva che viene compensata da un pozzo passivo. In questo modo, ogni volta che si verifica un'attivazione sinaptica ci si riconduce ad una configurazione sink-source, cioè si creano dei dipoli di corrente tra il soma e i dendriti apicali (Figura 2.1). [8][11]

Il segnale elettroencefalografico misura proprio queste correnti che scorrono quando i neuroni vengono eccitati.

2.1.2 Neuroni piramidali

La tecnica maggiormente usata per registrare il segnale elettroencefalografico è quella non invasiva e usa particolari elettrodi posizionati sullo scalpo del paziente. Tra i neuroni che generano il segnale e gli elettrodi intercorrono diversi strati, come il cranio e lo scalpo, i quali attenuano il segnale di un'entità che dipende dalle caratteristiche dello strato (il cranio attenua il segnale circa cento volte di più rispetto al tessuto morbido).

Affinché un segnale sia captato dagli elettrodi, esso deve avere una certa ampiezza, cioè riusciamo a registrare solo segnali provenienti da larghe popolazioni di neuroni attivi, i cui contributi si sommano. Il maggiore contributo all'EEG è dato dai neuroni piramidali, i cui dendriti apicali sono perpendicolari alla superficie corticale e paralleli tra di loro; in particolare è dato dalle correnti originate dalle attivazioni sinaptiche nei dendriti delle cellule piramidali. Quando si raggiunge un certo livello di sincronia, le

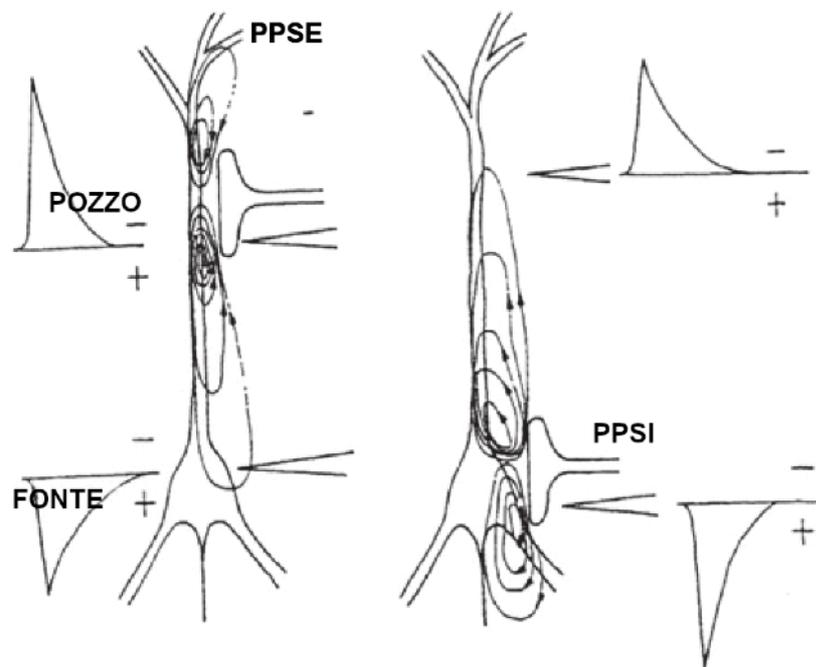


Figura 2.1: Schema delle correnti e dei potenziali post-sinaptici generati in un'attivazione sinaptica nel caso di una sinapsi eccitatoria e di una sinapsi inibitoria. Il potenziale generato da una sinapsi eccitatoria è indicato come PPSE e quello generato da una sinapsi inibitoria è detto PPSI. [11]

linee di flusso dei neuroni piramidali si sommano e si genera un campo elettromagnetico rilevabile dagli elettrodi sullo scalpo.[8][11]

I singoli dipoli non sono però sempre sincroni e possono cambiare modulo e verso nel tempo; questi cambiamenti si traducono nelle oscillazioni presenti nel tracciato elettroencefalografico.[12]

2.2 Acquisizione del segnale elettroencefalografico

L'acquisizione del segnale elettroencefalografico avviene mediante uno strumento, chiamato elettroencefalografo, che può essere sia analogico che digitale. Lo strumento analogico è formato da:

- elettrodi, che saranno posizionati in dei punti standard dello scalpo;
- sistema di acquisizione, composto da un insieme di amplificatori differenziali, pari al numero di canali dell'elettroencefalografo e da particolari filtri;
- penna meccanica e sistema scrivente per tracciare il segnale su carta.

Oggi ci sono elettroencefalografi digitali, nei quali si opera una conversione analogico/digitale e la penna e il sistema scrivente sono sostituiti da un preprocessore e da un monitor, sul quale viene visualizzato il segnale; in questo modo l'EEG può anche essere memorizzato in formato digitale.[8][13]

L'elettroencefalogramma è molto usato per la diagnosi e il monitoraggio dell'epilessia, per diagnosticare disturbi del sonno o semplicemente per monitorare il sonno, oltre che come esame aggiuntivo per traumi o malattie neurologiche. [14]

2.2.1 Elettrodi per EEG

Gli elettrodi per EEG e le loro caratteristiche sono fondamentali per ottenere un segnale di qualità. Hanno il compito di trasdurre le correnti ioniche in correnti elettriche, che vengono poi trasportate attraverso dei cavi conduttori che collegano gli elettrodi al sistema di acquisizione.

Gli elettrodi usati possono essere di vario tipo (Figura 2.2):

- Monouso (con o senza gel);
- Elettrodi riutilizzabili, composti da oro, argento, acciaio inossidabile;
- Elettrodi ad ago, tecnica più precisa ma anche più invasiva.

In generale, gli elettrodi più utilizzati sono dischi formati da stagno e da argento rivestiti di cloruro di argento (Ag/AgCl). Per rilevare il potenziale da numerosi punti dello scalpo, cioè quando vogliamo utilizzare un elettroencefalografo multicanale, si usano delle cuffie indossabili con elettrodi incorporati (Figura 2.3). [8][14][15]

Gli elettrodi vengono denominati con una lettera e un numero in base alla loro posizione sullo scalpo.

Un parametro da controllare è l'impedenza degli elettrodi, che per la sicurezza del paziente deve rimanere bassa (sotto i $5k\Omega$); infatti viene messo un gel elettroconduttore tra elettrodo e pelle con lo scopo di favorire l'adesione dell'elettrodo alla cute.[14]

2.2.2 Misurazioni

Il segnale di un canale viene rilevato sempre a partire da due elettrodi, che possono trovarsi in una configurazione referenziale o bipolare.

In una configurazione referenziale (o monopolare) si rileva la differenza di potenziale tra un elettrodo attivo e un elettrodo di riferimento (lo stesso per tutti i canali), che può essere un altro elettrodo nel corpo (spesso si usa l'elettrodo posto sul lobo destro o

In una configurazione bipolare si rileva la differenza di potenziale tra due elettrodi qualsiasi sullo scalpo del paziente. [16]

2.2.3 Sistema Internazionale 10/20

La Federazione Internazionale delle Società di Elettroencefalografia e Neurofisiologia Clinica ha stabilito un sistema standard per il posizionamento degli elettrodi sullo scalpo. Il sistema considera 21 elettrodi e comprende due elettrodi posti sui lobi destro e sinistro (A1 e A2) che sono spesso usati come elettrodi di riferimento. Gli altri elettrodi sono posizionati a partire da punti di repere anatomici:

- Nasion: solco che si trova nella parte alta del naso, a livello con gli occhi
- Inion: protuberanza del cranio che si trova nella parte posteriore della testa, lungo la linea mediana
- Punti preauricolari

Inion e Nasion definiscono la linea mediana antero-posteriore e i punti preauricolari la linea coronale latero-laterale. Queste linee ci permettono di definire il perimetro del cranio; le posizioni degli elettrodi sono state definite dividendo questi perimetri in segmenti con lunghezza pari al 10% o al 20% della loro lunghezza. [17]

Tutti gli elettrodi pari sono posti nella parte destra dello scalpo, mentre tutti gli elettrodi dispari si trovano nella parte sinistra. La disposizione degli elettrodi secondo il sistema 10/20 è rappresentata in Figura 2.4.

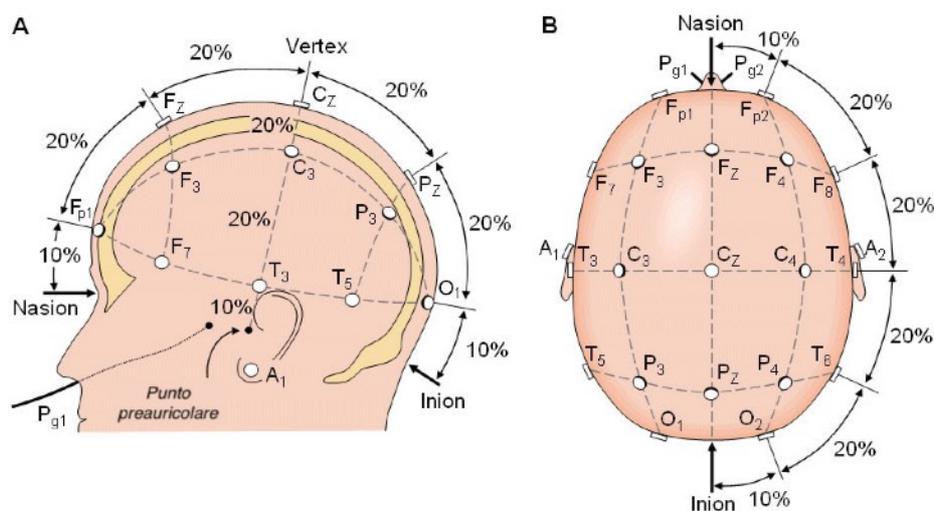


Figura 2.4: Posizioni degli elettrodi sullo scalpo secondo il sistema 10/20: visione laterale (A) e visione dall'alto (B). I punti indicati (Inion, Nasion, punti preauricolari e Vertex) sono i punti di repere anatomici dai quali sono state definite le posizioni degli elettrodi. [17]

2.3 Morfologia e composizione armonica del segnale elettroencefalografico

Il segnale EEG è uno dei segnali più difficili da analizzare, anche a causa del suo andamento non periodico (non sono presenti motivi che si ripetono ad intervalli regolari lungo il tracciato). Ha un ampiezza che può andare da pochi microvolt a poche centinaia di microvolt (10-100 μV) e può essere visualizzato nel tempo e in frequenza.

Il range di frequenze considerato quando si acquisisce un EEG si estende normalmente da 1 a 50 Hz, anche se le massime componenti del puro segnale EEG si trovano intorno ai 30 Hz (Figura 2.5). Nonostante le componenti fisiologiche hanno un massimo di frequenza a 30 Hz, si possono mandare al paziente degli stimoli (visivi, uditivi, ecc.), i quali innescano una reazione nel soggetto e si riflettono sull'EEG, generando quelli che vengono chiamati Potenziali Evocati. I potenziali evocati possono avere componenti a frequenze molto superiori rispetto ai potenziali EEG (anche intorno ai 3000 Hz). [14]

L'ampiezza e le frequenze occupate dall'EEG dipendono da molti fattori: dall'età, dall'attività svolta mentre si effettua l'esame (se il soggetto è sveglio o dorme) e da persona a persona. [8]

Si possono comunque distinguere cinque onde, dette ritmi, che si differenziano per il range di frequenze occupato (Figura 2.6):

- Onde Delta (δ): sono le onde a più bassa frequenza con componenti tra 0.5-4 Hz. Sono associate al sonno profondo, ma possono comparire anche nel primo risveglio e nei bambini.

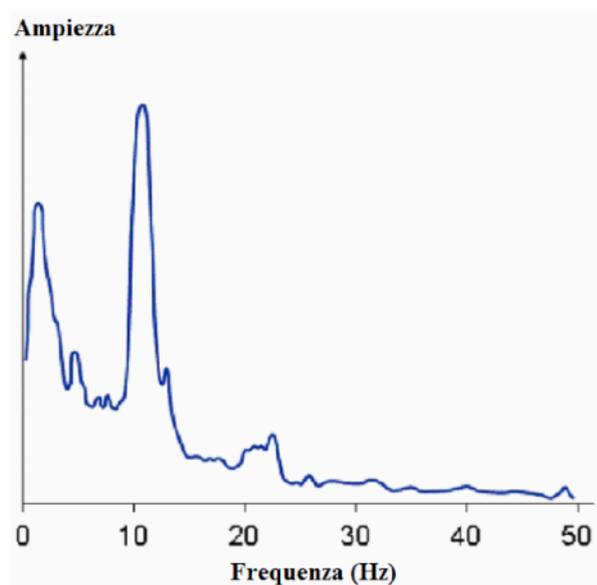


Figura 2.5: spettro in frequenza di un segnale EEG [14]

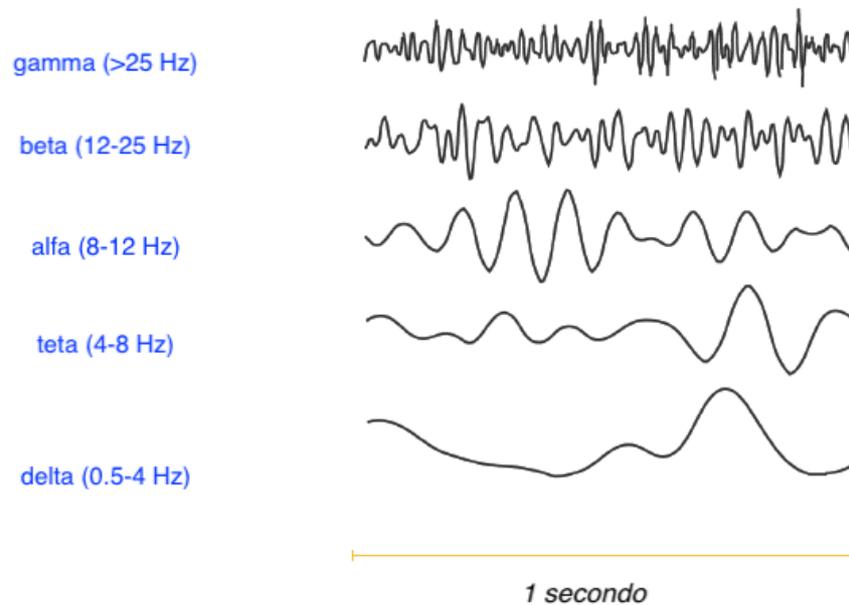


Figura 2.6: Andamento nel tempo dei cinque ritmi cerebrali predominanti

- Onde Teta (θ): hanno componenti tra 4-7.5 Hz. Nei soggetti adulti in fase di veglia questa attività è generalmente assente, ma appare durante il sonno, mentre si trova abitualmente nei bambini.
- Onde Alfa (α): è il ritmo predominante che occupa la banda tra 8 e 13 Hz. Appaiono quando siamo in uno stato rilassato senza particolare concentrazione, in particolare con gli occhi chiusi.
- Onde Beta (β): le onde beta sono quelle associate a pensiero attivo e ad attività in cui è richiesta concentrazione e quindi occupano una banda con frequenze più alte (14-26 Hz).
- Onde Gamma (γ): tutte le onde che si trovano a frequenze maggiori di 30 Hz fanno parte del ritmo gamma; sono abbastanza rare e possono essere utili per confermare la presenza di certe malattie.[8][14]

L'EEG di un soggetto sano, adulto, vigile, in riposo sensoriale, rilassato, con gli occhi chiusi presenta un'attività di fondo in banda alfa che occupa i 2/3 posteriori del capo, la regione parieto-temporo-occipitale, simmetrica, sincrona e stabile. I ritmi beta si registrano sulle regioni frontali e centrali, i ritmi teta si possono osservare sulle regioni temporali spesso frammisti all'alfa, e si osserva la reattività del ritmo alfa che viene interrotto dall'apertura degli occhi in modo sincrono e asimmetrico sui due emisferi e sostituito bilateralmente da ritmi rapidi.

Oltre ai ritmi sopra descritti si possono identificare tre classi di ritmi che vengono riconosciuti nelle differenti fasi nel sonno o nel caso in cui si presenti una crisi epilettica:

- *Ritmi del sonno*. Durante il sonno il cervello alterna due stati funzionali, chiamati fase NREM (Non Rapid Eye Movement) e fase REM (Rapid Eye Movement), che costituiscono la macrostruttura del sonno. Nella fase NREM il cervello si trova a riposo e un gran numero di neuroni corticali si sincronizzano generando segnali con ampiezza elevata; la fase NREM si divide in quattro ulteriori gradi (stage), che vanno dalla sonnolenza (stage I) al sonno molto profondo (stage IV) e ognuno è caratterizzato dalla prevalenza di un certo ritmo, come rappresentato in Figura 2.7. I ritmi che compaiono più spesso sono: a) Onde al Vertice (Vertex Waves), che costituiscono la risposta a stimoli esterni e sono caratteristiche degli stadi più precoci del sonno; b) Fusi del Sonno (Sleep Spindles), hanno un andamento simile alle onde alfa e sono infatti formati da onde, dette Sigma, che hanno frequenza 12-16 Hz; i fusi del sonno compaiono dallo stage 2 del sonno NREM fino al sonno REM con una durata che va dai 0.5-1s; c) Complessi K, sono una fusione tra onde al vertice e fusi del sonno con un'ampiezza molto elevata e sono molto presenti negli stage III e IV.
- *Punte e Onde aguzze* (Spikes and Sharp Waves, SSWs). Sono definite come elementi transienti, cioè onde che risultano più ampie rispetto al segnale che le circonda e sono tipiche di soggetti epilettici; si presentano tra quelli che sono chiamati eventi Ictali, cioè le crisi epilettiche.
- *EEG Ictale*. Durante una crisi epilettica, l'EEG è caratterizzato da un ritmo anormale che presenta un grande aumento in ampiezza e un cambio improvviso della frequenza che porta ad un pattern con onde appuntite (Figura 2.8). [19][20]

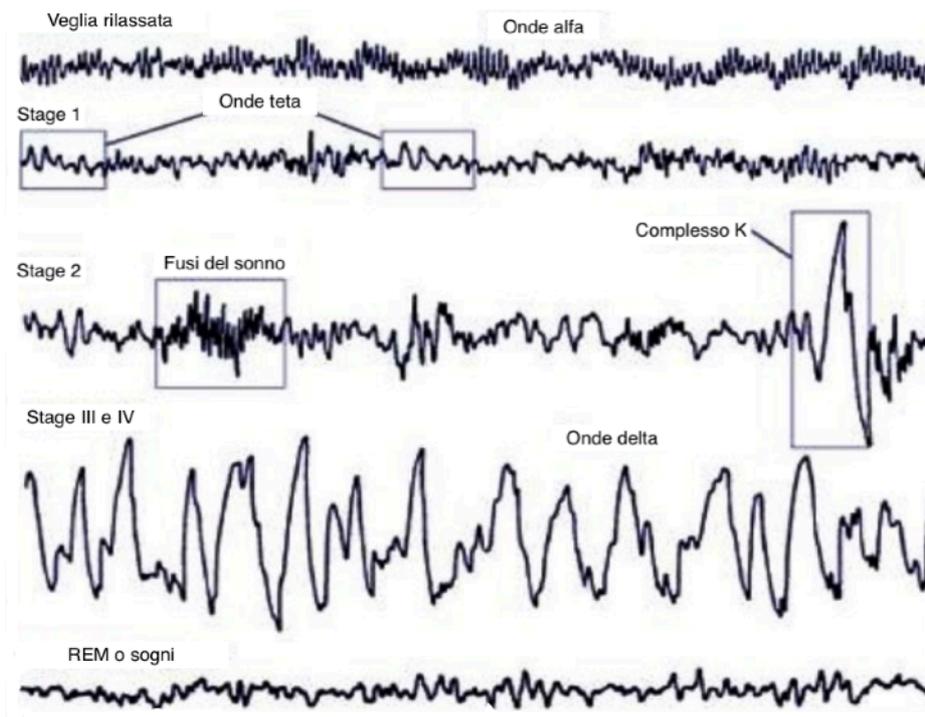


Figura 2.7: Tipico andamento del segnale EEG quando l'individuo è sveglio e nelle varie fasi del sonno. Nell'individuo sveglio c'è una prevalenza di onde alfa e questo andamento viene ripreso nel sonno REM, essendo la fase del sonno in cui il cervello è attivo. Nello stage I (sonnolenza) possiamo vedere le onde Teta e alcune onde al vertice; nello stage II (sonno leggero) compaiono onde al vertice, fusi del sonno e complessi K. Negli stage III e IV (sonno profondo e molto profondo) c'è un andamento molto più lento caratterizzato soprattutto da complessi K.

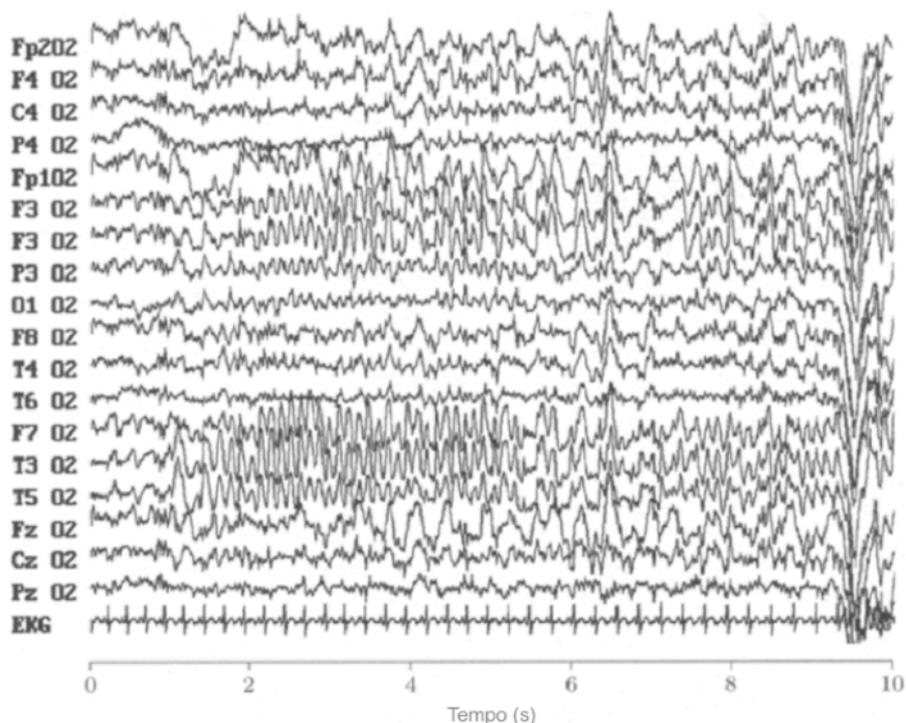


Figura 2.8: EEG che mostra l'esordio di una crisi epilettica (subito dopo il primo secondo), caratterizzata da un cambiamento nell'ampiezza e nel contenuto spettrale.

[18]

Capitolo 3

L'Epilessia Ipermotoria del Sonno

Per comprendere meglio gli argomenti trattati in seguito è bene fare un'introduzione sul significato di Epilessia. Secondo le definizioni più recenti 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” (Fisher et al., 2005) e quindi una crisi epilettica viene definita come “un evento transitorio con segni e sintomi dovuta ad un'anormale, eccessiva o sincrona attività neuronale nell'encefalo” (Fisher et al., 2005).

Una crisi epilettica può essere: a) Parziale (o focale), interessa una singola area cerebrale; b) Generalizzata, coinvolge entrambi gli emisferi. [22]

L'Epilessia Ipermotoria del Sonno (SHE: Sleep-related Hypermotor Epilepsy) è considerata un'epilessia parziale ed è caratterizzata da una postura asimmetrica del soggetto (tonica o distonica) e/o da complesse crisi motorie che compaiono maggiormente durante il sonno. Il termine “ipermotoria” indica che si possono avere sia crisi con automatismi ipercinetici (automatismi caratterizzati da attività motoria involontaria e non coordinata, come lo schiocco delle labbra o lo sfregamento delle mani) sia crisi toniche-distoniche (contrazioni muscolari che fanno assumere al soggetto posizioni anomale).

È stata classificata come malattia rara con un'incidenza di 1.8/100'000 individui e incide sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti. [23]

Può essere sporadica o di tipo ereditario; quando è familiare viene chiamata Epilessia Ipermotoria del Sonno Autosomica Dominante (ADSHE).

Da vari studi si è concluso che la SHE deriva da variazioni genetiche, anche se ancora non si conoscono tutti i geni che la determinano (le mutazioni individuate spiegano solo il 30% delle persone affette da ADSHE); infatti spesso i familiari di persone affette da SHE soffrono di parasonnie: disturbi del sonno che consistono in manifestazioni indesiderate come risvegli confusionali, sonnambulismo e terrori notturni. [23][24]

3.1 Sintomi e conseguenze dell'Epilessia Ipermotoria del Sonno

Come già scritto, i sintomi più evidenti della SHE sono movimenti violenti degli arti e postura tonica-distonica durante il sonno. Le crisi sono generalmente di durata inferiore ai 2 minuti, ma si possono avere diversi attacchi per notte, in particolare agli esordi della patologia. L'esordio della SHE avviene comunemente durante l'infanzia, con alcune eccezioni in età adulta, e sia la gravità sia i sintomi della patologia tendono a diminuire nel tempo.[21][23]

Le crisi avvengono prevalentemente durante il sonno e raramente quando il soggetto è sveglio, in particolare si presentano nelle fasi NREM del sonno e raramente nelle fasi REM. [16]

Gli attacchi possono essere molto violenti e caratterizzati da schemi ipermotori con attività bimanuale o bipede, movimenti pelvici e a volte deambulazione agitata.

Oltre ai sintomi diretti della SHE, ci sono conseguenze sulla qualità della vita delle persone che ne sono affette.

Una diretta conseguenza che si verifica quando gli attacchi sono numerosi è la frammentazione del sonno. Si possono avere da 1 a 20 attacchi per notte, oltre che episodi motori minori che possono essere anche più frequenti, e questo determina un sonno discontinuo che si ripercuote sul risveglio e sull'intera giornata, causando eccessiva stanchezza e inerzia. Quando l'individuo ha un sonno instabile è anche maggiormente soggetto alle crisi epilettiche: si crea un loop tra gli attacchi e i fattori scatenanti. [21]

La privazione del sonno porta anche a deficit della memoria e della percezione, oltre a compromettere il funzionamento dei sistemi cognitivi collegati alle reti emotive. [21]

3.2 Sindromi dell'Epilessia Ipermotoria del Sonno

Le manifestazioni della SHE possono essere di diverso tipo, in particolare sono state identificate 3 sindromi:

- Eccitazioni parossistiche (paroxysmal arousals, PA): sono una serie di movimenti di breve durata (da 2 a 20 secondi) nei quali il soggetto tipicamente solleva il capo, si alza, si guarda intorno con espressioni di terrore o di sorpresa e alcune volte urla; si possono avere numerosi PA per notte.
- Distonia parossistica notturna (NPD): movimenti notturni associati a spasmi tonici, che possono essere anche violenti o associati a vocalizzi; possono inoltre muovere gli arti con movimenti ciclici o con calci e assumere una postura distonica della testa, del

tronco e degli arti; la durata degli episodi è maggiore e può andare da 20 secondi a 2 minuti.

- Vagabondaggi episodici notturni (ENW): i soggetti possono scendere dal letto, passeggiare, urlare e avere atteggiamenti violenti e bizzarri; possono durare da 1 a 3 minuti. [16][23]

Mentre le PA sono episodi motori minori, le distonie notturne e i vagabondaggi sono due aspetti delle Convulsioni Ipermotorie (Hypermotor Seizures, HS). [24]

3.3 Diagnosi dell'Epilessia Ipermotoria del Sonno

Distinguere l'epilessia ipermotoria del sonno da parasonnie non epilettiche risulta difficile per i clinici, in quanto in molti casi di SHE non sono presenti le tipiche crisi convulsive dell'epilessia e appaiono invece schemi comportamentali simili a quelli nelle parasonnie. Al 53.7% dei soggetti che soffrono di SHE viene fatta la giusta diagnosi con un ritardo di 12.8 anni, il 55.5% dei quali riceve una diagnosi errata per parasonnie.

Le conseguenze di una diagnosi errata possono ledere in maniera grave il paziente perché gli viene fornito un trattamento errato e la malattia potrebbe quindi peggiorare nel tempo. [21]

Questa difficoltà nel distinguere l'epilessia ipermotoria del sonno dalle parasonnie ha portato allo sviluppo di due nuovi strumenti diagnostici: la scala FLEP (Frontal Lobe Epilepsy and Parasomnias) e un'intervista semistrutturata (Structured Interview for NFLE/SHE, SINFLE).

La scala FLEP si articola in una serie di punti progettati in base alle caratteristiche della patologia; per ogni punto si possono avere più risposte in base ai sintomi presentati dal paziente e ad ognuna si associa un punteggio. In base ai punteggi ottenuti sono stati identificati tre range di valori che permettono di identificare se si tratta di parasonnie e di episodi di natura epilettica. [21][25]

L'intervista strutturata (SINFLE) consiste nel valutare la presenza di vari criteri nel soggetto; se il paziente presenta almeno uno dei 2 "criteri maggiori" (pattern distonico e pattern ipercinetico) e almeno 4 dei 13 "criteri minori" dimostra di avere una sensibilità del 59.5% nel porre una diagnosi di SHE.

Capitolo 4

Anomalie nel tracciato elettroencefalografico per soggetti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno

Una delle tecniche maggiormente usate per rilevare attacchi di epilessia notturna è la registrazione elettroencefalografica, che migliora l'abilità diagnostica se accompagnata da una registrazione video del soggetto. Considerando che le crisi sono più frequenti quando l'individuo è privato del sonno, gli esami vengono fatti quando il soggetto risulta stanco così da aumentare le probabilità di rilevare gli episodi epilettici.

Non sempre si riescono a rilevare anomalie nel tracciato EEG di soggetti affetti da SHE e anche se ci sono delle anomalie è difficile distinguerle a causa degli artefatti da movimento, quindi alcune volte risulta necessario fare un EEG invasivo (elettrodi ad ago). [16]

Si possono definire alcuni andamenti caratteristici in EEG di soggetti epilettici, che possono essere racchiusi nel termine "attività epilettiforme". Il pattern epilettiforme racchiude diversi andamenti (Figura 4.1):

- Punta (spike): elemento transiente con un picco appuntito ed una durata che va da 20 a 70 ms; è considerato un andamento anomalo quando la componente principale è negativa;
- Onda aguzza (Sharp wave): elemento transiente con una durata da 70 a 200 ms;
- Complesso punta-onda: punta seguita da un'ampia e lenta onda, che solitamente ha un'ampiezza elevata;
- Complesso di polipunte (polyspike): sequenza di numerose punte;
- Complesso di polipunte-onda: polipunte seguite da un'onda lenta.

Se l'EEG registrato non ha rilevato alcuna attività ictale, il clinico può comunque rilevare delle anomalie nel tracciato; infatti si può ricercare l'attività interictale, cioè l'attività elettroencefalografica anormale che si presenta negli intervalli tra le varie crisi. [16]

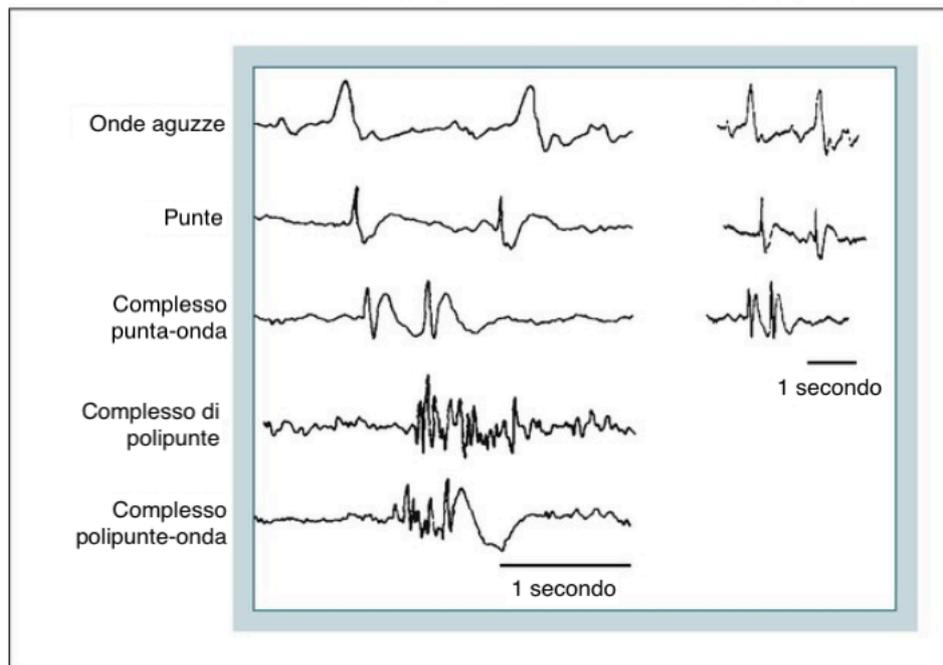


Figura 4.1: Andamenti delle attività epilettiformi su una finestra di 10 secondi e una di 30 secondi

<https://neupsykey.com/clinical-electroencephalography-and-nocturnal-epilepsy/>

Inoltre, si possono riconoscere degli elementi transienti che innescano le crisi epilettiche, tra cui complessi K e la prima fase (Fase A) di un andamento caratteristico dell'EEG, detto Cyclic Alternating Pattern.

4.1 Cyclic Alternating Pattern

Il Cyclic Alternating Pattern (CAP) è un'attività periodica dell'EEG che si presenta nelle fasi NREM del sonno ed è composta dall'alternarsi di due diversi andamenti dell'attività elettroencefalografica. Un ciclo CAP è formato da due fasi: una fase A che corrisponde ad un'attivazione cerebrale ed è quindi formata da complessi di eccitazione, come complessi K e delta burst (sequenza di almeno due onde con frequenza da 0.5 a 4 Hz e con ampiezza maggiore di quella di fondo), ed ha una durata di 8-15s; e una fase B che corrisponde alla deattivazione cerebrale, quindi coincide con l'attività di fondo e separa le fasi attive A con intervalli di 15-20s.

L'alternanza di fasi A e fasi B costituisce un ciclo CAP se l'intervallo di tempo tra due fasi A è <1min; se sono presenti almeno due cicli CAP consecutivi, si può definire una sequenza CAP (Figura 4.2).

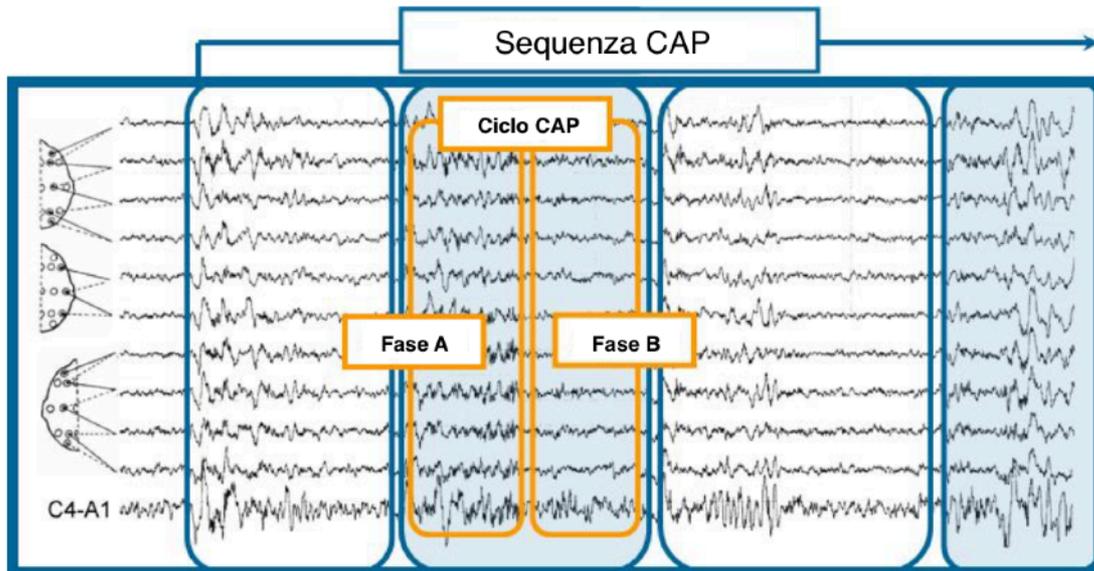


Figura 4.2: Esempio di cicli e di una sequenza CAP nella fase 2 del sonno NREM

Possiamo identificare anche delle fasi Non-CAP (NCAP), nelle quali l'andamento elettroencefalografico è ritmico e stabile e non sono presenti complessi di eccitazione per un periodo $>1\text{min}$. L'organizzazione microstrutturale del sonno è data proprio dai CAP e dagli NCAP.

Sulla base del rapporto tra onde lente ad alta tensione (EEG sincronizzato) e ritmi veloci a bassa tensione (EEG desincronizzato) presenti nelle fasi A, quest'ultime vengono suddivise in 3 sottotipi:

- Sottotipo A1: composto da complessi K e da onde delta, rappresenta un'attività sincronizzata che ha un lieve impatto su attività autonome e motorie;
- Sottotipo A2: formata da eventi sia sincronizzati che desincronizzati che hanno un impatto moderato su attività autonome e motorie (desincronizzazione moderata);
- Sottotipo A3: gli eventi sono soprattutto desincronizzati e ha un elevato impatto su attività autonome e motorie (desincronizzazione marcata). [26][27][28]

I cicli CAP sono un'attività cerebrale indipendente dalla presenza di qualsiasi attacco epilettico; si tratta infatti di un ritmo intrinseco del cervello presente nelle varie fasi del sonno.

Le sequenze CAP presenti nel passaggio da sonno leggero a sonno profondo (ramo discendente del ciclo del sonno) sono costituite quasi esclusivamente da fasi A1 ripetitive; le sequenze CAP che accompagnano il passaggio dal sonno profondo allo

stadio più leggero che precede la fase REM (ramo ascendente del ciclo del sonno) sono caratterizzate dai sottotipi A2 e A3. [27]

Nel ramo discendente del ciclo del sonno, le sequenze CAP servono per preservare il sonno dalle perturbazioni; mentre nel ramo ascendente, servono per alleggerire il sonno e preparare il cervello alla fase REM. [29]

Il CAP, oltre ad essere un fenomeno fisiologico, è anche un indicatore della stabilità del sonno e quindi può essere legato a diverse patologie del sonno, come l'epilessia ipermotoria del sonno.

Essendo i cicli CAP periodi di sonno "dinamico", se sono molto numerosi, sono sintomo di un sonno disturbato e instabile; infatti nei soggetti affetti da SHE è stata trovata una maggiore percentuale di CAP (CAP rate), oltre che una maggiore durata media dei singoli CAP e delle sequenze CAP. [30]

In uno studio condotto su 40 soggetti che soffrono di SHE [29], il 90% delle crisi rilevate nella fase NREM si sono presentate durante una sequenza CAP e sempre nella fase A dei cicli.

4.2 Variabili del sonno

Si possono analizzare anche altre misure, dette variabili convenzionali del sonno, che analizzano la distribuzione degli eventi motori epilettici.

Alcune di queste sono il tempo di sonno totale (TST), latenza del sonno (SL), efficienza del sonno (SE), risvegli dopo l'inizio del sonno (Wake After Sleep Onset, WASO), percentuale di tutte le fasi del sonno NREM, sonno REM e latenza nella fase REM.

Le percentuali delle fasi del sonno REM possono essere indicate con S1, S2, S3 e S4 e possono combinarsi e dar luogo a due ulteriori parametri: l'insieme di S1 e S2 ci permette di valutare il sonno leggero; la somma di S3 e S4 ci dà un parametro chiamato sonno ad onde lente (Slow Wave Sleep, SWS).

In pazienti affetti da SHE questi parametri risultano alterati rispetto a quelli di soggetti senza alcuna patologia; i parametri WASO e SWS aumentano, indicando quindi una maggiore frammentazione del sonno, mentre diminuisce la durata e la percentuale di sonno REM. [30]

Capitolo 5

Analisi di tracciati elettroencefalografici su pazienti affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno

In questo capitolo si descriverà l'analisi fatta su segnali elettroencefalografici di pazienti affetti a Epilessia Ipermotoria del Sonno. I segnali elaborati sono stati presi da un database presente in PhysioNet [31], il CAP Sleep Database. [26]

Verranno esposti il preprocessing e l'analisi dei segnali EEG, i risultati ottenuti e i relativi commenti.

5.1 CAP Sleep Database

Il CAP Sleep Database raccoglie i segnali polisonnografici (segnali raccolti durante il sonno) di 108 soggetti, registrati al Centro dei Disturbi del Sonno dell'Ospedale Maggiore di Parma. Per ogni soggetto sono presenti diversi segnali elettroencefalografici (bipolari, che seguono il sistema 10/20), ma anche elettromiogrammi, segnali respiratori e elettrocardiogrammi.

Tra i 108 soggetti, 16 non presentano alcun disturbo neurologico e non hanno assunto nessuna sostanza che potrebbe influenzare il sistema nervoso; gli altri 92 sono affetti da varie patologie, che hanno in comune il fatto che nei loro EEG è presente un maggior numero di Cyclic Alternating Pattern (CAP) rispetto ad un EEG di un soggetto sano.

Tra i vari soggetti presi in esame nel database, ne sono presenti 40 affetti da Epilessia Ipermotoria del Sonno, tra cui ci sono quelli analizzati in questo elaborato.

In particolare sono stati considerati 3 diversi soggetti: il soggetto 1 (nfle1), femmina di 16 anni; il soggetto 2 (nfle2), femmina di 41 anni; il soggetto 7 (nfle7), maschio di 26 anni.

Nel database ci si riferisce alla SHE come Epilessia Notturna del Lobo Centrale (NFLE), in quanto il database risale al 2012; la conferenza nella quale si è cambiato il nome in

Epilessia Ipermotoria del Sonno si è tenuta nel 2014 (Consensus Conference a Bologna). [24]

5.2 Metodo di analisi dei segnali

Per analizzare i segnali è stato utilizzato EEGLAB [32], un toolbox a interfaccia grafica di Matlab che permette di preprocessare segnali EEG e EMG e mette a disposizione numerose funzioni.

I segnali presenti nel DataBase hanno estensione .edf, quindi per caricare il segnale su EEGLAB si seleziona File -> Import data -> Using EEGLAB functions and plugins -> From EDF/EDF+/GDF file (BIOSIG Toolbox). Viene inserita la lista dei canali da caricare, che in questo caso comprende tutti i canali da 1 a 12, e il range in secondi da selezionare, cioè la prima ora di registrazione [0 3600].

Dato che il segnale considerato è stato acquisito con un montaggio bipolare, ogni canale viene referenziato rispetto alla media di tutti i canali, Tools -> Re-reference the data, dalla finestra che compare si seleziona Compute average reference e poi Ok.

L'inserimento delle Channel Locations, cioè le posizioni degli elettrodi utilizzati per prelevare i segnali, si fa selezionando Edit -> Channel Locations; si aprirà una finestra nella quale si può selezionare il file da cui leggere le channels location, ma per il nostro segnale non è disponibile, quindi si può cliccare indipendentemente Cancel o Ok. Si apre la finestra nella quale inserire le Channel Locations (Figura 5.1): si rinominano i canali inserendo solo il primo dei due elettrodi (es. se ho Fp2-F4, lo chiamo Fp2).

Una volta rinominati i canali, il programma è in grado di ricavare le posizioni degli elettrodi in modo automatico selezionando il tasto 'Look up locs'; cliccando Ok le Channel Locations vengono salvate e nella schermata iniziale comparirà Yes.

Inserendo le Channel Locations con questo procedimento visualizzo soltanto i primi elettrodi e non quelli di riferimento; per visualizzare tutti gli elettrodi si può scrivere nella Command Window di MATLAB il seguente codice:

```
chanlocs = struct ('labels', {'C3' 'C4' 'F3' 'F4' 'F7' 'F8' 'O1' 'O2' 'P3' 'P4' 'T3' 'T4' 'T5' 'T6'  
'FP1' 'Fp2'});  
pop_chanedit (chanlocs);
```

Gli elettrodi tra le parentesi graffe sono tutti quelli che compaiono nei canali del segnale.

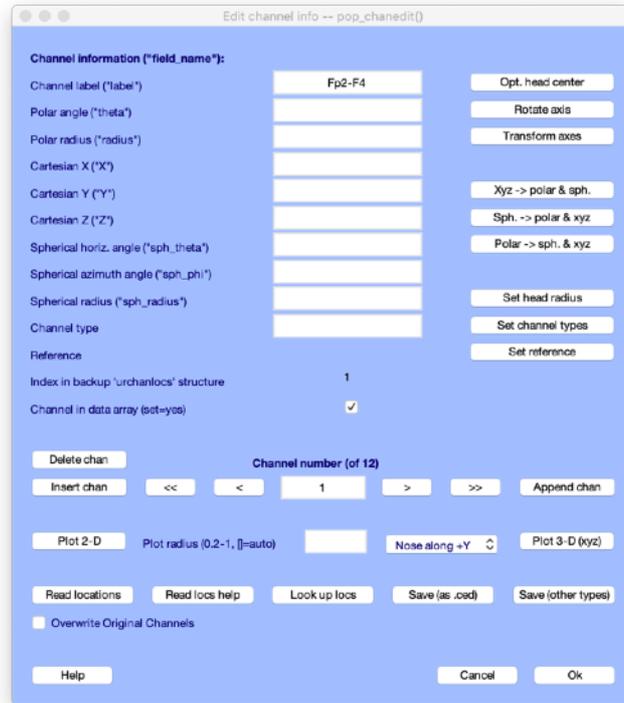


Figura 5.1: Finestra di EEGLAB per l'inserimento delle Channel Locations

Salvando le Channel locations in un file .ced, queste possono essere lette da quel file , senza doverle reinserire ogni volta che viene caricato il segnale.

Viene rifatto il referenziamento rispetto alla media, con lo stesso procedimento effettuato prima.

La baseline è stata rimossa, selezionando Tools -> Remove epoch baseline e poi viene effettuato il filtraggio. Viene applicato il filtro FIR di default su EEGLAB, in particolare si usa un filtro passa-alto a 0.5 Hz e un filtro passa-basso a 70 Hz; non è stato effettuato il filtraggio con il filtro notch a 50 Hz (rumore di linea) perché è già stato applicato. Si seleziona Tools -> Filter the data -> Basic FIR filter (new, default); si apre una finestra dove possono essere inserite le frequenze di taglio del filtro e poi si preme Ok in modo che il programma filtri il segnale.

Nell'ultima fase del preprocessamento viene fatta l'Analisi delle Componenti Indipendenti (ICA: Independent Component Analysis): Tools -> Decompose data by ICA e si seleziona l'algoritmo runica (default) e poi Ok.

Dopo aver individuato le componenti indipendenti del segnale, si vanno a classificare: Tools -> Classify components using ICLabel -> Label components. Viene scelta la versione delle ICLabel di default e si clicca Ok. Terminata le ICLabel appare un pannello che permette di plottarle e si seleziona Ok.

Vengono eliminate manualmente le componenti più rumorose: Tools -> Remove components from data; si apre una finestra, nella quale vengono inseriti i numeri delle componenti da rimuovere (3,9,12) e si preme Ok. Appare un'altra finestra con la quale visualizzare il mio segnale, prima e dopo la rimozione delle componenti, e decidere se accettare l'eliminazione o se reinserire le componenti. Selezioniamo Accept per effettivamente eliminare le componenti selezionate precedentemente.

Per studiare il ritmo Delta si fa un filtraggio, con lo stesso procedimento effettuato nel preprocessamento, con un filtro passa-banda con frequenze di taglio pari a quelle delle onde Delta (0.5-4 Hz).

5.3 Risultati ottenuti

Dopo aver caricato il segnale, appare la schermata iniziale di EEGLAB che mostra le varie caratteristiche del segnale caricato: nome, numero di canali, frequenza di campionamento, posizioni degli elettrodi, grandezza del database, ecc.

Avendo referenziato rispetto alla media, sul pannello iniziale verrà scritto 'average' vicino a reference (Figura 5.2).

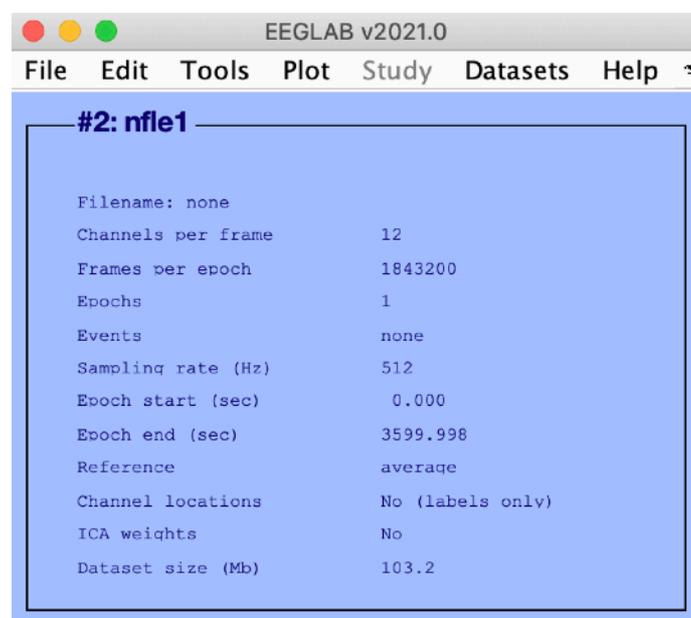


Figura 5.2: È rappresentata la schermata che vediamo in EEGLAB dopo aver caricato il segnale e aver fatto il referenziamento. Mostra tutte le principali caratteristiche del segnale, tra cui la scritta 'average' che indica il referenziamento rispetto alla media.

Dopo aver inserito le Channel Locations si può visualizzare la disposizione degli elettrodi sullo scalpo; in Figura 5.3 viene mostrato lo scalpo in 2D con tutti gli elettrodi usati nel montaggio bipolare; mentre la Figura 5.4 riporta lo scalpo con i soli elettrodi primari.

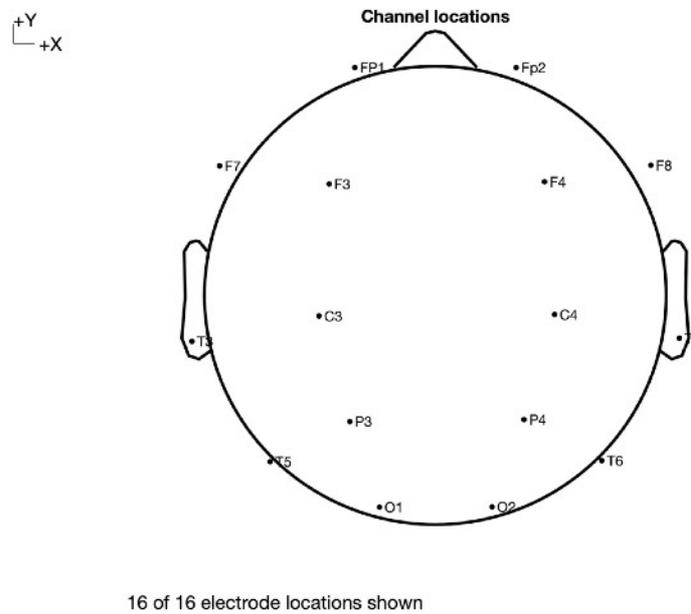


Figura 5.3: Rappresenta i 16 elettrodi usati per rilevare il segnale con le derivazioni bipolari; alcuni elettrodi sembra si trovino al di fuori dello scalpo, ma in realtà si trovano al di sotto dello scalpo raffigurato, quindi nella parte bassa della testa.

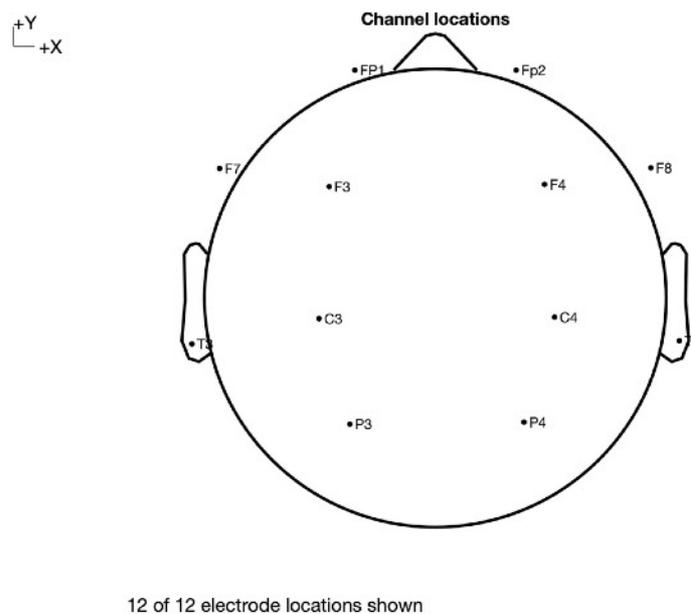


Figura 5.4: Plot in 2D di tutti i primi elettrodi dei vari canali

Dopo aver applicato il filtro, è possibile verificare che esso sia stato applicato correttamente visualizzando lo spettro di tutti i canali del segnale (Figura 5.5) o sovrapponendo il segnale iniziale con quello filtrato nel tempo (Figura 5.6). Per visualizzare i segnali sovrapposti si utilizza la funzione `eeplot()`, che prende in ingresso la matrice del dato da plottare e se viene specificato `'data2'`, si può inserire in ingresso l'array che contiene il secondo dato, il quale deve essere della stessa dimensione del primo e verrà plottato al di sopra.

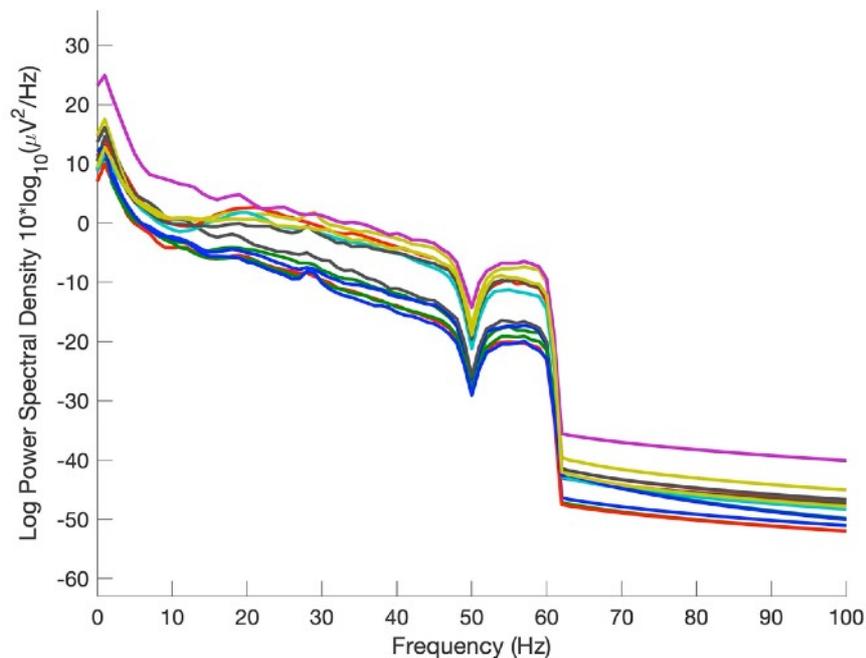


Figura 5.5: Spettro delle componenti del segnale dopo il filtraggio tra 0.5 e 60 Hz

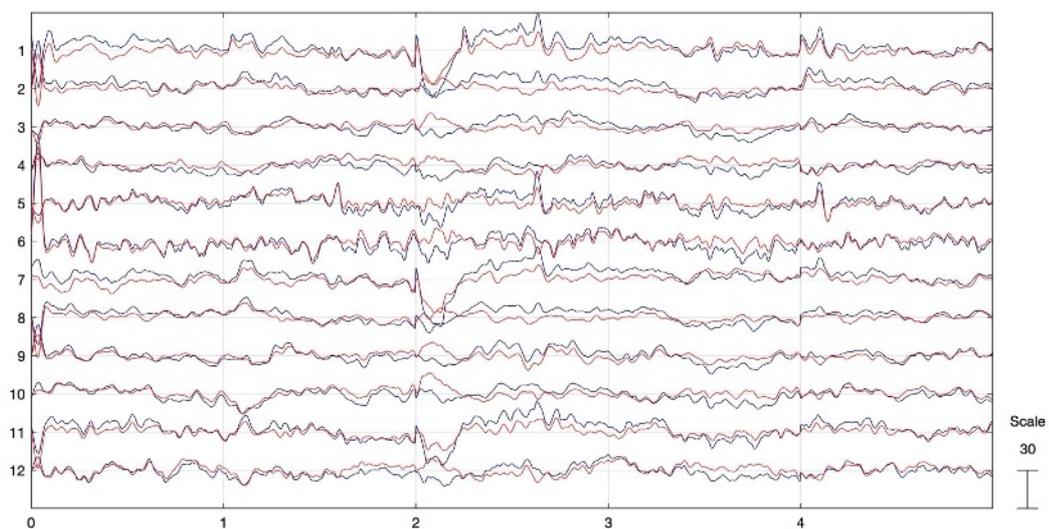


Figura 5.6: Plot sovrapposti del segnale rumoroso (blu) e del segnale filtrato (rosso)

Dopo aver scomposto il segnale con le ICA, nel pannello mostrato in Figura 5.2 appare la scritta 'Yes' in corrispondenza di ICA weights; si possono plottare le componenti indipendenti nel tempo (Figura 5.7) o in mappe bidimensionali (Figura 5.8) o tridimensionali (Figura 5.9) che rappresentano le zone dello scalpo in cui è concentrato il generatore di ogni componente.

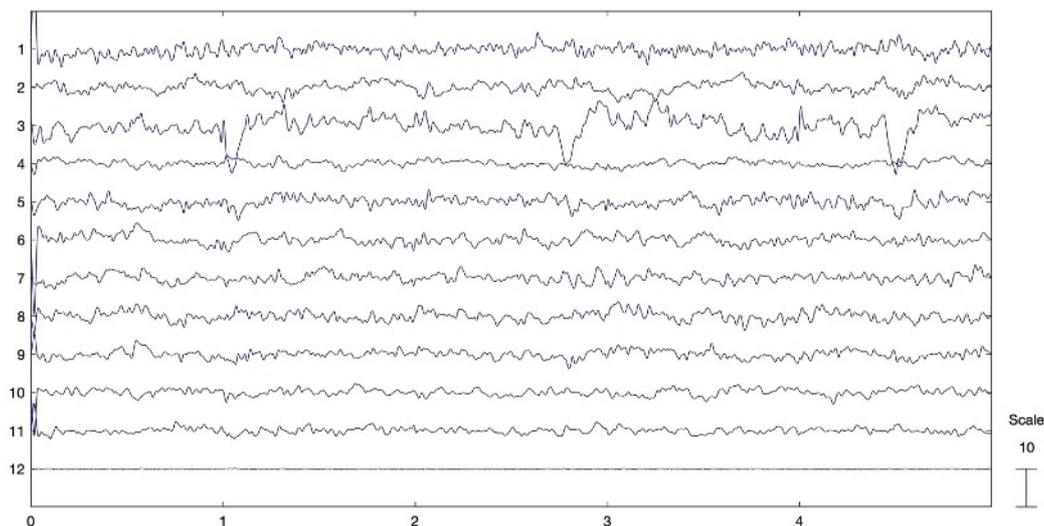


Figura 5.7: Andamento delle Componenti Indipendenti nel tempo

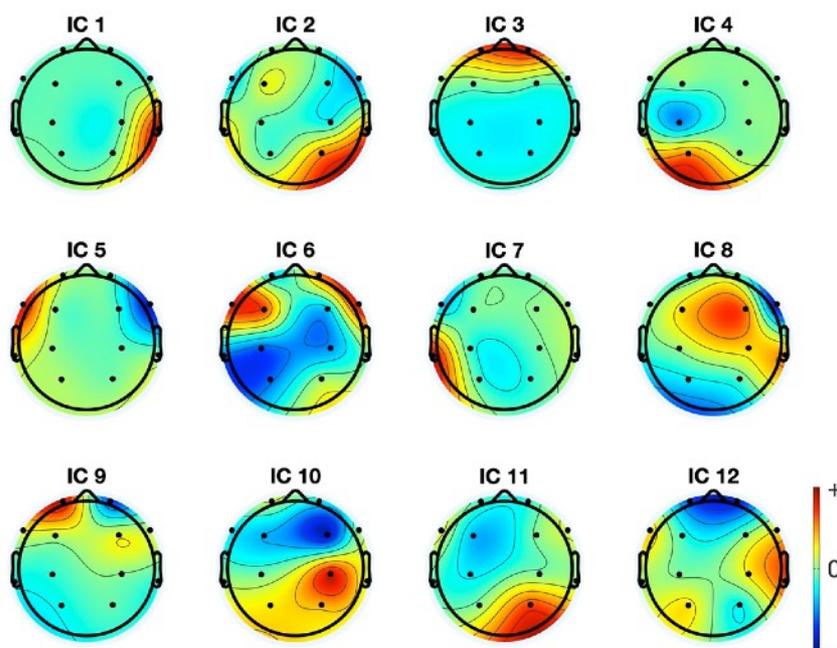


Figura 5.8: Mappe bidimensionali delle Componenti Indipendenti

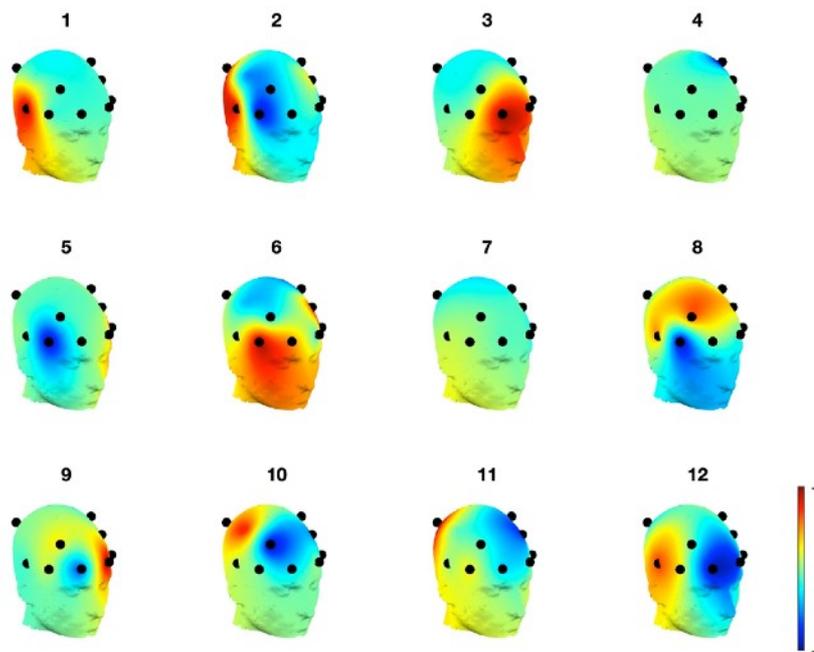


Figura 5.9: Mappe tridimensionali delle Componenti Indipendenti

Classificando le componenti indipendenti con l'ICLabel, si ottiene, oltre alle mappe bidimensionali mostrate in figura 5.8, la percentuale della classe che ha più probabilità di rappresentare la componente (Figura 5.10). Se viene selezionato il numero sopra ogni mappa, si possono osservare tutte le percentuali relative ai vari contributi che influenzano quella componente (Figura 5.11).

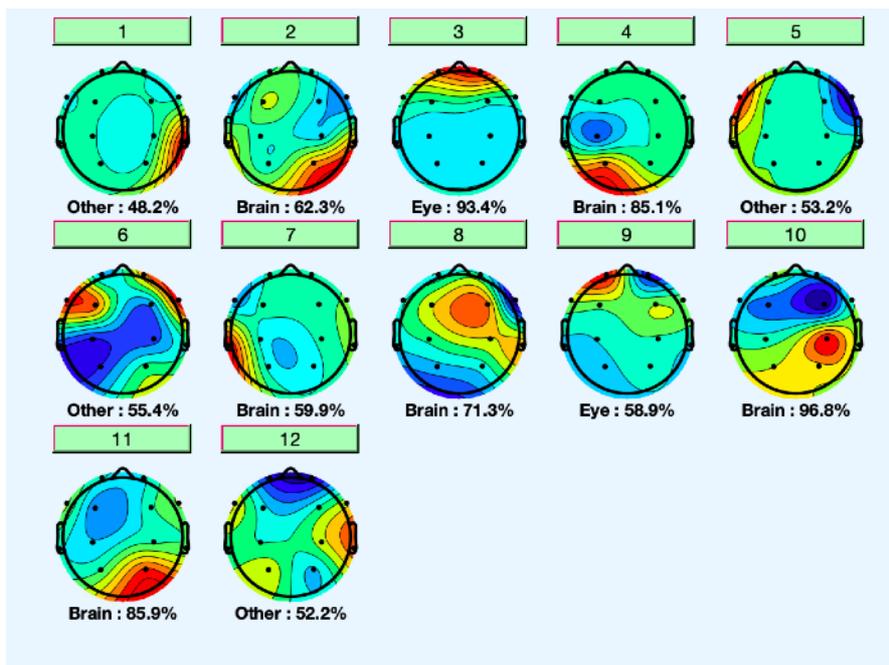


Figura 5.10: Classificazione delle componenti mediante ICLabel

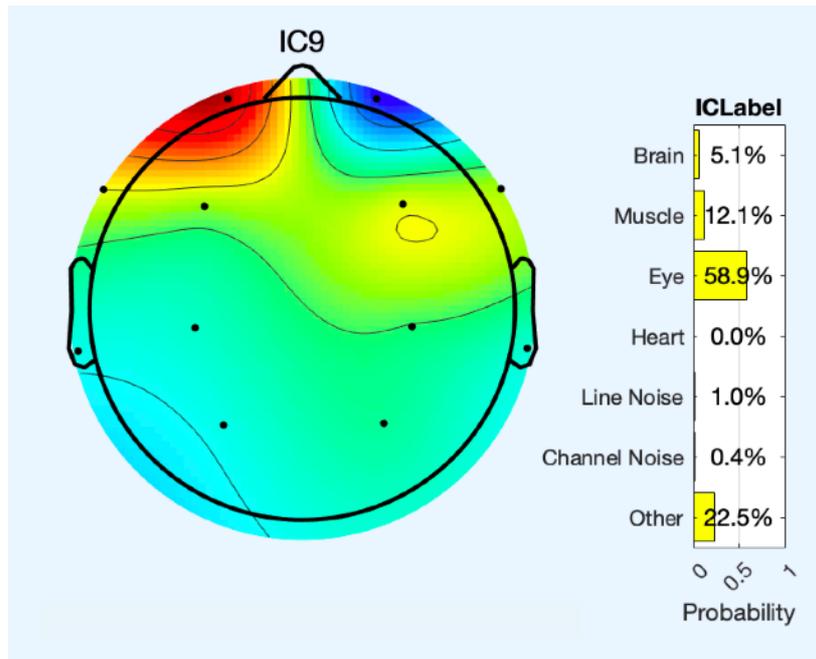


Figura 5.11: Viene mostrata la mappa bidimensionale della Componente Indipendente 9 e le relative percentuali ottenute mediante la classificazione con ICLabel

Eliminate le 3 componenti più rumorose, si può verificare che la loro rimozione abbia ripulito il segnale, sovrapponendo il segnale preprocessato con quello senza le componenti rumorose. La Figura 5.12 riporta la sovrapposizione del segnale preprocessato con il segnale senza la componente rumorosa 3 e la Figura 5.13 la sovrapposizione del primo con il segnale senza le tre componenti più rumorose (3, 9, 12).

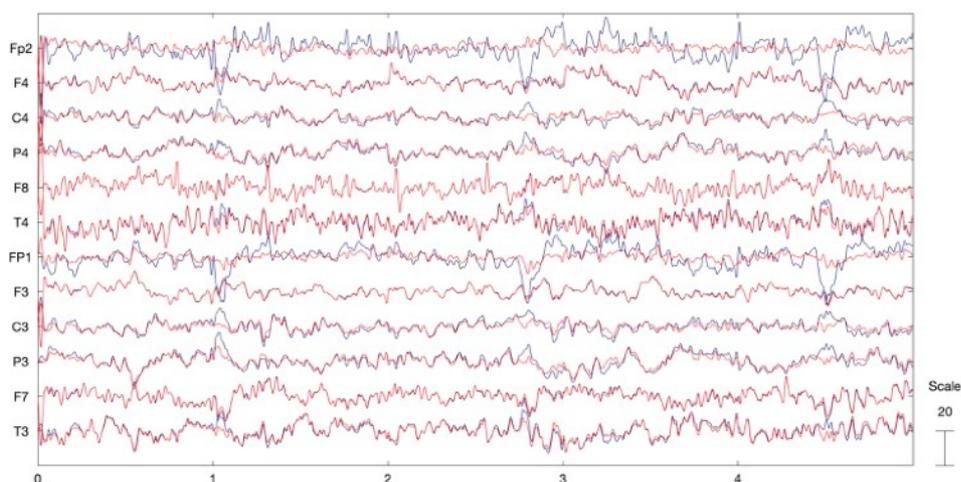


Figura 5.12: Sovrapposizione del segnale preprocessato (blu) con il segnale dopo la rimozione della componente 3, dovuta al movimento oculare (rosso)

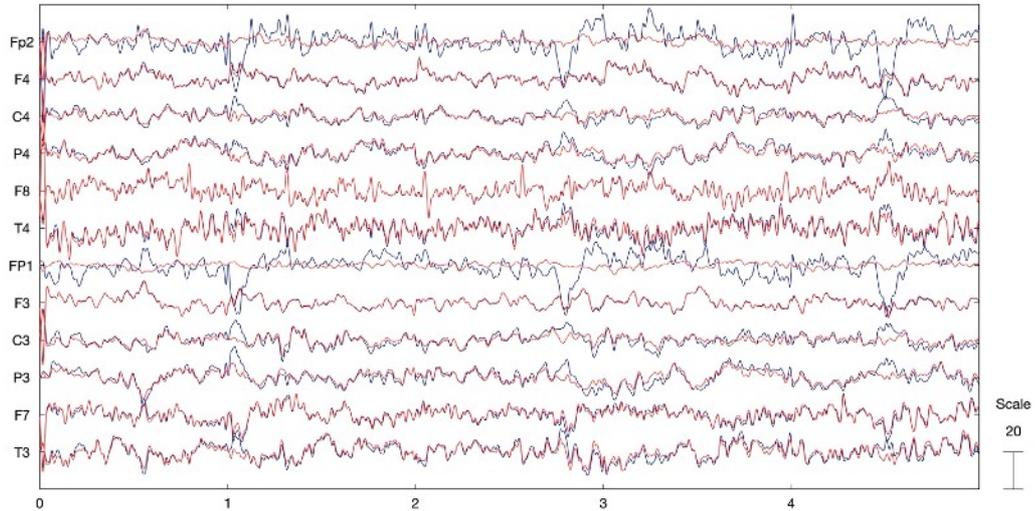


Figura 5.13: Sovrapposizione del segnale preprocessato (blu) e del segnale dopo la rimozione delle tre componenti rumorose: 3, 9, 12 (rosso)

Avendo selezionato il range di frequenze delle onde Delta, si possono ricavare nuovamente l'andamento temporale e lo spettro del segnale (Figura 5.14), che conterranno soltanto le componenti che hanno frequenza tra 0.5-4 Hz.

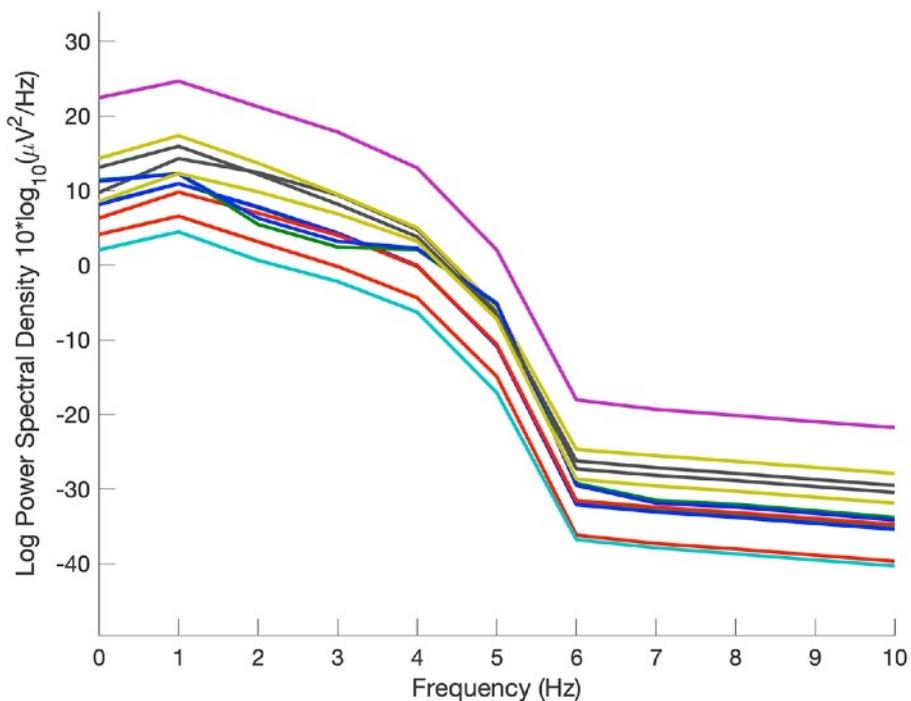
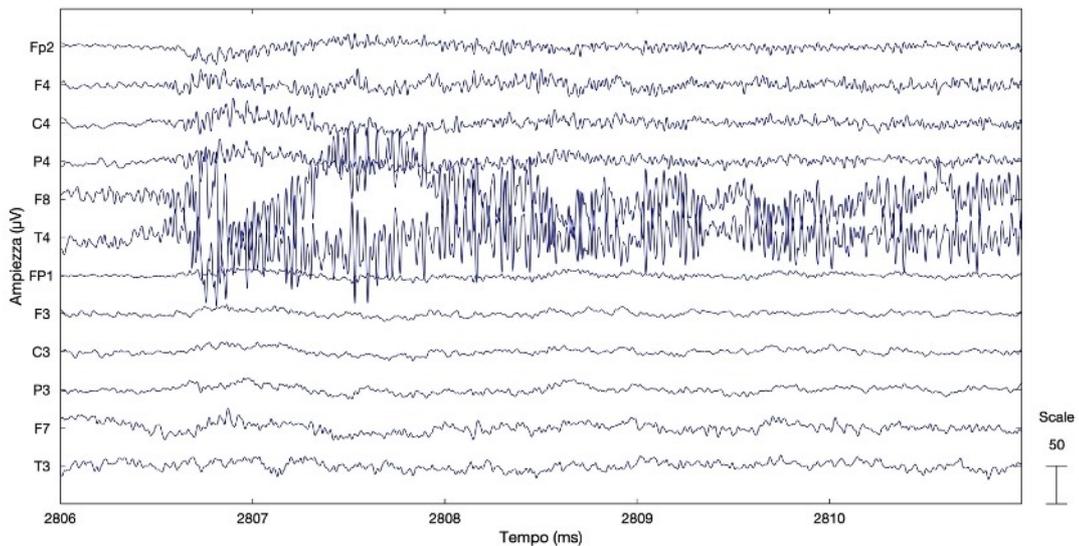
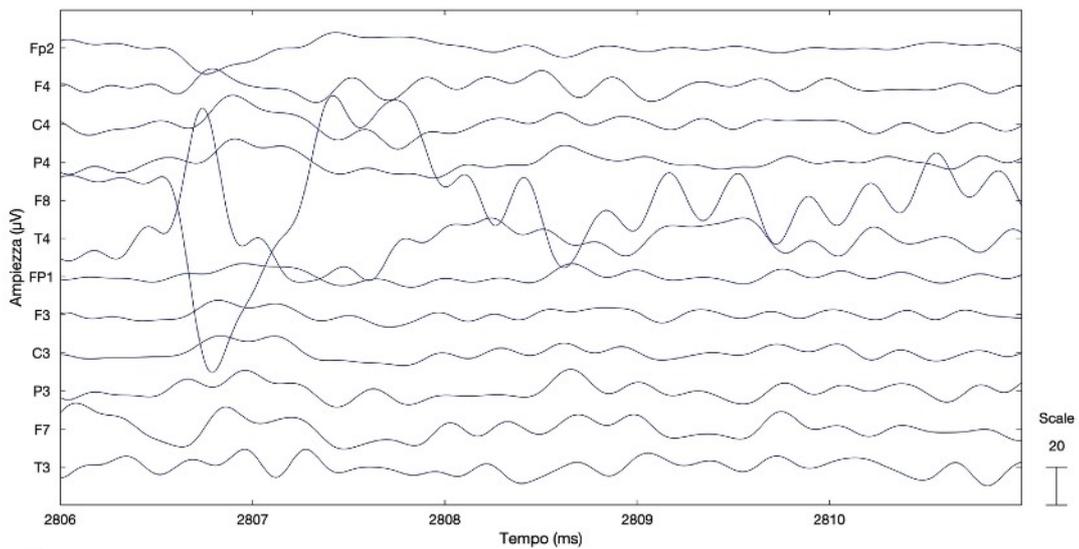


Figura 5.14: Spettro del segnale dopo il filtraggio tra 0.5 e 4 Hz

Scorrendo il segnale ripulito nel tempo, è stato possibile individuare dei tratti in corrispondenza dei quali sono avvenuti degli attacchi nel paziente (Figura 5.15(A), Figura 5.16(A)), caratterizzate dagli andamenti epilettiformi descritti nel capitolo 4. In corrispondenza di questi attacchi è stato osservato anche l'andamento delle onde delta.

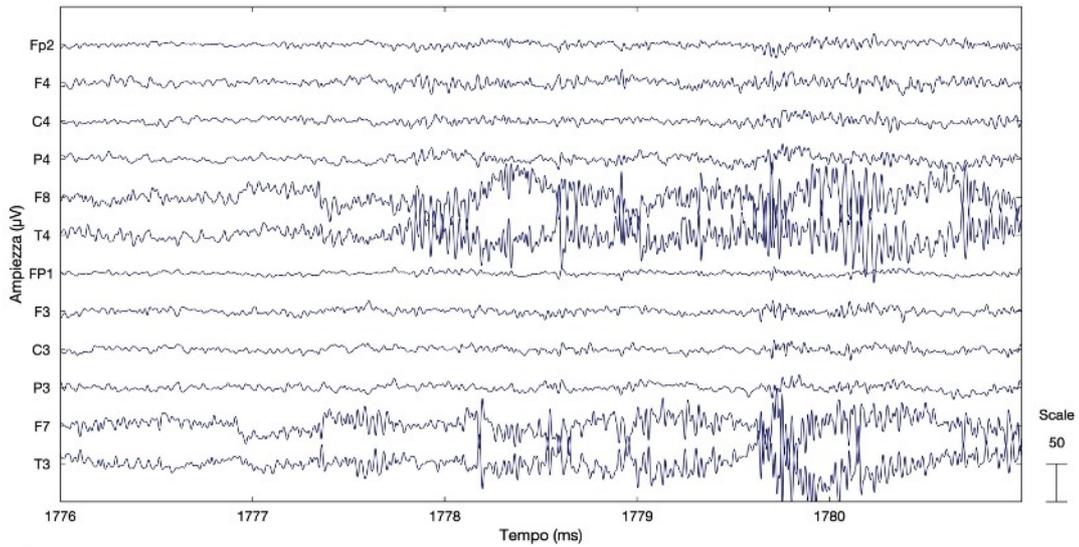


A

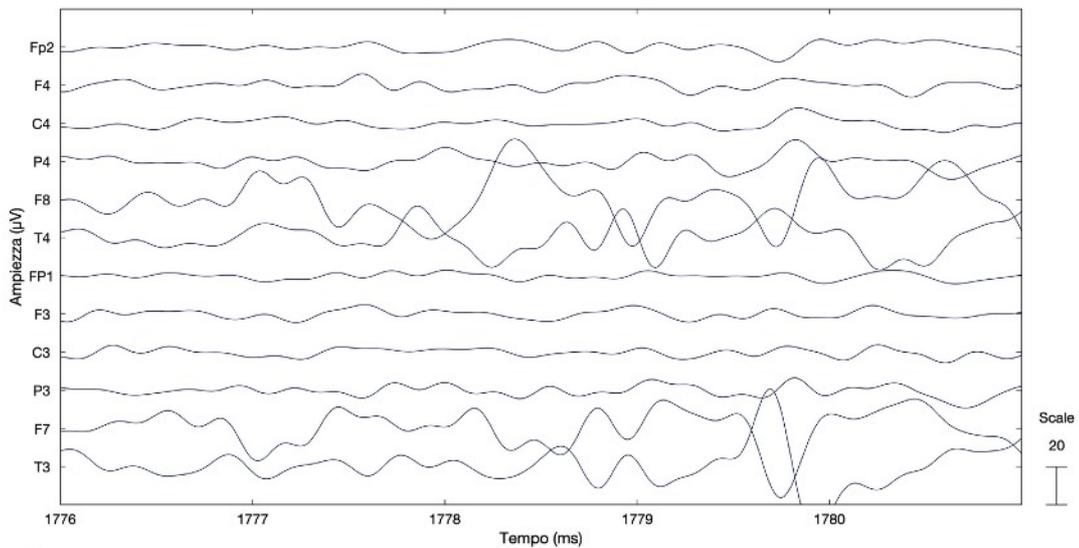


B

Figura 5.15: Segnale elettroencefalografico acquisito durante una crisi epilettica (A) e onde delta acquisite durante la stessa crisi (B) nel soggetto 1



A

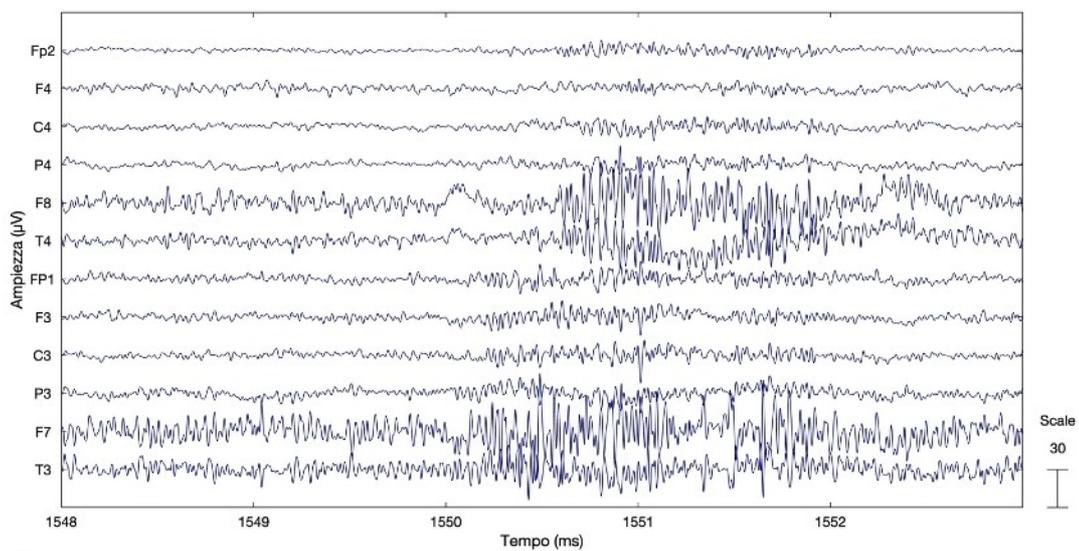


B

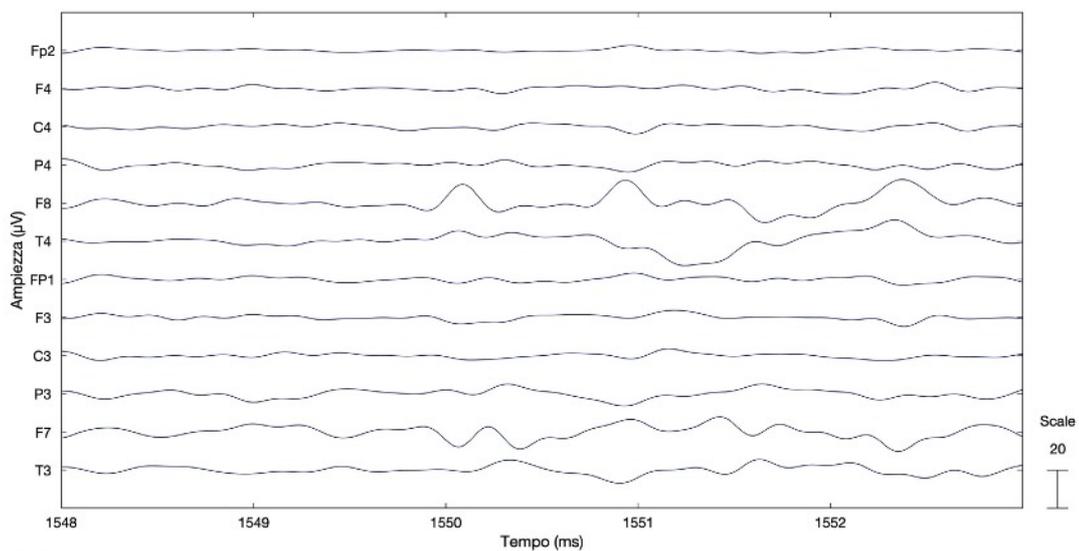
Figura 5.16: Acquisizione del segnale elettroencefalografico nel tempo durante e precedentemente una crisi (A) e andamento delle onde delta del tempo acquisite prima e durante la crisi nello stesso intervallo di tempo (B) nel soggetto 1

Effettuando la stessa analisi e preprocessamento anche sui soggetti 2 e 7, si riesce ad ottenere l'andamento temporale dei segnali dei vari canali e l'andamento delle onde delta nel tempo, che possono essere paragonati, come fatto con il soggetto 1.

Questi andamenti sono riportati nelle figure 5.17, 5.18 e 5.19.

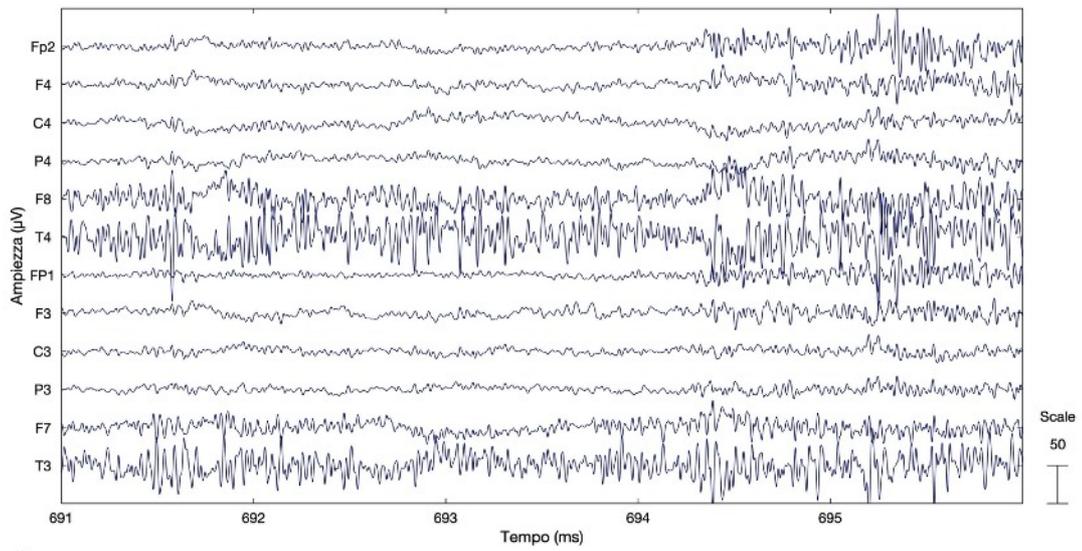


A

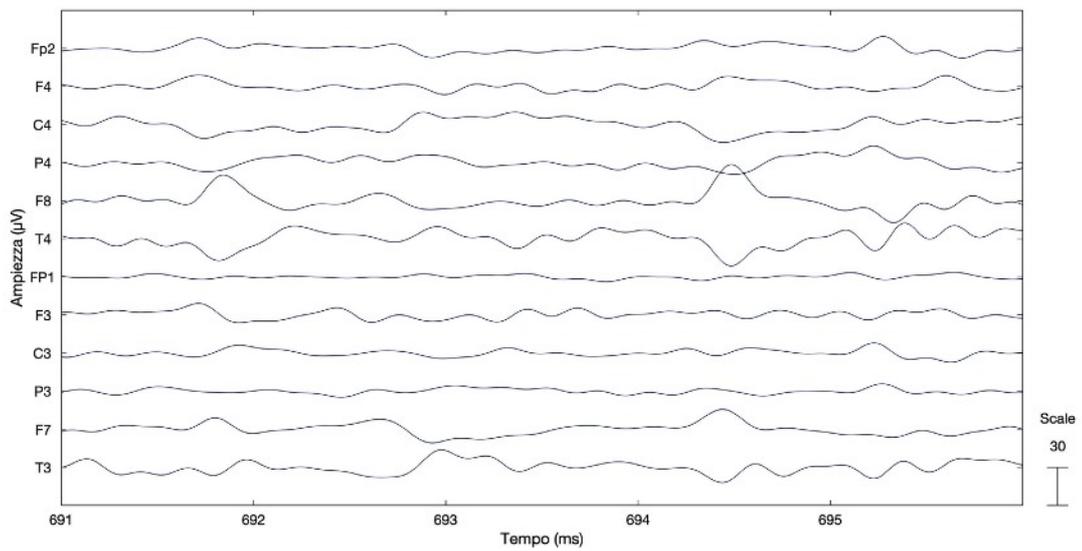


B

Figura 5.17: Segnale elettroencefalografico acquisito durante una crisi epilettica (A) e onde delta acquisite durante la stessa crisi (B) nel soggetto 2



A



B

Figura 5.18: Tratto del segnale elettroencefalografico durante una crisi epilettica (A) e andamento delle onde delta durante la stessa crisi (B) nel soggetto 3

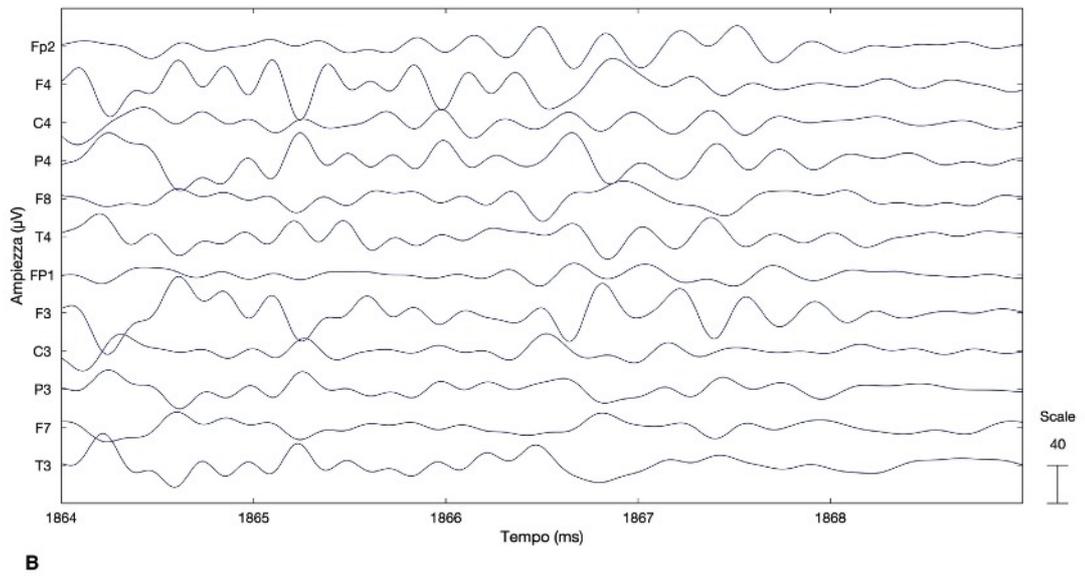
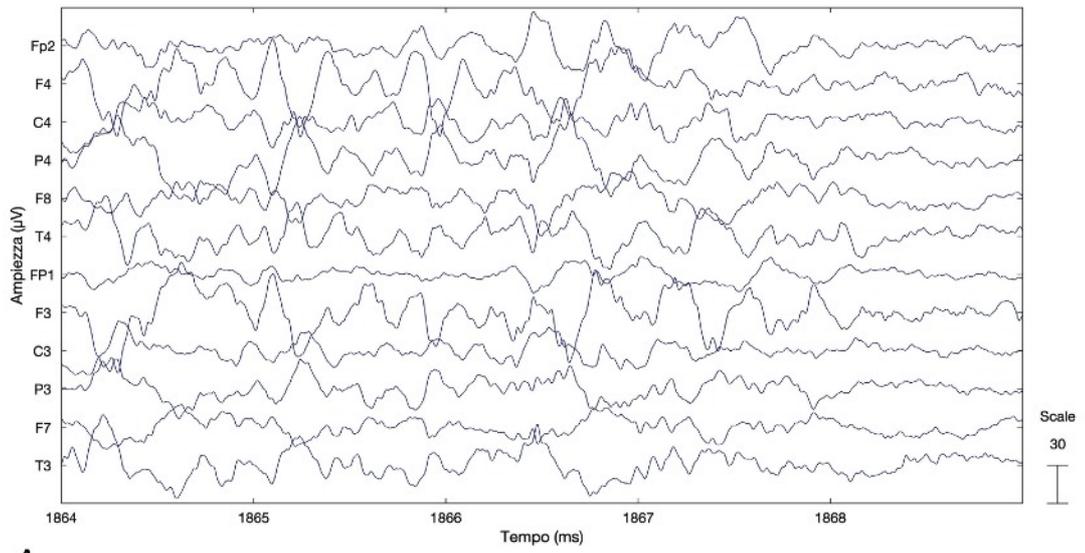


Figura 5.19: Tracciato elettroencefalografico non in prossimità di una crisi (A) e onde delta nello stesso tratto (B) nel soggetto 3

5.4 Discussione

Facendo una ricerca sui vari DataBase presenti in Physionet, è stato scelto il CAP Sleep Database in quanto raccoglie segnali polisonnografici, tra cui elettroencefalogrammi a molteplici canali, rilevati da 40 diversi soggetti affetti da SHE. Essendo la SHE considerata una malattia rara, è difficile trovare un database come questo che raccoglie i segnali di un grande numero di soggetti affetti da essa. La presenza di segnali che provengono da più soggetti malati permette un'analisi più completa, in modo da ottenere delle conclusioni il più generali possibili e non ristrette ad un solo caso.

I dati raccolti per ogni paziente contengono 22 segnali polisonnografici, tra cui un EEG a 13 canali con montaggio bipolare.

Vengono considerati e quindi caricati in EEGLAB solo i primi 12 canali dell'EEG, eliminando l'ultimo (C4-A1), in quanto in una fase successiva del processamento (Classify components using ICLLabel -> Label components) è richiesta simmetria. È stato eliminato il canale C4-A1 perché l'elettrodo A1 è quello che rende asimmetrica la disposizione degli elettrodi sullo scalpo e inoltre l'elettrodo C4 è già presente nel terzo canale dell'EEG (C4-P4), per cui la perdita di informazione legata al canale risulta minore.

Come già detto nei paragrafi precedenti, i segnali del CAP Sleep Database presentano montaggi bipolari, mentre EEGLAB opera normalmente con derivazioni unipolari. Il caricamento dei dati non ha mostrato problemi, ma negli step successivi del preprocessamento si presentavano degli errori dovuti alla natura bipolare delle derivazioni; per ovviare al problema tutti i canali sono stati riportati ad un unico riferimento mediante il referenziamento rispetto alla media dei segnali, in modo da riuscire poi ad inserire le Channel Locations.

Vengono inserite le Channel Locations solo dei primi elettrodi in quanto il contributo dei secondi elettrodi viene sottratto dai primi, i quali rappresentano quindi il principale contributo dei segnali.

Dopo aver rimosso la baseline, non si sono presentate differenze nell'andamento temporale del segnale ottenuto rispetto a quello iniziale, infatti nelle specifiche presenti all'interno del database la baseline dei segnali è a 0.

Come detto nel Capitolo 2, le frequenze più rilevanti dell'EEG si trovano tra 0.5 e 30 Hz; se venisse applicato al segnale un filtro con queste frequenze di taglio, verrebbe eliminato quasi tutto il rumore e le componenti artefattuali, ma andrebbe perso tutto il contributo delle onde con frequenza >30 Hz. Nello spettro del segnale, come mostrato nel Capitolo 2, le componenti ad alta frequenza hanno una minore ampiezza rispetto a quelle a bassa frequenza ma se completamente eliminate verrebbe distorto il segnale

prelevato, quindi ho scelto di mantenere le componenti fino a 60 Hz, che risultano utili per interpretare al meglio il segnale e per fare una valutazione più affidabile.

Dallo spettro delle componenti si può osservare che il filtro è stato applicato correttamente, in quanto le bande minori di 0.5 Hz e maggiori di 60 Hz, dopo una certa banda di transizione (che possiamo vedere in Figura 5.5), vengono portate verso lo zero e quindi eliminate.

Il filtro utilizzato è un filtro reale, dunque la banda passante non inizia precisamente a 0.5 Hz e non termina a 60 Hz ma sono presenti delle regioni transitorie, per cui una parte delle frequenze che si vogliono eliminare rimane nel segnale filtrato.

In Figura 5.6 si può osservare che il segnale filtrato, in rosso, risulta più vicino e più centrato rispetto alla baseline, quindi sono state rimosse le componenti a bassa frequenza, legate a disturbi in questa banda, come il movimento degli occhi e l'eye-blinking (battito della palpebra); i segnali risultano anche più "puliti" grazie all'eliminazione dei disturbi ad alta frequenza, che possono essere tremori muscolari, movimenti del paziente o artefatti da rete (disturbi elettromagnetici).

Il segnale non è stato filtrato con il filtro Notch a 50 Hz per eliminare il rumore di rete perché è stato già applicato ai segnali presenti nel database; infatti, come si nota dallo spettro delle componenti dopo il filtraggio, è presente un picco verso il basso in corrispondenza dei 50 Hz, che ne indica l'eliminazione (visibile in figura 5.5).

L'Analisi delle Componenti Indipendenti è una tecnica che permette di eliminare, in maniera più precisa rispetto al semplice filtraggio, i disturbi che si possono sovrapporre al segnale e quindi di isolare e considerare solo le componenti "buone". Il segnale rilevato da ciascun elettrodo è composto dall'insieme di più contributi che derivano da molteplici generatori, posizionati in diverse zone della corteccia cerebrale; questi generatori sono gruppi di neuroni corticali che producono un'attività sincrona, e quindi rilevabile. L'ICA scompone il segnale iniziale in componenti tra loro indipendenti, riconducibili al segnale proveniente da ciascun generatore e di numero pari a quello dei canali; nel nostro caso avremo 12 componenti. Così scomponendo il segnale, viene individuata la zona della corteccia cerebrale che influenza maggiormente ciascuna componente.

Visualizzando le componenti indipendenti nel tempo, in Figura 5.7, è possibile analizzare il comportamento delle varie tracce, in quanto i vari disturbi hanno dei comportamenti caratteristici. La componente 3 può essere associata al movimento oculare, che appare sull'EEG come un'onda di ampiezza superiore rispetto all'andamento di fondo e si va a ripetere nel tempo ogni volta che il soggetto muove l'occhio o sbatte le palpebre.

La componente 12 risalta rispetto alle altre per la sua ampiezza nettamente inferiore; andando ad ingrandire solo quella componente (Figura 5.20), si osservano delle variazioni ad altissima frequenza, che possono essere associate ad un artefatto dovuto a movimento muscolare o a disturbi elettromagnetici esterni.

Grazie alla decomposizione mediante l'ICA, è possibile visualizzare la zona che più influenza ciascuna componente, cioè l'area in cui si trova il generatore (il gruppo di cellule che generano il segnale) di ogni componente, con delle mappe bidimensionali in cui le zone che contribuiscono maggiormente alla componente sono evidenziate in rosso.

Confrontando le osservazioni dedotte dall'andamento delle componenti nel tempo con le mappe bidimensionali, in Figura 5.8, si vede una corrispondenza tra l'andamento temporale e la posizione del generatore della componente 3. La mappa 3 conferma che il generatore è posto a livello dell'occhio ed è quindi una componente artefattuale del segnale. La sua localizzazione è ancora più visibile nelle mappe tridimensionali, in figura 5.9, dove si nota che la zona che la influenza è quella frontale e quindi comprende anche la zona oculare.

Un'altra possibile componente artefattuale che non è visibile nell'andamento temporale è la 9, in quanto sia nella mappa bidimensionale che in quella tridimensionale la localizzazione del generatore è nelle vicinanze dell'occhio. Non comparso nell'andamento temporale la classica onda che indica l'eye-blinking, come nella componente 3, l'artefatto potrebbe essere dovuto al movimento laterale dell'occhio.

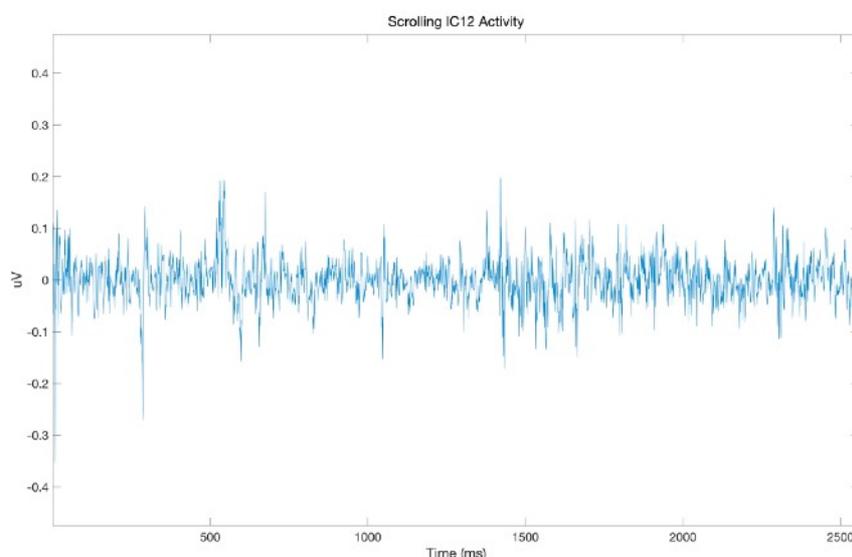


Figura 5.20: Andamento nel tempo della Componente Indipendente 12

Le mappe tridimensionali mostrate permettono di osservare più dettagliatamente la zona in cui è concentrato il generatore di ciascuna componente; in Figura 5.9 non è possibile vedere le zone di generazione di alcune mappe, ma all'interno del programma c'è la possibilità di poterle ruotare, per cui risulta uno strumento molto utile nel caso in cui non riuscissimo ad interpretare in modo soddisfacente la mappa bidimensionale.

Le osservazioni fatte finora si basano sull'interpretazione delle varie immagini ottenute, e quindi dipendono dall'esperienza di chi le osserva; esiste uno strumento più oggettivo che permette una classificazione automatica delle componenti e rende più intuitiva la scelta di quelle da eliminare.

Le componenti possono essere di diverso tipo:

- Cerebrale (Brain)
- Oculare (Eye)
- Muscolare (Muscle)
- Cardiaco (Heart)
- Rumore di Linea (Line Noise)
- Rumore del canale (Channel Noise)
- Altro (Other), che comprende tutte le tracce influenzate da rumore non identificato o i tratti che non sono stati decomposti correttamente dall'ICA

Ad ogni tipo di componente è assegnata una classe, che prende lo stesso nome.

L'operazione di classificazione automatica viene fatta mediante un plugin, chiamato ICLabel, il quale assegna per ogni componente le varie percentuali delle classi che la influenzano.

Vengono specificate le osservazioni e i procedimenti fatti sul soggetto 1; per gli altri due soggetti le operazioni e le osservazioni fatte sono dello stesso tipo ma le componenti eliminate saranno diverse, in base a dove si concentrano le componenti artefattuali.

Facendo l'ICLabel nel segnale in questione si può vedere che, come ci si aspettava dalle osservazioni precedenti, la componente 3 è quasi totalmente (93.4%) influenzata dall'eye-blinking e verrà quindi eliminata. Essendo una componente quasi completamente artefattuale, si vuole mostrare come varia il segnale originale dopo la sua eliminazione, in Figura 5.12; i canali che sono stati più influenzati dalla sua eliminazione sono il primo e il settimo, relativi rispettivamente agli elettrodi Fp2 e Fp1. Gli elettrodi Fp1 e Fp2 si trovano infatti, come si può vedere in Figura 5.4, nella parte frontale della testa e quindi vicino agli occhi. L'eliminazione della componente 3 ha permesso di rimuovere i classici artefatti da eye-blinking, che comparivano nel segnale preprocessato.

La componente 9, come si osserva dalla Figura 5.10, è formata per il 58.9% da artefatti oculari; selezionando la casella 9 che si trova sopra la mappa si ottengono le percentuali che indicano la probabilità di appartenenza alle altre classi: l'appartenenza alla classe Brain è del 5.1%. La componente 9 è sicuramente una componente artefattuale e sarà quindi eliminata.

L'ultima possibile componente artefattuale di cui è stato discusso prima, è la 12. La componente 12 appartiene per il 52.2% alla categoria Other; selezionando il tasto sopra la mappa vediamo che la componente Brain è del 3.9% e risalta la parte Muscle che è pari al 37.7%; questo conferma quello che si era dedotto dall'andamento temporale. Viene rimossa anche la componente 12.

Analizzando le altre componenti, quella che ha contribuito cerebrale più basso è la componente 5 (Brain: 22.4%); la scelta di non eliminarla è dovuta al fatto che, rimuovendo già 3 componenti e avendo pochi canali (12), rimarrei con sole 8 componenti e si rischierebbe di perdere troppe informazioni utili.

Osservando la figura 5.13, si può notare che i canali più affetti dalla rimozione delle componenti sono stati quelli legati agli elettrodi Fp1 e Fp2, che hanno un'attività con ampiezza bassa rispetto agli altri canali. Se si fa un paragone tra la Figura 5.12 e la Figura 5.13, si deduce che il maggior contributo artefattuale era dato dalla componente 3, infatti tra le due immagini la differenza è minima; la rimozione della componente 9 ha ridotto ulteriormente gli artefatti oculari, mentre la componente 12 ha rimosso il rumore muscolare ad alta frequenza.

Secondo uno studio effettuato nel 2012 [30], gli EEG di pazienti affetti da SHE hanno delle caratteristiche comuni, che sono quelle elencare nel paragrafo 4.2.

Tra queste c'è l'aumento del SWS e un maggior numero di CAP-A1, che sono attività legate alle onde Delta: il sonno SWS è definito come l'insieme delle fasi 3 e 4 del sonno NREM, caratterizzate da ritmi lenti (onde Delta); a loro volta, i cicli CAP classificati A1 sono formati da fasi A con attività sincronizzata, quindi da un EEG con onde ad elevata ampiezza e bassa frequenza.

Per questi motivi, le onde Delta sono state il ritmo studiato nei segnali considerati.

Secondo la letteratura [33], l'attività delle onde delta risulta predominante nei canali di elettrodi in posizione controlaterale rispetto all'onset della crisi. Non è stato però possibile valutare questo aspetto, in quanto per segnali analizzati non era disponibile alcuna informazione riguardante la zona di origine della crisi.

Scorrendo il segnale ripulito nel tempo del primo soggetto, si è visto che il suo EEG a baseline non presentava anomalie nelle onde delta, ma queste ultime risultavano particolarmente pronunciate durante le crisi notturne.

In corrispondenza di entrambe le crisi mostrate nelle figure 5.15 e 5.16, è stato riscontrato che le onde Delta hanno un'ampiezza maggiore rispetto a quelle nei canali che non sono affetti dagli attacchi e rispetto al loro andamento nei tratti di segnale in cui il paziente non è soggetto alle crisi.

Nella figura 5.16 le onde Delta sembrano interessare anche il tratto appena precedente la crisi, quindi possono essere utilizzate come un segnale per riuscire a rilevare un attacco successivo.

Analizzando il soggetto 2 viene confermato, come si vede in figura 5.17, il fatto che in corrispondenza di crisi notturne si hanno onde delta più ampie e numerose, mentre nel soggetto 7 questo comportamento risulta essere molto meno evidente.

Il terzo soggetto analizzato ha presentato un andamento diverso rispetto agli altri due: sono presenti un numero inferiore di crisi durante il monitoraggio, per cui non è molto presente il tipico pattern epilettiforme, e quando presente, non si osservano variazioni anomale del ritmo delta in corrispondenza delle crisi. In figura 5.18, si osserva che l'andamento delle onde delta sembra essere piuttosto simile per tutti i canali e non si vedono particolari variazioni sui canali che registrano maggiormente la crisi; ci sono delle onde delta di ampiezza maggiore rispetto alle altre, ma sembrano frutto di artefatti rimasti nel segnale piuttosto che della crisi in corso.

Scorrendo il segnale nel tempo, sono stati trovati dei tratti che presentano un andamento caratteristico delle fasi 3 e 4 del sonno NREM. La durata di questi tratti risulta essere molto lunga e ciò è in accordo con quello trovato in letteratura, in base alla quale i soggetti affetti da SHE presentano una maggiore durata delle fasi lente del sonno (S3 e S4). Questo andamento caratteristico è stato mostrato in figura 5.19; essendo gli stadi 3 e 4 del sonno caratterizzati da un ritmo delta predominante rispetto agli altri ritmi più veloci, quando il ritmo delta viene isolato (Figura 5.19(B)) esso risulta molto più pronunciato rispetto agli altri casi.

Conclusione

Lo scopo della tesi era valutare l'andamento e l'ampiezza delle onde a bassa frequenza, onde delta, in soggetti affetti da SHE per vedere se era questi ritmi presentavano andamenti anomali e se era possibile rilevarli in maniera automatica. Si voleva inoltre verificare se i risultati ottenuti fossero conformi alla letteratura.

Tra i soggetti trattati è stato osservato che per due soggetti su tre (soggetto 1 e 2) le onde delta non presentano alcuna anomalia quando i pazienti non sperimentano alcuna crisi, mentre si presentano in numero e in ampiezza maggiori rispetto al normale in corrispondenza (poco prima, durante e poco dopo) degli attacchi epilettici.

In corrispondenza di alcune crisi, in particolare nel soggetto 1, è stato possibile vedere che le onde delta aumentano in numero anche nel momento appena precedente la crisi; questa informazione potrebbe essere sfruttata per fare una migliore valutazione del soggetto e, insieme ad altri tratti caratteristici della SHE, potrebbe aiutare nella diagnosi della malattia.

Nell'ultimo soggetto studiato, non si sono presentate molte crisi durante il monitoraggio, per cui l'analisi si è concentrata sulle anomalie che si possono trovare nell'EEG interictale, quindi nei tratti che non presentano attacchi. Anche in questo caso sono state confermate le osservazioni presenti in letteratura, per le quali i soggetti affetti da SHE presentano delle fasi lente del sonno più lunghe. Questo andamento è stato riscontrato nell'EEG del soggetto 7, il cui EEG presenta prevalentemente onde lente, e quindi onde delta.

Sono stati quindi trovati due andamenti caratteristici che si possono presentare negli EEG di individui affetti da SHE e che quindi possono migliorare la diagnosi nei casi in cui non si disponesse di esami più specifici, come ad esempio un video-EEG. Inoltre, la presenza di anomalie anche nei tratti a baseline è importante, perché permette di risolvere uno dei problemi presentati in precedenza, cioè il fatto che non sempre, soprattutto nel caso di periodi di monitoraggio corti, si riescono a registrare crisi in atto. Grazie a queste anomalie nelle onde delta e nel periodo delle onde lente del sonno, è possibile fare una prima diagnosi a partire da un EEG che non presenta pattern epilettiformi.

Infine si è visto come l'utilizzo di un software, in questo caso di EEGLAB, risulta fondamentale per esaminare i tracciati elettroencefalografici, in quanto ha permesso un'analisi veritiera e affidabile, che non sarebbe stata tale esaminando l'EEG iniziale

rumoroso. I metodi automatici possono essere di grande supporto al medico (per esempio, per la diagnosi clinica) perché, se affidabili, sono oggettivi e in genere veloci, ma l'esperienza di un medico è sempre un fattore essenziale, a cui un metodo automatico non può sostituirsi; quindi, da preferirsi è la competenza e l'esperienza di un clinico, supportato da un buon metodo automatico che fornisce un'analisi oggettiva, ripetibile e possibilmente veloce.

Bibliografia e Sitografia

- [1] Saladin KS. *Human Anatomy*. (2017). Piccin Nuova Libreria S.p.A.
- [2] Marcadante AA, Tadi P. *Neuroanatomy, Grey Matter*. (2020). StatPearls Publishing.
- [3] Kinaan J, Vamsi R, Forshing L. *Neuroanatomy, Cerebral Cortex*. (2020). StatPearl Publishing.
- [4] El-Baba RM, Schury MP. *Neuroanatomy, Frontal Cortex*. (2020). StatPearls Publishing.
- [5] Thau L, Reddy V, Singh P. *Anatomy, Central Nervous System*. (2021). StatPearls Publishing.
- [6] Shipp S. *Structure and Function of the Cerebral Cortex*. *Current Biology* (2007);17:R443-R449
- [7] Spruston N. *Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration*. *Nature Reviews Neuroscience* (2008);9:206-221
- [8] Sanei S, Chambers JA. *EEG Signal Processing*. (2013). John Wiley & Sons.
- [9] Pivovarov AS, Calahorra F, Walker RJ. *Na⁺/K⁺-pump and neurotransmitter membrane receptors*. *Invertebrate Neuroscience* (2018);19:1
- [10] Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P et al. *Electroencephalography (EEG): An Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children and Infants*. (2016). American Epilepsy Society.
- [11] Mulert C, Lemieux L. *EEG-fMRI: Physiological Basis, Technique and Applications*. (2009). Springer Science and Business Media.
- [12] Avanzolini G, Magosso E. *Strumentazione biomedica: progetto e impiego dei sistemi di misura*. (2015). Pàtron editore.
- [13] Rayi A, Murr N. *Electroencephalogram*. (2021). StatPearls Publishing.
- [14] Carpi F, De Rossi D. *Fenomeni bioelettrici*. (2013).
- [15] Manoilov V. *Electricity and man*. (1987). Mir Publishers.
- [16] Berry R. *Fundamentals of Sleep Medicine*. (2011). Saunders.
- [17] Malmivuo J, Plonsey R. *Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. (1995). Oxford University Press.
- [18] Sörnmo L, Laguna P. *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. (2005). Academic Press.
- [19] Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience*. (2007). Lippincott Williams & Wilkins.
- [20] Bersagliere A, Achermann P, Lo Russo G, Proserpio P et al. *Spindle frequency activity may provide lateralizing information in drug-resistant nocturnal mesial frontal*

- lobe epilepsy: A pilot study on the contribution of sleep recordings.* Seizure (2013);22(9):719-725
- [21] Menghi V, Bisulli F, Tinuper P, Nobili L. *Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies.* Nature and Science of Sleep (2018);10:317-326
- [22] Liman MNP, Sawaf AA. *Epilepsy EEG.* (2021). StatPearls Publishing.
- [23] Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Tinuper P et al. *Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): Contribution of known genes in 103 patients.* Seizure (2020);74:60-64
- [24] Tinuper P, Bisulli F. *From nocturnal frontal lobe epilepsy to Sleep-Related Hypermotor Epilepsy: A 35-years diagnostic challenge.* Seizure (2017);44:87-92
- [25] Manni R, Terzaghi M, Repetto A. *The FLEP scale in diagnosing nocturnal frontal lobe epilepsy, NREM and REM parasomnias: Data from a tertiary sleep and epilepsy unit.* Epilepsia (2008);49:1581-1585
- [26] Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, Chervin R et al. *Atlas, rules and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep.* Sleep Med (2001);2:537-553
- [27] Parrino L, Smerieri A, Spaggiari MC, Terzano MG. *Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how aphysiological rhythm modulates a pathological event.* Clinical Neurophysiology (2000);111:S39-S46
- [28] Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G et al. *The Cyclic Alternating Pattern as a Physiologic Component of Normal NREM Sleep.* Sleep (1985);8:137-145
- [29] Mutti C, Bernabè G, Barozzi N, Ciliento R et al. *Commonalities and Differences in NREM Parasomnias and Sleep-Related Epilepsy: Is There a Continuum Between the Two Conditions?.* Frontiers in Neurology (2020);11
- [30] Parrino L, De Paolis F, Milioli G, Gioi G et al. *Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy.* Epilepsia (2012);53(7):1178-1184
- [31] Goldberger A, Amaral L, Glass L, Hausdorff J et al. *PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals.* Circulation [Online] (2000); 101 (23):e215–e220
- [32] <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php>
- [33] Bersagliere A, Achermann P, Lo Russo G, Proserpio P et al. *Spindle frequency activity may provide lateralizing information in drug-resistant nocturnal mesial frontal lobe epilepsy: A pilot study on the contribution of sleep recordings.* Seizure (2013);22:719-725