



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI INGEGNERIA

---

Corso di Laurea triennale in Ingegneria Biomedica

Tesi di laurea:

**CARATTERISTICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE NELL'EPILESSIA  
PARZIALE**

ELECTROCARDIOGRAPHIC FEATURES IN PARTIAL EPILEPSY

RELATORE:

Prof.ssa Laura Burattini

CORRELATORI:

Dott.ssa Agnese Sbrollini

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

CANDIDATO:

Giulia Ferroni

Anno Accademico 2019/2020

## ABSTRACT

L'epilessia è un disturbo che colpisce il sistema nervoso; considerando il collegamento tra il sistema nervoso e il sistema cardiovascolare, l'epilessia potrebbe essere collegata ad eventuali disturbi elettrocardiografici. L'obiettivo principale di questo studio infatti consiste nell'individuare eventuali anomalie a livello elettrocardiografico in pazienti affetti da questa patologia.

Il cuore è un organo del sistema cardiocircolatorio, è caratterizzato dalla proprietà di automaticità, e le contrazioni provengono da specifiche cellule di conduzione. L'attività elettrica del cuore viene misurata mediante l'elettrocardiogramma (ECG). Tutta l'attività elettrica guida anche l'attività meccanica del cuore, le contrazioni e il rilassamento.

Il sistema nervoso è suddiviso in sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso periferico (SNP). Il SNC a sua volta si suddivide in midollo spinale e encefalo. Tutta l'attività elettrica dell'encefalo viene registrata mediante l'elettroencefalogramma (EEG).

L'epilessia è una condizione neurologica in cui viene compromessa la normale attività delle cellule neuronali, così da generare delle crisi epilettiche, scariche ipersincrone e parossistiche.

Le crisi epilettiche oltre che a provocare dei danni al sistema nervoso centrale, mediante il coinvolgimento dei centri di controllo autonomici vanno a interrompere anche il corretto funzionamento del cuore. Ci sono diverse classificazioni dell'epilessia e delle relative crisi; quelle analizzate in questa tesi sono le epilessie parziali, ovvero quel tipo di epilessia che coinvolge solo una parte di emisfero. In genere questo tipo di patologia viene rilevata mediante diversi test neurologici ma in particolare con un EEG.

A livello cardiaco le crisi epilettiche provocano una variazione della frequenza cardiaca. Infatti se si verifica un aumento della frequenza cardiaca si parla di tachicardia ictale, mentre quando si ha una diminuzione della frequenza cardiaca si parla di bradicardia ictale; entrambe queste forme di variazioni di frequenza cardiaca nell'epilessia possono portare alla morte cardiaca improvvisa. Inoltre ci sono anche delle modifiche che si possono verificare sull'ECG. Infatti si possono verificare sia dei cambiamenti elettrocardiografici nei minuti precedenti alla crisi, in corrispondenza di una crisi e nei minuti successivi alla crisi.

Lo studio effettuato è su una popolazione reale di 5 donne con età compresa tra i 31 e i 48 anni, che sono affette da epilessia parziale ma che non hanno alcuna patologia cardiaca.

Si sono presi in considerazione gli ECG di queste pazienti. Gli ECG erano già presenti nel database di Physionet: "Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy", e sono stati analizzati mediante

Matlab. In seguito al filtraggio dei segnali ECG, si sono scaricati i picchi R dal database presenti come annotazioni e si sono considerati i picchi per intervalli ben precisi: un minuto prima di registrazione, un minuto durante e un minuto successivo rispetto alla crisi epilettica. Una volta evidenziati i punti di riferimento standard di questi tre periodi, si sono calcolati dei parametri caratteristici, così da poter valutare le eventuali variazioni che si presentano con l'epilessia. In particolare si sono misurati: la frequenza cardiaca, la durata del complesso QRS, le ampiezze dell'onda P, dell'onda T e del tratto ST. Il risultato principale di tale studio è il riscontro, nella popolazione in esame, di un'ampiezza dell'onda T molto più bassa rispetto alla normale ampiezza di questa onda.

I risultati ottenuti possono essere definiti preliminari poiché il numero di pazienti è molto limitato e inoltre sono state analizzate solo donne. Quindi sicuramente questo tipo di studio deve essere approfondito così da poter generalizzare queste conclusioni a un maggior numero di pazienti affetti da epilessia.

Con questi risultati ottenuti, si potrebbero stabilire dei presupposti per investigare le modifiche elettrocardiografiche in prossimità di una crisi e quindi riuscire a poter gestire questa patologia.

# INDICE

• INTRODUZIONE.....	I
• CAPITOLO 1: ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE	
1.1 Conformazione del cuore.....	1
1.2 Attività elettrica del cuore e sistema di conduzione.....	2
1.3 Attività meccanica del cuore e sistema di pompaggio.....	5
1.4 Vascolarizzazione del cuore .....	6
1.5 Circolazione sanguigna.....	7
• CAPITOLO 2: ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO	
2.1 Generalità sul sistema nervoso centrale.....	10
2.1.1 Encefalo.....	11
2.1.2 Midollo spinale.....	14
2.2 Generalità sul sistema nervoso periferico .....	15
2.2.1 Sistema nervoso sensoriale.....	16
2.2.2 Sistema nervoso motorio: somatico e autonomo.....	16
• CAPITOLO 3: EPILESSIA	
3.1 Definizione e classificazione.....	19
3.2 Diagnosi e terapia.....	23
3.3 Sudep.....	24
• CAPITOLO 4: ELETTROCARDIOGRAMMA E SUE VARIAZIONI NELL'EPILESSIA	
4.1 Asse elettrico istantaneo.....	25
4.2 Analisi del tracciato: onda P, complesso QRS e onda T.....	25
4.3 Le derivazioni.....	27
4.4 Variazioni nell'epilessia.....	30
4.4.1 Variazioni pre-ictali.....	30
4.4.2 Variazioni ictali.....	31

4.4.3	Variazioni interictali.....	32
4.4.4	Variazioni post-ictali.....	34
4.3	Effetti dell'epilessia sul sistema cardiovascolare.....	34
4.3.1	Cambiamenti cardiaci acuti.....	34
4.3.2	Cambiamenti cardiaci cronici.....	35
•	CAPITOLO 5: VALUTAZIONE DI UNA POPOLAZIONE REALE	
5.1	Popolazione reale .....	37
5.2	Metodo.....	38
5.3	Risultati.....	39
5.4	Discussioni.....	43
•	CONCLUSIONE.....	II
•	BIBLIOGRAFIA.....	III

## INTRODUZIONE

L'epilessia è un disturbo del sistema nervoso centrale in cui viene compromessa la normale attività cerebrale. L'attività delle cellule neuronali si interrompe, si generano crisi epilettiche che possono portare a una perdita di conoscenza e tal volta nei casi più gravi può provocare anche decessi. L'epilessia e le convulsioni possono avere un effetto critico sul sistema nervoso autonomo attraverso il coinvolgimento dei centri di controllo autonomici; infatti le scariche che si propagano alla rete centrale autonoma vanno ad interrompere il normale controllo delle funzioni vitali del cuore e a provocare dei cambiamenti del ritmo cardiaco. I principali cambiamenti che vedremo sono la tachicardia ictale, la bradicardia ictale e la variabilità del ritmo cardiaco (HRV); tutte queste possono essere cause di morte cardiaca improvvisa (SUDEP).

Lo studio dell'ECG è fondamentale per controllare l'eventuale insorgenza di una crisi, generalmente lo studio si effettua visualizzando dei cambiamenti a livello della frequenza cardiaca. Nonostante ciò ci sono molti altri parametri che si modificano e che possono ritenersi utili per fare delle previsioni e rilevare le crisi. Sono stati riscontrati dei cambiamenti del tracciato nei periodi ictali nel quale ci sono delle variazioni anomale nell'intervallo QTc, nel segmento ST e onde T molto elevate; oltre a queste anomalie di base, sono state riscontrate anche anomalie nei periodi pre-ictali e post-ictali. Nello specifico si analizzeranno le variazioni causate dall'epilessia, al di fuori della frequenza cardiaca, poiché possono rivelarsi molto utili ai fini delle previsioni delle crisi e a migliorare i trattamenti, così che molti pazienti abbiano una cura personalizzata e più efficace.

Quindi ciò che andremo a valutare nella parte sperimentale di questa tesi sarà analizzare alcuni tracciati elettrocardiografici di pazienti donne che sono affette da epilessia parziale, con lo scopo di evidenziare determinati punti caratteristici in tre particolari periodi della registrazione: un minuto prima dell'insorgenza della crisi, un minuto in corrispondenza della crisi e un minuto successivo alla crisi; così da poter individuare eventuali variazioni rispetto a un elettrocardiogramma standard.

# CAPITOLO 1: ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL CUORE

## 1.1 CONFORMAZIONE DEL CUORE

Il cuore è un organo muscolare dell'apparato cardiocircolatorio, che permette la circolazione del sangue all'interno dei vasi mediante le sue contrazioni. Ha una forma cava e ha dimensioni non troppo elevate. Esso è situato nella cavità toracica in particolare nel mediastino anteriore. Fra i polmoni e sopra il diaframma, che lo separa dai visceri addominali, ed è protetto anteriormente dallo sterno e dalle cartilagini costali che gli fanno da scudo. È contenuto all'interno del pericardio fibroso, un sacco connettivale, ed è rivestito internamente da una doppia membrana fibrosa, chiamata pericardio serioso. La parete del cuore è formata da tre tonache sovrapposte, infatti la superficie del cuore appare liscia e lucente perché l'epicardio, il primo strato, che ha un certo spessore aderisce esternamente a tutte le sue parti piane e a tutte le sue insenature. Al di sotto di questa membrana si nota la sottostante tonaca, il miocardio, che è la più spessa tra le tonache che compongono la parete cardiaca poiché ha uno spessore che va dai 5 ai 15 mm in base a dove si trova. La terza tonaca che riveste internamente la cavità cardiaca è l'endocardio, è molto sottile ed è paragonabile all'endotelio che riveste la superficie interna di tutti i vasi ed ha la funzione di favorire lo scorrimento della corrente sanguigna, impedendo eventuali attriti che potrebbero causare una formazione di un coagulo. Dal punto di vista esterno notiamo che l'asse del cuore ha un andamento obliquo poiché ha la base rivolta in alto a destra e l'apice in basso a sinistra. In relazione alla sua forma possiamo distinguere una faccia anteriore e una faccia posteriore, il passaggio da una faccia all'altra corrisponde al margine acuto del cuore. Il cuore possiede al suo interno quattro cavità, (Figura 1) due superiori (atri), e due inferiori (ventricoli). L'atrio destro comunica con il ventricolo destro mediante un orifizio atrioventricolare che possiede una valvola, chiamata tricuspide. L'atrio sinistro e il ventricolo sinistro comunicano mediante una valvola, chiamata bicuspidi o mitrale che serve a garantire la circolazione unidirezionale del sangue. Gli atri e ventricoli, destri e sinistri, quindi suddividono il cuore in due parti non comunicanti tra loro poiché sono separate da una parete continua, in parte di natura fibrosa e in parte muscolare. Gli atri hanno la funzione di raccolta del sangue, ma eseguono anche una modesta azione di pompaggio che facilita il passaggio del sangue nei rispettivi ventricoli: vengono quindi considerate come delle pompe d'innescio dei ventricoli.

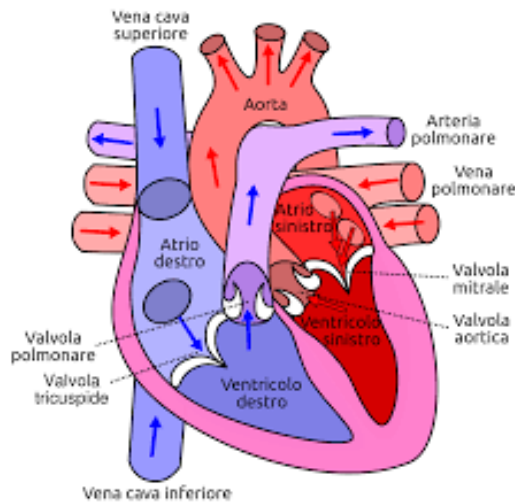


Figura 1: Conformazione del cuore

La parete che separa gli atri è chiamata, setto interatriale, mentre la porzione inferiore è detta setto interventricolare poiché separa i due ventricoli. La muscolatura degli atri è composta da fasci propri di ogni atrio avvolti da una muscolatura comune; mentre la muscolatura dei ventricoli è molto più robusta e spessa rispetto a quella atriale, ciò nonostante anch'essa è costituita da fasci muscolari propri e comuni. [1]

## 1.2 ATTIVITÀ ELETTRICA DEL CUORE E SISTEMA DI CONDUZIONE

Il cuore è caratterizzato dalla proprietà di automaticità. Le contrazioni cardiache provengono da specifiche cellule di conduzione. Possiamo distinguere due tipologie di cellule di conduzione, le cellule nodali (dette anche pacemaker), responsabili del ritmo cardiaco, e le cellule contrattili che distribuiscono lo stimolo al miocardio comune. La particolarità delle cellule nodali sta nel fatto che le loro membrane cellulari si depolarizzano spontaneamente fino a un livello di soglia. Le membrane cellulari hanno il compito di separare le zone intracellulari ed extracellulari, e separare quindi determinate concentrazioni di ioni di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{Ca}^{2+}$ . Sono caratterizzate da un potenziale di membrana ovvero un gradiente elettrico che si stabilisce tra un liquido intra ed extracellulare. Il potenziale di membrana nelle cellule miocardiche prende il nome di potenziale di riposo poiché caratterizza lo stato di riposo, per potersi contrarre le cellule miocardiche devono sviluppare un'inversione del potenziale membrana che da valori negativi (-80mV) passerà a valori positivi, questa importante modifica viene chiamata potenziale d'azione.



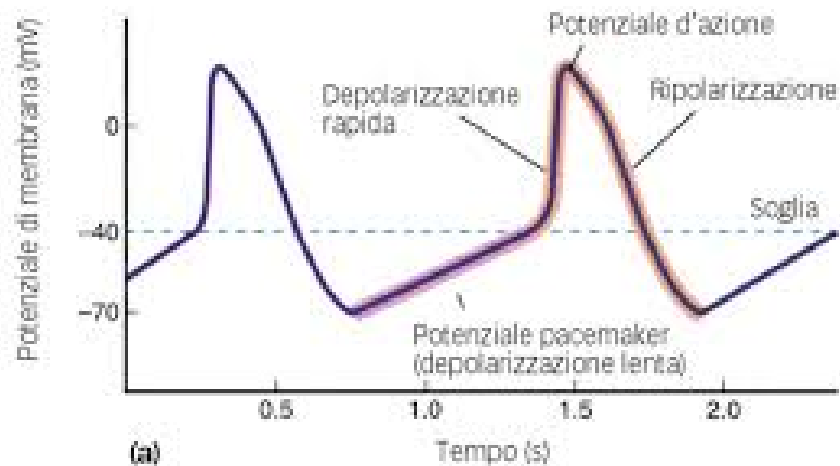


Figura 2: Potenziale di membrana delle cellule nodali

Il potenziale di membrana nelle cellule nodali è chiamato potenziale pacemaker. Ogni volta che il potenziale pacemaker depolarizza la cellula portandola a un valore di soglia, si innesca un potenziale d'azione. Quando il potenziale di membrana è -60mV si aprono i canali permeabili al  $\text{Na}^+$  e al  $\text{K}^+$ . Il  $\text{Na}^+$  entra nella cellula e il  $\text{K}^+$  esce. L'ingresso di cariche positive depolarizza la cellula, i canali si chiudono lentamente e si aprono alcuni canali dal  $\text{Ca}^{2+}$ . L'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  fa continuare la depolarizzazione e il potenziale di membrana si sposta verso il valore di soglia. Quando il potenziale di membrana raggiunge la soglia si aprono completamente i canali del  $\text{Ca}^{2+}$ , generando una fase di depolarizzazione rapida del potenziale d'azione. Quando i canali dal  $\text{Ca}^{2+}$  si chiudono, si aprono i canali del  $\text{K}^+$ , con conseguente entrata di ioni  $\text{K}^+$  all'interno della cellula che causa la ripolarizzazione del potenziale d'azione (Figura 2). [2]

Il potenziale d'azione delle cellule contrattili si compone di 5 fasi (Figura 3):

- Fase 0: In risposta a uno stimolo elettrico di depolarizzazione (che porta i mV sopra i -65mV), gli ioni  $\text{Na}^+$  entrano nella cellula provocando un'ulteriore depolarizzazione, questo processo si ripete fino all'inversione del potenziale di membrana che tende al potenziale di equilibrio del  $\text{Na}^+$  (+60mV).
- Fase 1: Il potenziale di equilibrio non viene mai raggiunto, perché interviene il processo di inattivazione del  $\text{Na}^+$  che provoca una prima ripolarizzazione della cellula.
- Fase 2: Questa fase è anche chiamata Plateau, ed iniziano ad aprirsi i canali di  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{K}^+$  causando l'ingresso del  $\text{Ca}^{2+}$  e l'uscita di  $\text{K}^+$  dalla cellula.

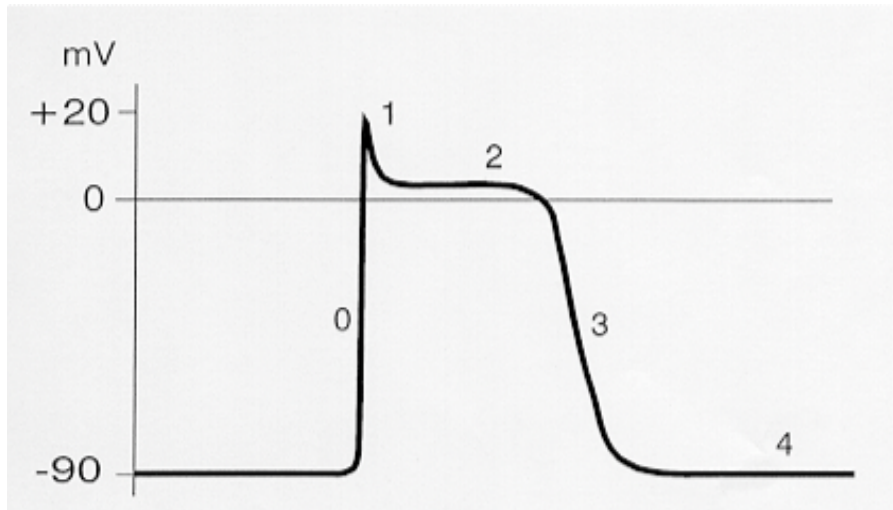


Figura 3: Fasi potenziale d'azione

- Fase 3: Qui le correnti del  $\text{Ca}^{2+}$  si inattivano mentre lo ione  $\text{K}^+$  continua ad uscire dalla cellula
- Fase 4: In quest'ultima fase c'è il ripristino delle condizioni di riposo.

Gli impulsi elettrici che si generano automaticamente nelle cellule nodali, si propagano rapidamente alle cellule contrattili attraverso giunzioni comunicanti. Il sistema di conduzione inizia quando nel Nodo del seno, le cellule si depolarizzano e innescano i potenziali d'azione nel miocardio. L'impulso di depolarizzazione inizia a propagarsi attraverso gli atri fino ad arrivare al nodo atrioventricolare che amplifica gli impulsi e dove avviene la contrazione atriale. L'impulso arriva al fascio di His, si dirama nella branca sinistra e destra, arriva poi al miocardio ventricolare tramite le fibre del Purkinje, dove avviene la contrazione ventricolare (Figura 4).

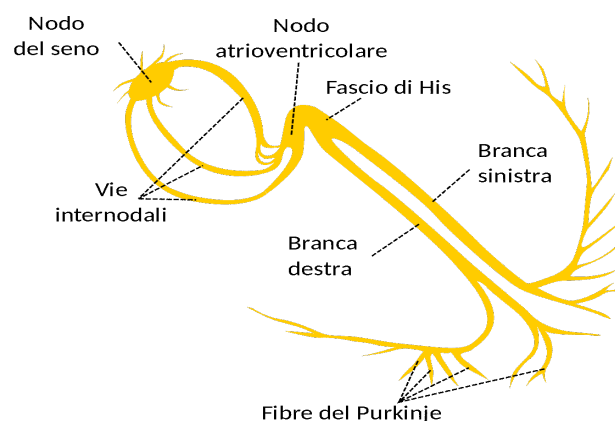


Figura 4: Sistema di conduzione del cuore

### 1.3 ATTIVITÀ MECCANICA DEL CUORE E SISTEMA DI POMPAGGIO

Tutta l'attività meccanica del cuore viene guidata dall'attività elettrica spiegata in precedenza. Per attività meccanica si intende tutto ciò che accade tra un l'inizio di un battito cardiaco e il successivo; si avranno quindi periodi alternati di contrazione e rilassamento chiamati anche periodi di sistole e diastole rispettivamente. L'intero ciclo cardiaco può essere suddiviso in 5 fasi principali (Figura5):

- 1) Fase tardiva della diastole: il ciclo ha inizio con il cuore che è rilasciato, gli atri sono in fase di riempimento tramite le vene cave, mentre i ventricoli hanno appena terminato la loro contrazione. Le valvole semilunari sono chiuse mentre quelle atrio ventricolari sono aperte, la pressione che si ha negli atri è uguale a quella presente nei ventricoli ed è molto prossima a zero; alla fine di questo periodo i ventricoli si saranno riempiti per più di 2/3 della capienza totale.
- 2) Sistole atriale: in questa fase, la pressione presente negli atri aumenta notevolmente e causa una contrazione che spinge il sangue nei ventricoli; infatti qui avviene il riempimento completo dei ventricoli.
- 3) Contrazione ventricolare isovolumica: avviene a livello dell'apice del cuore, in corrispondenza del quale il sangue viene spinto verso l'alto generando una pressione (80-120 mmHg) così da determinare la chiusura delle valvole atrio ventricolari, in modo da impedire un reflusso di sangue. Quando i ventricoli iniziano a contrarsi, gli atri si rilassano; la pressione all'interno degli atri scende diventando inferiore a quella nelle vene, quando accade ciò il flusso del sangue dalle vene verso gli atri riprende e si ha di nuovo un riempimento atriale. A questo punto però le valvole semilunari sono ancora chiuse come lo sono ancora le cavità ventricolari quindi la contrazione della muscolatura ventricolare va a generare una pressione sul sangue presente all'interno dei ventricoli.
- 4) Eiezione ventricolare: quando la pressione del sangue all'interno dei ventricoli superano le pressioni presenti nell'arteria aorta e nell'arteria polmonare, si ha l'apertura delle valvole semilunari, il sangue defluisce dai ventricoli, passa all'aorta e nell'arteria polmonare. Non tutto il sangue nei ventricoli viene espulso infatti ne rimane una quantità minima chiamato volume telediastolico.
- 5) Rilasciamento ventricolare isovolumetrico: dopo l'eiezione i ventricoli si rilassano, la

pressione nelle cavità ventricolari scende notevolmente e va al di sotto della pressione dell'arteria aorta e polmonare. Appena ciò accade il sangue va a riempire le cuspidi delle valvole semilunari, forzandole nella posizione di chiusura. Quando la pressione nei ventricoli scende al di sotto di quella negli atri si riaprono le valvole atrio ventricolari e così il ciclo riparte. [2]

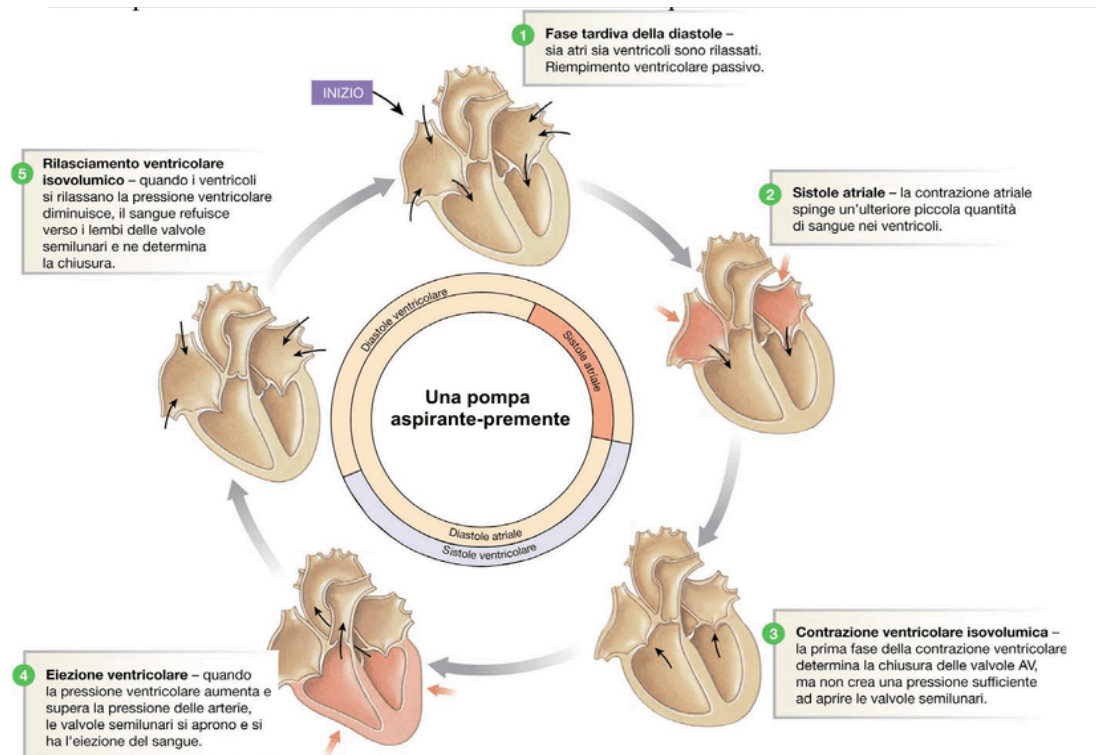


Figura 5: Le 5 fasi dell'attività meccanica del cuore

#### 1.4 VASCOLARIZZAZIONE DEL CUORE

Il cuore ha bisogno di essere continuamente irrorato, questo lavoro è eseguito dalla circolazione coronarica che è costituita da un'estesa rete di vasi che si diramano a partire dalle due arterie coronarie. Queste due arterie originano dall'aorta ascendente, in corrispondenza dei seni arteriosi rispettivamente destro e sinistro. Le loro ramificazioni principali decorrono principalmente sulla superficie esterna del muscolo cardiaco, all'interno dei solchi coronario e intraventricolare, mentre i rami più sottili attraversano il cuore risolvendosi nelle reti capillari. La circolazione coronarica si svolge durante la fase diastolica del cuore, in quanto nella fase sistolica, a causa della contrazione,

i rami coronarici risultano compresi. L'arteria coronaria destra irrorata principalmente l'atrio e il ventricolo destro e una parte del ventricolo sinistro. Successivamente alla sua origine il suo percorso dall'aorta ascendente prosegue attraverso l'auricola destra e il tronco polmonare immettendosi nel solco coronario. Da quest'ultimo raggiunge il margine acuto del cuore, da cui si distacca il ramo del margine acuto; proseguendo raggiunge l'estremità superiore del solco longitudinale posteriore, in cui si immette, per poi discendere terminando con il ramo discendente posteriore. L'arteria coronaria sinistra invece irrorata la maggiore parte delle pareti dell'atrio e ventricolo sinistro e parte del ventricolo destro. In seguito alla sua origine raggiunge l'estremità superiore del solco longitudinale anteriore, qui si divide in due rami: il ramo discendente anteriore e il ramo circonflesso. Il primo scende lungo il solco longitudinale anteriore fino all'apice del cuore. Il secondo si immette nel solco coronario e decorre verso sinistra, dove origina il ramo del margine ottuso, per poi discendere lungo il margine stesso così da raggiungere la faccia diaframmatica e l'estremità superiore del solco longitudinale posteriore. Il sangue refluo della circolazione coronaria viene raccolto da tre sistemi venosi: il seno coronarico, vene cardiache e vene minime. [3]

## 1.5 CIRCOLAZIONE SANGUIGNA

L'apparato circolatorio sanguifero è composto da una doppia circolazione: la grande circolazione e la piccola circolazione. La circolazione sistemica (grande circolazione) si origina dal ventricolo sinistro, in particolare dall'aorta la quale ramificandosi distribuisce il sangue arterioso ai singoli organi e ai vasi capillari; a questo livello il sangue cede ossigeno ( $O_2$ ) e si carica di anidride carbonica ( $CO_2$ ) e prodotti di scarto, diventando così sangue venoso. I capillari confluiscono nelle vene, facendo pervenire il sangue di nuovo al cuore, in particolare all'atrio destro tramite la vena cava superiore e la vena cava inferiore. Dall'atrio destro il sangue confluisce nel ventricolo destro. Proprio qui ha inizio la circolazione polmonare (piccola circolazione): l'arteria polmonare si dirama, porta il sangue venoso, ricco di  $CO_2$  ai polmoni, in questa sede le arterie si diramano ulteriormente e si risolvono nei capillari polmonari. I capillari cedono  $CO_2$  contenuta nel sangue venoso all'aria presente negli alveoli e ricevono  $O_2$ . Il sangue, nuovamente arterioso, torna all'atrio sinistro del cuore attraverso le quattro vene polmonari, successivamente arriva al ventricolo sinistro, dove si

genera nuovamente la circolazione sistolica grazie all'aorta (Figura 6). [1]

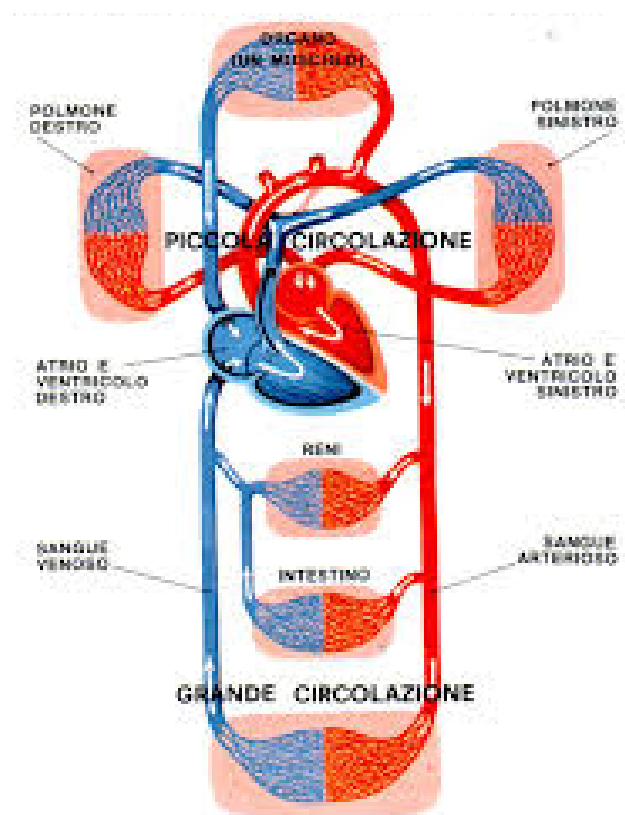


Figura 6: La circolazione sanguigna, piccola e grande circolazione.

## CAPITOLO 2: ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso è l'insieme di tutto il tessuto nervoso all'interno del corpo umano. [3] È diviso in due parti: sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso periferico (SNP). Il SNC ha il compito di integrare, elaborare le informazioni sensitive. Il SNP manda informazioni sensitive al SNC e comandi motori dal SNC ai tessuti e organi periferici. Tutto il tessuto nervoso possiede due tipologie di cellule: le cellule nervose, chiamate neuroni, e quelle di sostegno, chiamate cellule della glia o nevroglia. Un neurone ha un corpo cellulare, chiamato soma, ogni corpo cellulare presenta dei dendriti che possono essere anche ramificati. Da ogni corpo cellulare si dirama un assone che termina con terminazioni sintattiche, tramite il quale i neuroni comunicano tra di loro. Le cellule gliali o nevroglia, sono cellule di dimensioni molto piccole e conservano la capacità di scindersi, comportamento non presente nei neuroni. [3] Anche all'interno del sistema nervoso, a livello delle cellule neuronali, si genera un potenziale d'azione che è la risposta ad uno stimolo che danno i neuroni in quanto provvisti di canali ionici voltaggio-dipendenti per il sodio e per il potassio. Si distinguono due fasi:

- Depolarizzazione: Avviene il passaggio da un potenziale di riposo fino al raggiungimento del livello di soglia. Aumentano i mV, entrano nelle cellule le cariche positive e i canali del  $\text{Na}^+$  si aprono.
- Ripolarizzazione: I canali del  $\text{Na}^+$  si inattivano ed iniziano ad aprirsi i canali  $\text{K}^+$ , che permettono alle cariche negative di entrare nella cellula e alle cariche positive di fuoriuscire. Quindi il potenziale torna negativo, ma prima di raggiungere l'equilibrio si ha una iperpolarizzazione (-86mV) (Figura 7).

I potenziali d'azione che attraversano l'assone rappresentano gli impulsi nervosi.



Figura 7: Potenziale d'azione

## 2.1 GENERALITA' SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

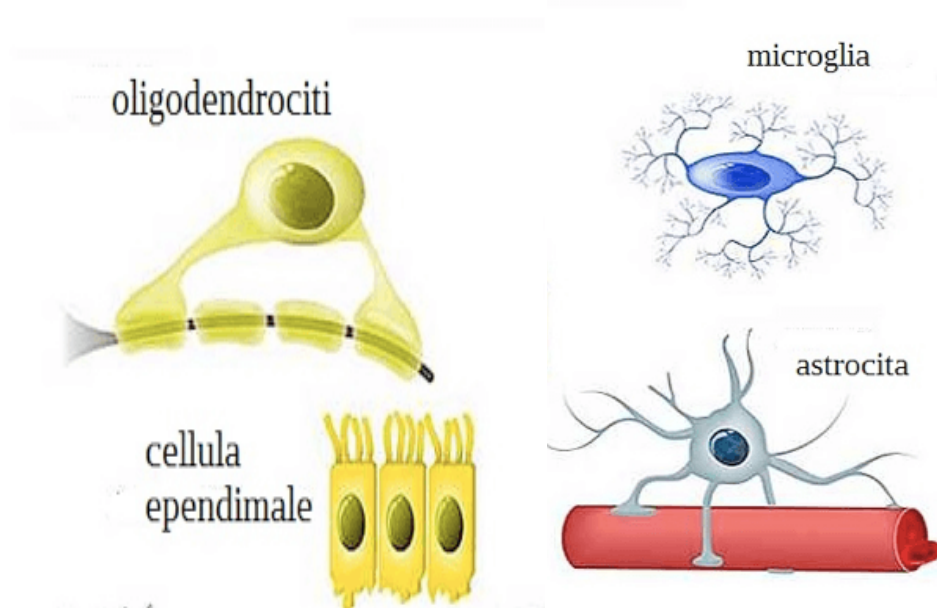


Figura 8: Cellule gliali

Il SNC è costituito dal midollo e dall'encefalo, ha il compito di elaborare e coordinare le informazioni sensitive, proprio qui vi sono ubicate le funzioni di memorizzazione, apprendimento e emozionali. Qui si trovano la maggior varietà delle cellule gliali, e ne abbiamo di 4 tipologie: astrociti, oligodendrociti, microglia e cellule ependimali (Figura 8).

Gli astrociti sono le cellule gliali più grandi e più numerose, proteggono i neuroni dal contatto con altri neuroni le loro funzioni principali sono: il mantenimento della barriera ematocefalica (BEE), la creazione di una rete di sostegno per il SNC, guida allo sviluppo neuronale e controllo dell'ambiente interstiziale. Gli oligodendrociti dispongono di piccoli corpi cellulari e un minor numero di prolungamenti chiamati processi. I processi di queste cellule mantengono insieme gruppi di assoni, collaborano nella regolazione delle concentrazioni ioniche extracellulari e migliorano la funzionalità dei neuroni, avvolgendo i neuroni con la mielina, un materiale isolante. Alcuni oligodendrociti collaborano anche nella formazione della guaina mielinica, le zone ricoperte da mielina sono dette internodi mentre le zone di interruzione sono chiamate nodi di Ranvier.

Le cellule microgliali sono le cellule di dimensioni più ridotte che fagocitano i detriti cellulari, prodotti di rifiuto e agenti patogeni. Infatti durante le infezioni le cellule microgliali tendono ad aumentare. Le cellule ependimali hanno una forma cubica o colonnare e processi molto sottili e ramificati; ricoprono il canale centrale del midollo spinale e i ventricoli cerebrali. I ventricoli sono



quattro cavità che costituiscono l'encefalo composte da liquido cerebrospinale (LSC), i due ventricoli laterali sono separati dal setto pellucido, quindi non c'è alcuna connessione, però entrambi sono collegati al ventricolo diencefalico, chiamato terzo ventricolo, quest'ultimo è collegato al quarto tramite il canale mesencefalico. [3]

## 2.2.1 ENCEFALO

L'encefalo è la sede di quasi tutto il tessuto nervoso presente, esso può essere suddiviso in 6 principali regioni: cervello, diencefalo, mesencefalo, il ponte, cervelletto e midollo allungato o bulbo (Figura 9). Il cervello è suddiviso in due emisferi cerebrali, al cui interno troviamo delle masse di sostanza grigia chiamate nuclei alla base: il nucleo caudato, possiede un grande corpo e una coda al cui apice troviamo il corpo amigdaloidale (o amigdala), il quale gestisce le emozioni e in particolare la paura. Il cervello ha funzioni intellettive, di memorizzazione, di ricordo, in esso si originano complesse attività motorie. I due emisferi cerebrali sono separati da una scissura longitudinale e ogni emisfero può essere suddiviso in lobi. La parte che si trova anteriormente al solco centrale si chiama lobo frontale, sotto il solco inferiore troviamo il lobo temporale. Il lobo parietale lo troviamo posteriormente al solco centrale e si estende fino al solco parieto-occipitale, dietro questo solco troviamo il lobo occipitale (Figura 10). Inoltre in ogni emisfero si trova il lobo dell'insula (chiamata corteccia insulare) e si trova tra il lobo temporale e frontale.

Il diencefalo rappresenta la porzione profonda dell'encefalo; esso presenta tre suddivisioni:

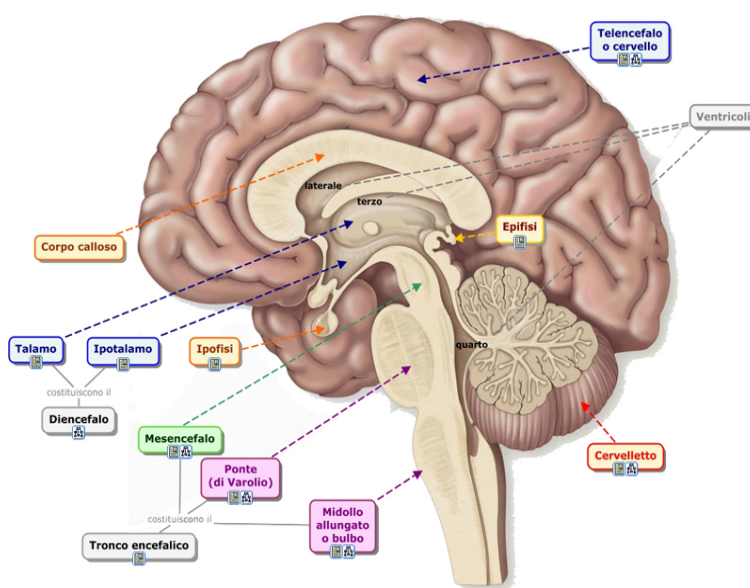


Figura 9: Configurazione esterna dell'encefalo.

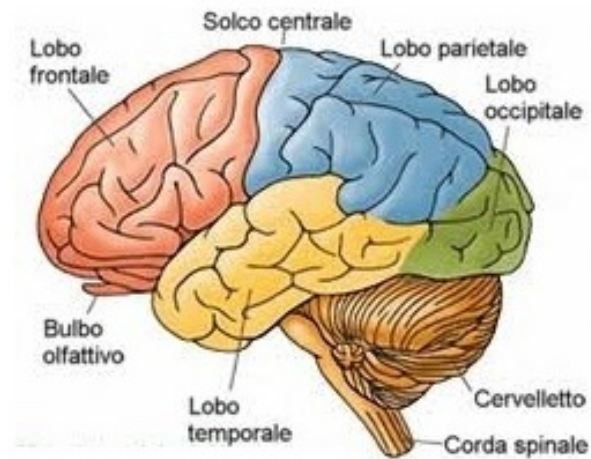


Figura 10: I lobi dell'encefalo.

- L'epitalamo, che contiene l'epifisi (ghiandola pineale) una struttura endocrina che secerne gli ormoni;
- I due talami, destro e sinistro, che sono i centri di trasmissione e elaborazione delle informazioni sensitive;
- L'ipotalamo, contiene centri coinvolti nel controllo delle emozioni e nella produzione di ormoni; è il luogo della congiunzione tra il sistema nervoso e il sistema endocrino.

Le restanti parti dell'encefalo, prendono il nome di tronco encefalico, composto dal mesencefalo, ponte e bulbo.

Il mesencefalo presenta dei nuclei che elaborano informazioni visive e uditive, coordina le risposte somatiche involontarie e contiene anche dei centri dedicati al mantenimento della coscienza.

Appena sotto il mesencefalo troviamo il ponte che possiede dei nuclei coinvolti nel controllo viscerale e somatico, esso connette il cervello al tronco encefalico, proprio da qui deriva il suo nome.

Posteriormente al ponte troviamo il cervelletto con il compito di correggere le attività motorie. Nella parte terminale c'è il bulbo che connette il tronco encefalico con il midollo spinale, qui le informazioni sensitive vengono inviate al talamo e ad altri centri del tronco encefalico; i centri qui presenti regolano la frequenza cardiaca, pressione ematica e attività digestiva. Inoltre il mesencefalo, il ponte e il bulbo hanno il compito di inviare impulsi o da o verso il cervelletto e cervello.

Essendo l'encefalo molto delicato, deve essere provvisto di strutture di protezione come: le ossa del cranio, meningi encefaliche, LCS e BEE. Le meningi encefaliche fungono da ammortizzatori,

prevenendo il contatto con le ossa craniche, esse si dividono in tre strati: la dura madre, l'aracnoide e la pia madre. La BEE isola la vascolarizzazione del SNC dalla circolazione generale. Tramite questa barriera si riesce a mantenere l'equilibrio dell'ambiente chimico in cui si trova il SNC. Essa è costituita dalle cellule endoteliali dei capillari del SNC. Queste cellule sono collegate tra loro con delle giunzioni, tramite le quali si evita la dispersione di materiale. In generale solo le sostanze liposolubili si possono trasmettere nel liquido interstiziale del midollo spinale e dell'encefalo, mediante un meccanismo di diffusione, mentre le sostanze idrosolubili possono superare la parete capillare mediante trasporto attivo o passivo. La barriera si presenta continua su tutto il SNC ad eccezione di alcune zone: alcune porzioni dell'ipotalamo, i capillari della ghiandola pineale e a livello del tetto tra il terzo e quarto ventricolo. Il LCS riveste tutte le superfici esposte del sistema nervoso con il compito di proteggere le strutture nervose, sostenere l'encefalo poiché quest'ultimo è sospeso nel cranio, inoltre ha il compito di trasportare sostanze nutritive, messaggeri chimici e prodotti di rifiuto. [3]

Tutta l'attività elettrica dell'encefalo, viene registrata mediante l'elettroencefalogramma (EEG); essa è casuale. Infatti con l'EEG si può misurare solo l'integrale dell'attività elettrica dei neuroni tramite degli elettrodi posti sul cuoio capelluto. La posizione degli elettrodi è standardizzata e la loro collocazione è attuata ponendo gli elettrodi su una cuffia che viene calzata in testa, quindi è totalmente non invasiva. La loro standardizzazione viene chiamata sistema 10-20 e consiste nella disposizione di 10 elettrodi nella parte sinistra e 10 nella parte destra, con due elettrodi di riferimento posti sul orecchio destro e sinistro (Figura 11). [4]

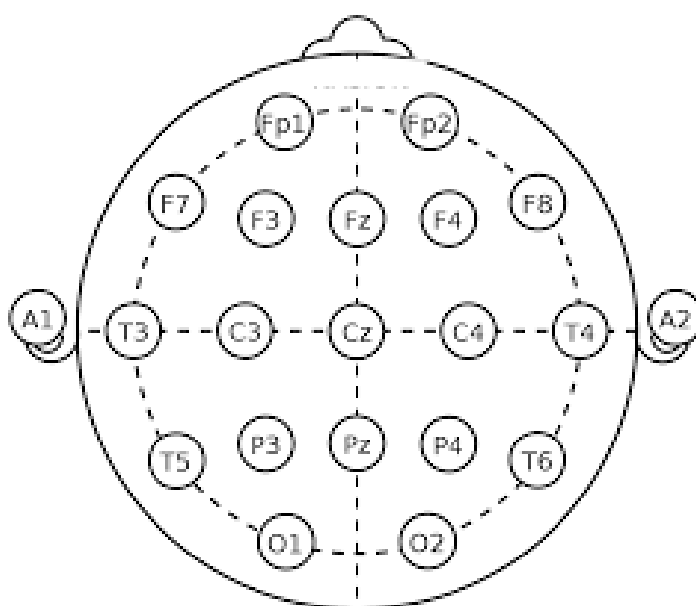


Figura 11: Sistema di standardizzazione degli elettrodi

## 2.2.2 MIDOLLO SPINALE

Il midollo spinale (Figura 12) misura circa 45cm e si estende dal forame magno (che si trova alla base della scatola cranica) fino alla prima vertebra lombare (L1). Può essere suddiviso in quattro regioni: la cervicale, la lombare, toracica e coccigea, le prime due sono le più sviluppate in quanto devono innervare molti muscoli; in esso vi sono le radici dei 31 nervi spinali. Presenta sulla linea mediana due solchi che dividono il midollo in due antimeri; sono presenti però altri quattro solchi laterali: due solchi antero laterali e due solchi postero laterali; da questi solchi emergono indirettamente i nervi spinali che tramite le radici si fondono al nervo stesso. [5] L'isolamento del midollo spinale è assicurato dalla colonna vertebrale e dai legamenti. Anche il midollo come l'encefalo ha bisogno di una protezione da eventuali urti, a tal proposito ci sono le meningi spinali, costituite da tre strati: la dura madre, l'aracnoide e la pia madre. La dura madre forma lo strato più esterno, rappresenta un tessuto connettivo irregolare coperto da un epitelio semplice e squamoso. L'aracnoide è uno strato meningeo intermedio con epitelio squamoso semplice, esso è separato dalla pia madre tramite lo spazio subaracnoideo contenente il LCS. Lo strato meningeo più interno è la pia madre, qui si trovano i vasi sanguigni che irrorano il midollo spinale; questo strato aderisce al sottostante tessuto nervoso. La pia madre presenta delle estensioni, coppie di legamenti, che la collegano insieme all'aracnoide alla dura madre. [3]

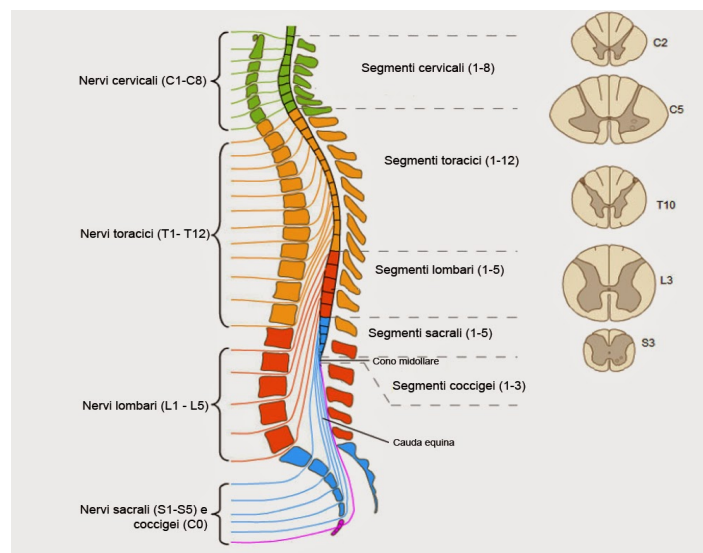


Figura 12: Midollo spinale e insieme di nervi che lo compongono

## 2.2 GENERALITA' SUL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Il SNP include tutti i gangli nervosi (un insieme di cellule neuronali del SNP) e i nervi che si trovano all'esterno del SNC. Ha la funzione di trasportare le informazioni sensitive al SNC tramite le fibre afferenti e i comandi motori dal SNC ai vari organi mediante le fibre efferenti; quest'ultime a monte hanno un recettore che rileva le modificazioni dell'ambiente circostante. Entrambe le fibre hanno una componente viscerale e una componente somatica: la divisione afferente trasmette informazione dai recettori sensitivi motori ai recettori sensitivi viscerali; mentre l'altra si occupa delle informazioni per organi specifici. La divisione efferente comprende il sistema nervoso somatico (SNS) e sistema nervoso autonomo (SNA) (Figura 13); il SNS controlla la contrazione della muscolatura scheletrica mentre il SNA regola l'attività della muscolatura liscia e cardiaca. Il SNS può svolgere sia attività volontarie che involontarie. Le cellule gliali presenti sono: le cellule satellite e le cellule di Schwann. Le cellule satellite circondano i corpi delle cellule neuronali nei gangli neuronali, regolano gli scambi di sostanze nutritive e liquidi extracellulari. Le cellule di Schwann forniscono un rivestimento ad ogni assone periferico, questo rivestimento è chiamato neurilemma. Inoltre nel SNP le cellule di Schwann collaborano alla riparazione di un eventuale nervo danneggiato, questo processo è noto come la degenerazione walleriana: dove l'assone danneggiato si deteriora e queste cellule si dividono e formano un cordone cellulare, in più rilasciano dei fattori di crescita per la rigenerazione dell'assone. [3]

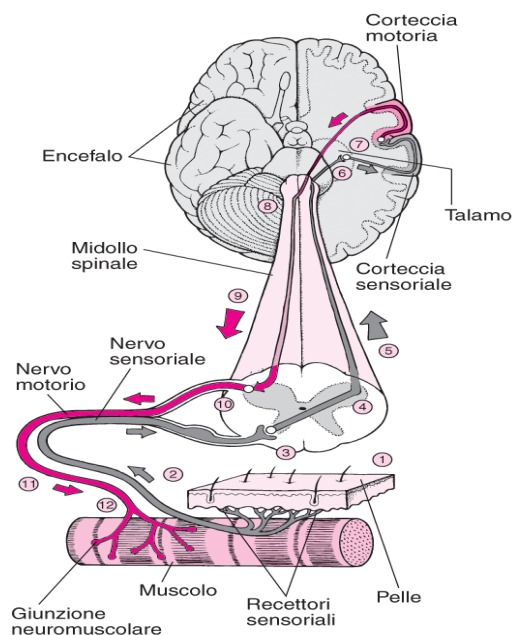


Figura 13: Nell'immagine sono distinguibili il SNS e SNA

### 2.2.1 SISTEMA NERVOSO SENSORIALE

Le fibre afferenti del SNP, costituiscono il sistema nervoso sensoriale con il compito di trasportare informazioni di tipo sensitivo al SNC. I recettori sensitivi registrano le condizioni presenti nell'organismo e nell'ambiente circostante, in seguito vengono stimolati e trasmettono ciò al SNC. L'informazione definita anche sensazione si presenta sotto forma di potenziale d'azione; la risposta a questi stimoli dipende dalla sede in cui viene elaborata e da dove ha inizio la risposta motoria. In genere i processi di elaborazione hanno luogo nel midollo spinale o nel tronco encefalico, più raramente le informazioni raggiungono la corteccia cerebrale. Nel SNP si presentano tre tipologie di vie sensitive, queste vie si sviluppano lungo un gruppo di neuroni:

- neurone sensitivo di primo ordine: è localizzato in un ganglio, esso convoglia le informazioni al SNC;

- neurone sensitivo di secondo ordine: è localizzato nel midollo spinale, è un neurone intermedio, con cui l'assone del neurone sensitivo del primo ordine fa le sinapsi;

- neurone sensitivo di terzo ordine: è posto nel talamo, infatti tramite l'assone invia informazioni del talamo all'opportuna area sensitiva. La maggior parte delle volte gli assoni dei neuroni del primo e del secondo ordine durante l'ascesa passano nella metà del midollo spinale o tronco encefalico, quindi le informazioni vengono "incrociate", se provengono dalla metà sinistra del corpo finiscono nell'emisfero destro e viceversa. Le tre principali vie di sensibilità somatica sono: la via spino-bulbo-talamica, la via spino talamica e la via spino-cerebellare. La prima trasporta informazioni assai localizzate riguardo la sensibilità di posizione, tattile, pressoria e vibratoria. La via spino talamica porta informazioni di sensibilità tattile, termica, pressoria e dolorifica. Ed infine le vie spino-cerebellare portano al cervelletto informazioni che riguardano la contrazione dei muscoli, la tensione dei tendini e la localizzazione delle articolazioni. [3]

### 2.2.2 SISTEMA NERVOSO MOTORIO: SISTEMA SOMATICO E AUTONOMO

L'insieme delle fibre efferenti sono in grado di trasmettere informazioni di tipo motorie, dalla periferia in punti ben localizzati del SNC. Esse costituiscono il sistema motorio che a sua volta si suddivide in SNA e SNS, che innervano rispettivamente la muscolatura liscia e la muscolatura striata. Il SNS è costituito da motoneuroni superiori che hanno la funzione di stimolare i motoneuroni inferiori, poiché l'assone di questi ultimi è l'unico che si porta all'esterno per innervare la

muscolatura scheletrica, infatti una sua lesione potrebbe provocare una paralisi, mentre una lesione al motoneurone superiore porterebbe a una semplice rigidità muscolare. Le informazioni vengono portate ai muscoli scheletrici tramite dei sistemi integrativi: le vie motorie cortico-spinale, le vie motorie mediale e laterale. Le vie cortico-spinali sono destinate al controllo volontario dei muscoli, in genere sono vie dirette infatti i motoneuroni superiori fanno le sinapsi direttamente con motoneuroni inferiori. Però lavorano anche indirettamente quando innervano i centri delle vie laterale e mediale. Esse contengono tre tipologie di fasci: fasci cortico-bulbari, cortico-spinali laterali e anteriori, i quali sono diretti nella sostanza bianca della capsula interna per poi dirigersi nel tronco encefalico ed infine fuoriuscire nel mesencefalo. Le vie mediali e laterali sono state indicate come sistemi extrapiramidali, le prime sono specializzate nel controllo di movimenti grossolani mentre le vie laterali aiutano nel controllo di movimenti più precisi. Entrambe le vie possono gestire le contrazioni della muscolatura scheletrica stimolando i motoneuroni inferiori. Le vie mediali hanno il controllo del tronco e degli arti, i suoi motoneuroni sono localizzati nei nuclei vestibolari; questi nuclei inviano impulsi motori come risposta dei movimenti della testa, con lo scopo di mantenere la postura e l'equilibrio. Le vie laterali sono destinate ai controlli dei toni muscolari e alcune zone degli arti, qui i motoneuroni sono all'interno dei nuclei rossi del mesencefalo e gli assoni di questi motoneuroni discendono nel midollo spinale come fasci rubro-spinali. [3]

Nel SNA le vie efferenti si connettono ai diversi organi effettori viscerali. Una grande suddivisione di questo sistema è la divisione simpatica e parasimpatica, (Figura 14) i cui obiettivi molto spesso sono completamente opposti. Il simpatico è attivato in situazioni di stress o di emergenza e provoca un aumento della pressione arteriosa, della forza di contrazione cardiaca e della frequenza cardiaca. Il parasimpatico è attivato con il fine dell'immagazzinamento delle riserve energetiche, e provoca una diminuzione della pressione arteriosa, della forza di contrazione cardiaca e della frequenza cardiaca. Il SNA possiede anche una terza suddivisione il sistema nervoso enterico (SNE) che governa le funzioni dell'apparato digerente. La divisione simpatica è composta da:

- neuroni pre-gangliari, questi sono neuroni che hanno il corpo cellulare nel nucleo del tronco encefalico; localizzati tra la prima vertebra toracica e la seconda vertebra lombare del midollo spinale.
- neuroni gangliari dei gangli adiacenti alla colonna vertebrale
- neuroni specializzati situati nella regione midollare della ghiandola surrenale.

La divisione parasimpatica invece include sia neuroni pre-gangliari, posti nel tronco encefalico e nei segmenti sacrali del midollo spinale, che neuroni gangliari in gangli periferici posti in prossimità

degli organi bersaglio, ovvero organi che rispondono alla stimolazione causata da un ormone poiché le loro cellule posseggono dei recettori in grado di riconoscerlo e utilizzarlo. La divisione simpatica raggiunge organi e tessuti viscerali in tutto il corpo mentre l'altra è diretta agli organi viscerali situati nell'addome. Quindi anche se ogni divisione ha degli specifici organi da innervare, la maggior parte degli organi sono comuni a entrambe le divisioni, si dice che ricevono una doppia innervazione. [3]

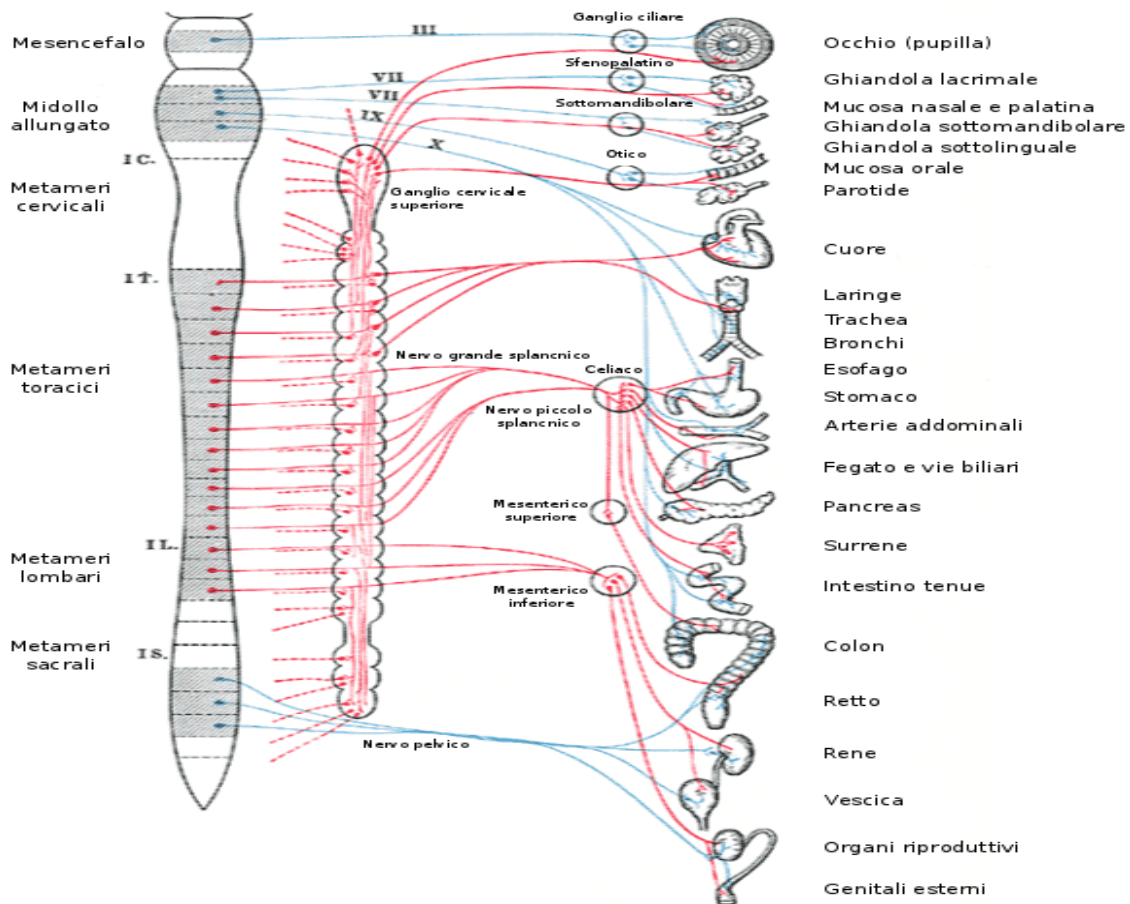


Figura 14: Suddivisione simpatica e parasimpatica



## CAPITOLO 3: EPILESSIA

### 3.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

Il termine epilessia comprende un insieme di condizioni patologiche caratterizzate dalla ripetizione delle crisi epilettiche. Per crisi epilettica s'intende una scarica ipersincrona e parossistica di un gruppo di neuroni di durata tale da determinare dei sintomi neurologici. Scarica sincrona e parossistica sono delle terminologie elettroencefalografiche con le quali si intende che c'è un gruppo di neuroni che scaricano alla massima frequenza per un tempo breve, con esordio improvviso e risoluzione rapida; mentre ipersincrono vuol dire che questi neuroni si attivano contemporaneamente. Viene definita una patologia perché nell'EEG compaiono onde ampie e più grandi del normale, in relazione al numero di neuroni attivati e alla rapidità di attivazione.

La classificazione delle crisi epilettiche si basa sui sintomi clinici, la più grande distinzione che viene fatta è la seguente:

- Le crisi parziali o focali, in cui la scarica coinvolge una parte di emisfero (alcune forme di epilessia parziale sono l'epilessia del lobo temporale (LTE) e l'epilessia del lobo extratemporale (XTLE)). Sono distinte a loro volta in base alla compromissione della coscienza, in complesse (se c'è un'alterazione della coscienza) e semplici (se la coscienza resta integra). A volte una crisi semplice può divenire complessa se durante la crisi provoca un'alterazione della coscienza. Questo tipo di crisi hanno una durata che non supera 1 minuto.

1) Le crisi parziali semplici possono essere raggruppate in base ai sintomi motori, sintomi sensoriali e sintomi psichici e si distinguono in:

(a) le crisi motorie che si suddividono in:

- a. crisi somato-motorie (Jacksoniane) che sono caratterizzate da clonie, contrazioni brusche a carico dei singoli gruppi muscolari, che tendono a diffondersi e interessano diversi gruppi muscolari;
- b. crisi versive, sono caratterizzate da sintomi variabili a seconda dell'origine della scarica;
- c. crisi posturali, sono di origine frontale e caratterizzate da bruschi cambiamenti posturali del corpo;
- d. crisi fonatorie, consistono nell'arresto della capacità di parlare;

(b) le crisi con sintomi sensoriali che interessano principalmente la sfera sensoriale e le si conosce solo se il paziente racconta la propria esperienza, e sono:

- a. crisi somato-sensoriali, sono l'equivalente sensoriale delle crisi motorie Jacksoniane. Sono caratterizzate da parestesie, ovvero un'alterazione della sensibilità di alcune parti del corpo (es: formicolio);
- b. crisi visive, sono caratterizzate da allucinazioni visive;
- c. crisi uditive, sono caratterizzate da allucinazioni uditive;
- d. crisi gustative e olfattive, caratterizzate da allucinazioni olfattive sgradevoli, e si originano dal polo temporale;

(c) le crisi con sintomi psichici, generalmente sono di origine temporale, determinano il fenomeno dèjà-vu (già visto) e déjà-vécu (già vissuto)

2) Le crisi parziali complesse, sono frequenti nell'adulto e resistenti alla terapia farmacologica; sono caratterizzate da un'alterazione della coscienza che può esserci sin dall'inizio oppure avvenire dopo una crisi semplice. Si distinguono in:

- (a) crisi con semplici alterazioni della coscienza, in cui il paziente interrompe bruscamente la sua attività, non risponde agli stimoli e lo sguardo è fisso nel vuoto;
- (b) crisi con automatismi, definite anche crisi psicomotorie, sono caratterizzate dal fatto che c'è un disturbo di coscienza e al tempo stesso delle manifestazioni gestuali di una certa complessità chiamati automatismi. Questi automatismi possono essere di vario genere: oro-alimentari, gestuali, verbali e ambulatoriali.

Tutte le crisi parziali sopra elencate, dopo un certo tempo possono evolvere in crisi generalizzate, avviene quando la scarica si allarga tanto da interessare tutta la corteccia celebrale. Queste vengono chiamate crisi con successiva generalizzazione.

- Le crisi generalizzate, sono crisi in cui la scarica interessa entrambi gli emisferi cerebrali, vi è anche qui generalmente una perdita di coscienza. Esse sono:

- (a) crisi di tipo assenza tipica, insorgono in età scolastica, vi è una perdita di contatto improvviso con l'ambiente circostante in cui il bambino non è risvegliabile e non ricorda nulla al risveglio. La durata è di circa 10-20 s e l'inizio è improvviso;
- (b) crisi miocloniche, sono caratterizzate da contrazioni muscolari rapide e intermittenti, che comportano dei piccoli movimenti delle palpebre e degli arti e possono provocare una caduta a terra del paziente;

- (c) crisi atipica, rispetto alle crisi tipiche hanno maggiore durata e si riscontrano dei sintomi che riguardano le crisi miocloniche;
- (d) crisi tonico-clonica, solo le più gravi e sono chiamate anche “grande male”, possono insorgere improvvisamente senza alcun sintomo, si caratterizzano per la successione di tre fasi:
  - a. fase tonica: in cui la crisi esordisce con una contrazione improvvisa di tutti i muscoli che porta a una perdita di equilibrio e alla conseguente caduta. Può avvenire una rotazione degli occhi verso l’alto, un grido epilettico, una morsicatura della lingua e può sopraggiungere un’apnea. Dura circa 30 s poi si passa alla fase clonica;
  - b. fase clonica: si ha un rilassamento intermittente della muscolatura; quindi è una fase tonica con delle interruzioni, così che le contrazioni diventano sempre più brevi e le pause sono sempre più lunghe, fino allo stato di rilasciamento muscolare generalizzato;
  - c. fase post-critica: finita la fase clonica il rilasciamento muscolare generalizzato si associa a uno stato di coma che dura massimo 10 minuti, al risveglio il soggetto non ricorderà cosa è successo. Il coma è seguito da uno stato confusionale che può durare anche un’ora.

Sulla base di questa classificazione, si possono suddividere le varie tipologie di epilessia. Infatti le epilessie sono divise in base a due criteri, il primo è dato dalla suddivisione in epilessie parziali e generalizzate in relazione alle rispettive crisi; mentre il secondo in relazione se non ci sono lesioni cerebrali note e correlazione con l’età (epilessie criptogenetiche), se non ci sono lesioni cerebrali non note (epilessie idiopatiche) oppure se ci sono delle lesioni note (epilessie sintomatiche):

- Le epilessie parziali, associate a crisi epilettiche parziali, si suddividono:
  - 1. epilessie parziali idiopatiche, sono frequenti in età compresa tra 1 e 13 anni, e ne sono di tre tipologie:
    - (a) epilessia a parossismi rolandici, è la più frequente tra le epilessie parziali idiopatiche ed è caratterizzata da crisi parziali motorie. Le crisi avvengono generalmente nel sonno. La predisposizione genetica influenza l’insorgenza e vi è una maggiore incidenza nel genere maschile.
    - (b) epilessia a parossismi occipitali, è caratterizzata sia da crisi notturne con sintomi come nausea e vomito che crisi diurne che iniziano con allucinazioni visive.

- (c) epilessia primaria da lettura, le crisi sono indotte dalla lettura, sono crisi miocloniche che interessano la muscolatura masticatoria e l'insorgenza è dovuta a una predisposizione genetica.
  - 2. epilessie parziali sintomatiche, sono la conseguenza di un danno celebrale pre o post natale, la più comune è:
    - (a) epilessia parziale continua, si osserva a qualsiasi età, è conseguenza di una lesione epilettogena della corteccia celebrale, ed è caratterizzata da crisi parziali somato-motorie;
  - 3. Le epilessie parziali criptogenetiche, presentano analoghi sintomi alle epilessie parziali sintomatiche.
- Le epilessie generalizzate sono associate a crisi epilettiche generalizzate e si suddividono:
    1. le epilessie generalizzate idiopatiche, sono caratterizzate da crisi generalizzate a esordio giovanile che compaiono in soggetti in condizioni neuropsichiche normali. Sono le:
      - (a) convulsioni neonatali benigne familiari e non, la forma familiare è caratterizzata da crisi cloniche che compaiono nel secondo giorno di vita; mentre la forma familiare è caratterizzata da crisi cloniche che compaiono al quinto giorno di vita;
      - (b) epilessia mioclonica benigna dell'infanzia, è caratterizzata da crisi miocloniche la cui comparsa avviene alla fine del primo anno di vita;
      - (c) epilessia tipo assenza dell'infanzia e giovanile, viene chiamata anche piccolo male, è caratterizzata, in età che va dai 6-7 anni, da assenze, in soggetti che però hanno una predisposizione genetica;
      - (d) epilessia mioclonica giovanile, è una sindrome prettamente ereditaria, compare in pubertà ed è caratterizzata da crisi miocloniche;
    2. le epilessie generalizzate criptogenetiche sono:
      - (a) Sindrome di West (spasmi infantili), è caratterizzata dalla triade: spasmi infantili, arresto dello sviluppo psicomotorio e ipsaritmia.
      - (b) Sindrome di Lennox-Gastaut, compare in bambini da 1 a 8 anni, le crisi sono generalizzate: assenze atipiche, crisi miocloniche, crisi tonico-cloniche;
      - (c) Epilessia con crisi miocloniche-astatiche, questa sindrome colpisce soprattutto i maschi fra i 2 e 5 anni e vi è predisposizione ereditaria. È caratterizzate da crisi miocloniche, astatiche e assenze con componente clonica;

- (d) Epilessia con assenze miocloniche, queste sindrome esordisce verso i 7 anni con predilezione per il sesso maschile, ed è caratterizzata da assenze e da crisi cloniche.
3. le epilessie generalizzate sintomatiche, compaiono nell'infanzia e sono espressione di una grave danno celebrale diffuso, sono:
- (a) epilessia ad eziologia non specifica, che compare nei primi 3 mesi di vita con crisi miocloniche e spasmi tonici;
  - (b) epilessia ad eziologia specifica, include le epilessie miocloniche progressive, caratterizzate da crisi epilettiche tonico-clonico e deterioramento mentale fino alla demenza.

Oltre a questa grande classificazione, ci sono altre tipologie di epilessie non definite, poiché sono di difficile inquadramento clinico, e sono:

- 1) le crisi neonatali, sono definite "fini" in quanto sfuggono alle osservazioni cliniche, si tratta di crisi toniche e crisi miocloniche;
- 2) epilessia mioclonica dell'infanzia, insorgono entro il primo anno di vita e si tratta di crisi cloniche generalizzate seguite da crisi parziali;
- 3) epilessia con punte-onda continue durante il sonno, è una sindrome caratterizzata da crisi parziali o crisi generalizzate durante il sonno ed assenze tipiche in veglia. [6]

In genere i 4 minuti che precedono una crisi sono definiti come il periodo pre-ictale. Il periodo in cui avviene la crisi si definisce come inter-ictale e quello successivo si definisce periodo post-ictale. [7]

### 3.2 DIAGNOSI E TERAPIA

Dal momento che i sintomi dell'epilessia possono essere confusi con quelli di altri disturbi neurologici come emicrania e narcolessia, per arrivare a una diagnosi è necessario che il paziente venga sottoposto a diversi esami come: esami neurologici, test neuropsicologici, esami del sangue ma in particolare con un EEG con il quale vengono rilevate le anomalie cerebrali, queste vengono evidenziate da quadri di EEG anomali.[8] Infatti in base alle diverse tipologie di epilessia, i tracciati saranno caratterizzati da particolarità, per esempio:

- crisi tonico-cloniche, caratterizzate da una sequenza ininterrotta di punte
- crisi focali, caratterizzate da punte aguzze. [6]

Gli eventuali trattamenti farmacologici sono utilizzati affinché le crisi non persistano nel tempo e che non peggiorino, a tale scopo sono stati sviluppati dei farmaci anti epilettici; nonostante ciò ci possono essere dei casi il cui il paziente può risultare farmaco resistivo e in questo caso si può intervenire chirurgicamente con la stimolazione del nervo vago. [8]

### 3.3 SUDEP

La SUDEP è definita come “una morte improvvisa inaspettata non traumatica di pazienti con epilessia con o senza evidenza di convulsioni e in cui l’esame post-mortem non rivela alcuna causa di morte strutturale o tossicologica

L’esatto meccanismo della SUDEP è ancora sconosciuto ma è probabilmente influenzato da molti fattori. I tre meccanismi principali che possono innescare una SUDEP sono:

- meccanismi di tipo cardiovascolare: aritmie ictali;
- meccanismi di tipo neurogenico: l’edema polmonare;
- meccanismi di tipo respiratorio: soppressione respiratoria ictale, centrale o apnea ostruttiva.

Il primo meccanismo rappresenta delle crisi relative a aritmie cardiache, accompagnate da tachiaritmie, bradicardia e asistolie ictali. Una spiegazione del ritmo cardiaco disturbato nelle crisi epilettiche può essere, sia un improvviso aumento del tono vagale, sia l’effetto delle scariche epilettiche sul cuore. Il secondo meccanismo, di tipo neurogenico, potrebbe essere l’attivazione indotta, dalla crisi, del sistema nervoso, con conseguente effetto sul distacco post-gangliare del cuore. Ciò provoca una sincronizzazione delle scariche cardiache con attività epilettogena. La stimolazione elettrica della corteccia insulare, provoca una risposta bloccata del ritmo cardiaco, che può provocare diversi tipi di aritmie. Un’altra complicanza dovuta dalle lesioni del sistema nervoso centrale e dall’epilessia è rappresentata dall’edema polmonare.

Il terzo meccanismo del SUDEP è la soppressione respiratoria, le scariche epilettiche potrebbero causare una depressione respiratoria. L’apnea è una rara caratteristica clinica delle convulsioni ma sono stati osservati spasmi laringei e apnea come caratteristiche epilettiche isolate. Tutto ciò indica un coinvolgimento del sistema nervoso durante le convulsioni e in casi complicati potrebbe provocare una depressione respiratoria. Quindi l’apnea ostruttiva e l’arresto respiratorio possono portare a una grave ipossia e possono scatenare l’asistolia.

## CAPITOLO 4: ELETTROCARDIOGRAMMA E SUE VARIAZIONI CON L'EPILESSIA

### 4.1 ASSE ELETTRICO ISTANTANEO

L'attività elettrica del cuore, l'alternarsi delle depolarizzazioni e ripolarizzazione degli atri e dei ventricoli; tutti questi eventi elettrici vengono registrati mediante l'ECG, in particolare questo strumento tramite degli elettrodi posti su linee di campo a potenziale diverso, rileva una differenza di potenziale (ddp). La posizione degli elettrodi influenza le ddp, mentre la forma delle linee di campo si ottiene da un dipolo costituito da due cariche elettriche di segno opposto. Dal momento che sappiamo che l'effetto di un certo numero di cariche è lo stesso se tutte le cariche fossero applicate nel loro centro di carica; allora andiamo a considerare tutte le cariche positive e negative del cuore come un'unica carica positiva e negativa poste in due punti differenti all'interno del cuore. Durante la depolarizzazione e la ripolarizzazione i centri delle cariche negative e positive non coincidono perciò consideriamo un dipolo elettrico caratterizzato da una certa quantità di carica  $q$ , da una certa distanza tra le due cariche e dall'asse elettrico istantaneo del cuore, il quale rappresenta il collegamento tra le due cariche o anche l'asse del bipolo. Quindi si andranno a studiare le variazioni di tutte le cariche durante il ciclo cardiaco considerando i cambiamenti del dipolo equivalente per il quale il momento elettrico e il suo asse variano istante per istante. Il dipolo in genere è rappresentato da un vettore cardiaco  $H$  che rappresenta l'insieme di tutte le attività cardiache. [4]

### 4.3 ANALISI DEL TRACCIATO: ONDA P, COMPLESSO QRS E ONDA T

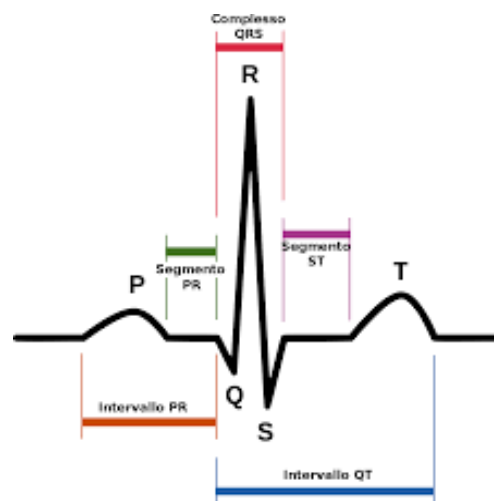


Figura 15: ECG con le differenti onde che lo caratterizzano

Ad ogni evento di depolarizzazione e ripolarizzazione è associato una particolare onda dell'ECG: La prima è l'onda P, essa corrisponde a una depolarizzazione degli atri. La sua durata va dai 60 ms fino ai 100 ms, l'ampiezza è uguale a 0.2-0.4 mV. Successivamente c'è il complesso QRS che corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli, che ha una durata pressoché simile a quelle dell'onda P e un'ampiezza di 1-2 mV. La ripolarizzazione degli atri non è visibile sul tracciato in quanto coincide con la depolarizzazione ventricolare. Infine c'è l'onda T che coincide con la ripolarizzazione dei ventricoli con una durata che va dai 160 ms ai 200 ms e un'ampiezza 0.4-0.5mV (Figura 15).

Il segmento PR rappresenta il tempo che l'impulso impiega per andare dagli atri ai ventricoli (60-100 ms), l'intervallo QT indica il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare (280-370 ms); in corrispondenza del segmento PR gli atri sono completamente depolarizzati, analogamente nel segmento ST i ventricoli sono completamente depolarizzati.

L'intervallo QT ha una stretta dipendenza dalla frequenza cardiaca, ovvero maggiore è la frequenza cardiaca è minore e l'intervallo QT e viceversa se la frequenza cardiaca è minore; per questo motivo che ci sono alcune formule per correggere quest'intervallo; la più diffusa è la formula di Bazett (1):

$$(1) QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

Dove QTc è l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca, il cui range di normalità varia tra i 300-440 ms. [10]

Il tratto QT può essere visto anche come tramite la sua dispersione ovvero la differenza tra il valore massimo e minimo dell'intervallo QT nelle 12 derivazioni. [11]

Mediante l'intervallo RR dell'ECG è possibile effettuare lo studio della variabilità della frequenza cardiaca (Dall'inglese Heart rate variability, HRV), che ci permette di dedurre alterazioni nel paziente del sistema nervoso. In particolare sapendo come è possibile suddividere il sistema nervoso centrale; sono l'attività simpatica e parasimpatica che agiscono sulla frequenza cardiaca. L'attività simpatica provoca un aumento della pressione arteriosa, della forza di contrazione cardiaca e della frequenza cardiaca mentre l'attività parasimpatica provoca una diminuzione della pressione arteriosa, della forza di contrazione e della frequenza cardiaca. Si prendono in considerazione gli intervalli RR, ovvero la distanza temporale tra l'i-esimo picco R e quello appartenente al ciclo cardiaco successivo. La serie temporale degli intervalli RR può essere espressa sia in funzione del tempo, sia in funzione del numero successivo di battiti, per cui ho una serie campionata uniformemente che si chiama tacogramma. La vera HRV consiste nell'analisi dello spettro di potenza



del tacogramma, ovvero il modulo della Trasformata di Fourier del segnale tacografico, elevato al quadrato; quindi in uscita ho una funzione che mi aiuta l'associazione tra frequenza cardiaca e sistema nervoso. Nella potenza spettrale del tacogramma si identificano 3 regioni (Figura 16):

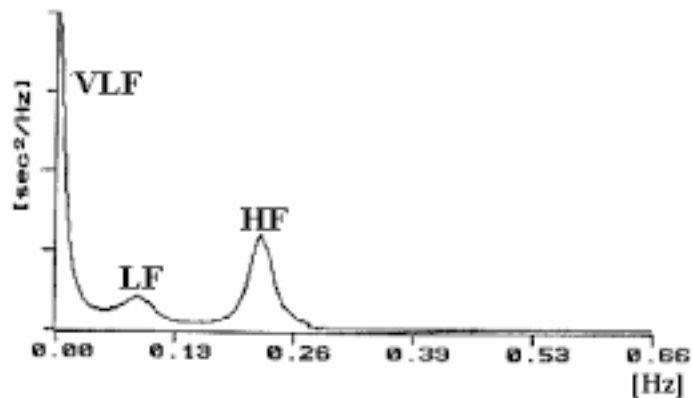


Figura 16: Regioni della potenza spettrale del tacogramma.

- Alta frequenza (dall'inglese high frequency, HF): è associata all'attività del sistema parasimpatico e al picco respiratorio;
- Bassa frequenza (dall'inglese low frequency, LF): è associata all'attività del sistema simpatico
- Frequenza moto bassa (dall'inglese very low frequency, VLF): è associata a fenomeni di natura non lineare e associabili alla teoria del caos;

Il rapporto tra la bassa frequenza e l'alta frequenza misura l'attività simpato vagale. In condizioni di stress questo rapporto è molto elevato mentre in condizioni di riposo questo rapporto tende a zero.

#### 4.2 LE DERIVAZIONI

Dal momento che le ddp variano in base alla posizione degli elettrodi, per poter paragonare tra loro i diversi ECG si sono definiti dei punti standard dove posizionare gli elettrodi, chiamate derivazioni. In genere per un ECG completo necessitano 12 derivazioni: 3 derivazioni fondamentali, 3 derivazioni aumentate e 6 precordiali.

Le prime chiamate anche derivazioni di Einthoven, i cui gli elettrodi sono posizionati in modo da formare un triangolo equilatero con i seguenti vertici: braccio destro (RA), braccio sinistro (LA) e gamba sinistra (LL). Questo è anche chiamato triangolo di Einthoven.

La ddp misurata tra RA e LA viene chiamata prima derivazione(DI), quella tra LL e RA seconda derivazione(DII) e quella tra LL e LA terza derivazione(DIII) (Figura 17); all'atto pratico gli elettrodi vengono posizionati sul braccio destro e sinistro e sulla gamba sinistra, poiché il potenziale di gamba destra si utilizza come potenziale di riferimento per ridurre eventuali interferenze.

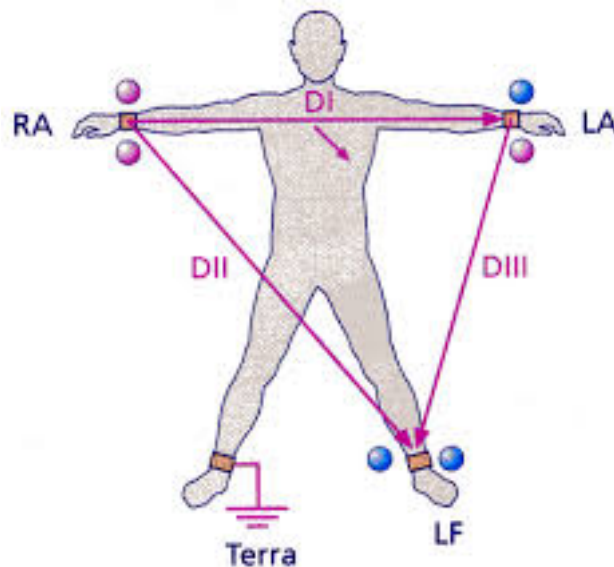


Figura 17: Triangolo di Einthoven con le derivazioni che si formano

Quindi Einthoven vede il corpo umano come un circuito chiuso per cui la somma delle tre derivazioni deve essere uguale a zero:  $DI+DII+DIII=0$ .

Solitamente, dalle derivazioni fondamentali bipolari vengono ricavate, tre derivazioni unipolari in modo da utilizzare un solo elettrodo chiamato esplorante per ottenere una derivazione. Ci sono tre possibilità di ottenere il potenziale di riferimento, ovvero posso ricavare: il potenziale del braccio destro, utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio sinistro e gamba sinistra; il potenziale del braccio sinistro utilizzando come riferimento quello ottenuto da braccio destro e gamba sinistra e il potenziale della gamba sinistra utilizzando come riferimento quello ottenuto dal braccio destro e da quello sinistro. Quindi ottengo tre derivazioni chiamate derivazioni aumentate e vengono chiamate rispettivamente: vettore destro aumentato (aVr), vettore sinistro aumentato (aVl) e vettore del piede aumentato (aVf).

Le derivazioni fondamentali insieme alle derivazioni aumentate forniscono una proiezione frontale del vettore H, mentre la disposizione degli elettrodi mediante le derivazioni precordiali fornisce una

proiezione del vettore sul piano trasversale. Queste si formano mediante un centro terminale di Wilson (centro di riferimento elettrico formato connettendo ogni elettrodo delle derivazioni fondamentali tramite una resistenza a un punto comune) e degli elettrodi esploranti posti in siti chiamati V1, V2, V3, V4, V5 e V6, generalmente posti sul torace (Figura 18):

- V1= quarto spazio intercostale a destra del margine sternale
- V2= quarto spazio intercostale a sinistra del margine sternale
- V4= nel quinto spazio intercostale
- V3= a metà tra V2 e V4
- V5= sulla linea ascellare anteriore allineato con V4 e V6
- V6= allineato esternamente con V4 e V5

Infine ci sono le derivazioni di Frank, il quale propose una scomposizione del vettore cardiaco secondo un sistema di assi cartesiani X, Y, Z; si pongono 5 elettrodi sul torace uno sulla caviglia sinistra e uno per determinare il potenziale di riferimento, così si ottengono le proiezioni sui tre assi ortogonali diretti in tre direzioni: testa-piedi, torace-schiena e spalla sinistra-destra, ma questo metodo è poco utilizzato nella pratica. [4]

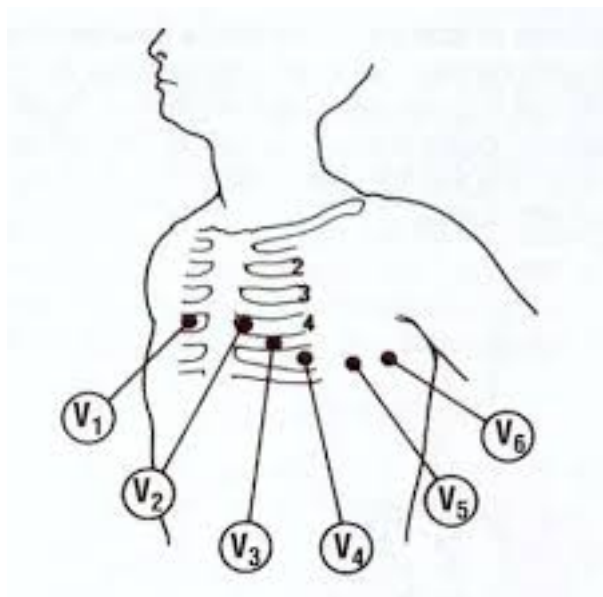


Figura 18: Elettrodi esploranti delle derivazioni precordiali.

#### 4.4 VARIAZIONI NELL'EPILESSIA

Lo studio dell'ECG è fondamentale per controllare l'eventuale insorgenza di una crisi, generalmente lo studio si effettua visualizzando dei cambiamenti a livello della frequenza cardiaca [9], infatti un aumento del ritmo è frequente durante una crisi epilettica e prende il nome di tachicardia ictale, mentre un rallentamento viene indicato come una bradicardia ictale [10]. Nonostante ciò ci sono molti altri parametri che si modificano e che possono ritenersi utili per fare delle previsioni e rilevare le crisi. Sono stati riscontrati dei cambiamenti del tracciato nei periodi ictali nel quale ci sono delle variazioni anomale nell'intervallo QTc, nel segmento ST e onde T molto elevate; oltre a queste anomalie di base sono state riscontrate anche anomalie nei periodi pre-ictali e post-ictali. Nello specifico si analizzano le variazioni causate dall'epilessia, al di fuori della frequenza cardiaca, poiché possono rivelarsi molto utili ai fini delle previsioni delle crisi e a migliorare i trattamenti, così che molti pazienti abbiano una cura personalizzata e più efficace. Inoltre i parametri che non comprendono la variazione della frequenza cardiaca possono aiutarci a evidenziare dei meccanismi che derivano dai cambiamenti autonomici ictali. Quindi andremo a suddividere i cambiamenti in quattro categorie: pre-ictali, ictali, interictali e post-ictali. [9]

##### 4.4.1 VARIAZIONI PRE-ICTALI

Generalmente gli studi del periodo pre-ictale sono molto rari, ciò nonostante si sono evidenziate depressioni del segmento ST (Figura 19) che di solito in pazienti sani non risulta avere alcun cambiamento. [9] Le dispersioni del segmento ST possono ritenersi significative se maggiori di 1 mm in V5, V6 o 1,5 in aVf. [12]

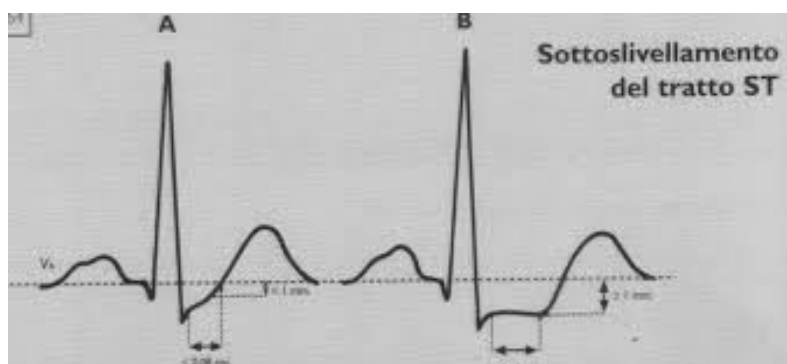


Figura 19: Depressione del segmento ST

#### 4.4.2 VARIAZIONI ICTALI

Le modifiche più sostanziali in fase ictale sono visibili al livello dell'intervallo QTc, in particolare sono emersi dei prolungamenti di questo tratto (Figura 20) durante la registrazione dell'ECG. Sono stati effettuati molti studi con il quale vengono riscontrati questi risultati e nel quale viene affrontata questa problematica valutandone la sua gravità. In uno di questi studi un allungamento del tratto QTc è stato visualizzato nel 5 % dei pazienti e nel 19% delle convulsioni; tutti pazienti presentavano intervalli QTc molto più lunghi rispetto al periodo pre-ictale, anche se nel complesso l'intervallo rispettava i limiti del normale. Il 23% dei pazienti aveva un prolungamento superiore a 512 ms, il 12% ha riportato un'anomalia di questo tratto sia nella fase pre-ictale che nella fase ictale e nel 56% dei pazienti sono state riscontrate delle aritmie benigne. Un secondo studio è stato effettuato su pazienti con epilessia e pazienti affetti da SUDEP, in più della metà dei pazienti sono stati trovati prolungamenti del QTc di oltre 10 ms; in particolare le crisi con prolungamenti significanti provenivano da pazienti deceduti per SUDEP. Questo studio a differenza del precedente ha anche riportato dei valori di QTc più bassi rispetto ai limiti del normale.

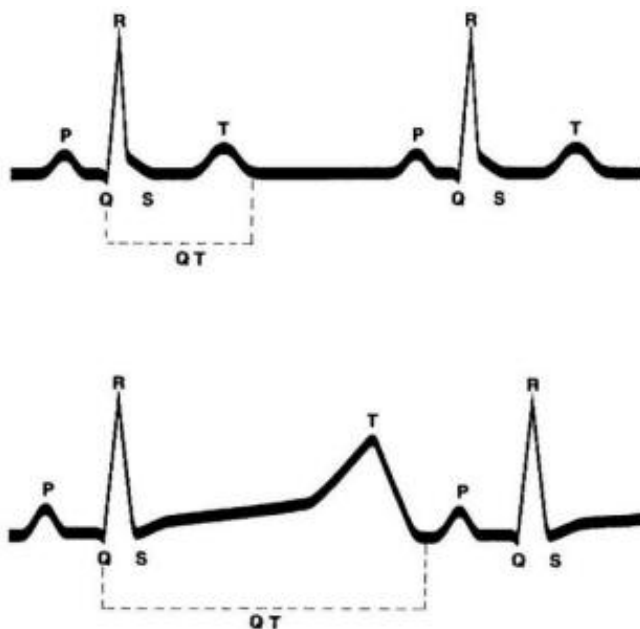


Figura 20: QT lungo

Un'ulteriore modifica nella fase ictale è il cambiamento del segmento ST accompagnato da un'inversione dell'onda T; questa anomalia è ritenuta molto rara ciò nonostante quando appare si evidenzia una maggiore pericolosità. Sono state comparate anomalie del ritmo cardiaco e della conduzione, nel periodo ictale e nel periodo preictale. È emerso che il 21% delle crisi mostravano delle anomalie, ma solo il 6% potevano ritenersi anomalie gravi poiché presentavano un cambiamento del segmento ST e in pochi casi anche l'inversione dell'onda T. Con questo studio si arrivò a poter dire che le anomalie dell'ECG erano presenti maggiormente in pazienti con epilessia generalizzata, ma in pazienti con epilessia refrattaria ai farmaci si verificava una depressione del segmento ST in contrapposizione alle crisi. Inoltre in questo studio la maggior parte delle crisi associate a una depolarizzazione del tratto ST avvenivano nel sonno. Ovviamente quest'anomalia dell'ECG non si manifesta in pazienti senza epilessia. Si scoprì che anche conoscendo la durata delle crisi, il sesso dei pazienti e la zona d'insorgenza della crisi non si poteva predire alcuna anomalia e che di tutti i pazienti analizzati solo uno con epilessia refrattaria da farmaci aveva un'inversione dell'onda T. L'inversione dell'onda T è stata riscontrata in crisi focali e generalizzate. Alcune parti dello studio si focalizzò anche sugli assi del complesso QRS, in cui è stata analizzata l'instabilità autonoma delle crisi, attraverso l'indice cardiaco dell'attività parasimpatica (CIPA). Il CIPA valuta il tono vagale confrontando il segnale QRS che si sta valutando con uno acquisito in precedenza. Si arrivò a poter dire che un valore basso di CIPA equivaleva a un tono vagale basso e a una diminuzione dell'attività parasimpatica cardiaca. Quindi durante le crisi generalizzate nel periodo ictale un aumento del CIPA era inevitabile al contrario le crisi localizzate erano associate a un abbassamento di questo valore. In particolare il CIPA valuta il tono vagale osservando "l'aumento dell'intervallo degli impulsi, per unità di aumento della pressione sistolica". Infatti furono anche misurate le frequenze delle aritmie in diversi pazienti con crisi focali refrattaria e risultò che una piccola percentuale di questi presentava un'asistolia, ma solo in quattro pazienti l'asistolia era fatale e in un solo paziente si verificò una tachicardia sopra ventricolare. [9]

#### 4.4.3 VARIAZIONI INTERICTALI

Anche nel periodo interictale come per il periodo ictale si verificano dei cambiamenti nel tratto QTc. Sono stati confrontati pazienti sani con pazienti che presentavano un'epilessia mioclonica grave dell'infanzia e altri pazienti con altri tipi di epilessia e hanno riscontrato che nelle tre classi di pazienti

questo tratto non presentava delle differenze sostanziali, ma che l'ampiezza di questi intervalli QTc avevano un'associazione con l'età e il genere femminile.

Successivamente sono stati confrontati altri pazienti affetti da epilessia ed altri pazienti sani. Hanno scoperto che il 34% dei pazienti con epilessia presentavano un QTc normale di circa 440ms, il 12% era a limite con un QTc tra i 440ms e i 460ms mentre il 13% aveva l'intervallo QTc notevolmente prolungato ovvero superiore ai 460ms. In parallelo a questi studi sono state effettuate anche delle ricerche per prevenire questa anomalia. Infatti si sono andati a valutare i vari effetti che un trattamento farmacologico e un'opportuna dieta potevano provocare all'attività cardiaca; in particolare si è andato a studiare gli effetti sul canale del sodio, senza ostacolare il trattamento antisettico (in pazienti con epilessia refrattaria) alterando periodi da svegli e periodi nel sonno. Si ottenne che nessun paziente aveva periodi di QTc eccessivamente lunghi ma si notò che questi intervalli si accorciavano quando il canale del sodio si ritirava, però solo nel periodo di veglia. Nello specifico si studiò l'utilizzo di un particolare farmaco antisettico, la rufinamide, in seguito a questo trattamento si evidenziò che il tratto QTc si era ridotto. Si provò inoltre ad utilizzare in pazienti con epilessia una dieta costituita principalmente di proteine e grassi, con la riduzione dei carboidrati chiamata dieta chetonica, e si visualizzarono gli effetti, ma si notò che questa scelta non apportò differenze in nessun paziente.

Oltre alla dispersione del tratto QTc che è molto comune nel periodo interictale possiamo trovare un cambiamento intermedio del segmento ST insieme a un'inversione dell'onda T, in genere sono meno gravi rispetto al periodo pre-ictale. Gli studi riguardo questa anomalia sono stati effettuati in pazienti affetti da un'epilessia resistente ai farmaci in cui si notò che più della metà presentava un discostamento tra le varie onde T, poiché alcune erano notevolmente elevate rispetto ad altre, la soluzione a ciò si trovò mediante la stimolazione del nervo vago. In seguito fu anche testata la rigidità cardiaca confrontando pazienti sani e pazienti con epilessia, in questi test non furono trovate nessuna deviazioni del tratto ST per entrambe le categorie di pazienti; ma nei pazienti con l'epilessia si è evidenziata un'incapacità del cuore di aumentare la propria frequenza in risposta all'attività.

Un ulteriore effetto che potrebbe avere l'epilessia sul tracciato ECG è visibile al livello dell'onda P, però sono stati riscontrati risultati contrastanti sulla presenza queste anomalie. Si è scoperto che in pazienti con sindrome diencefalica una dispersione dell'onda P era notevolmente maggiore rispetto ai pazienti sani, ma che la durata massima dell'onda era simile nei due gruppi. Inoltre si è scoperto che l'onda P e l'intervallo PR erano più prolungati nell'epilessia ma sempre dentro ai limiti del normale [9] con valori che andavano dai 100ms ai 160ms [13]. Si è trovata anche una correlazione

con il genere femminile poiché quest'ultime avevano un tratto PR più lungo, e si è arrivati a poter dire che l'ampiezza di questo intervallo cresce con l'età. Al contrario del periodo ictale, nel periodo interictale non sono comuni le anomalie riguardanti gli assi del complesso QRS, si visualizzò un asse inclinato un po' a sinistra ma non si trovò alcun cambiamento nella durata dell'intervallo. [9]

#### 4.4.4 VARAZIONI POST-ICTALI

Le anomalie post-ictali sono meno trattate rispetto alle altre, tuttavia le principali modifiche che si verificano sul tracciato ECG sono a livello del tratto QTc e del segmento ST con annessa inversione dell'onda T. Per quanto riguarda le modifiche che avvengono nel tratto QTc, sono stati visualizzati degli accorciamenti significativi ma si scoprì che queste anomalie si presentavano più spesso nelle convulsioni tonico-cloniche generalizzate; in un altro studio si evidenziò analogamente un accorciamento del tratto QTc cinque minuti dopo la crisi, però in soli due pazienti. Per quanto riguarda il segmento ST, è stato effettuato solo uno studio a riguardo, da cui è emerso che la maggior parte dei pazienti presentano questa anomalia subito dopo una crisi epilettica. [9]

#### 4.5 EFFETTI DELL'EPILESSIA SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

In generale, il SNA è fondamentale per mantenere l'omeostasi nel corpo attraverso la regolazione della frequenza cardiaca, della respirazione, della digestione e della riproduzione. Nei pazienti nel quale si presentano crisi epilettiche o convulsioni, queste scariche si propagano alla rete centrale autonoma vanno a interrompere il normale controllo delle funzioni vitali del cuore. [10]

##### 4.5.1 CAMBIAMENTI CARDIACI ACUTI

Il cambiamento delle funzioni cardiache nell'epilessia implica un'attivazione della rete centrale autonoma che risulta essere responsabile del cambiamento del ritmo cardiaco. [10] La tachicardia ictale (>100 bpm) [14] è stata riscontrata nella maggior parte delle convulsioni, infatti essa può anticipare, seguire o coincidere con una scarica ictale. Poiché la tachicardia può anche precedere la manifestazione della crisi non è sempre secondaria alla fase clonica. Il tempo che c'è tra l'insorgenza di una crisi e una tachicardia varia tra i 7s e i 49s. Una causa della tachicardia ictale potrebbe essere



la propagazione di una scarica nella corteccia insulare destra. La tachicardia con insorgenza ictale sembra essere più importante nella TLE rispetto alle XTLE infatti la durata della tachicardia è anche più lunga nei pazienti con TLE. La tachicardia e lo sviluppo della tachiaritmia durante le convulsioni sono una delle possibili cause di SUDEP. [10] La bradicardia e la bradiartmia (< 60bpm) [14] sono molto meno frequenti e si presentano in diverse tipologie di crisi epilettiche. Un elevato rallentamento della frequenza cardiaca che porta alla sistole e alla sincope è indicato come la sindrome della bradicardia ictale. Sono state osservate stimolazioni corticali della corteccia insulare sinistra e dell'amigdala, per provocare bradicardia, da cui si evince che l'emisfero sinistro appare essere il più comune sito di origine. Inoltre è stato osservato il blocco atrio ventricolare, in un paziente, durante la stimolazione corticale dell'area temporale sinistra, da cui si evidenzia un rischio più elevato di bradiaritmia nelle crisi epilettiche che si diffondono nella corteccia insulare sinistra e nell'amigdala. La zona interessata dalle crisi epilettiche nei pazienti con bradicardia ictale è la temporale. La bradicardia ictale potrebbe essere un altro collegamento importante con la SUDEP. Quindi disturbi della conduzione sembrano essere comuni durante l'epilessia non trattabile, infatti un ECG potrebbe far visualizzare la presenza di aritmie nelle convulsioni, in particolare se prolungate. Questi disturbi includono una fibrillazione atriale, tachicardia sopra ventricolare, depolarizzazione prematura atriale e ventricolare. I cambiamenti dell'ECG, tra cui inversione dell'onda T e depressione ST, sono più frequenti e potenzialmente più pericolosi nei pazienti con crisi generalizzata.

Come abbiamo già detto i pazienti con epilessia hanno un elevato rischio di SUDEP. Alcuni studiosi hanno analizzato i fattori di rischio in pazienti con epilessia, in particolare in pazienti giovani: essi hanno più probabilità di morire nel sonno o durante una convulsione. Una spiegazione alla morte durante il sonno potrebbe essere l'apnea notturna. Si è dimostrato di come i pazienti affetti da SUDEP hanno un'insorgenza precoce dell'epilessia, seguita da convulsioni più frequenti e di maggior durata.

Ovviamente oltre i tre meccanismi che possono innescare una SUDEP, i fattori che favoriscono l'insorgenza potrebbero essere anche genetici e in questi casi sembrerebbe ci sia un rischio più elevato per il SUDEP. Ulteriori conseguenze dell'epilessia potrebbero essere la sincope e l'ischemia cardiaca. Nei pazienti con epilessia si deve distinguere una sincope che deriva da una causa cardiovascolare o epilettica. I pazienti affetti da questa patologia possono sviluppare aritmie, bradicardie ictalie e sistolie, come conseguenza di una ipoperfusione cerebrale. Mentre le ischemie cardiache sono dovute a un'eccessiva stimolazione autonoma, che oltre a provocare aritmie

cardiache può anche portare a danni strutturali al cuore. In pazienti con convulsioni non complicate non si visualizza la presenza di troponina postictale, (enzima associato all'insorgenza di un ictus che viene rilasciato quando si verifica un danno alle cellule del muscolo cardiaco), ma la presenza di segni di ischemia sull'ECG e elevati enzimi cardiaci indicano un danno cardiaco secondario. [10]

#### 4.5.2 CAMBIAMENTI CARDIACI CRONICI

I cambiamenti cardiaci che abbiamo citato riguardano tutti una fase acuta mentre il principale cambiamento cardiaco cronico in epilessia è HRV.

Lo studio dell'HRV è utilizzato per mostrare informazioni sullo stato funzionale del sistema nervoso centrale. È stato verificato che una riduzione della frequenza cardiaca aumenta il rischio di morte nell'infarto miocardico e nei pazienti con neuropatia diabetica. Però molte malattie causano una perdita di funzionalità del sistema nervoso, quindi l'HRV può essere utilizzato come un indice del rischio per la salute. Nei pazienti con epilessia refrattaria cronica è molto bassa la variabilità della frequenza cardiaca a causa della riduzione vagale che può rendere i pazienti più sensibili alle patologie come tachicardia e alla SUDEP. Inoltre sono state osservate in pazienti con LTE una compromissione della funzione baroriflessa, fattore che porta ad aritmie cardiache, e gravi oscillazione della frequenza cardiaca in fase post-ictale. Quest'ultima però risulta essere differente in pazienti che subiscono un trattamento e pazienti non trattati. Infatti i pazienti trattati risultano avere un HRV migliore; però da analisi spettrali è evidente come l'attività simpato-vagale risulta aumentare dopo l'interruzione di una terapia, per cui il trattamento può avere anche un effetto negativo. Inoltre l'HRV è differente anche in base al tempo di persistenza della patologia, in pazienti con convulsioni di lunga durata e multiple ci potrebbero essere delle disfunzioni del controllo cardiaco autonomo mentre in pazienti a cui l'epilessia è stata diagnosticata da poco non si presentano alcune differenze nel HRV. Da uno studio su pazienti sottoposti a un trattamento farmacologico e pazienti con epilessia refrattaria si evince che quest'ultimi riscontrano un tono vasomotorio più elevato, un tono simpatico più elevato e un tono parasimpatico inferiore. Attraverso test neurofisiologici del sistema nervoso sono stati mostrati gli effetti cronici dell'epilessia sul sistema nervoso, e quindi è stato dimostrato un controllo cardiovascolare alterato, in pazienti con epilessia cronica. In questo studio inoltre la disfunzione del sistema autonomo era più grave se l'epilessia era più duratura. In aggiunta, nello stesso studio, sono stati esaminati pazienti con epilessia refrattaria per dimostrare la disfunzione interictale in reazione a determinati stimoli

ed è stata provata l'alta complessità della frequenza cardiaca nei pazienti con questo tipo di epilessia. Nei bambini invece, con epilessia refrattaria, si trovano le stesse disfunzioni, però sono state riscontrate anomalie più frequenti rispetto agli adulti. Quindi in conclusione possiamo dire che è evidente il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo nei pazienti con epilessia e che la disfunzione delle funzioni cardiache è causata dal coinvolgimento dei centri di controllo autonomi centrali nelle convulsioni. [10]

## CAPITOLO 5: VALUTAZIONE DI UNA POPOLAZIONE REALE

### 5.1 POPOLAZIONE REALE

Il software per lo studio è Matlab e i segnali di partenza sono stati presi da [www.physionet.org](http://www.physionet.org). In particolare il database contiene diversi segnali elettrocardiografici di un gruppo di pazienti con epilessia. Questi segnali sono caratterizzati da oscillazioni a bassa frequenza (0.01-0.1 Hz) immediatamente dopo le crisi epilettiche. Sono state analizzate 10 crisi parziali in 5 diversi pazienti donne, con età compresa tra i 31 e i 48 anni, che non presentavano in precedenza alcuna patologia cardiaca. [15] Nella tabella sono riportate le durate delle registrazioni, l'inizio e la fine di ogni crisi epilettica (Tabella 1).

REGISTRAZIONI	DURATA ECG	INIZIO CRISI	FINE CRISI
R1	1h 29' 59''	0h 14' 36''	0h 16' 12''
R2	3h 29' 59''	1h 02' 43'' 2h 55' 51''	1h 03' 43'' 2h 56' 16''
R3	3h 45' 59''	1h 24' 34'' 2h 34' 27''	1h 26' 22'' 2h 36' 17''
R4	1h 29' 59''	0h 20' 10''	0h 21' 55''
R5	1h 30' 00''	0h 24' 07''	0h 25' 30''
R6	2h 59' 59''	0h 51' 25'' 2h 04' 45''	0h 52' 19'' 2h 06' 10''
R7	1h 59' 59''	1h 08' 02''	1h 09' 31''

Tabella 1: Durata registrazioni e intervalli di tempo che indicano l'inizio e la fine della crisi epilettica. [16]

## 5.2 METODO

Dopo aver scaricato in formato Matlab i segnali ECG di Physiobank (banca dati di Physionet), la prima operazione svolta è quella di filtraggio, consentendo di eliminare le componenti rumorose a basse frequenze e successivamente filtrare quelle ad alta frequenza. Questo mediante un filtro Butterworth del 6° ordine con frequenza di taglio pari a 0.5Hz e 45 Hz. Si è utilizzato un filtro bidirezionale che consente di risolvere tutti i problemi dei ritardi di gruppo.

In seguito al filtraggio sono stati considerati i picchi R, che erano presenti nel database in forma di annotazioni, quindi sono stati scaricati in formato Matlab da Physiobank. In particolare sono stati considerati tre precisi intervalli della registrazione ECG: un minuto di registrazione prima della crisi (periodo pre-ictale), un minuto di registrazione durante la crisi (periodo ictale) e un minuto di registrazione successivo alla crisi (periodo post-ictale). Ciascun periodo è caratterizzato dai relativi picchi R, che sono stati precedentemente prelevati sull'intero segnale e selezionati in base ai tre segmenti di segnali considerati nell'analisi.

Poi si è ricavato il battito mediano dell'ECG (MECGB) ottenuto come il mediano degli N battiti presenti nei segmenti ECG. Sul battito mediano di ogni periodo si sono identificati 6 punti di riferimento standard:

- Pp (posizione del massimo di MECGB che si trova a sinistra dell'onda R), corrisponde al picco dell'onda P;
- Rp (posizione di massimo di MECGB), corrisponde al picco R;
- Tp (posizione di massimo di MECGB a destra del picco R), corrisponde al picco dell'onda T;
- QRson, corrisponde all'inizio del complesso QRS;
- QRsoff, corrisponde alla conclusione del complesso QRS;
- Toff, che corrisponde alla fine dell'onda T.

### 5.3 RISULTATI

I grafici che mostrano i primi risultati nel periodo pre-ictale sono i seguenti (Figura 21) (Figura 22):

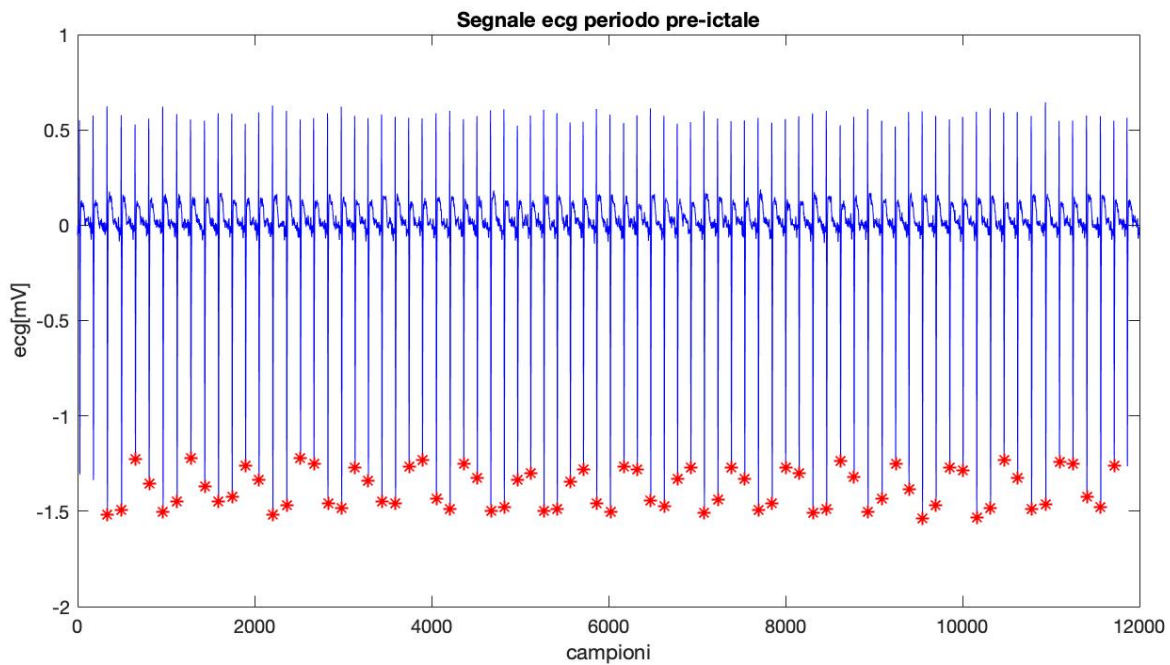


Figura 21: Picchi R del periodo pre-ictale

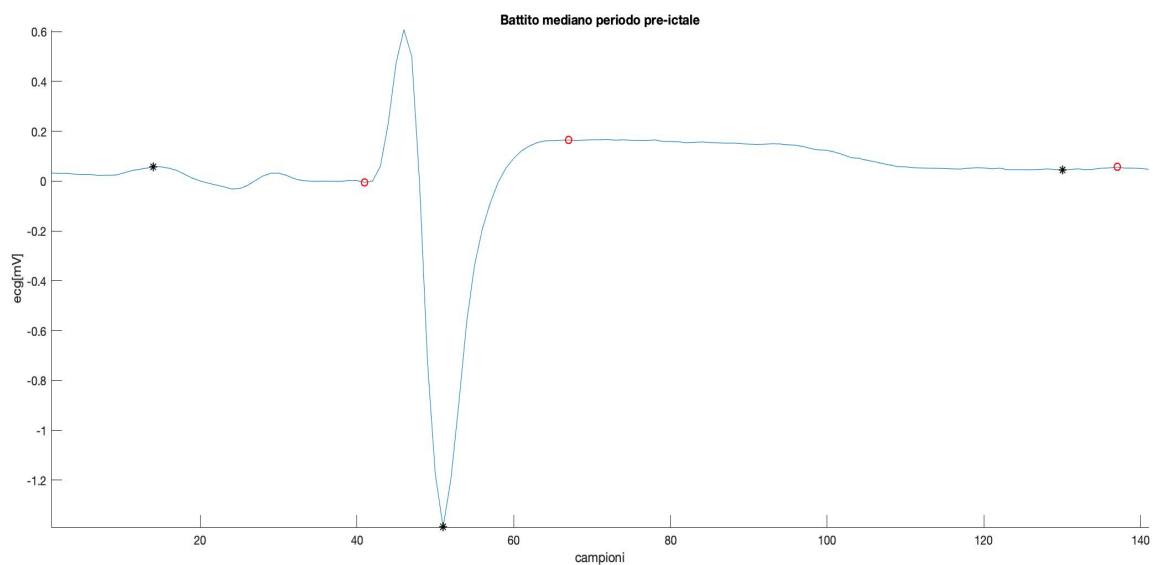


Figura 22: Battito mediano del periodo pre-ictale con relativi punti di riferimento

I grafici che mostrano i primi risultati nel periodo ictale sono i seguenti (Figura 23) (Figura 24):

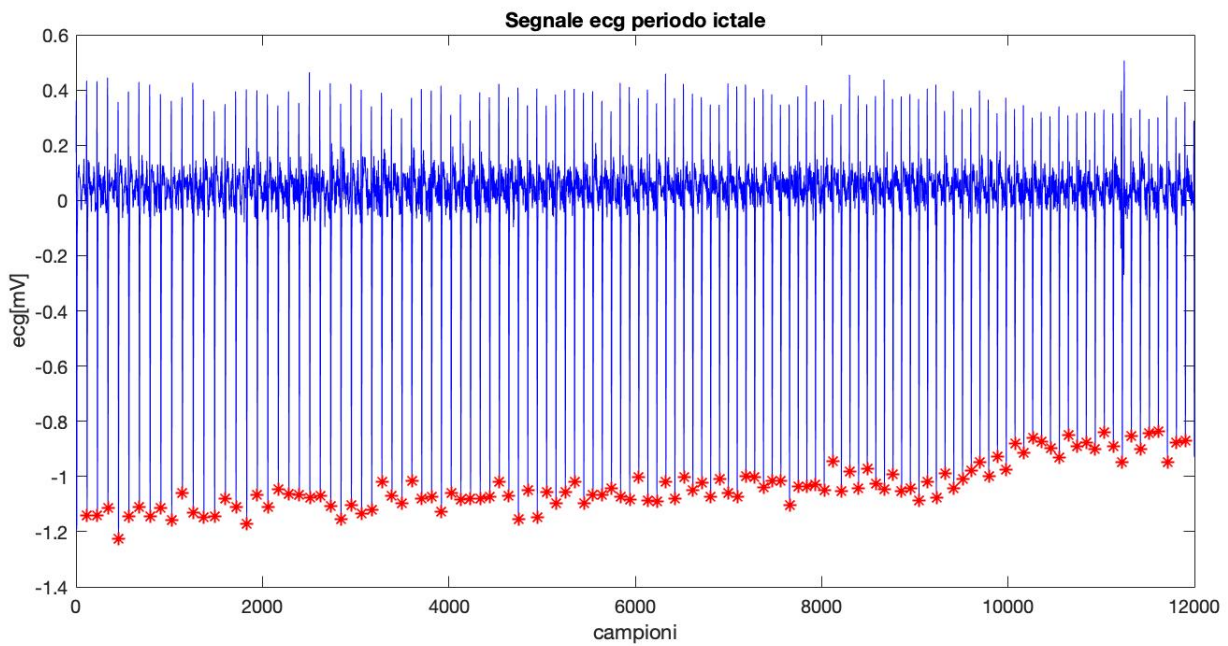


Figura 23: Picchi R relativi al periodo ictale

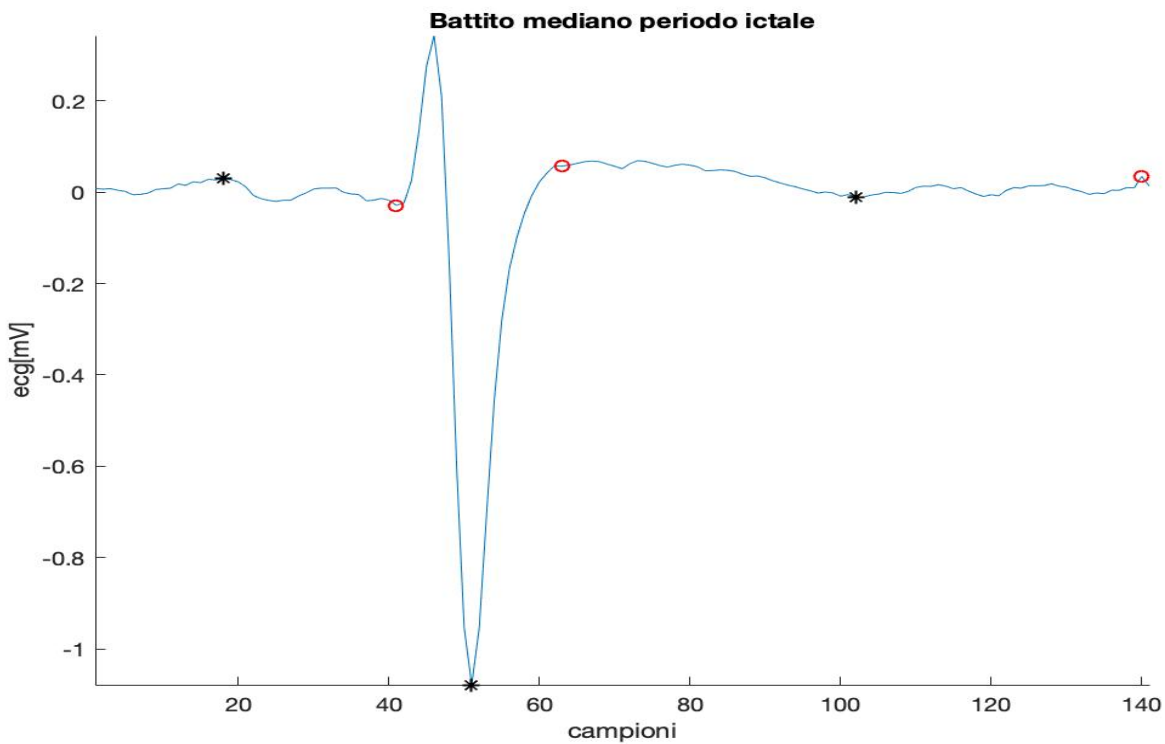


Figura 24: Battito mediano del periodo ictale con relativi punti di riferimento

I grafici che mostrano i primi risultati nel periodo post-ictale sono i seguenti (Figura 25) (Figura 26):

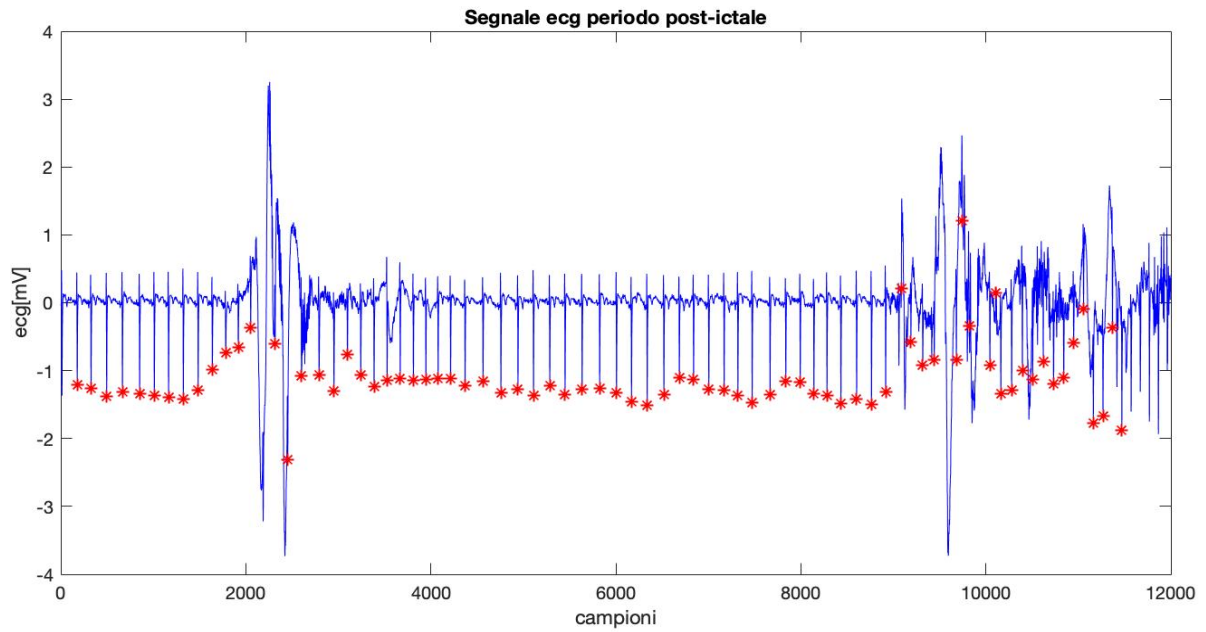


Figura 25: Picchi R relativi al periodo post-ictale.

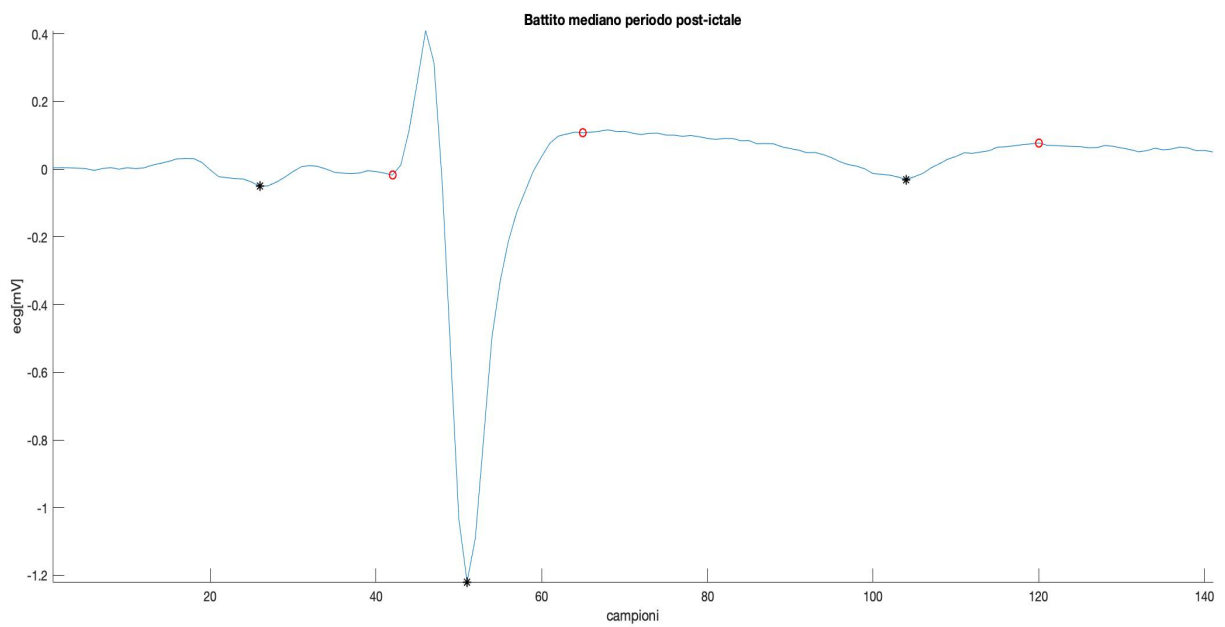


Figura 26: Battito mediano del periodo post-ictale con relativi punti di riferimento



Ulteriori risultati preliminari sono riportati nella seguente tabella (Tabella 2).

Crisi		HR(Bpm)	QRS(ms)	AP (%)	AT (%)	AJ(mV)
<u>C1</u>	<u>Pre</u>	78	130	4.48	6.14	0.16
	<u>In</u>	120	110	3.5	5.6	0.05
	<u>Post</u>	80	115	5.05	9	0.10
<u>C2</u>	<u>Pre</u>	69	125	10.9	18.2	-0.22
	<u>In</u>	91	120	11.49	12.34	-0.18
	<u>Post</u>	86	110	14	19.5	-0.28
<u>C3</u>	<u>Pre</u>	61	95	7.95	8.85	-0.1
	<u>In</u>	85	100	9.55	12.2	-0.2
	<u>Post</u>	77	105	9.24	11.87	-0.16
<u>C4</u>	<u>Pre</u>	64	105	11.9	12.5	-0.13
	<u>In</u>	93	125	13.8	16	-0.12
	<u>Post</u>	87	130	12.2	15.5	-0.17
<u>C5</u>	<u>Pre</u>	67	130	11.7	11.8	-0.11
	<u>In</u>	120	100	16	23.2	-0.16
	<u>Post</u>	96	130	18	19.8	-0.17
<u>C6</u>	<u>Pre</u>	61	115	8.8	13.7	0.13
	<u>In</u>	101	115	9	17	0.12
	<u>Post</u>	82	115	10	14.7	-0.13
<u>C7</u>	<u>Pre</u>	89	75	17.2	9.9	0.012
	<u>In</u>	104	80	16	9.3	0.013
	<u>Post</u>	100	60	20.3	21.4	-0.03
<u>C8</u>	<u>Pre</u>	68	125	8.8	23.3	0.01
	<u>In</u>	76.6	95	9.34	17	0.01
	<u>Post</u>	69.8	90	11	21.3	0.03
<u>C9</u>	<u>Pre</u>	69.6	95	15	20.4	0.07
	<u>In</u>	68.9	115	14.2	20.7	0.09
	<u>Post</u>	69	115	15.5	20.9	0.1
<u>C10</u>	<u>Pre</u>	69	125	7.37	11.5	0.17
	<u>In</u>	ND	ND	ND	ND	ND
	<u>Post</u>	60	120	7.37	11.8	0.17

Tabella 2: Risultati preliminari nel periodo pre-ictale, ictale e post-ictale.

## 5.4 DISCUSSIONE

Mediante l'utilizzo del battito mediano si sono potute evidenziare le caratteristiche principali che l'ECG può presentare durante una crisi epilettica, prima di una crisi e immediatamente dopo una crisi. In particolare abbiamo studiato la frequenza cardiaca (HR), la durata del complesso QRS, l'ampiezza dell'onda P (AP) e l'ampiezza dell'onda T (AT) e l'ampiezza del segmento ST (J point, AJ). In queste registrazioni un aumento della frequenza cardiaca si visualizza principalmente durante il periodo ictale, ma solo in tre registrazioni può definirsi tachicardia. Per quanto riguarda la durata del complesso QRS non presenta delle modifiche sostanziali rispetto ai valori che troviamo in pazienti sani. Infatti nei risultati presenti in letteratura il complesso QRS non ha delle variazioni di durata [9]. Le ampiezze delle onde P sono notevolmente ridotte rispetto ai valori standard infatti i loro valori di normalità è di 0.2-0.4 mV. Le onde T anch'esse risultano molto ridotte, talvolta in alcuni tracciati l'onda T è quasi assente. In genere i normali valori dell'ampiezza dell'onda T sono 0.4-0.5 mV.

L'ampiezza del tratto ST è nei limiti del normale poiché il tratto ST deve avere dei valori che si aggirano intorno ai 0 mV.

Questi risultati però non possono ritenersi generalizzabili a tutti i pazienti con epilessia. Questo perché la popolazione in esame è ridotta a solo 5 pazienti di genere femminile con età compresa tra i 31 e i 48 anni e che presentano una particolare forma di epilessia, chiamata parziale. Quindi ovviamente si devono effettuare ulteriori studi per poter stabilire in modo certo quali sono le particolarità che si presentano a livello elettrocardiografico durante l'epilessia. Inserendo pazienti di genere maschile e allargando la fascia d'età si può arrivare a una conclusione valida per la maggior parte dei pazienti con questa patologia.

## CONCLUSIONE

Lo studio delle caratteristiche elettrocardiografiche è uno dei cardini della ricerca biomedica che cerca di fornire dei metodi diagnostici per l'epilessia.

Non a caso, l'obiettivo di questa tesi è stata la ricerca di particolari punti caratteristici dell'ECG in pazienti affetti da epilessia: in particolare sono stati studiati delle registrazioni di pazienti donne affette da epilessia parziale.

Le tecniche computazionali sfruttate in questa tesi hanno portato a valori ben precisi con i quali possiamo affermare che le anomalie dell'ECG durante le crisi epilettiche sono inevitabili, in quanto viene compromesso il sistema autonomo che va ad alterare il normale funzionamento del cuore.

Tali risultati possono essere considerati solo preliminari in quanto sono stati analizzati solo un numero limitato di pazienti e non è possibile quindi asserire con certezza che in tutti in pazienti che presentano questa patologia si verificano le medesime modifiche.

Ciò nonostante queste caratteristiche si presentano nella quasi totalità dei casi analizzati anche se in modo differente da paziente a paziente, sia nel periodo precedente alla crisi e sia nel periodo successivo, oltre che in corrispondenza della crisi.

Quindi con alcuni di questi risultati, si potrebbero stabilire dei presupposti per investigare le modificazioni elettrocardiografiche in prossimità dell'insorgenza di una crisi e quindi riuscire a gestire questa patologia.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Anatomia dell'uomo, G. Ambrosi, D. Cantino, P. Castano, S. Correr. L. D'Este, R. Donato, G. Familiari, F. Fornari, M. Gulisano, A. Iannello, L. Magaudo, M.F. Marcello, A.M. Martelli, P. Pacini, M. Rende, P. Rossi, C. Sforza, C. Tacchetti, R. Toni e G. Zummo, seconda edizione, Edi-Ermes, (2006).
- [2] Fisiologia umana, D.U. Silverthorn, settima edizione, Edizione a cura di Barbara Colombini, Carla Perego e Stefano Ruffini, (2017).
- [3] Anatomia umana, Martini, Timmos, Tallitsch. Terza Edizione, Edises, (2007).
- [4] Fondamenti di ingegneria Clinica, F. P. Branca, Volume1, Springer, (2000).
- [5] Sistema nervoso centrale, Giovanni Grasso, Prima edizione, Piccin. (2014)
- [6] La Neurologia di Bergamini, Bruno Bergamini e Roberto Mutani, Ed.Libreria cortina Torino, (2007).
- [7] Electrocardiographic changes associated with epilepsy beyond heart rate and their utilization in future seizure detection and forecasting methods, Ufongene, Rima El Atrache, Tobias L. , C. Meisel, , Clinical Neurophysiology, (2020).
- [8] Enciclopedia Humanitas [online]. Available: <https://www.humanitas.it>
- [9] Cardiac changes in epilepsy, K. Jansen, L. Lagae, , Seizure, (2010).
- [10] An analysis of the time-relations of elettrocardiograms, Bazett HC., Heart,Volume7 (1920).
- [11] Chest Journal [online]. Available: <https://journal.chestnet.org>

- [12] Significance of ST Depression During Exercise Treadmill Stress and Adenosine Infusion Myocardial Perfusion Imaging, Yap L.B., Arshad W., Jain A., Kurbaan e Garvie, International Journal of Cardiovascular Imaging, (2005).
- [13] Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study, De Sousa, G.L.Fialho, P. Wolf, K. Lin, Epilepsy Research, vol. 129,(2017).
- [14] Clinical cues for detecting ictal asystole, G. Ghearing, T. Munger e A. Jaffe, Clinical Autonomic Research, vol. 17, (2007).
- [15] Post-Ictal Heart Rate Oscillations in Partial Epilepsy. Al-Aweel IC, Krishnamurthy KB, Hausdorff JM, Mietus JE, Ives JR, Blum AS, Schomer DL, Goldberger AL. Neurology 53. (1999 October 22).
- [16] T-Wave Alternans in Partial Epileptic Patients, I.Marcantoni, V.Cerquetti, V.Cotechini, M.Lattanzi, A.Sbrollini,M. Morettini, L.Burattini.(2018).