



UNIVERSITÀ  
POLITECNICA  
DELLE MARCHE

**UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE**

**FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

Corso di Laurea Triennale in Ingegneria Biomedica

---

**Analisi spettrale del segnale elettroencefalografico in soggetti affetti da epilessia**

**Spectral analysis of the electroencephalographic signal in subjects with epilepsy**

---

**Relatore:**

Prof.ssa Laura Burattini

**Tesi di laurea di:**

Giada Cappelletti

**Correlatore:**

Dott.ssa Ilaria Marcantoni



## ABSTRACT

L'epilessia appartiene alle malattie del sistema nervoso centrale ed è una delle più conosciute da secoli. Essa può esordire a tutte le età della vita ma i maggiori picchi d'incidenza si hanno nei bambini e negli anziani. Lo studio dell'epilessia è di fondamentale importanza, così da poter riuscire ad incrementare la qualità della vita dei soggetti che soffrono di tale patologia grazie allo sviluppo della conoscenza a riguardo e a metodi di analisi affidabili. In tale contesto, scopo di questa tesi è fornire un metodo di analisi automatico che consenta di analizzare in maniera affidabile i tracciati elettroencefalografici di soggetti affetti da epilessia per rilevare eventuali anomalie. L'encefalo è una complessa struttura nervosa che costituisce una parte fondamentale del sistema nervoso centrale. Concentrato di neuroni e sinapsi, l'encefalo è il centro di integrazione, elaborazione e controllo delle funzioni cognitive, delle funzioni motorie e dei sistemi sensoriali. Il monitoraggio e la diagnosi dell'epilessia avvengono mediante una tecnica che prende il nome di elettroencefalogramma (EEG). L'EEG consiste proprio nella registrazione dell'attività elettrica dei neuroni cerebrali: il segnale viene infatti generato dalla corteccia cerebrale, dove il massimo contributo è dato dai neuroni piramidali. Alterazioni del tracciato di base possono essere associabili a diverse patologie neurologiche, tra cui l'epilessia, ovvero la seconda patologia neurologica più diffusa al mondo. L'epilessia è caratterizzata da crisi ricorrenti e non provocate, che sono innescate da una combinazione di fattori ambientali e fisiologici e possono verificarsi in momenti casuali. La classificazione dell'epilessia avviene su tre livelli: il tipo di crisi, il tipo di epilessia e infine considerando la diagnosi di una sindrome epilettica. È possibile fare un monitoraggio EEG-ECG simultaneo al fine di rendere attualizzabile la predizione di una crisi epilettica in presenza di alterazioni relative al normale ritmo cardiaco. Il database preso in considerazione in questa tesi è il CHB-MIT Scalp EEG Database, ottenuto presso l' Ospedale Pediatrico di Boston. Questo database è costituito da registrazioni EEG di soggetti pediatrici con crisi intrattabili: i soggetti sono stati monitorati per diversi giorni dopo la sospensione dei farmaci antiepilettici al fine di caratterizzare le loro crisi e valutare la loro possibile candidatura all'intervento chirurgico. In particolare, il dato analizzato è stato il primo del database e riguarda un soggetto di sesso femminile di 11 anni. Per l'analisi del segnale EEG acquisito mediante derivazioni bipolari si utilizza un toolbox di Matlab, ovvero EEGLAB, così da pre-processare il segnale filtrandolo da tutte le sorgenti di disturbo ed elaborarlo. EEGLAB è predefinito per l'analisi di segnali acquisiti tramite derivazioni monopolari, perciò è necessario passare dalle bipolari alle monopolari tramite un metodo ad hoc al fine di poter esaminare l'EEG.

Il segnale deve essere completamente ripulito dalle differenze di potenziale che vengono registrate dagli elettrodi dell'EEG ma che non appartengono all'attività cerebrale mediante l'analisi delle componenti indipendenti. Bisogna inoltre filtrarlo nuovamente in una banda di frequenze nella quale è possibile effettuare l'analisi delle anomalie riscontrabili nel tracciato di un paziente pediatrico epilettico. Si può così esaminare il segnale e caratterizzarne le anomalie, escludendo ogni possibile alterazione nella lettura del segnale causata da artefatti che potrebbero compromettere l'affidabilità di un esame che rappresenta il gold-standard nello studio delle patologie neurologiche (tra cui l'epilessia), ovvero l'EEG. Il plot ottenuto a seguito dell'ultimo filtraggio evidenzia la presenza di onde punta nel ritmo più lento, tipiche di soggetti epilettici affetti da crisi intrattabili. Questo perché, in soggetti di età inferiore ai 12 anni risulta appropriato fare un'analisi che punti sulla ricerca delle onde punta, di durata compresa fra i 20 e i 70 ms. La componente di queste onde è generalmente negativa e l'ampiezza è variabile, anche se spesso il suo voltaggio è elevato (100  $\mu$ V o più). Viene così fornito un metodo di analisi che richiede il supporto di EEGLAB per poter analizzare in modo sicuro e automatico i tracciati elettroencefalografici, agevolando perciò l'attività del clinico, il quale può esaminare il tracciato senza confondere un'eventuale anomalia con un possibile artefatto.



# INDICE

<b>Introduzione.....</b>	<b>I</b>
--------------------------	----------

## **Capitolo 1**

<b>L'encefalo: anatomia e fisiologia.....</b>	<b>1</b>
1.1 Neuroni.....	2
1.2 Sinapsi.....	6
1.3 Potenziale di membrana e potenziale d'azione.....	8

## **Capitolo 2**

<b>Monitoraggio dell'attività cerebrale tramite l'elettroencefalogramma.....</b>	<b>12</b>
2.1 Natura e origine del segnale.....	12
2.2 Acquisizione del segnale.....	13
2.2.1 L'elettroencefalografo.....	14
2.2.2 Disposizione degli elettrodi: sistema 10-20.....	16
2.3 Caratteristiche generali del segnale elettroencefalografico: le onde cerebrali.....	18

## **Capitolo 3**

<b>L'epilessia.....</b>	<b>20</b>
3.1 Epidemiologia.....	20
3.2 Definizione di crisi epilettica e di epilessia.....	22
3.3 Classificazione.....	23
3.4 Diagnosi.....	26
3.4.1 Caratteristiche dell'Elettroencefalogramma in soggetti epilettici.....	28
3.4.2 Monitoraggio EEG-ECG simultaneo.....	31

## **Capitolo 4**

<b>Tecniche di elaborazione dell' EEG acquisito da un soggetto pediatrico affetto da epilessia..</b>	<b>33</b>
4.1 Descrizione del database.....	33
4.2 Descrizione dell'elaborazione del segnale mediante EEGLAB.....	36
4.3 Risultati.....	45

4.4 Discussione dei risultati ottenuti.....	53
<b>Conclusioni.....</b>	<b>IV</b>
<b>Bibliografia e Sitografia.....</b>	<b>V</b>
<b>Ringraziamenti.....</b>	
<b>VII</b>	



## Introduzione

Il termine epilessia deriva dal greco e vuol dire “essere colti di sorpresa”. Fino al medioevo le epilessie erano soprannominate “morbus sacer”, ovvero male sacro, attribuendo loro così uno “stato” speciale.

L’epilessia appartiene alle malattie del sistema nervoso centrale ed è una delle più conosciute da secoli. Per le sue modalità di manifestazione, questa patologia ha spesso suscitato curiosità e timore, soprattutto in epoche più remote. Ancora oggi purtroppo, nonostante lo sviluppo delle conoscenze scientifiche, ruotano intorno all’epilessia una serie di pregiudizi e luoghi comuni che rendono più difficile la vita delle persone che ne sono colpite, compromettendo non solo il loro equilibrio psicologico ma anche il loro normale inserimento nella vita sociale.

Anche se sul piano clinico sono aumentate le possibilità di controllo delle crisi epilettiche, tuttavia per tanti pazienti sono ancora molti i problemi non completamente risolti, come la compromissione delle funzioni cognitive, che può alterare in modo globale e permanente lo sviluppo dell’intelligenza o essere causa di specifiche disabilità.

Essa può esordire a tutte le età della vita ma i maggiori picchi d’incidenza si hanno nei bambini e negli anziani. Sta di fatto che l’incidenza cumulativa dell’epilessia, nelle persone fino a 80 anni, è di circa il 4%: tale è il numero di persone che sono state interessate dal disturbo nel corso dell’esistenza.

Proprio per le ragioni sopra elencate è di fondamentale importanza lo studio dell’epilessia, così da poter riuscire a migliorare la qualità della vita dei soggetti che soffrono di tale patologia grazie allo sviluppo della conoscenza a riguardo.

L’analisi effettuata in questa tesi ha lo scopo di elaborare il segnale EEG acquisito da un soggetto pediatrico che soffre di crisi epilettiche intrattabili, così da poter valutare la possibilità di un trattamento chirurgico dal momento che la terapia farmacologica è inefficace. Qualora il paziente dovesse risultare idoneo per l’intervento, la qualità della sua vita potrebbe incrementare notevolmente, ma per rendere disponibile al clinico un EEG che rispecchi il più possibile l’attività cerebrale del soggetto, è necessario pre-processare il segnale filtrandolo da tutti i possibili artefatti che potrebbero comprometterne la corretta lettura. Questo passaggio risulta essere cruciale dato che i quadri elettroencefalografici relativi all’infanzia sono davvero molto vari ed è perciò difficile individuare delle caratteristiche standard. Per tale ragione l’analisi svolta in questa trattazione non ha come scopo quello di fare una classificazione del tipo di epilessia da cui il soggetto è affetto, bensì di eliminare quelle che sono le differenze di potenziale registrate dagli elettrodi ma che

derivano da sorgenti extracerebrali: gli artefatti registrati in fasi di acquisizione andrebbero a compromettere la corretta lettura del segnale e questo non è ammissibile.

Nella trattazione verrà quindi fornito un metodo di analisi automatico che consenta di analizzare in maniera affidabile i tracciati elettroencefalografici di soggetti pediatrici affetti da epilessia per rilevare eventuali anomalie nel ritmo delta, ovvero nelle basse frequenze.



# Capitolo 1

## **L'encefalo: anatomia e fisiologia**

L'organismo è predisposto di sensori (recettori di sensibilità) che hanno il compito di “sentire” il mondo che ci circonda e di informare i centri che costituiscono il Sistema Nervoso (SN). L'informazione avviene tramite l'invio di segnali elettrici che vengono decodificati dai centri stessi e percepiti infine come “sensazioni”. Tutte le informazioni devono essere veicolate ai centri nervosi i quali, integrandole tra loro e con quanto già contengono in memoria, se ne servono per metterci in relazione con il mondo esterno.

Il SN è un complesso di formazioni in continuità le une con le altre e costituite in grandissima prevalenza da tessuto nervoso (neuroni e glia). Si usa, per motivi didattici, suddividerlo in due parti:

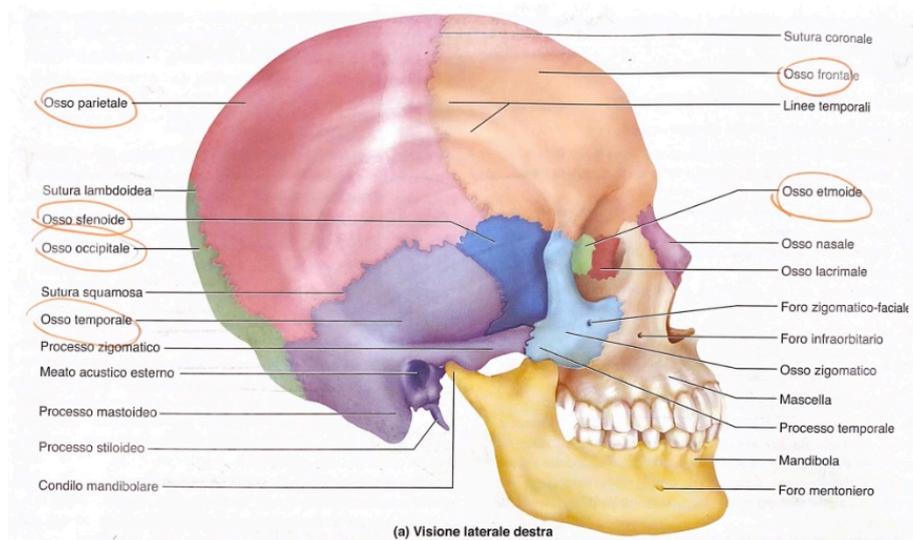
- il *sistema nervoso centrale* (SNC), costituito dall'encefalo e dal midollo spinale, che sono racchiusi e protetti dal cranio e dalla colonna vertebrale;
- il *sistema nervoso periferico* (SNP), composto da nervi e gangli. [1]

L'*encefalo* è diviso in tre porzioni principali:

- il *cervello*, che rappresenta circa l'83% del volume dell'encefalo ed è costituito da due formazioni sferiche chiamate emisferi cerebrali. Ciascun emisfero è caratterizzato dalla presenza di spesse pieghe chiamate circonvoluzioni o giri, separate da invaginazioni poco profonde, dette solchi. Un'invaginazione molto profonda, la fessura longitudinale, separa gli emisferi destro e sinistro l'uno dall'altro. Sul fondo di questa fessura gli emisferi sono connessi da un fascio spesso di fibre nervose chiamato corpo calloso. Il cervello viene suddiviso in *telencefalo* (sulla cui superficie sono disposti i neuroni stratificati che formano la *corteccia cerebrale*) e *diencefalo*;
- il *cervelletto*, che invece è posto al di sotto del cervello nella fossa cranica posteriore ed è separato dal cervello dalla scissura cerebrale trasversa. Anche il cervelletto presenta giri, solchi e fessure e rappresenta la seconda porzione più estesa dell'encefalo;
- il *tronco encefalico*, che è la parte più piccola dell'encefalo. Possiede determinate funzioni fondamentali per la vita. Considerando la sua evoluzione embriologica, il tronco encefalico viene suddiviso in tre parti successive, cioè il *bulbo*, il *ponte* e il *mesencefalo*. [2]

L'encefalo viene racchiuso dalle ossa che vanno a costituire il cranio, tuttavia il tessuto cerebrale non prende direttamente contatto con la scatola cranica, poiché è separato da esso

mediante tre membrane chiamate meningi. Le ossa craniche in totale sono otto (*Figura 1*): un osso frontale, due ossa parietali, due ossa temporali, un osso occipitale, un osso sfenoide e un osso temporale. [1]



*Figura 1*: Visione laterale destra della testa dove sono state cerchiare le ossa del cranio. [1]

## 1.1 Neuroni

Il tessuto nervoso costituisce il SNC e il SNP ed entra anche a far parte degli organi di senso. Il tessuto nervoso è costituito da due tipi distinti di cellule: neuroni e cellule gliali. I *neuroni*, che rappresentano l'unità funzionale del sistema nervoso, sono cellule eccitabili, capaci cioè di rispondere a stimoli fisici e chimici mediante modificazioni della concentrazione di ioni sulle due facce della loro membrana plasmatica, di produrre segnali in forma di variazioni di potenziale elettrico (trasduzione), di propagare o condurre segnali dal punto di insorgenza ad altre parti della cellula e di trasmettere segnali ad altre cellule mediante dispositivi giunzionali specifici, le sinapsi. Infine sono dotati della proprietà di memorizzazione. [1]

I neuroni sono cellule il cui ciclo vitale si può estendere per tutto l'arco della vita dell'organismo e sono dotate, entro certi limiti, di capacità adattive sia in condizioni fisiologiche sia in condizioni patologiche. Sono, per contro, elementi privi della capacità di dividersi e di produrre nuovi neuroni, anche se a ciò fanno eccezione i neuroni olfattivi, che hanno un ciclo vitale breve e vengono in continuazione sostituiti, anche dopo la nascita, grazie alla divisione di cellule staminali indifferenziate.

Indipendentemente dalla varietà di forma, tutti i neuroni presentano un *corpo cellulare* o *soma*, uno o più *dendriti*, un *assone* o *neurite* e le *terminazioni presinaptiche*.

Il *corpo cellulare*, o *soma*, è la parte del neurone contenente il nucleo e ha forma rotondeggiante o poliedrica. Il nucleo è il più grande degli organuli cellulari, dove per organuli cellulari s'intende quelle strutture differenziate che svolgono funzioni metaboliche per la cellula, ed è caratterizzato da uno o più nucleoli e dalla cromatina dispersa (eterocromatina). L'ultrastruttura<sup>1</sup> del citoplasma del soma, che circonda il nucleo e costituisce nella maggior parte dei neuroni una frazione minore del citoplasma totale della cellula, è caratterizzata da reticolo endoplasmatico rugoso (altro organulo cellulare come i mitocondri, i ribosomi, l'apparato del Golgi e i lisosomi) costituito da sistemi di cisterne parallele fra loro, organizzati quindi in aggregati che la microscopia ottica ha definito corpi di Nissl o sostanza tigroide. L'apparato di Golgi è formato da più complessi di cisterne e vescicole ed è disposto prevalentemente nelle aree perinucleari. I mitocondri sono in un numero elevato, di forma sferoidale o allungata, e presenti diffusamente. Sono presenti anche lisosomi primari e vescicole di differenti dimensioni e contenuto derivanti sia da processi di endocitosi a livello della membrana plasmatica sia dal reticolo endoplasmatico liscio.

Tutti questi organuli si ritrovano anche, in numero differente, nel dendrite o nei dendriti che originano dal corpo cellulare. Il corpo cellulare costituisce quindi il centro delle attività metaboliche, in particolare della sintesi proteica, e di controllo del flusso di prodotti sintetizzati verso le parti distali dei prolungamenti dendritici e dell'assone. Rappresenta inoltre il centro di integrazione dei segnali dalla membrana plasmatica.

Nel tessuto nervoso i corpi dei neuroni non sono distribuiti uniformemente, ma addensati in gruppi di diversa estensione denominati *colonne* o *nuclei*, oppure in strutture laminari dette *corteccie*, a costituire la sostanza grigia del SNC. Nel SNP sono invece raccolti in agglomerati, o *gangli*, circondati da cellule gliali satelliti e sostenuti da uno stroma connettivale.

I *dendriti* sono espansioni del corpo cellulare, dal quale originano senza specifici caratteri strutturali e nei quali si ritrovano gli stessi organuli citoplasmatici presenti nel soma. I dendriti diminuiscono gradualmente di diametro man mano che si allontanano dal soma e comunemente si ramificano al pari di un albero, formando un'arborizzazione nella quale i rami hanno un calibro decrescente e lunghezza variabile da alcune decine a centinaia di micron. In alcuni tipi di neuroni i dendriti presentano appendici specifiche, le *spine dendritiche*, con caratteristiche ultrastrutturali diverse, che prendono contatto con assoni di altri neuroni. I dendriti costituiscono il sistema di ricezione dei segnali che il neurone può raccogliere da altri neuroni o, in due casi specifici (i fotorecettori retinici

---

<sup>1</sup> Termine usato soprattutto in biologia e cristallografia per indicare una struttura submicroscopica, o ultramicroscopica, cioè non risolubile con il normale microscopio ottico, perché relativa a dimensioni inferiori a 0.2 µm.

e i neuroni olfattivi), direttamente dall'ambiente esterno. In alcuni sistemi sensoriali i dendriti sono peraltro capaci di trasmettere segnali, costituendo l'elemento presinaptico di una giunzione sinaptica.

L'*assone* o *neurite* prende origine da un progressivo restringimento del corpo cellulare, il cono di emergenza, e continua in un segmento iniziale, che mostra alcune peculiari caratteristiche ultrastrutturali. Sia il cono di emergenza sia il *segmento iniziale* costituiscono la regione responsabile della genesi del segnale elettrico (o *potenziali d'azione*) che il neurone può produrre in seguito a uno stimolo eccitatorio. Questo segnale consiste in una depolarizzazione rapida e transitoria della membrana plasmatica e si propaga lungo tutto l'assone, a una velocità compresa fra 1 e 100 m/sec. L'assone mantiene la forma cilindrica e un calibro costante per la maggior parte della sua lunghezza e può dare origine a brevi rami di piccolo calibro, o *collaterali assoniche*. Il citoplasma dell'assone, o *assoplasma*, è contraddistinto dalla presenza di un esteso sistema di microtubuli e neurofilamenti, da cisterne del reticolo endoplasmatico liscio, da vari tipi di vescicole, da mitocondri e, soprattutto, dall'assenza di ribosomi, reticolo endoplasmatico rugoso e complessi di Golgi. È pertanto un compartimento del neurone capace di svolgere un attivo metabolismo energetico e di garantire il flusso attivo, definito *trasporto assonico*, di molecole e di organuli verso le terminazioni (*flusso anterogrado*). È per contro incapace di sintesi proteica e quindi dipende dall'apporto di proteine sintetizzate a livello del soma.

L'assone, al di là del segmento iniziale, acquisisce un rivestimento formato da cellule della glia che lo ricoprono per tutta la sua estensione, con l'eccezione della membrana presinaptica delle terminazioni. L'assone e il suo rivestimento gliale costituiscono una *fibra nervosa* (Figura 2).

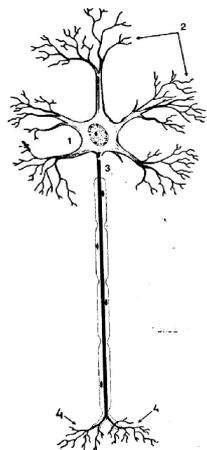


Figura 2: La cellula nervosa. 1:Pirenoforo, 2:dendriti, 3:neurite, 4: terminazione del neurite. [2]

Ogni assone comunemente si suddivide alla sua estremità distale in più *rami preterminali* di calibro inferiore, provvisti anch'essi di guaina mielinica. Ciascuno di questi a sua volta forma un numero variabile di terminazioni nervose o *terminazioni sinaptiche* in forma di bottoni. La membrana della terminazione è in parte ricoperta da cellule della glia che la isolano dalle cellule contigue. Solo in un'area limitata è in diretto rapporto con la membrana di una seconda cellula nervosa. Il dispositivo di giunzione che si costituisce prende il nome di *sinapsi* o *giunzione sinaptica*. [2]

È possibile ricondurre la morfologia estremamente varia dei neuroni ad alcuni tipi fondamentali, distinguendo i neuroni unipolari, bipolari e multipolari (*Figura 3*).

- I *neuroni multipolari* sono quelli che hanno un assone e molti dendriti. Questi rappresentano il tipo più comune ed includono la maggior parte dei neuroni dell'encefalo e del midollo spinale. Esempi di questo tipo includono le cellule piramidali, presenti in diverse aree del cervello, come la corteccia cerebrale, l'amigdala e l'ippocampo. I corpi cellulari dei neuroni piramidali sono di forma conica e sono caratterizzati dalla presenza di un singolo assone, un singolo dendrite apicale che ha origine dall'apice del corpo cellulare, e numerosi dendriti basali che hanno invece origine dalla base del soma e la presenza di spine dendritiche.
- I *neuroni bipolari* hanno un solo assone ed un solo dendrite.
- I *neuroni unipolari* hanno solo un singolo processo che abbandona il soma. Sono anche chiamati pseudo unipolari perché nascono come neuroni bipolari nell'embrione, ma i loro processi si fondono in uno quando il neurone matura. [1]

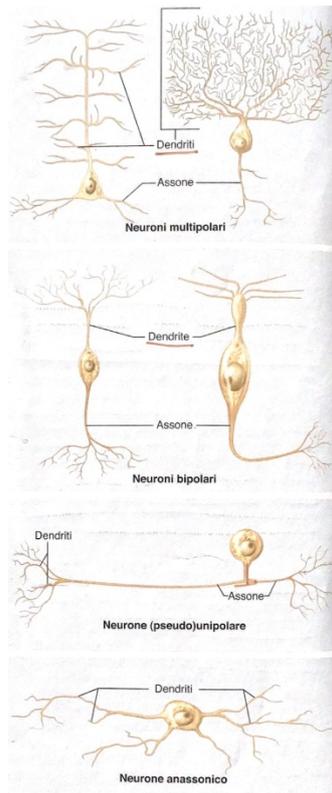


Figura 3: Tipi fondamentali di neuroni. [1]

## 1.2 Sinapsi

La trasmissione dei segnali elettrici prodotti a livello del soma del neurone e propagati lungo l'assone avviene attraverso giunzioni specifiche costituite tra due neuroni, le *sinapsi interneuronali*, invece fra un neurone e una cellula non nervosa la trasmissione avviene attraverso le giunzioni *citoneurali*. Tali giunzioni sono costituite dalla posizione di due aree di membrana differenziate e specializzate, di cui quella del neurone che trasmette è detta *membrana presinaptica* e permette la liberazione di un messaggero chimico, un *neurotrasmettitore*, mentre quella del neurone ricevente è la *membrana postsinaptica* ed è provvista di proteine specifiche (recettori) per tale neurotrasmettitore. Tra le due membrane rimane uno spazio, la fessura sinaptica, di pochi nanometri, in cui sono localizzate proteine che intervengono nella regolazione del mantenimento della giunzione e del metabolismo del neurotrasmettitore liberato (*Figura 4*).

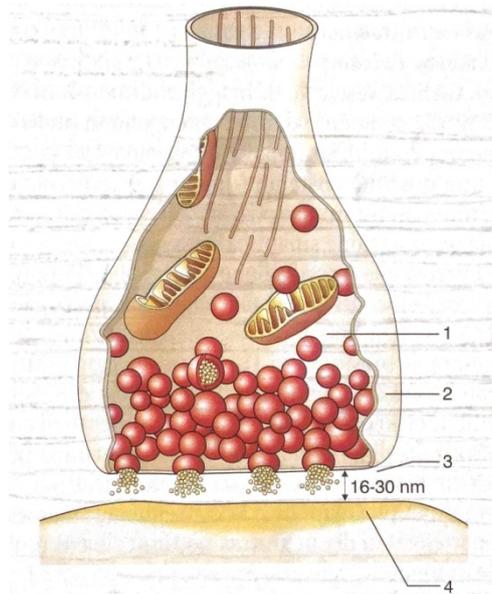


Figura 4: Schema tridimensionale di sinapsi chimica. 1:Porzione presinaptica, 2:membrana presinaptica, 3.fessura sinaptica, 4:membrana postsinaptica. [2]

Questa giunzione, o *sinapsi chimica*, può aver luogo tra la terminazione assonica e un dendrite (*sinapsi assodendritica*), oppure un soma neuronale (*sinapsi assosomatica*), o infine l'assone di un altro neurone (*sinapsi assoassonica*).

In alcuni sistemi sensoriali sono presenti tipi particolari di sinapsi. In altri casi l'assone mielinico non presenta bottoni terminali, ma numerose varicosità lungo il suo decorso, che fungono da elementi presinaptici per altrettanti neuroni: si costituiscono così sinapsi multiple. La terminazione sinaptica (bottone) contiene comunemente mitocondri, cisterne del reticolo endoplasmatico liscio ed elementi del citoscheletro, ma l'elemento caratterizzante è costituito da diverse *vescicole sinaptiche*, di numero, forma, diametro e contenuto differenti secondo la specificità chimica del neurone. Queste vescicole sono in parte distribuite nell'assoplasma delle terminazioni, in parte addensate a ridosso della membrana presinaptica. Le vescicole sinaptiche hanno, nella maggior parte dei casi, forma sferica con un diametro di 40-50 nm e possono contenere differenti neurotrasmettitori. Ciascuna vescicola contiene una quantità costante di molecole del neurotrasmettitore, sintetizzati nel corpo cellulare o nella terminazione sinaptica stessa.

L'arrivo alla terminazione sinaptica dell'impulso nervoso, cioè del potenziale elettrico propagatosi lungo la membrana dell'assone, determina nella membrana presinaptica l'apertura di canali attraverso i quali si ha un flusso di ioni calcio dall'esterno all'interno della terminazione. L'aumento di concentrazione di ioni calcio che così si determina provoca la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana presinaptica e la conseguente liberazione per esocitosi del neurotrasmettitore, le cui molecole diffondono nella fessura sinaptica. La membrana postsinaptica è un'area specializzata

della membrana neuronale, morfologicamente identificabile per l'accumulo di materiale denso sulla sua faccia citoplasmatica, con particolare evidenza in alcune sinapsi e meno rilevante in altre. L'elemento caratterizzante di quest'area è dato da proteine di membrana specifiche per i neurotrasmettitori, o recettori. Il neurotrasmettitore liberato nella fessura sinaptica si lega infatti ai suoi recettori attivandoli in modo tale che questi, direttamente o indirettamente, determinano l'apertura o la chiusura di canali ionici. Il flusso di ioni che ne consegue modifica la conduttanza della membrana postsinaptica e il potenziale di membrana del neurone postsinaptico, producendo in tal modo un nuovo segnale (impulso). [2]

Le sinapsi chimiche costituiscono un dispositivo che permette la trasmissione unidirezionale e l'amplificazione dei segnali, con un intervallo, o un *ritardo sinaptico*, dell'ordine di frazioni o unità di millisecondi, dovuto al susseguirsi degli eventi indicati. Caratteri e proprietà interamente diversi hanno le *sinapsi elettriche*, presenti in alcune aree del sistema nervoso centrale. Sono costituite infatti da giunzioni comunicanti, o *gap junctions*, che permettono la propagazione diretta delle variazioni di potenziale dalla membrana di una cellula alla successiva senza l'intervento di intermediari chimici. Le sinapsi di questo tipo garantiscono una trasmissione priva di ritardo sinaptico e l'attivazione sincrona degli elementi connessi, risultando quindi bidirezionali. [1]

### **1.3 Potenziale di membrana e potenziale d'azione**

Tutte le cellule, e quindi anche quelle nervose, sono in realtà la sorgente dei potenziali elettrici del corpo umano. Le differenze di potenziale (ddp) hanno origine dalla formazione del potenziale di membrana che si stabilisce tra l'interno e l'esterno della cellula. La sorgente di questa ddp è di natura ionica e si realizza a causa della *permeabilità selettiva della membrana*, la quale consente il passaggio dall'interno all'esterno e viceversa solo ad alcune specie di ioni. Vi sono molti tipi di ioni nei fluidi intra ed extra cellulari. Quelli più importanti, dai quali deriva la formazione della ddp sono gli ioni Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>.

Occorre osservare che il campo elettrico totale dovuto alle cariche positive e negative è nullo sia all'esterno che all'interno della cellula e perciò sia l'ambiente extra che intracellulare è elettricamente neutro.

Quando la cellula si trova nello stato di riposo, la membrana è normalmente permeabile agli ioni K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup>, mentre è circa 100 volte meno permeabile agli ioni Na<sup>+</sup> e fortemente impermeabile agli altri ioni quindi solo K<sup>+</sup> e Cl<sup>-</sup> possono diffondere liberamente attraverso la membrana.

La direzione della loro diffusione è determinata dal gradiente di concentrazione: essi si spostano dalla zona ad alta concentrazione verso quella a bassa concentrazione. Pertanto  $K^+$  e  $Cl^-$  diffondono in direzioni opposte:  $Cl^-$  entra nella cellula, mentre  $K^+$  ne esce. Essendo di polarità opposte, gli ioni si dispongono in un doppio strato nel quale si attraggono vicendevolmente con una forza determinabile in base alla *legge di Coulomb*; la diffusione di  $K^+$  e  $Cl^-$  continua sino a quando il flusso di ciascuna delle due specie di ioni viene rallentato dalla repulsione elettrostatica che nasce dalla presenza e vicinanza di cariche di segno uguale.

Il flusso viene dunque arrestato dalle forze elettrostatiche di Coulomb. Una volta raggiunto questo equilibrio si dice che la cellula è in condizioni di riposo. In queste condizioni è molto importante la piccola separazione di cariche esistenti tra le due facce della membrana cellulare in quanto costituisce la sorgente della *bioelettricità*. La ddp tra l'interno e l'esterno della cellula è pari a circa 70 mV e poiché usualmente si considera pari a zero il potenziale esterno alla cellula, deriva che le cellule che costituiscono la fibra nervosa hanno un potenziale di riposo pari a circa -70 mV.

La trasmissione del segnale bioelettrico è la caratteristica fondamentale delle cellule nervose. Quando il neurone viene eccitato, esso diviene sede di un campo elettrico, che viaggia lungo il suo asson. Questo campo elettrico consiste in una temporanea inversione del potenziale ai capi della membrana del neurone (potenziale di azione) che parte da alcuni punti della membrana e si propaga lungo la medesima membrana raggiungendo un altro punto diverso.

L'inversione di polarizzazione della cellula è chiamata *depolarizzazione*. Il potenziale della cellula ritorna molto rapidamente al suo valore di riposo di -70 mV ma nella fase di discesa l'impulso prima di ritornare al valore di riposo passa attraverso una fase di *iperpolarizzazione*, della durata di circa 10 ms (fase di refrattarietà), per poi ricostituire il doppio strato con cariche negative all'interno e positive all'esterno. Quando ciò si verifica si dice che la cellula si è *ripolarizzata* (Figura 5).

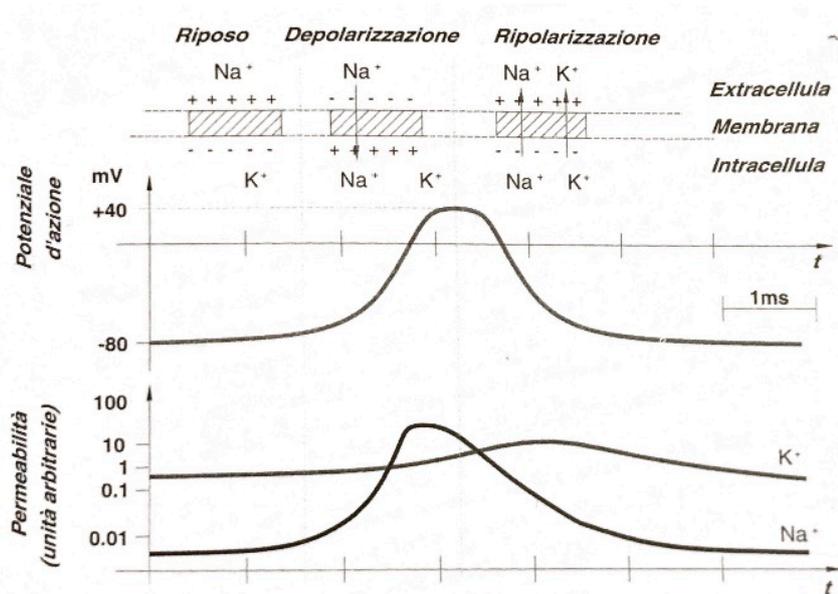


Figura 5: Andamento temporale del potenziale d'azione e relative variazioni di permeabilità della membrana. [3]

Il meccanismo attraverso il quale la fibra nervosa viene eccitata e propaga lo stimolo, può essere compreso ricorrendo agli stessi termini utilizzati per descrivere la costituzione del potenziale di membrana, cioè la diffusione degli ioni attraverso la membrana semipermeabile e le forze elettrostatiche di Coulomb. Quando lo stimolo eccita il nervo, si verifica che in quella zona la membrana diviene permeabile allo ione in una misura estremamente rilevante. Essa diviene in tal modo circa 100 volte più permeabile al Na<sup>+</sup> che al K<sup>+</sup>. Poiché lo ione Na<sup>+</sup> all'esterno della membrana ha un'elevata concentrazione, ne deriva una rapida diffusione di tale ione all'interno della cellula, che provoca l'inversione della polarità e cioè il potenziale da -70 mV cresce all'interno fino a circa 40 mV. Questo fenomeno, come già detto, va sotto il nome di depolarizzazione delle cellule ed è il primo gradino dell'intero processo. L'inversione del potenziale ha come immediata conseguenza due successive variazioni della permeabilità della membrana. In primo luogo, la permeabilità al Na<sup>+</sup> ritorna al suo valore normale, molto piccolo, ed in secondo luogo la permeabilità al K<sup>+</sup> cresce temporaneamente di un fattore pari a circa 30. La prima variazione impedisce ogni ulteriore ingresso del Na<sup>+</sup> nella cellula, la seconda consente una rapida espulsione di ioni K<sup>+</sup> verso l'esterno: la membrana ritorna quindi allo stato di polarizzazione normale grazie alla fuoriuscita di ioni K<sup>+</sup> che fa diminuire il potenziale della cellula fino a quando al suo interno non si è ristabilito il valore nominale dei -70 mV. L'impulso nervoso è quindi costituito proprio dalla variazione della ddp dovuta alla depolarizzazione e successiva ripolarizzazione. Questo impulso viene generalmente indicato nella letteratura del settore con il

nome di *potenziale di azione*.

Ogni volta che si manifesta un impulso nervoso vi è, come si è osservato, una perdita netta di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  dalle loro rispettive zone di alta concentrazione. Nel lungo periodo, per mantenere costante il potenziale di membrana, è necessario rimuovere continuamente ioni  $\text{Na}^+$  dall'interno e portare all'interno ioni  $\text{K}^+$ . Per far ciò è necessario porre in essere un *trasporto attivo* di ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  poiché tale trasporto avviene contro le rispettive concentrazioni per entrambi gli ioni e contro le forze di Coulomb per gli ioni  $\text{Na}^+$ . La cellula espelle tre ioni  $\text{Na}^+$  per ogni due ioni  $\text{K}^+$  che cattura all'interno. Questo trasporto attivo è chiamato *pompa sodio-potassio* e come tutte le pompe richiede energia per poter funzionare, ottenuta dalla trasformazione di ATP (adenosina trifosfato) in ADP (adenosina difosfato), dove l'ATP è una molecola costituita da adenosina e da tre gruppi fosfato. Quando viene scisso il legame con il gruppo fosfato terminale, si ottengono adenosindifosfato (ADP) e fosfato inorganico ( $\text{P}_i$ ) con la liberazione di 7.3 Kcal di energia per mole di ATP. [3]

## Capitolo 2

### **Monitoraggio dell'attività cerebrale tramite l'elettroencefalogramma**

L'elettroencefalogramma (EEG) è la registrazione dell'attività elettrica dei neuroni cerebrali. Per registrare un EEG vengono applicati al cuoio capelluto piccoli elettrodi discoidali di metallo. Tali elettrodi vengono poi connessi all'elettroencefalografo (apparecchiatura idonea alla registrazione dell'attività elettrica del cervello) che amplifica l'attività cerebrale e la registra su un nastro scorrevole di carta.

L'EEG viene prevalentemente utilizzato per la diagnosi e il monitoraggio dell'epilessia, ma anche nello studio dei disturbi del sonno, nella misura del livello di anestesia raggiunto durante gli interventi chirurgici, nella diagnosi di un tumore cerebrale (l'attività elettrica è assai ridotta nella zona tumorale), nella valutazione dello stato di coma e in altre malattie neurologiche.

#### **2.1 Natura e origine del segnale**

Il tracciato dell'EEG è generato dalla corteccia cerebrale; il massimo contributo è dato dai neuroni piramidali; gli eventi elettrici responsabili delle onde osservabili alla superficie sono i potenziali postsinaptici (PSP [EPSP: eccitatorio, IPSP: inibitorio]) generati a livello del soma cellulare o dei dendriti, eventi graduati<sup>2</sup>, relativamente lenti, suscettibili di sommazione spaziale e temporale; mentre nessun contributo viene invece dai potenziali d'azione. Grazie alla peculiare disposizione anatomica, perpendicolare alla superficie corticale, delle cellule piramidali, solo i segnali elettrici generati da queste cellule possono sommarsi e venire registrati in superficie, generando vettori dipolari.

Quando si forma un EPSP alla superficie della corteccia, in corrispondenza dei dendriti apicali delle cellule piramidali dove è maggiore la densità di sinapsi eccitatorie, si genera un flusso di corrente diretto verso il corpo cellulare e la porzione periferica del dipolo formato dal neurone piramidale, più vicina all'elettrodo registrante, diventa negativa. Un evento analogo (negatività superficiale) si ottiene quando si forma un IPSP iperpolarizzante a livello del corpo cellulare. La condizione opposta (positività superficiale) avviene invece per attivazione di sinapsi inibitorie e conseguente generazione di IPSP sui dendriti apicali, o di sinapsi eccitatorie e conseguente generazione di EPSP sul corpo cellulare. [4]

---

<sup>2</sup> Potenziali la cui ampiezza è direttamente proporzionale alla forza dell'evento che li ha scatenati.

## 2.2 Acquisizione del segnale

La registrazione degli andamenti temporali dell'attività elettrica rilevabile con appositi elettrodi tra due o più punti della cute della scatola cranica (scalpo) mostra semplicemente che essa si manifesta con continue oscillazioni di frequenza variabile nel campo compreso tra  $0.5 \div 100\text{Hz}$  e ampiezza che varia da qualche microvolt a qualche centinaia di microvolt. Un'attività cerebrale, misurabile in determinate condizioni che manifesti un'ampiezza  $\leq 2\mu\text{V}$  è invece testimonianza della morte cerebrale.

L'andamento temporale delle "oscillazioni" che l'elettroencefalografo registra, o come usualmente sono chiamate, delle onde cerebrali, è generalmente singolare, caratteristico della persona e non classificabile: esso dipende dall'individuo in quanto tale e dal suo stato normale o patologico oltre che dall'attività cerebrale di quel preciso momento e in quelle particolari condizioni; di norma tuttavia è possibile individuare e classificare andamenti che vengono raggruppati in quattro gruppi: onde *alfa*, *beta*, *theta* e *delta*. Oltre alla registrazione delle attività cerebrali appena citata e descritta in seguito, vi è un caso nel quale è possibile ottenere una registrazione di tipo "sincrono" con un evento esterno: si ha cioè che ad uno stimolo proveniente dall'esterno di tipo somato-sensoriale (ottico, acustico etc.) si ottiene una cosiddetta *risposta evocata*, in quanto in corrispondenza dello stimolo, l'andamento del tracciato presenta variazioni. Queste risposte, a causa della loro ridotta ampiezza, sono raramente individuabili in presenza di un'attività di fondo di  $50 \div 200 \mu\text{V}$  quale è l'ampiezza media della registrazione elettroencefalografica. Pertanto per estrarre l'onda della risposta evocata, occorre fornire un certo numero di stimolazioni (tra 100 e 1000), registrare un breve tratto di attività elettrica che segue ad ogni stimolazione ed effettuare quindi un'operazione di media tra tutti i segnali così registrati. Infatti, i segnali random, come quelli che compaiono normalmente in ogni EEG, tendono ad essere cancellati dall'operazione di media mentre emerge chiaramente la risposta evocata.

Le stimolazioni esterne più frequenti utilizzate in elettroencefalografia durante l'acquisizione del segnale per il rilevamento dei potenziali evocati sono quelle visive e quelle auditive, ma possono essere utilizzati altri tipi di stimolazione come, ad esempio, quelle elettriche e termiche. I potenziali evocati hanno grande utilità diagnostica, sono utilizzati infatti nella rilevazione della conduzione nervosa ove la stimolazione, di tipo elettrico, consente di affermare l'integrità o meno della conduzione nervosa stessa. In questo modo è possibile per il clinico riscontrare l'eventuale presenza di una patologia e, nel caso, del tipo di patologia a seconda delle caratteristiche delle anomalie visualizzate mediante l'utilizzo dei potenziali evocati. Un altro parametro da tenere presente quando si utilizzano i potenziali evocati è il tempo necessario per il rientro nei normali ritmi cerebrali al

termine della stimolazione. Questo metodo d'analisi si è andato affermando recentemente per il contributo che esso può dare nella valutazione dell'integrità dei vari sistemi sensoriali ed è inoltre di grande aiuto nella diagnosi di coma e di lesioni di uno dei due emisferi. [3]

### 2.2.1 L'elettroencefalografo

Di norma gli esami elettroencefalografici sono riportati su carta e hanno una durata che può andare da un minimo circa di 30 minuti, ad un massimo che può superare le 3 ore cui corrisponde un tracciato di carta che varia da 20/30 metri a più di 160 metri.

Vi sono due tipi di elettroencefalografo: *analogico* e *digitale*. L'elettroencefalografo analogico rappresenta tuttora il tipo più diffuso ed alcune case costruttrici continuano a produrlo anche se il tipo digitale presenta vantaggi tali che consentono di ritenere che nel prossimo futuro gli EEG saranno solamente di tipo digitale.

L'elettroencefalografo analogico, nella sua struttura generale, si compone di alcuni elementi multipli e costruttivamente identici denominati *canali* ciascuno dei quali costituisce la catena di amplificazione del segnale prelevato da un singolo elettrodo o tra due elettrodi. Il numero di canali varia a seconda del tipo di elettroencefalografo, tra 8 e 18 più altri canali di "servizio". Vi è poi una parte di componenti che sono singoli e che assolvono alla funzione di gestione dei canali a seconda delle diverse prestazioni ad essi richieste. Tutto ciò premesso, un elettroencefalografo è composto fondamentalmente dai seguenti blocchi funzionali:

- la scatola di derivazione degli elettrodi (o Electrode Junction Box, EJB),
- il sistema di misura dell'impedenza di contatto elettrodi-cute,
- il selettore degli ingressi,
- il sistema di amplificazione differenziale e filtraggio,
- il sistema scrivente: amplificatori di potenza e galvanometri di scrittura. [3]

Nel corso delle registrazioni sono presenti disturbi elettromagnetici dovuti in genere ad interferenze indotte da altre apparecchiature elettriche; altri artefatti sono introdotti dal paziente stesso tramite movimento del corpo, tremori muscolari (segnale elettromigrafico), il battito cardiaco (segnale elettrocardiografico). Questi disturbi vengono attenuati mediante filtraggio passo-basso.

Il filtraggio del segnale EEG proveniente dagli elettrodi è operazione fondamentale per rendere il segnale stesso facilmente interpretabile e quindi "pulito" da tutti i segnali di disturbo, rumori, o frequenze che, sempre presenti perché provenienti dagli elettrodi, devono essere eliminati o

attenuati sufficientemente per porre in rilievo gli elementi del tracciato salienti ai fini della diagnosi. In altri termini l'elettroencefalografo deve essere in grado di amplificare selettivamente il solo segnale EEG: ciò avviene per mezzo di *filtri passa basso* e *passa alto*. Spesso nel campo dell'elettroencefalografia il filtro passa alto viene indicato con il parametro che definisce la sua caratteristica di filtraggio e cioè con la dizione “costante di tempo” che è legata alla frequenza al di sopra della quale il segnale non subisce attenuazione.

La banda passante dell'amplificatore dell'EEG può essere quindi resa variabile con scelte opportune, a seconda delle esigenze diagnostiche e dell'ambiente nel quale viene effettuato l'EEG. La banda passante dell'elettroencefalografo può essere scelta accoppiando ad una qualsiasi delle curve di attenuazione che definiscono la frequenza di taglio superiore (passa basso), una qualsiasi delle curve di attenuazione che definiscono la frequenza di taglio inferiore (passa alto. Quindi nel caso del passa basso vengono fatte passare le frequenze di valore inferiore alla frequenza di taglio, mentre nel caso del passa alto vengono fatte passare le frequenze di valore superiore a quella di taglio. La dizione “passare” ha in questo caso il significato che al di sotto o al di sopra di tali frequenze il segnale subisce una attenuazione maggiore di  $1/\sqrt{2}$ . [3]

La scelta della banda passante è un'operazione delicata che fa parte del bagaglio delle conoscenze e della professionalità di colui che effettua l'ECG, che di volta in volta deve operare per eliminare per quanto possibile le componenti che disturbano l'interpretazione del tracciato senza eliminare quelle che sono utili ai fini diagnostici. Infine negli EEG è presente un apposito stadio che prevede il filtraggio selettivo della sola frequenza di rete (*filtro notch* centrato su 50Hz o 60Hz): Tale particolare filtro è necessario perché i disturbi introdotti dalla rete sono in generale di ampiezza superiore ad ogni tipo di disturbo.

Il recente indirizzo seguito nella progettazione e costruzione degli elettroencefalografi supera completamente le difficoltà ed i costi dovuti alla registrazione su carta con pennino ed inchiostro o a getto di inchiostro in quanto utilizza il computer per la memorizzazione e registrazione dei segnali provenienti dagli elettrodi digitalizzando il segnale già filtrato e amplificato.

La parte strettamente analogica è costituita dai primi tre blocchi (*Figura 6*): gli amplificatori buffer, controllo dell'impedenza elettrica e selettore degli ingressi, filtraggio e amplificazione. Il segnale digitalizzato viene poi trasferito dall'accoppiatore ottico per separare la parte applicata al paziente dalla rimanente parte collegata alla tensione di rete. [3]

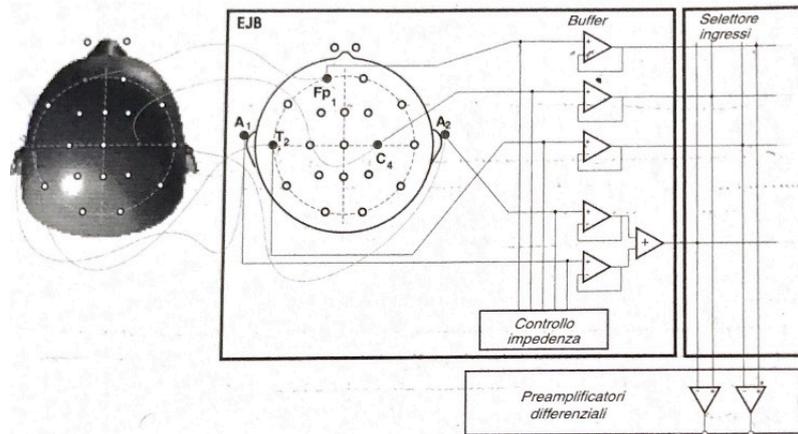


Figura 6: Schema di principio per la selezione delle diverse derivazioni (junction box). [3]

La digitalizzazione del segnale facilita enormemente la memorizzazione dei dati sia ai fini diagnostici che di archiviazione. Inoltre, a differenza degli elettroencefalografi analogici, quelli digitali presentano il grande vantaggio di fornire in un'unica schermata tutta la documentazione acquisita. [3]

### 2.2.2 Disposizione degli elettrodi: sistema 10-20

Al fine di rendere compatibili i tracciati elettroencefalografici e poter quindi trarre le medesime conclusioni diagnostiche su tracciati compiuti sulla stessa persona in tempi diversi e con macchine diverse, la posizione degli elettrodi è standardizzata secondo gli schemi mostrati in *Figura 7*. Le posizioni in essa rappresentate costituiscono il cosiddetto *sistema 10-20* in quanto i 20 elettrodi sono distribuiti metà nella parte destra e l'altra metà nella parte sinistra dello scalpo, secondo alcuni punti di repere: nasion (attaccatura superiore del naso), inion (prominenza alla base dell' osso occipitale) e punti preauricolari (lobo dell'orecchio sinistro e destro) dove vi sono posizionati i due *elettrodi di riferimento*, denominati A1 e A2.

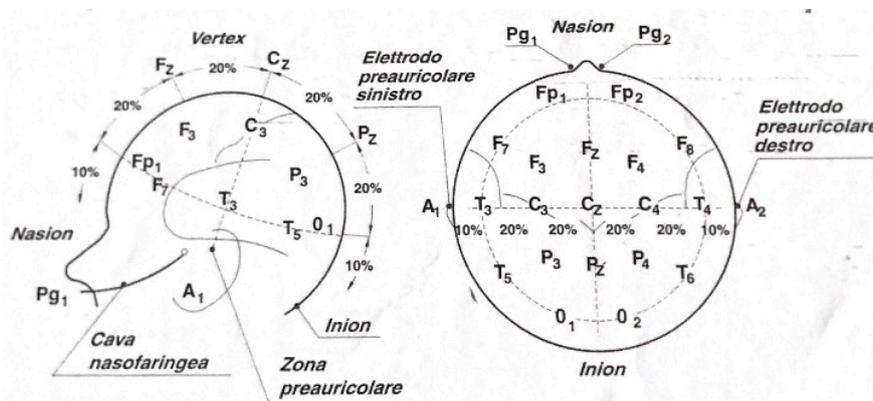


Figura 7: Rappresentazione schematica del sistema internazionale 10-20 per la posizione degli elettrodi su cuoio capelluto. [3]

Ogni porzione è caratterizzata da una sigla che ne ricorda la localizzazione anatomica sullo scalpo. Le lettere hanno il seguente significato: A=lobo orecchio, C=centrale, F=frontale, Fp=frontale-parietale, Pg=nasofaringeo, T=temporale, O=occipitale. Gli elettrodi posti nella parte sinistra sono indicati con un numero dispari, quelli della parte destra con un numero pari, mentre quelle posti sulla linea mediana presentano la lettera “z” al posto del numero. Così ad esempio C4-O2 significa che la registrazione è stata attuata tra i due elettrodi posti rispettivamente in zona centrale ed occipitale destra e così via. [3]

Gli elettrodi di superficie per EEG possono essere fissati alla cute con l’ausilio di collarini adesivi, cerotti o di una cuffia apposita. Gli elettrodi possono essere di diversa tipologia, tra cui:

- elettrodi a coppetta, realizzati in stagno e in argento rivestito di cloruro d’argento (Ag/AgCl), del diametro di 10 mm;
- elettrodi in Ag/AgCl biadesivi monouso (2x3 cm e 1.5x2 cm);
- elettrodi ad anello in acciaio inossidabile.

Per eseguire registrazioni da un numero considerevole di punti dello scalpo, si ricorre spesso all’utilizzo di cuffie in tessuto elasticizzato (per garantire una opportuna aderenza) con elettrodi incorporati.

Prima di applicare gli elettrodi, bisogna pulire e sgrassare accuratamente la regione d’interesse, utilizzando ad esempio un’apposita pasta abrasiva al fine di rimuovere sebo e cellule morte. Ultimata la pulizia, si procede con l’applicazione degli elettrodi, il cui interno viene riempito con un gel elettro-conduttore mediante una siringa con ago smussato. Questo ha il duplice scopo di creare un contatto ottimale elettrodo-cute, favorendo in tal modo la conduzione del segnale e di ridurre al minimo gli effetti dovuti ad eventuali movimenti, mantenendo un’adesione costante tra elettrodo e pelle. La procedura di preparazione della cute e di applicazione degli elettrodi è indolore e non provoca danni al cuoio capelluto. Una volta applicati gli elettrodi, si controllano le loro impedenze mediante il sistema di misura dell’impedenza di contatto elettrodi-cute, che devono risultare tipicamente inferiori a 5 k $\Omega$  ed in caso contrario, la procedura viene ripetuta nuovamente. Per quanto riguarda il posizionamento degli elettrodi, si ricorre a due derivazioni standard, a seconda degli specifici requisiti sperimentali: nella derivazione monopolare (o unipolare) un elettrodo viene posto in un sito attivo, mentre l’altro (elettrodo di riferimento) in un sito elettricamente neutro. Con una lettura unipolare il potenziale di ogni elettrodo viene misurato rispetto all’elettrodo neutro o alla media di tutti gli elettrodi. Questo tipo di registrazione evidenzia pertanto il livello assoluto di attività elettrica sottostante il sito attivo. Nella derivazione bipolare, invece, entrambi gli elettrodi sono posti su siti attivi dell’area di interesse e il segnale rilevato corrisponde alla differenza di

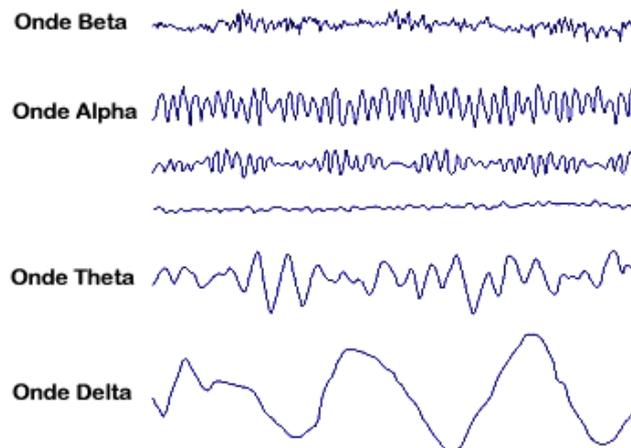
potenziale che emerge tra le attività dei due siti. [4]

### 2.3 Caratteristiche generali del segnale elettroencefalografico: le onde cerebrali

L'EEG normale è caratterizzato da una marcata variabilità, dipendente dalla condizione fisiologica del soggetto, in particolare dall'età e dalla vigilanza.

L'attività delle onde cerebrali consiste in onde ritmiche o disritmiche o entrambe, che variano per polarità, forma e frequenza e che di solito si mantengono entro un voltaggio compreso fra 20 e 60  $\mu\text{V}$ . L'attività è distinta in quattro tipi principali (*Figura 8*), in base alla frequenza o al numero di onde per secondo (Hz):

- L'*attività beta* è di tipo rapido con ampiezza ridotta e frequenza compresa tra i 13 e i 25 Hz ed è di norma registrabile a livello delle regioni anteriori della testa.
- L'*attività alfa* è compresa fra 8 e 13 Hz: Il ritmo alfa è registrabile nelle regioni posteriori della testa ed è la caratteristica frequenza di fondo di una persona normale in stato di veglia. Si presenta alla chiusura degli occhi e si attenua quando gli occhi vengono aperti.
- L'*attività theta* è quella compresa tra 4 e 7 Hz ed è registrabile sulle regioni frontali laterali e temporali.
- L'*attività delta* è la più lenta, presentandosi a frequenze inferiori a 4 Hz.



*Figura 8:* Gamme di frequenza dell' EEG. Esempi di attività beta, alfa, theta, delta. [5]

L'EEG di una persona in stato di veglia è costituito da un'attività alfa e da una certa attività beta di bassa ampiezza. Nel sonno l'attività EEG varia nelle diverse fasi e stadi, definiti in base alla combinazione delle caratteristiche EEG, dell'attività elettromiografica e dei movimenti oculari. Durante le fasi di sonno non-REM leggero o moderato, l'EEG evidenzia i cosiddetti "fusi di

sonno” (attività sinusoidale compresa fra 10 e 14 Hz) e “onde a V” (onde punta, onde rapide di ampiezza elevata). Durante le fasi più profonde di sonno non-REM sono presenti onde lente di ritmo delta ad alto voltaggio. Durante il sonno REM (stadio onirico), l’EEG è costituito da ritmi di fondo di bassa ampiezza associati ai movimenti rapidi degli occhi. [5]

L’EEG presenta differenti quadri nelle diverse età. Per esempio, in un infante l’ EEG evidenzia un’attività delta amorfa, mentre in un ragazzino dimostra un’attività di tipo theta e di tipo alfa di moderata ampiezza con progressivo aumento dei ritmi di fondo (ovvero del ritmo alfa) man mano che il ragazzino cresce. Nei giovani e negli adulti di media età, l’EEG dimostra un’attività alfa di moderata ampiezza e, in adulti anziani, un’attività alfa di minore ampiezza con ritmi di fondo più lenti e qualche onda theta e delta diffuse.

I principali tipi di anomalie evidenziabili con l’EEG sono un’attività epilettiforme rallentata ed una soppressione di attività. Le *anomalie ad onde lente* vanno da un rallentamento delle frequenze di fondo ad un rallentamento delle frequenze delta. Più la frequenza è rallentata, più l’anomalia è grave. *L’attività epilettiforme* consiste di onde rapide, onde punta e scariche polipunta-onda associate alla presenza di un accesso epilettico (o crisi epilettica). Una *soppressione dell’attività* rappresenta attenuazione o assenza di attività cerebrale. [5]

### **Capitolo 3**

## L'epilessia

L'epilessia è il secondo disturbo neurologico più comune e colpisce il sistema nervoso centrale di circa 50 milioni di persone in tutto il mondo. È caratterizzata da crisi ricorrenti e non provocate, che sono innescate da una combinazione di fattori ambientali e fisiologici e possono verificarsi in momenti casuali. Circa il 30% dei pazienti con epilessia sono farmacoresistenti, di conseguenza questi soggetti non sono in grado di condurre una vita normale e non possono impegnarsi in attività durante le quali un episodio di crisi potrebbe danneggiare fisicamente loro e le persone intorno a loro, come per esempio guidare un'automobile, fare dei lavori specifici o accudire bambini. Inoltre, questi pazienti subiscono comunemente lesioni come fratture, lesioni alla testa e ustioni dovute a confusione, perdita di coscienza e mancanza di controllo muscolare che accompagnano alcuni tipi di convulsioni. Studiare tutti i dettagli relativi all'epilessia e incrementare la conoscenza mediante anche l'invenzione di opportuni dispositivi o software è di fondamentale importanza al fine di migliorare la qualità della vita di coloro che ne soffrono.

### 3.1 Epidemiologia

L'epilessia è un disturbo neurologico cronico molto diffuso e porta a conseguenze sociali, comportamentali, sanitarie ed economiche.

Fino al 5% della popolazione presenta almeno una crisi epilettica non febbrile nell'arco dell'esistenza, mentre la prevalenza dell'epilessia è dell'ordine di 5-10 casi ogni 1000 persone. La *prevalenza* è maggiore nei maschi, ma la differenza è scarsamente significativa (dell'ordine di 1,1-1,2 : 1). L'*incidenza* annuale di nuove crisi è dell'ordine di 100 casi per 100.000 persone, mentre la frequenza si riduce a 80 casi per 100.000 considerando solo le crisi non provocate ed è dell'ordine di 30-50 casi per 100.000 per l'epilessia. L'epilessia può esordire durante l'intero arco della vita, ma soprattutto nelle prime due decadi e nell'anziano. L'incidenza è molto elevata nel primo anno, resta alta nel resto della prima e nella seconda decade, s'abbassa stabilmente dalla terza alla sesta decade su valori di 25-30 per 100.000 per anno, per alzarsi velocemente intorno agli 80 anni d'età. Il grafico (*Figura 9*) dell'incidenza tende pertanto a configurare una "U"; ciò in rapporto all'esordio nei primi anni di forme correlate a patologia perinatale e di molte sindromi con esordio correlato all'età, in alcuni casi sostenute da una componente genetica; di disturbi sintomatici di patologie acquisite del sistema nervoso centrale nell'età senile.

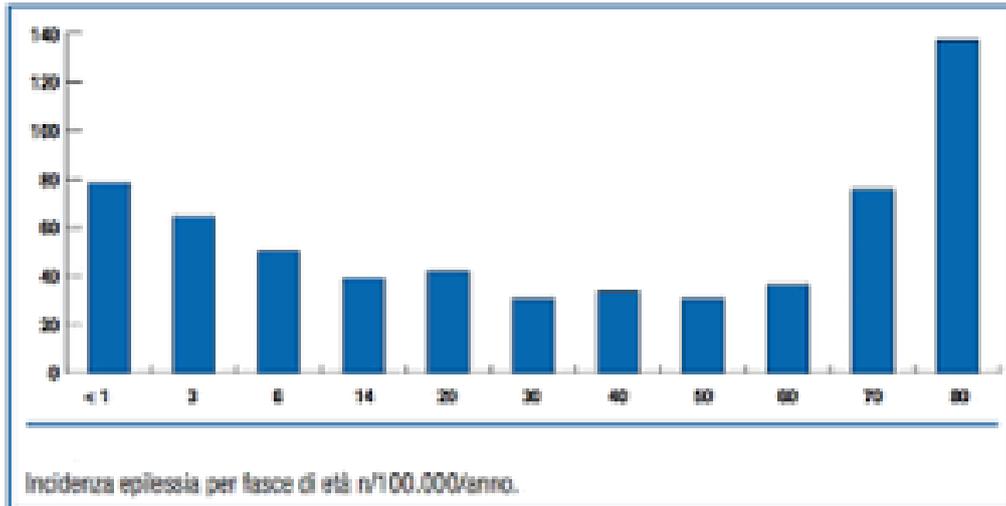


Figura 9: Incidenza dell'epilessia per 100.000/anno a seconda dell'età. [6]

Nei paesi sviluppati si è osservata, negli ultimi decenni, una riduzione dell'incidenza dell'epilessia nell'età infantile e all'opposto un incremento del numero di nuovi casi nella popolazione anziana. Nei paesi in via di sviluppo è segnalata, in modo non omogeneo, una maggiore prevalenza di epilessia, dell'ordine di 15-18 casi per 1000 sia nell'Africa sub-sahariana che in America latina. In queste aree geografiche non si riscontra il profilo a "U" della curva dell'incidenza, ma un unico picco a carico dell'età infantile. L'incidenza cumulativa dell'epilessia, nelle persone fino a 80 anni, è di circa il 4%; tale è il numero di persone che sono state interessate dal disturbo nel corso dell'esistenza; il valore è maggiore di quello delle forme di epilessia attiva: all'origine di tale discrepanza stanno da un lato la spontanea e persistente remissione di alcune sindromi epilettiche, pertanto definite benigne, e all'opposto l'aumentata mortalità dei pazienti affetti da epilessia. [4]

Bisogna inoltre ricordare che la mortalità nei pazienti affetti da epilessia è maggiore rispetto a quella della popolazione generale, anche nelle forme non causate da un'altra documentabile patologia del sistema nervoso, con un rapporto standardizzato di mortalità dell'ordine di 1,5. La mortalità è maggiore nei due anni successivi alla prima crisi, in modo ovviamente dipendente dall'eziologia. Oltre alle cause correlate all'eziologia dell'epilessia ve ne sono altre dipendenti dall'epilessia stessa, in modo diretto o indiretto. Le cause indirette comprendono: incidenti dovuti a crisi, la polmonite ab ingestis (infiammazione dei polmoni causata dall'ingresso di sostanze estranee nell'albero broncopolmonare), la tossicità da farmaci, il suicidio. Le cause direttamente dipendenti dall'epilessia sono invece rappresentate dallo stato di male e dalla *sudden unexpected death in epilepsy* (morte improvvisa e inspiegabile dei pazienti epilettici), evento verosimilmente dovuto a depressione respiratoria post-critica e/o aritmie indotte dalla crisi, che interessa una percentuale

variabile di pazienti, dell'ordine del 5% o più. [4]

### 3.2 Definizione di crisi epilettica e di epilessia

Una *crisi epilettica* è un disturbo transitorio della funzione cerebrale conseguente ad una scarica imponente ed anomala da parte di un gruppo di neuroni cerebrali, in prevalenza corticali.

Le manifestazioni cliniche e il tipo di crisi dipendono dalla sede d'origine e dall'area cerebrale coinvolta nella scarica della crisi epilettica. [5]

La crisi epilettica è, nella maggioranza dei casi, di breve durata (dell'ordine di secondi o pochi minuti) e cessa spontaneamente. Quando invece le crisi sono continue o si ripetono senza che tra le singole crisi vi sia un ritorno a una normale condizione di funzionalità cerebrale, si parla di *stato di male epilettico*.

Le crisi epilettiche possono manifestarsi in assenza di una causa evidente o essere correlate a un'altra condizione patologica cerebrale. In quest'ultimo caso vengono distinte in:

- *sintomatiche acute*, dette anche *provocate* perché conseguenti a un evento patologico precedente, che possono restare isolate e non dar luogo allo sviluppo di epilessia;
- *sintomatiche remote*, o *non provocate*, conseguenti a una lesione cerebrale pregressa.

Solo la ricorrenza di crisi, sostenuta da una sottostante condizione cronica, configura una *sindrome epilettica*. [4]

L'*epilessia* consiste pertanto in un disturbo cerebrale cronico caratterizzato prevalentemente da interruzioni ricorrenti e imprevedibili della normale funzione cerebrale, chiamate crisi epilettiche, e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di tale condizione. Nel 2005 l'epilessia era stata definita come un disturbo cerebrale caratterizzato da una persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche. Nella pratica clinica questa definizione viene solitamente applicata quando si manifestano due crisi epilettiche non provocate, separate da un intervallo di tempo maggiore di 24 ore.

La *International League Against Epilepsy* (ILAE) nel 2014 ha messo in pratica i suggerimenti di una Task Force che prevedevano il cambiamento della definizione pratica in situazioni particolari che non soddisfano i criteri di due crisi epilettiche non provocate. La Task Force ha proposto che l'epilessia debba essere considerata una malattia cerebrale quando è verificata una delle seguenti condizioni:

- 1) almeno due crisi non provocate (o riflesse) verificatesi a più di 24 h di distanza;

- 2) una crisi non provocata (o riflessa) e una probabilità di ulteriori crisi simili al rischio generale di recidiva (almeno 60%) dopo due crisi non provocate, nei successivi 10 anni;
- 3) diagnosi di una sindrome epilettica.

Si considera invece risolta l'epilessia nei soggetti che hanno avuto una sindrome epilettica età-dipendente ma che attualmente hanno superato questo limite di età o nei soggetti che sono rimasti liberi da crisi negli ultimi 10 anni in assenza di farmaci antiepilettici per almeno gli ultimi 5 anni. Il concetto di "risolto" non è però necessariamente sinonimo di quello convenzionale di "remissione" o "guarigione". [7]

### **3.3 Classificazione**

Le crisi epilettiche presentano una marcata variabilità interindividuale, mentre tendono a presentarsi con caratteristiche stereotipate nel singolo paziente. Ciò che le accomuna è l'essere la conseguenza di una scarica improvvisa e abnorme di una popolazione sufficientemente numerosa di neuroni; la variabilità deriva dall'interferenza della scarica con le funzioni corticali, che può interessare in modo isolato o associato le differenti sfere di competenze funzionali cerebrali, specie della corteccia.

La classificazione delle Epilessie della Lega Internazionale contro l'Epilessia (ILAE) è stata revisionata nel 2017 al fine di introdurre nuovi concetti e informazioni derivanti dall'aumento delle conoscenze nella comprensione delle epilessie e dei meccanismi subordinati (*Figura 10*), a seguito dei progressi scientifici che si sono verificati dopo il 1989, anno cioè della precedente classificazione ufficiale. [8]

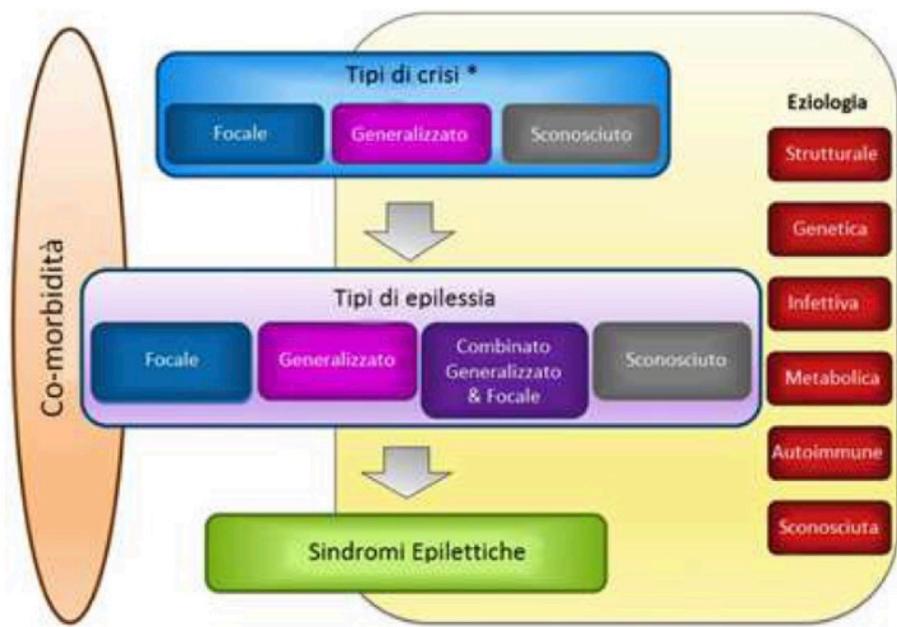


Figura 10: Struttura della classificazione delle epilessie. [8]

Il punto di partenza della struttura della classificazione è il *Tipo di Crisi*; le crisi vengono classificate in base alle loro caratteristiche cliniche e ai fenomeni elettroencefalografici associati in:

- *focali* (o *parziali*) quando la scarica critica interessa un'area più o meno estesa, comunque limitata, di un emisfero cerebrale. Vengono tipicamente distinte in semplici e complesse, a seconda del coinvolgimento della coscienza. Essa non è compromessa nelle crisi parziali semplici, tuttavia molte crisi focali presentano in successione una frase semplice e una complessa;
- *generalizzate*, qualora la scarica epilettica coinvolgesse dal suo inizio entrambi gli emisferi cerebrali; ne consegue che tra i sintomi sono comuni la perdita di coscienza, i fenomeni motori bilaterali (ma non sempre simmetrici). Le crisi generalizzate comprendono le assenze (piccolo male), tipiche e atipiche, le mioclonie, gli spasmi, le crisi croniche, toniche, e tonico-cloniche (queste ultime correntemente denominate di grande male, rappresentano l'evento epilettico più drammatico);
- *ad esordio sconosciuto*, quando si è in presenza di crisi tonico clonica il cui esordio è rimasto inosservato. Dovrebbe essere possibile classificare queste crisi in modo provvisorio anche in assenza di informazioni certe circa il suo esordio. La Task Force ha pertanto consentito una descrizione addizionale di questo tipo di crisi quando caratteristiche chiave, quali la presenza e attività tonico-cloniche o di arresto comportamentale, venissero osservate nel corso della crisi.

Nelle circostanze in cui non vi sono reperti EEG, video e studi di immagine, si fa una classificazione basata solamente sul Tipo di Crisi, che rappresenta quindi il livello più elevato possibile per la diagnosi mentre in altri casi le informazioni raccolte possono essere insufficienti per una diagnosi di un livello superiore, come accade per esempio quando un paziente ha avuto una singola crisi.

Il secondo livello di diagnosi è quello del *Tipo di Epilessia*, e dà per assicurato che il paziente abbia una diagnosi di epilessia basata sulla definizione del 2014. [7] [8]

Oltre alle *Epilessie Generalizzate* e *Epilessie Focali*, definite già in maniera dettagliata nelle pubblicazioni precedenti dell'ILAE, vengono inserite due nuove categorie: *Epilessia Combinata Generalizzata e Focale* ed *Epilessia di Tipo Sconosciuto*. Molte epilessie includono diversi tipi di crisi. [8]

In caso di diagnosi di Epilessia Generalizzata, l'EEG del paziente mostra tipicamente anomalie di punta-onda generalizzate. Le persone con epilessie generalizzate possono avere vari tipi di crisi, tra cui assenze (“piccolo male”), crisi miocloniche, crisi atoniche, crisi toniche e crisi tonico-cloniche. [7] [8]

Le Epilessie Focali includono crisi focali o multifocali, così come crisi che interessano un'area circoscritta di un emisfero cerebrale, detta zona epilettogena, ovvero una zona in cui a partire da un danno cerebrale o da un'alterazione genetica, si produce una progressiva e persistente modificazione circuitale, atta a generare crisi nell'ambito di una popolazione neuronale. Si possono riconoscere vari tipi di crisi focali, tra le quali crisi focali con o senza compromissione del contatto con il mondo esterno (quindi crisi che possono provocare o meno una perdita di coscienza), crisi focali motorie e non motorie, e crisi focali che evolvono in crisi tonico-cloniche bilaterali.

L'EEG intercritico mostra tipicamente anomalie epilettiformi focali, ma la diagnosi deve basarsi su criteri clinici ed essere supportata dai risultati dell'EEG. [4] [8]

Esiste un nuovo gruppo di epilessie, definite come “Epilessie Combinate Generalizzate e Focali”, dal momento che alcuni pazienti presentano sia crisi generalizzate che focali. Anche in questo caso, la diagnosi si basa sulle caratteristiche cliniche, supportata dai reperti EEG. L'EEG intercritico può mostrare sia anomalie epilettiformi focali che anomalie generalizzate, tuttavia l'attività epilettiforme non è indispensabile per formulare la diagnosi.

Infine, il termine “Epilessia di Tipo Sconosciuto” è usato per descrivere pazienti che hanno una Epilessia ma il clinico non è in grado di classificare il tipo di Epilessia per mancanza di sufficienti informazioni, a causa di un EEG non disponibile (come potrebbe accadere nei paesi poveri) o normale. [8]

Il terzo livello è la diagnosi di *Sindrome Epilettica*. Una sindrome epilettica viene definita a seguito dall'associazione di specifiche caratteristiche che comprendono tipi di crisi e di reperti dell'EEG e delle neuroimmagini. Spesso le sindromi hanno connotazioni età-dipendenti: età di esordio ed eventualmente di remissione, le variazioni circadiane, i fattori scatenanti le crisi e a volte la prognosi. Essa può anche essere connotata da co-morbidità specifiche, come la presenza di disabilità intellettiva e disturbi psichiatrici, nonché peculiari caratteristiche EEG e di neuroimmagine. La definizione di una sindrome può anche avere implicazioni eziologiche, prognostiche e di trattamento. È importante porre l'attenzione sul fatto che non necessariamente vi è una correlazione univoca tra una sindrome epilettica e una diagnosi eziologica, e che la definizione di un terzo livello può essere d'aiuto per migliorare la gestione del paziente a diversi livelli. [8]

Le crisi epilettiche possono manifestarsi a qualsiasi età, ma nel 60% dei casi insorgono in età pediatrica con un'incidenza maggiore nel primo anno di vita per poi mantenersi stabili fino a 10 anni circa e ad andare a scemare progressivamente. È fondamentale fare quindi una classificazione anche delle principali forme di epilessia pediatrica, che possono essere suddivise in quelle che si manifestano nel periodo neonatale, nella prima infanzia, nell'infanzia e nella tarda infanzia. Le convulsioni che colpiscono il cervello di un soggetto in fase di sviluppo sono diverse da quelle che riguardano il cervello dell'adulto e purtroppo spesso sono la causa di una conseguente morte neuronale. Nonostante una gestione medica ottimale con appropriati farmaci antiepilettici, il 10-30% dei bambini con epilessia continua a soffrire di convulsioni e questo può provocare un pesante impatto sul neurosviluppo funzionale del paziente pediatrico stesso e sulla qualità della sua vita. Considerando l'effetto complessivo e la riduzione della frequenza e della gravità della crisi, la stimolazione del nervo vago è diventata un'opzione preziosa e moderna nel trattamento terapeutico per pazienti con epilessia intrattabile. L'efficacia di questa terapia nel trattamento dell'epilessia è ormai ben consolidata: studi successivi hanno infatti riportato esiti conclusivi fino a cinque anni e raramente fino ai 10-11 anni. [9]

### **3.4 Diagnosi**

Il processo diagnostico dei disturbi epilettici avviene per tappe successive. La prima consiste nello stabilire se la sintomatologia accessuale presentata dal paziente è di natura epilettica o ha differente origine. Una volta appurato che si è trattato di un fenomeno epilettico occorre precisare: il tipo di crisi, l'eziologia e la diagnosi sindromica. [4]

Gli esperti devono porre grande attenzione per interpretare in maniera corretta l'anamnesi: la raccolta delle informazioni anamnestiche (ottenute possibilmente interrogando un testimone oculare della crisi e dalle informazioni che il paziente è in grado di fornire sulle proprie crisi), insieme ai dati dell'esame obiettivo, generale e neurologico, e alle indagini di laboratorio e strumentali, sono gli elementi che possono consentire di definire la natura, il tipo e le cause della crisi. Fondamentale nella diagnosi è il ruolo dell'EEG, che consente di avere informazioni sulla funzionalità elettrica di diverse aree neuronali e di registrare le scariche abnormi responsabili delle crisi. Queste possono essere scatenate da particolari stratagemmi, quali l'iperventilazione o la stimolazione luminosa intermittente. Qualora queste stimolazioni dovessero effettivamente innescare una crisi allora avremo un EEG critico, ma va precisato che non sempre i potenziali evocati sono in grado di provocare una crisi epilettica, pertanto a quel punto sarebbero semplicemente correlati ad un EEG intercritico: in un soggetto epilettico la fase intercritica può durare anche vari mesi, poiché con questa terminologia ci si riferisce all'intervallo temporale che intercorre tra una crisi e l'altra e non è detto che le crisi siano ravvicinate.

Recentemente ha acquistato molta importanza il video-EEG, un metodo che consiste nella registrazione simultanea dell'EEG e del comportamento del paziente tramite telecamera. Consente la correlazione dell'attività elettrica con le manifestazioni cliniche delle crisi epilettiche; l'analisi simultanea dei dati acquisiti rende possibile studiare la crisi epilettica nella sua globalità. [10]

Un EEG anomalo non può escludere o meno che si tratti di epilessia a meno che non venga registrata una crisi effettiva, per questo bisogna ricercare anche fenomeni come la cianosi, l'ipersalivazione, la morsicatura laterale della lingua e il disorientamento (tra i sintomi post-critici). Tuttavia l'EEG resta il principale, seppur critico, metodo diagnostico nei pazienti, sia di età infantile che adulta, in cui sia stato formulato il sospetto clinico di crisi epilettica; quando l'esame in veglia non è informativo, è opportuna la successiva registrazione di EEG durante sonno diurno provocato con la privazione del sonno, dal momento che questa metodologia incrementa la probabilità di riscontrare anomalie significative. [4] [9]

Le informazioni ottenute con l'EEG sono rilevanti per inquadrare l'eventuale presenza di patologia e per valutare il rischio di recidiva critica e rappresenta il gold standard nella valutazione prechirurgica dell'epilessia. Occorre però tenere in considerazione che una "sovralutazione" o una scorretta interpretazione di alcuni pattern del tracciato è una delle cause di errore diagnostico nell'epilessia, che viene comunemente sovra diagnosticata che sotto diagnosticata: dal 25 al 30% dei pazienti a cui è stata diagnosticata l'epilessia e che non hanno risposto al trattamento iniziale con farmaci antiepilettici, in realtà non hanno l'epilessia. Una diagnosi errata di epilessia è spesso il

risultato di un'anamnesi debole e di un EEG che risulta apparentemente "anomalo" a causa di una lettura a volte superficiale, per questo le informazioni ottenute mediante lo strumento diagnostico appena citato sono spesso critiche e devono perciò essere analizzate con estrema attenzione. [11]

### 3.4.1 Caratteristiche dell'Elettroencefalogramma in soggetti epilettici

Si possono fare vari esempi di tracciati elettroencefalografici relativi a diversi tipi di crisi epilettiche.

L' EEG di un accesso epilettico (crisi epilettica) tonico-clonico generalizzato presenta vari tipi di attività epilettica, che corrispondono alle differenti fasi dell'accesso epilettico (*Figura 11*). Durante la fase tonica, l' EEG evidenzia scariche polipunta generalizzate, ripetitive, veloci. Durante la fase clonica, l'EEG presenta scariche polipunta-onda ove le scariche a punta corrispondono agli spasmi clonici e le onde lente alla fase di rilassamento. Durante la fase di tremore, le scariche a punta diminuiscono gradualmente di frequenza. Alla fine, nella fase post-accessuale, l'EEG mostra un'attenuazione generalizzata seguita da un'attività ad onde lente, che gradualmente si attenuano man mano che il paziente si riprende dall'accesso epilettico. [5]

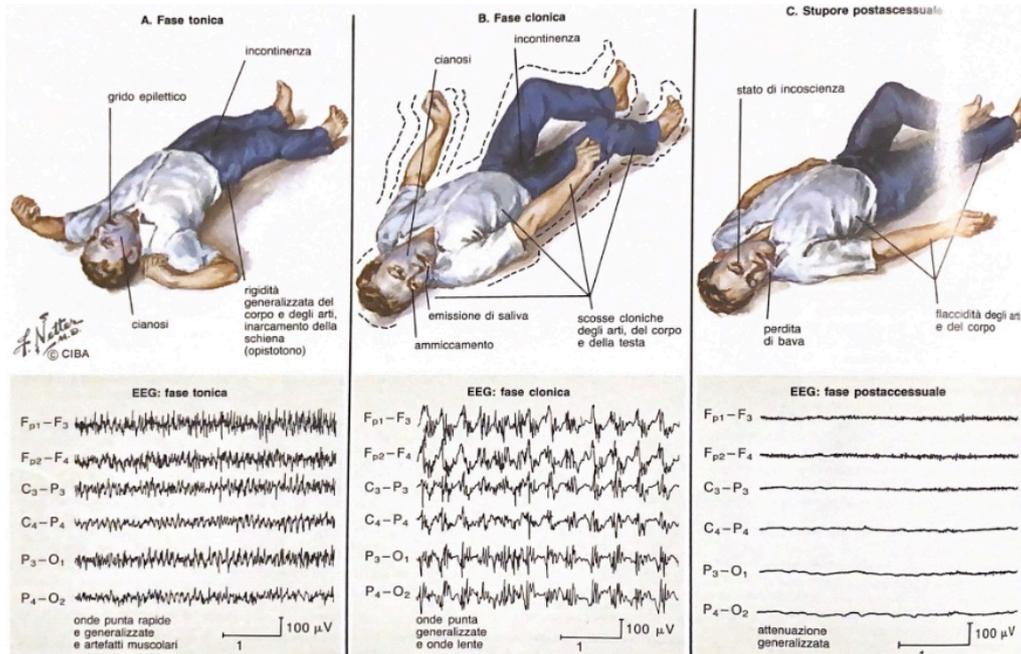
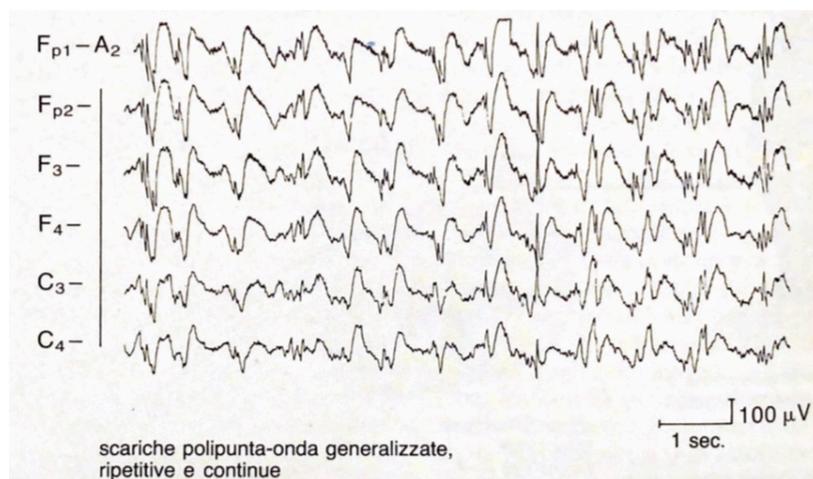


Figura 11: Accessi epilettici tonico-clonici generalizzati. [5]

Invece quegli accessi epilettici tonico-clonici generalizzati che si presentano senza ripristino dello stato di coscienza tra un accesso e l'altro sono manifestazione patognomica di uno *stato di grande male*. L'EEG mostra onde punta generalizzate o scariche polipunta-onda in concomitanza

agli accessi epilettici (*Figura 12*). Accessi epilettici tonico-clonici generalizzati possono essere causati dall'improvvisa sospensione di farmaci anticonvulsivanti in pazienti con epilessia cronica, da processi infiammatori, da alterazioni metaboliche o elettrolitiche, dal alcool, da farmaci, da anossia cerebrale, trauma cranico, tumore o accidenti vascolari. Uno stato di grande male è una situazione reale di emergenza neurologica che richiede un trattamento immediato. È la turba epilettica più grave e quella che più di ogni altra può rappresentare pericolo di vita, poiché l'anossia e il collasso cardiocircolatorio che vi si associano possono provocare gravi danni cerebrali o morte qualora gli accessi epilettici non vengano rapidamente messi sotto controllo. [5]



*Figura 12:* EEG: stato epilettico. [5]

Tra le forme più miti di crisi epilettiche generalizzate, gli *episodi di assenza* si manifestano soprattutto in soggetti giovani. Si tratta solitamente di episodi di semplice assenza della durata di 5-10 s, nei quali il paziente perde la consapevolezza di quanto gli sta succedendo attorno e presenta una diminuita rispondenza e un'interruzione dell'attività motoria. Durante l'attacco il paziente ha uno sguardo vacuo che può associarsi a minimi movimenti, come rotazione verso l'alto degli occhi e lievi mioclonie degli occhi, delle palpebre, della faccia o delle labbra. Negli episodi di assenza, l'EEG mostra un quadro caratteristico e patognomonico di scariche polipunta-onda ripetitive e tutte uguali con frequenza di 3 al secondo, che si presentano generalizzate e bisincrone su entrambi gli emisferi cerebrali (*Figura 13*). Mantenere il paziente in iperventilazione durante la registrazione dell'EEG può essere utile per scatenare un episodio di assenza e quindi il tracciato polipunta-onda nell'EEG. [5]

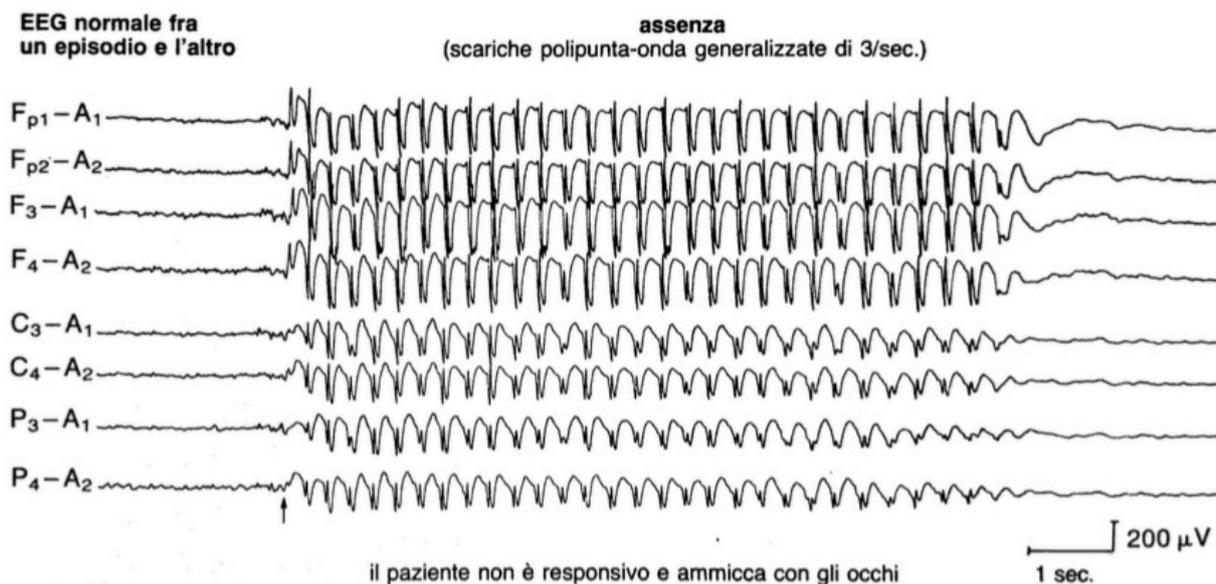


Figura 13: Episodi di assenza. [5]

Lo stato di assenza (*piccolo male*) è invece caratterizzato da prolungati e ripetuti episodi di assenza, durante i quali il paziente è sonnolento, letargico o confuso. Egli può compiere vari tipi di movimenti automatici senza rendersi conto di quello che sta facendo. Durante questo periodo di tempo l'EEG mostra più scariche di polipunta-onda continua e generalizzate. [5]

Per quanto riguarda le crisi epilettiche parziali semplici, i reperti elettroencefalografici consistono di picchi focali, di onde a punta o di scariche di picchi e onde che si presentano a livello dell'area cerebrale coinvolta nel periodo interaccessuale (fra un accesso e l'altro). Tra una crisi e l'altra l'EEG mostra scariche epilettiformi ripetitive o ritmiche (*Figura 14*). [5]

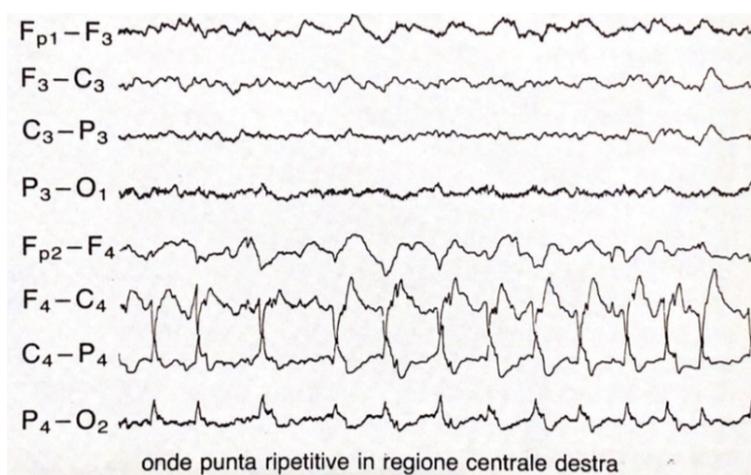
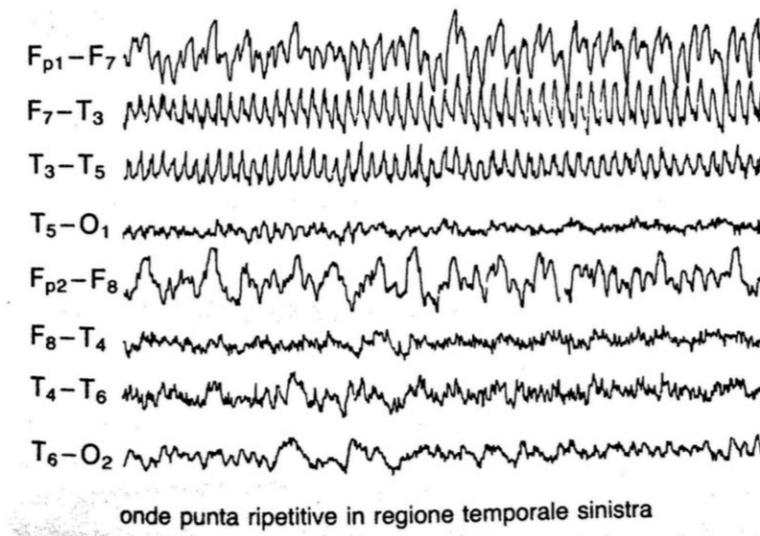


Figura 14: EEG: accesso epilettico motorio focale a carico del braccio e della mano sinistra. Esempio di accesso epilettico parziale semplice. [5]

Negli accessi epilettici complessi l'EEG in fase interaccessuale mostra onde punta focali o scariche ad onde rapide nella regione interessata. L'assopimento e il sonno possono mettere in risalto la presenza di un'attività epilettiforme e un EEG nel sonno è spesso utile in un paziente con sospetti eccessi epilettici parziali complicati. Durante una crisi epilettica l' EEG può mostrare onde punta ritmiche, onde lente o un'attività ritmica sinusoidale nell'area interessata (*Figura 15*). [5]



*Figura 15:* EEG: accesso epilettico del lobo temporale sinistro. Esempio di accesso epilettico parziale complesso. [5]

### 3.4.2 Monitoraggio EEG-ECG simultaneo

Il rilevamento extracerebrale dell'epilessia è un'area di interesse quando si tratta d'individuazione delle crisi prendendo in considerazione parametri fisiologici correlati alla sindrome epilettica ma riscontrabili al di fuori dell'attività cerebrale in senso stretto: i cambiamenti nei segnali cardiaci sono potenziali biomarcatori che possono fornire un indicatore extracerebrale dell'insorgenza di crisi in alcuni pazienti. [12]

La variabilità della frequenza cardiaca è spesso utilizzata nell'analisi dei meccanismi di regolazione cardiovascolare. Tuttavia, i recenti progressi nell'analisi della variabilità della frequenza cardiaca nell'epilessia rivelano che le crisi epilettiche sono accompagnate da cambiamenti in varie funzioni autonome come la frequenza cardiaca e, allo stesso tempo, possono svelare le cause della morte improvvisa inaspettata nell'epilessia. Inoltre, la frequenza cardiaca può essere misurata facilmente rispetto ad altri parametri comunemente associati alle convulsioni (ad esempio un EEG a lungo termine), per questo è diventato un parametro interessante da esplorare per lo sviluppo e l'uso di

algoritmi cardiaci per il rilevamento delle crisi. [12] [13]

La letteratura scientifica supporta il verificarsi di aumenti significativi della frequenza cardiaca associati a eventi ictali (tachicardia ictale) in un'ampia percentuale di pazienti con epilessia utilizzando l'elettroencefalogramma (EEG) e l'elettrocardiogramma (ECG) simultanei. Durante la crisi, si è verificato un aumento della frequenza cardiaca di circa 30 battiti per minuto (bpm) rispetto alla frequenza cardiaca basale. La tachicardia ictale provoca infatti l'insorgenza di tachicardia sinusale prima, durante o subito dopo l'inizio delle scariche ictali.

La percentuale media di crisi associate a variazioni significative della frequenza cardiaca è risultata simile per le crisi generalizzate (64%) e parziali (71%). La variabilità intra-individuale è stata notata in diversi articoli, con la maggior parte degli studi che ha riportato un aumento significativo della frequenza cardiaca durante le crisi convulsive originate dal lobo temporale. [12]

Indagini recenti, evidenziano che l'epilessia è inoltre frequentemente associata anche a bradicardia ictale, che, in alcuni casi, precede l'insorgenza delle convulsioni.

La dimostrata correlazione tra la variabilità della frequenza cardiaca e l'insorgenza di una crisi epilettica è quindi un aspetto su cui bisognerà lavorare molto, poiché l'invenzione di un dispositivo in grado di rilevare o prevedere in modo affidabile l'insorgenza di episodi convulsivi e capace di avvisare il paziente potrebbe ridurre notevolmente il rischio di lesioni associate alle convulsioni e consentire ai pazienti con epilessia di condurre una vita più normale e sicura, dal momento che circa il 20-30% dei pazienti con epilessia non risponde alle normali cure. [13]

## Capitolo 4

### **Tecniche di elaborazione dell' EEG acquisito da un soggetto pediatrico affetto da epilessia**

Il dato preso in esame per quest'analisi proviene da un database che raccoglie le acquisizioni fatte su soggetti pediatrici con crisi epilettiche intrattabili. Le crisi vengono classificate come intrattabili quando un numero  $\geq 2$  di farmaci nelle dosi terapeutiche non è in grado di controllare le crisi e bisogna pertanto valutare il trattamento chirurgico.

Nell'infanzia si riscontra una grande varietà di quadri elettroencefalografici e risulta quindi difficile individuare le caratteristiche di un tracciato standard come invece avviene per l'adulto. Per questo l'analisi che è stata fatta in questa trattazione non mira ad una classificazione vera e propria del tipo di epilessia da cui il soggetto è affetto, bensì all'eliminazione, per quanto possibile, di tutte quelle che sono le differenze di potenziale registrate dagli elettrodi dell'EEG ma che derivano da sorgenti extracerebrali. Questo passaggio è estremamente importante e delicato dal momento che gli artefatti presenti in fase di registrazione andrebbero a compromettere la corretta lettura del segnale e sarebbe molto pericoloso, soprattutto quando l'EEG rappresenta lo strumento principale col quale valutare la possibilità di un trattamento chirurgico su un paziente pediatrico.

Per poter esaminare questo dato è stato usato EEGLAB, un toolbox interattivo di Matlab destinato all'elaborazione dell'EEG e di altri dati elettrofisiologici, fornendo all'utente un'interfaccia grafica interattiva (GUI). È possibile tramite il calcolo delle ICA (svolto in maniera automatica da EEGLAB) andare ad analizzare l'EEG e altri dati dinamici del cervello.

#### **4.1 Descrizione del database**

Per questo studio è stato utilizzato il CHB-MIT Scalp EEG Database che è stato ottenuto presso l'Ospedale Pediatrico di Boston. Questo database è costituito da registrazioni EEG di soggetti pediatrici con crisi intrattabili: i soggetti sono stati monitorati per diversi giorni dopo la sospensione dei farmaci antiepilettici al fine di caratterizzare le loro crisi e valutare la loro possibile candidatura all'intervento chirurgico.

Le registrazioni, raggruppate in 23 casi (chb01, chb02, ecc.), sono state acquisite da 22 soggetti (5 maschi, di età compresa tra i 3 e i 22 anni, e 17 femmine di età compresa tra i 18 mesi e i 19 anni). Il file SUBJECT-INFO contenente il sesso e l'età di ciascun soggetto. È presente un caso in più (ovvero il chb21) rispetto al numero di soggetti poiché il chb21 è stato ottenuto 18 mesi dopo il caso

chb01 ma sempre dallo stesso soggetto.

Ciascun caso contiene da 9 a 42 file .edf continui (a livello temporale) di un singolo soggetto. Le limitazioni dell'hardware causavano delle pause temporali tra un file .edf e l'altro (numerati consecutivamente, ad esempio: chb01\_01.edf, chb01\_02.edf, ecc.), durante le quali i segnali non venivano registrati; nella maggior parte dei casi, gli intervalli sono di 10 secondi o meno, ma occasionalmente ci sono anche intervalli molto più lunghi.

Nella maggior parte dei casi, i file .edf contengono esattamente un'ora di segnale EEG digitalizzato, ad eccezione di quelli appartenenti al caso chb10 che hanno una durata di due ore e quelli appartenenti ai casi chb04, chb06, chb07, chb09 e chb23 che hanno invece una durata di quattro ore; generalmente i file in cui vengono registrate le crisi sono più brevi.

Tutti i segnali sono stati campionati a 256 Hz, con una risoluzione di 16 bit. La maggior parte dei file contiene 23 segnali EEG (24 o 26 in alcuni casi).

Per queste registrazioni è stato utilizzato il sistema internazionale 10-20 relativamente alle posizioni e alla nomenclatura degli elettrodi.

In alcuni file sono presenti delle registrazioni di altri segnali, come il segnale ECG nel caso chb04 e un segnale di stimolo del nervo vagale nel caso chb09.

Il file "RECORDS" (registrazioni) contiene un elenco di tutti i 664 file .edf inclusi in questo database e il file "RECORDS-WITH-SEIZURES" (registrazioni con crisi) elenca i 129 di quei file che registrano una o più crisi epilettiche. [14]

Più precisamente, per questo studio è stato preso in esame il primo caso del database, chb01, che comprende 46 file .edf, 7 dei quali presentano la registrazione di crisi epilettiche. Il soggetto coinvolto è di sesso femminile, ha 11 anni e soffre appunto di crisi epilettiche intrattabili. Nel file "chb01-summary.txt" sono contenute le informazioni appena citate, oltre all'ora d'inizio e fine della registrazione contenuta in ciascun file .edf relativo al caso chb01 e qualora dovesse essere presente una crisi, viene anche precisato l'intervallo temporale nel quale è possibile andarla a visualizzare.

Vengono riportati anche i canali presi in considerazione con le rispettive derivazioni, e per questo caso è stata effettuata una registrazione a 23 canali con derivazioni bipolari:

Channel 1: FP1-F7

Channel 2: F7-T7

Channel 3: T7-P7

Channel 4: P7-O1

Channel 5: FP1-F3

Channel 6: F3-C3

Channel 7: C3-P3

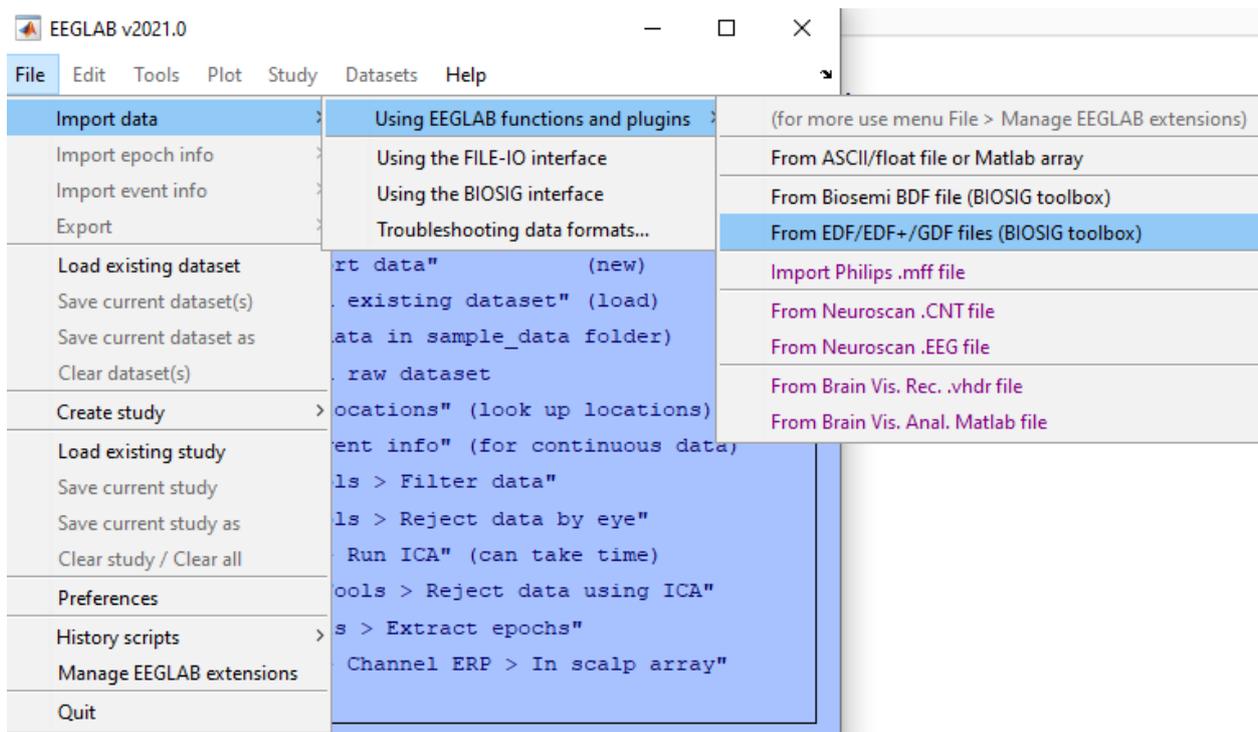
Channel 8: P3-O1  
Channel 9: FP2-F4  
Channel 10: F4-C4  
Channel 11: C4-P4  
Channel 12: P4-O2  
Channel 13: FP2-F8  
Channel 14: F8-T8  
Channel 15: T8-P8  
Channel 16: P8-O2  
Channel 17: FZ-CZ  
Channel 18: CZ-PZ  
Channel 19: P7-T7  
Channel 20: T7-FT9  
Channel 21: FT9-FT10  
Channel 22: FT10-T8  
Channel 23: T8-P8

## 4.2 Descrizione dell'elaborazione del segnale mediante EEGLAB

Il dato che è stato preso in considerazione è il file `chb01_01.edf`, della durata di un'ora e nel quale non era presente la registrazione di una crisi epilettica.

Per poter analizzare correttamente il dato è stato necessario pre-processarlo in EEGLAB, il toolbox di Matlab. [15]

La prima operazione effettuata è stata quella d'importazione del dato in EEGLAB come mostrato in *Figura 16*.



*Figura 16:* Importazione del file `chb01_01.edf` in EEGLAB.

A questo punto compare una finestra nella quale bisogna indicare i canali da selezionare e la finestra temporale da prendere in considerazione. Nonostante i canali del file analizzato fossero 23, nell'importazione del dato sono stati selezionati i primi 22 (inserendo nella *Channel list* i numeri da 1 a 22), mentre per quanto riguarda la durata temporale è stato lasciato ciò che era di default (tracciato di un'ora, 3600 s). Una volta andata a buon fine l'importazione, dopo aver salvato il nuovo *dataset*, è stato possibile fare il plot del segnale EEG (*Figura 17*).

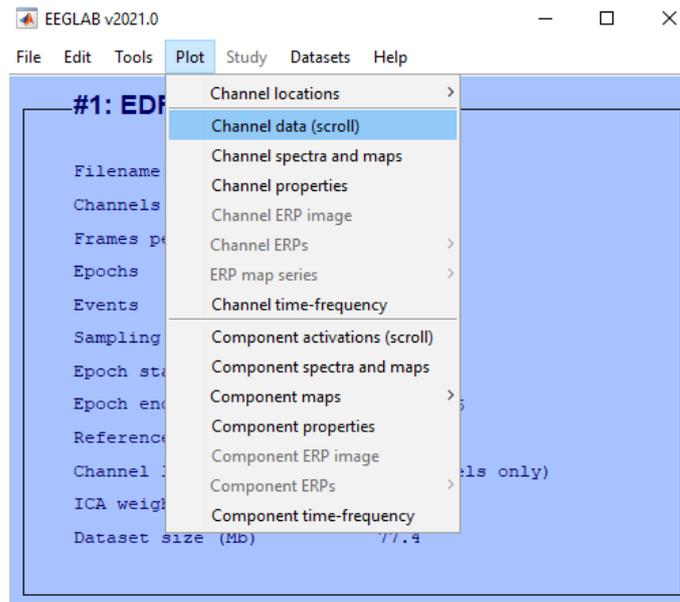


Figura 17: Passaggio necessario per fare il plot del segnale EEG.

Successivamente è stato selezionato *Edit* → *Select data*. Nell'interfaccia grafica che è comparsa in automatico dopo aver premuto sul tasto con i 3 puntini (“...”) sulla riga della voce *Channel range* e sulla colonna *on->remove these*, sono stati selezionati 18 canali (Figura 18), quindi ne sono stati eliminati 4 (Channel 5, Channel 13, Channel 19, Channel 21). È stato poi salvato il nuovo dataset.

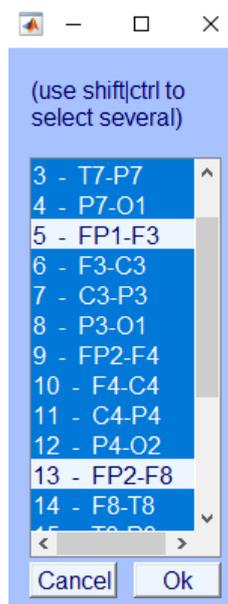


Figura 18: Canali selezionati in blu.

In seguito è stata fatta la referenziazione alla media dei 18 canali rimasti, come illustrato nella Figura 19, che rappresenta l'interfaccia che compare automaticamente selezionando *Tools* → *re-reference the data*. È stato quindi salvato il terzo dataset.

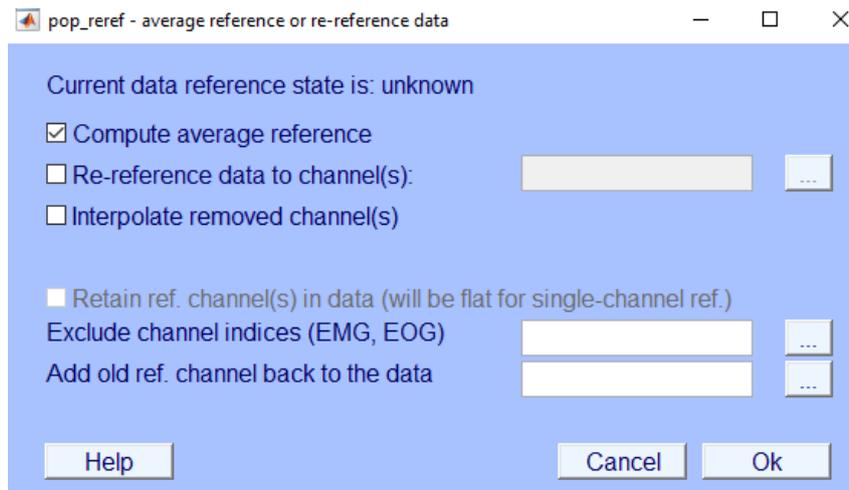


Figura 19: Interfaccia per la referenziazione dei canali.

Per poter continuare nell'analisi del segnale, per poter tracciare delle mappe dello scalpo in formato 2D o 3D e per stimare la posizioni da cui traggono origine le varie componenti del dato, è stato necessario rilevare le posizioni degli elettrodi di registrazione collocati sul cuoio capelluto. Questa operazione è stata effettuata tramite le *Channel locations* (*Edit* → *Channel locations*). Inizialmente appare in automatico una finestra che chiede quale sia il modello della testa (*head model*) che si desidera utilizzare per la determinazione delle coordinate relative alla posizione degli elettrodi e nel caso preso in analisi è stato scelto il modello BESA (Brain Electrical Source Analysis). Successivamente compare una schermata che bisogna chiudere e a quel punto vanno scritte due righe di codice sulla Command Window di Matlab. Il codice da scrivere è possibile trovarlo sul tutorial di EEGLAB [15] e va solo modificato inserendo gli elettrodi che si usano per l'acquisizione del segnale EEG (individuabili nella *chb01-summary.txt* del database preso in esame), inserendo il primo della coppia degli elettrodi dei 18 canali rimasti. Dopo aver premuto "invio" riappare la schermata precedentemente chiusa, in cui sono specificate le coordinate degli elettrodi come in *Figura 20*.

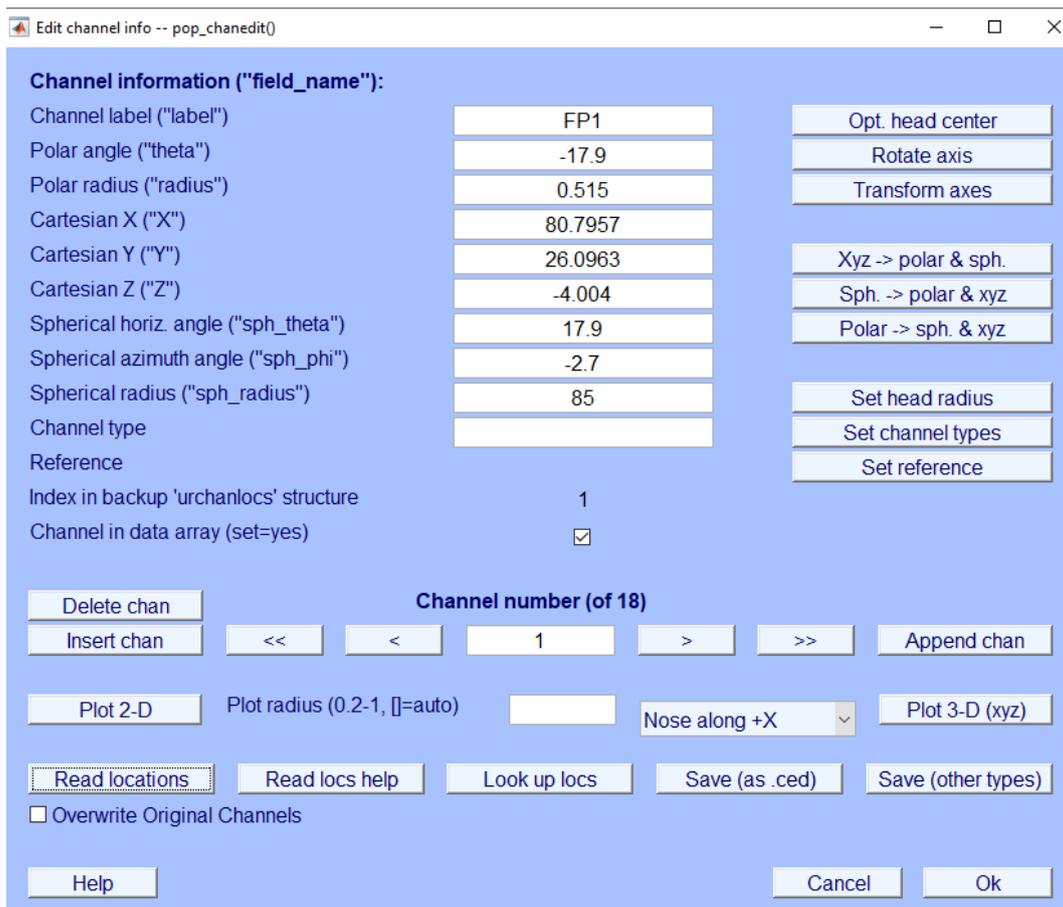


Figura 20 : Channel locations.

Bisogna poi premere il tasto *Save (as .ced)* per salvare il file .ced contenente le coordinate degli elettrodi. Una volta fatto questo passaggio si deve selezionare il tasto *Read Locations* così da importare il file .ced, poi si deve premere *Ok* e si conclude perciò la fase delle *Channel locations*. Proseguendo nel pre-processamento del segnale, è stata rimossa la linea di base, ovvero la baseline premendo i tasti *Tools* → *Remove epoch baseline*. È stato quindi salvato il quarto dataset selezionando il tasto *Ok* (Figura 21).

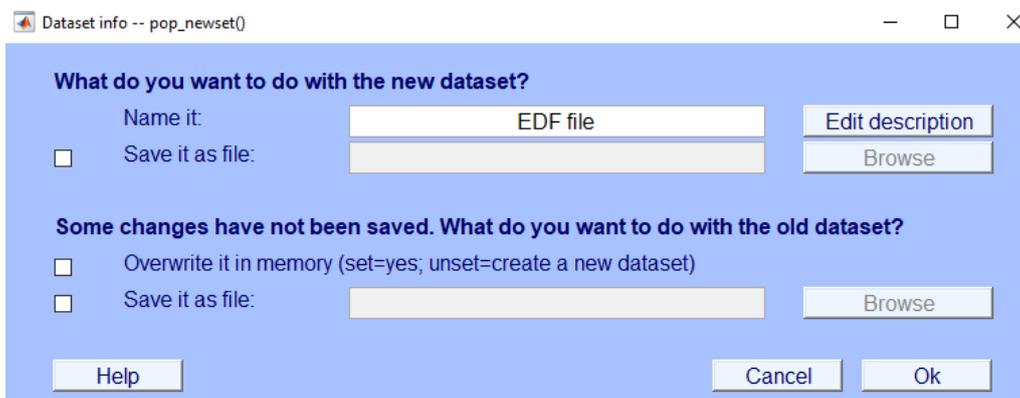
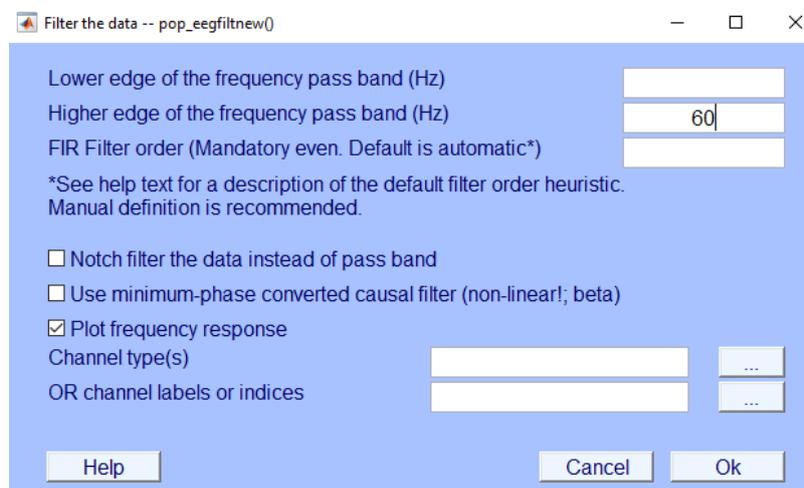
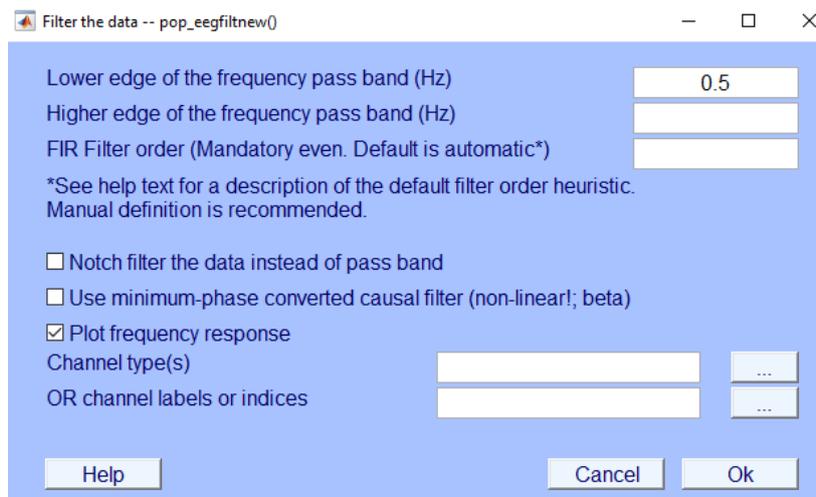


Figura 21: Interfaccia per il salvataggio del dataset.

Successivamente il segnale è stato filtrato applicando in sequenza un filtro passa alto, un filtro passa basso ed un filtro notch. Per poter effettuare questi tre filtraggi sono stati selezionati per ben tre volte di seguito i tasti *Tools* → *Filter the data* → *Basic FIR filter (new, default)*, tramite i quali appare in automatico una finestra nella quale poter selezionare la frequenza di taglio da utilizzare (*Figura 22*). Si preme infine il tasto *Ok*.

Nel caso del filtro passa alto deve essere selezionata la frequenza più bassa a partire dalla quale il segnale può essere mantenuto invariato, mentre per il filtro passa basso deve essere scelta la frequenza più alta da conservare, dopo la quale il segnale può essere appunto filtrato. Per il filtro notch bisogna invece specificare l'intorno della frequenza da eliminare, lasciando inalterate tutte le altre. Andando più nello specifico, per il filtro passa alto è stata scelta come frequenza di taglio 0.5 Hz, per il filtro passa basso 60 Hz, mentre per il filtro notch l'intorno selezionato è stato quello relativo alle frequenze comprese tra 59 e 61 Hz. Anche in questo caso vengono salvati altri 3 datasets.



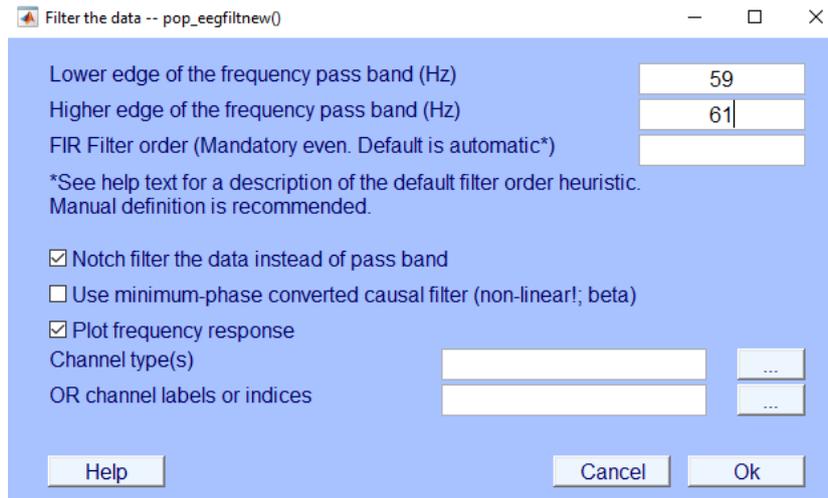


Figura 22: Dall'alto: interfaccia per il filtro passa alto, passa basso, notch.

Dopo il filtraggio è stato nuovamente fatto il referenziamo alla media e salvato quindi il dataset. A questo punto è stata fatta l'analisi delle componenti indipendenti (ICA). Per calcolare le ICA basta selezionare *Tools* → *Decompose data by ICA*. In automatico compare una finestra (Figura 23) dove è stata selezionata l'opzione predefinita, riguardante l'algoritmo per il calcolo delle ICA, premendo semplicemente *Ok*.

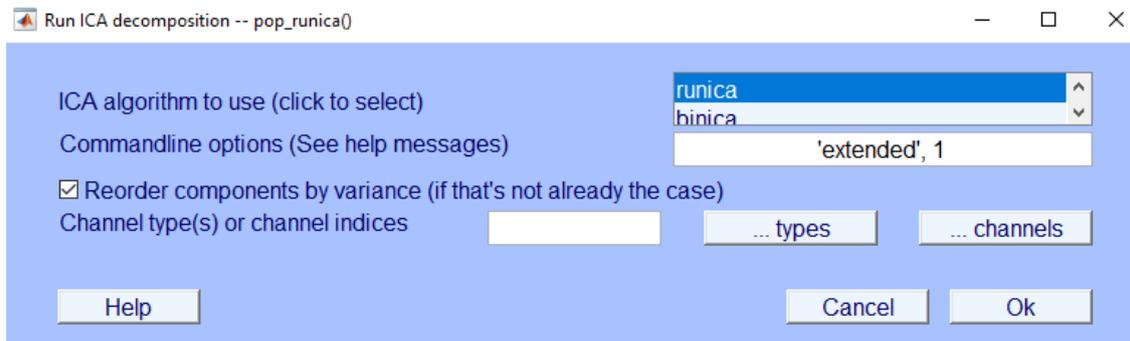


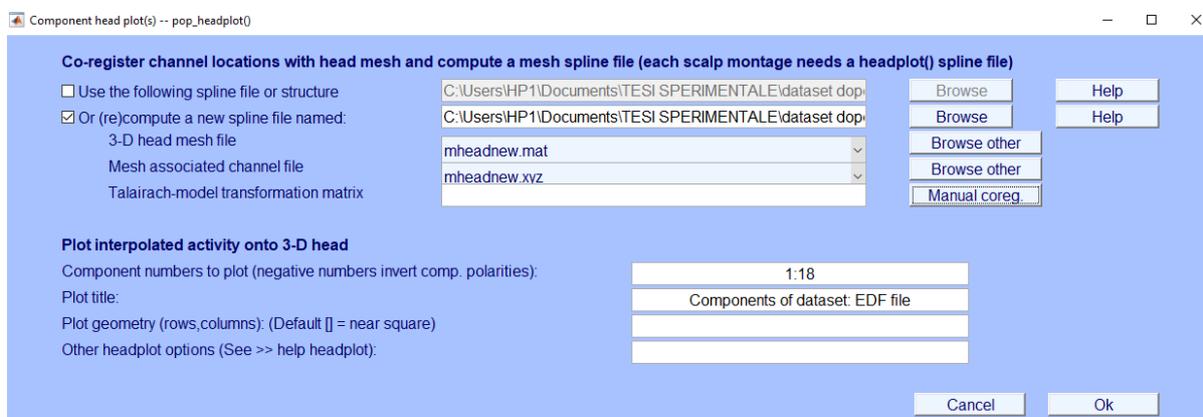
Figura 23: Interfaccia per l'avvio delle ICA.

Una volta che l'Analisi delle Componenti Indipendenti è stata effettuata, EEGLAB si presenta con l'interfaccia mostrata in *Figura 24*.



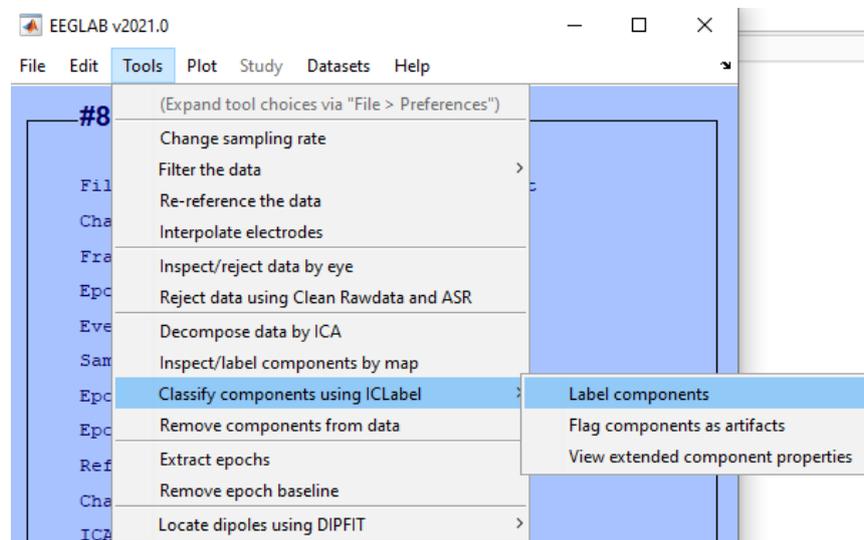
*Figura 24* : Interfaccia EEGLAB dopo il calcolo delle ICA.

Arrivati a questo punto, è possibile selezionare *Plot* → *Component maps* → *In 2-D/In 3-D* al fine di avere una mappa delle componenti in 2D o in 3D; nel caso 3D è necessaria la co-registrazione delle *Channel locations* con il modello della testa, infatti non appena si seleziona il tasto “In 3-D” appare una finestra come in *Figura 25*. Bisogna premere il pulsante *Manual coreg.*, dopodiché si apre un'altra interfaccia dove appare l'immagine 3D di una testa e a quel punto si deve premere il *Warp montage* e poi *Ok*, così è possibile avere la visualizzazione 3D della mappa delle componenti indipendenti.



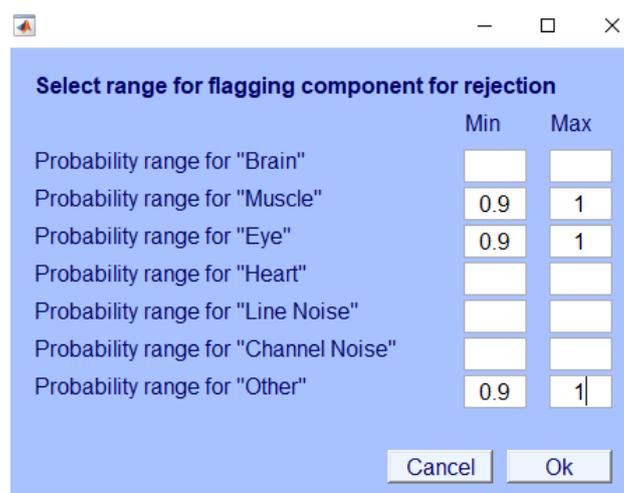
*Figura 25*: Interfaccia per la co-registrazione delle channel locations al fine di ottenere il plot 3D della mappa delle componenti indipendenti.

In seguito è stato possibile utilizzare il plugin ICLabel (installato di default con EEGLAB) attraverso la selezione illustrata in *Figura 26* e una volta fatto ciò è bastato premere *Ok* su ciò che compariva di default nella finestra che si è aperta immediatamente dopo la selezione.



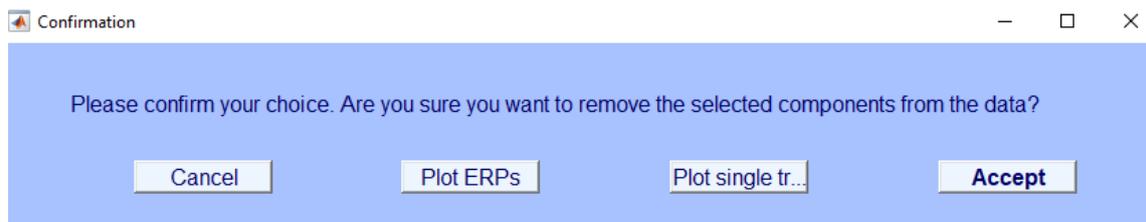
*Figura 26:* Selezione per l'utilizzo del plugin ICLabel.

In seguito è stato selezionato *Tools* → *Classify components using ICLabel* → *Flag components as artifacts* in maniera tale da eliminare quelle componenti che rappresentavano con maggior probabilità gli artefatti e non il segnale utile dell'attività cerebrale. Nella finestra che è apparsa in automatico sono stati inseriti i valori mostrati in *Figura 27* ed è stato premuto il tasto *Ok* per confermare.



*Figura 27:* Selezione del range entro il quale la componente indipendente di un determinato tipo deve essere eliminata.

Arrivati a questo punto è sufficiente selezionare *Tools*→*Remove components from data*, compare così una finestra nella quale vengono specificate in automatico le componenti contrassegnate per essere eliminate (poiché rientrano nel range stabilito precedentemente nella *Figura 27*) dove si deve premere il tasto *Yes*. Si apre in automatico un' altra finestra (*Figura 28*) dove bisogna premere il tasto *Plot single trials* per poter raffigurare i dati prima e dopo la sottrazione delle componenti indipendenti e in seguito si può selezionare il tasto *Accept* e salvare quindi il nuovo dataset.

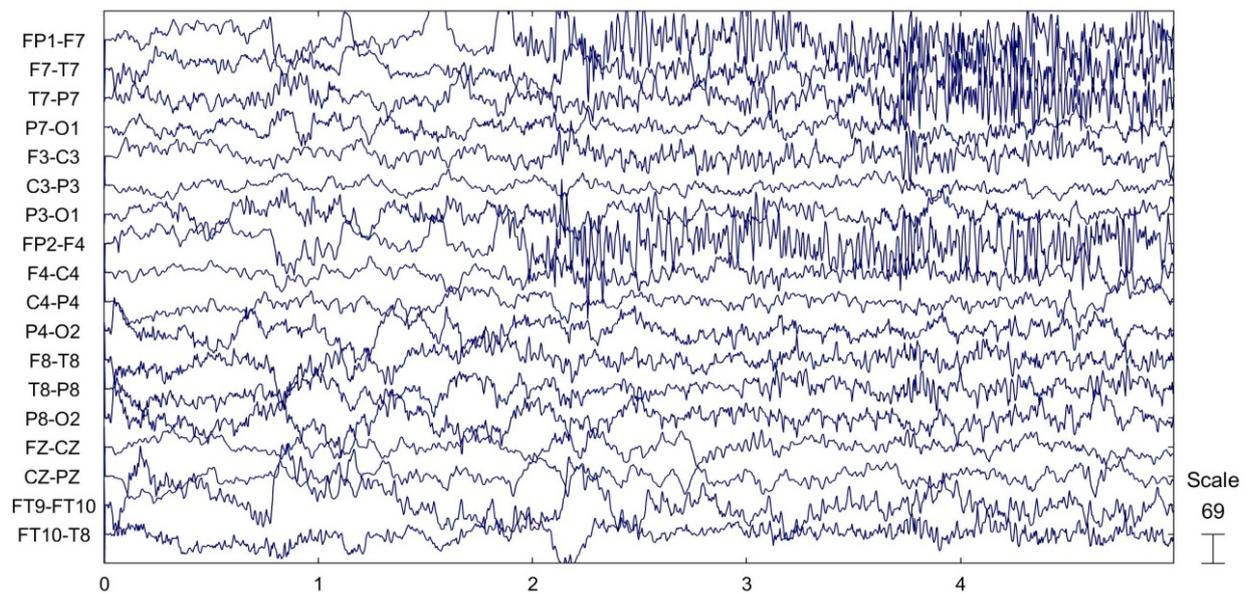


*Figura 28:* Finestra per poter plottare i dati prima e dopo la rimozione delle componenti indipendenti.

Per concludere l'analisi è stato fatto un ulteriore filtraggio, selezionando come in precedenza i tasti *Tools*→*Filter the data*→*Basic FIR filter (new, default)*. In questo caso è stata scelta la frequenza di taglio di 3 Hz per il filtro passa basso. Non sono stati applicati ulteriori filtri perché lo scopo era quello di conservare la banda dello spettro del segnale compresa tra 0.5 e 3 Hz. È stato salvato l'ultimo dataset ed infine è stato fatto il plot del segnale ottenuto a seguito del filtraggio selezionando dall'interfaccia di EEGLAB *Plot*→*Channel data (scroll)*.

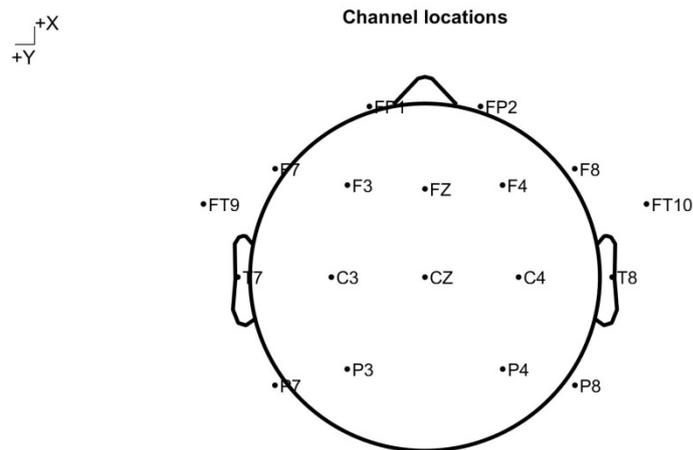
### 4.3 Risultati

Il file chb01\_01.edf rappresenta la registrazione del tracciato EEG di un soggetto femminile di 11 anni e dopo aver selezionato i 18 canali necessari per l'analisi del segnale, il plot dà come risultato ciò che è mostrato in *Figura 29*, dove in ascissa vi è il tempo (s), mentre sull'asse delle ordinate ( $\mu\text{V}$ ) vi è l'ampiezza del segnale ottenuto da ogni derivazione bipolare.

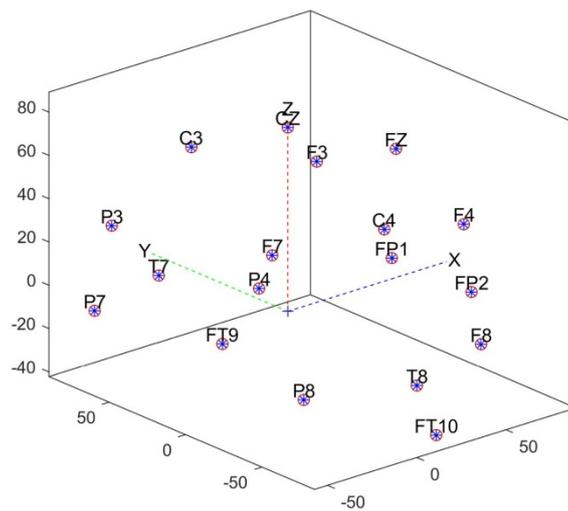


*Figura 29* : Plot dei primi 5 s del segnale EEG analizzato.

L'acquisizione del segnale che ha dato origine a questo tracciato è avvenuta in primo luogo grazie al posizionamento degli elettrodi sul cuoio capelluto che hanno consentito di registrare l'attività cerebrale, pertanto è stato fondamentale e utile il passaggio delle *Channel locations*, mediante il quale è stato possibile visualizzare in maniera chiara dove erano esattamente posizionati gli elettrodi, come mostra la *Figura 30*.

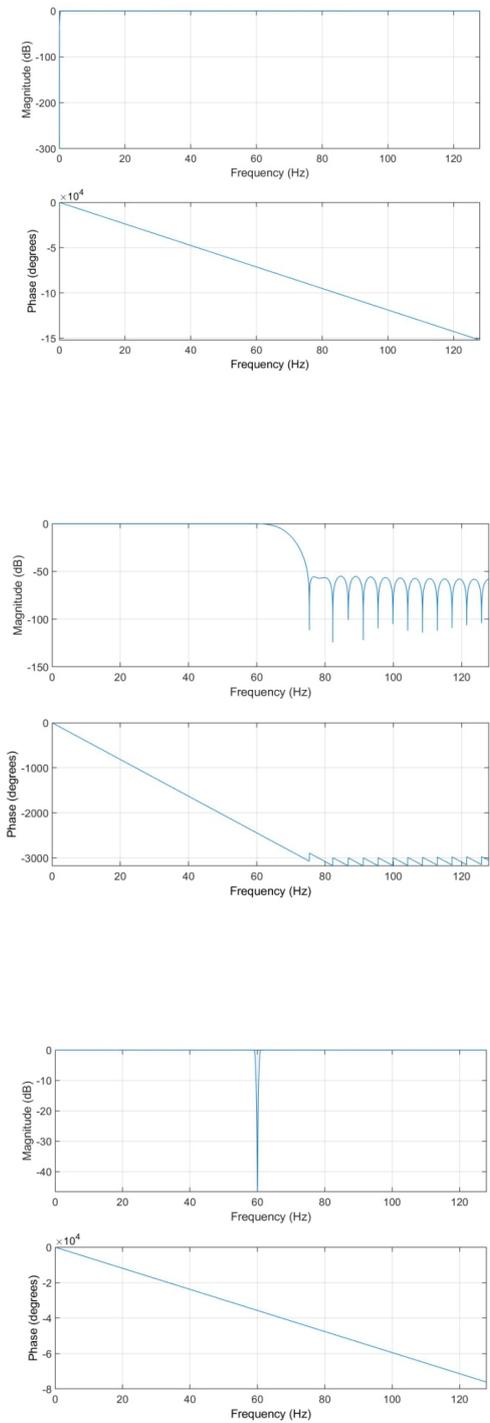


18 of 18 electrode locations shown



*Figura 30: In alto PLOT 2D, in basso PLOT 3D delle Channel locations.*

Dopo il filtraggio avvenuto mediante i filtri di *Figura 31* il segnale risulta visibilmente più pulito come si può notare dalla *Figura 32*, poiché sono stati rimossi gli artefatti principali e risulta perciò più facile e veritiera l'analisi effettuata dal clinico.



*Figura 31:* Dall'alto: filtro passa alto, passa basso, notch.

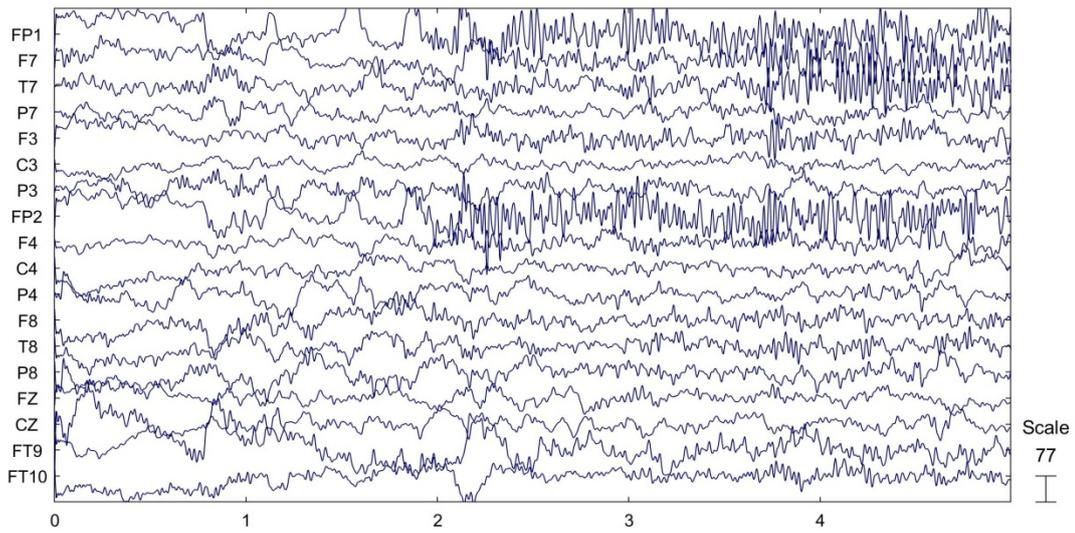
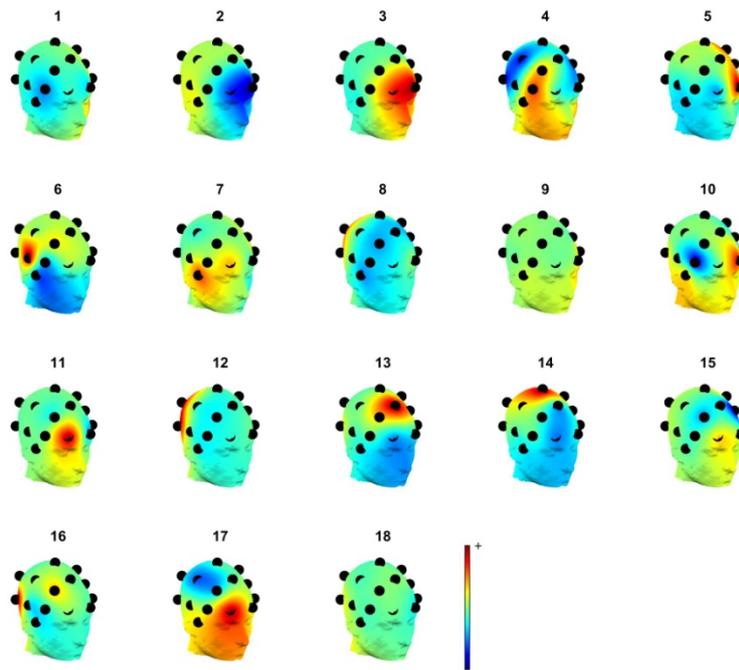


Figura 32: Plot dei primi 5 s dell' EEG dopo il filtraggio.

La Figura 33 mostra la mappa tridimensionale delle componenti indipendenti derivanti dalla decomposizione dei dati mediante ICA.



Components of dataset: EDF file

Figura 33: PLOT 3D della mappa delle componenti indipendenti.

Mediante il plugin di EEGLAB, ovvero ICLabel, è stato possibile ottenere un'interfaccia del tipo mostrato in Figura 34.

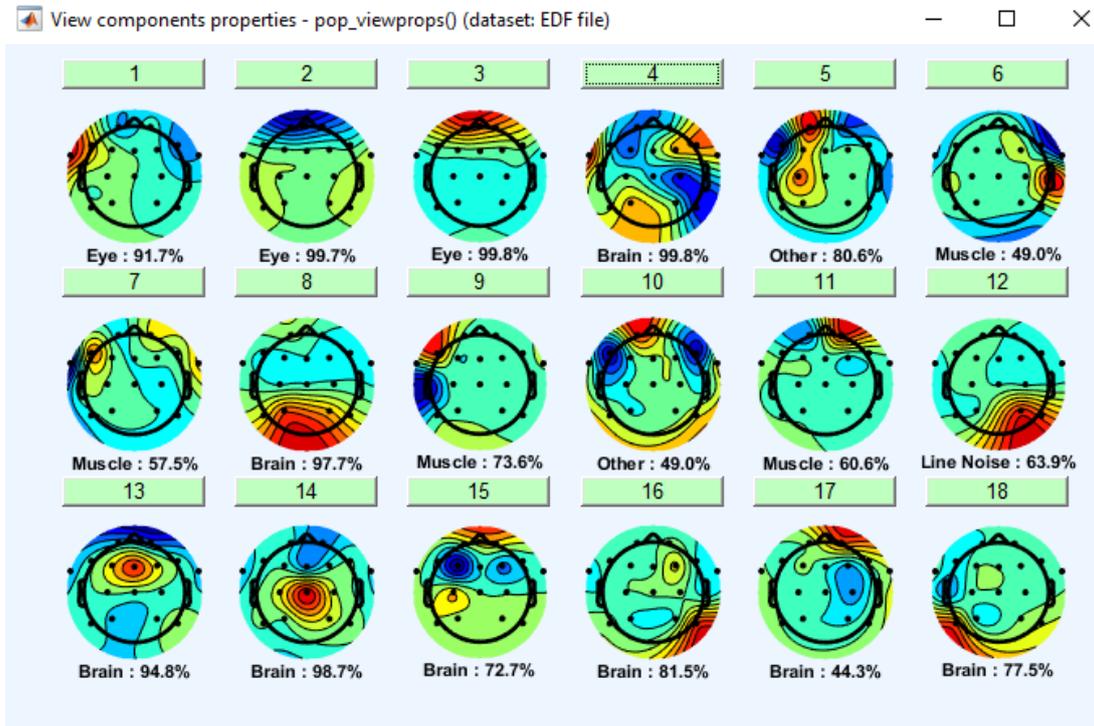
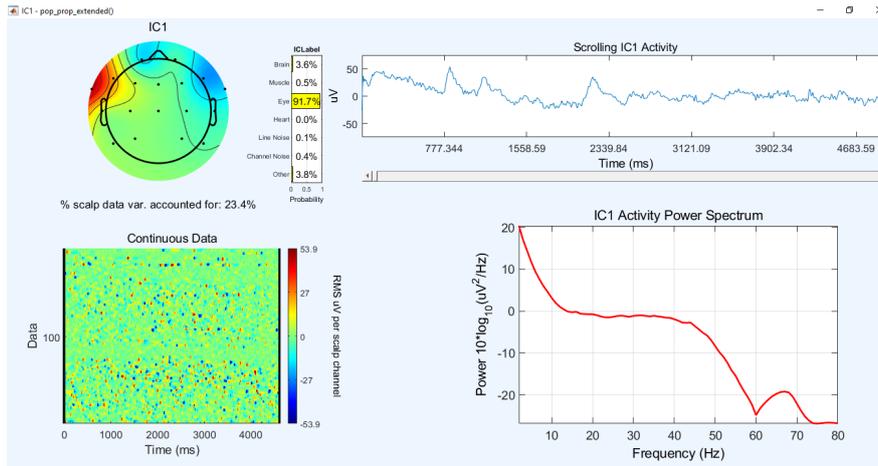


Figura 34: Probabilità maggiore del tipo di componente indipendente.

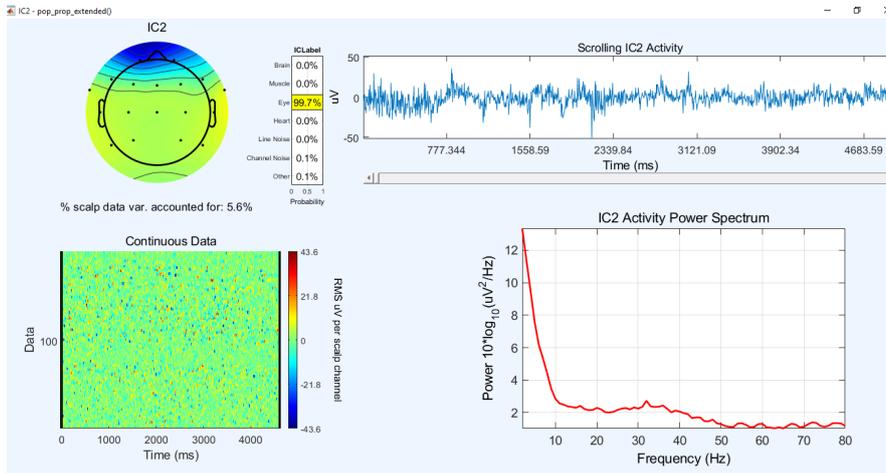
Facendo clic su una componente si apre una finestra con un insieme esteso delle misure delle proprietà della componente, nonché le probabilità stimate che ciascuna componente sia di un determinato tipo.

Sono state selezionate le componenti che con una probabilità maggiore del 90% rappresentavano degli artefatti muscolari o visivi o di altro tipo. Nel caso preso in esame sono state eliminate le prime tre componenti indipendenti (IC 1, IC 2 e IC 3) poiché la percentuale di artefatto oculare era maggiore del 90%, come si può vedere dalla Figura 35.

### IC 1



### IC 2



### IC 3

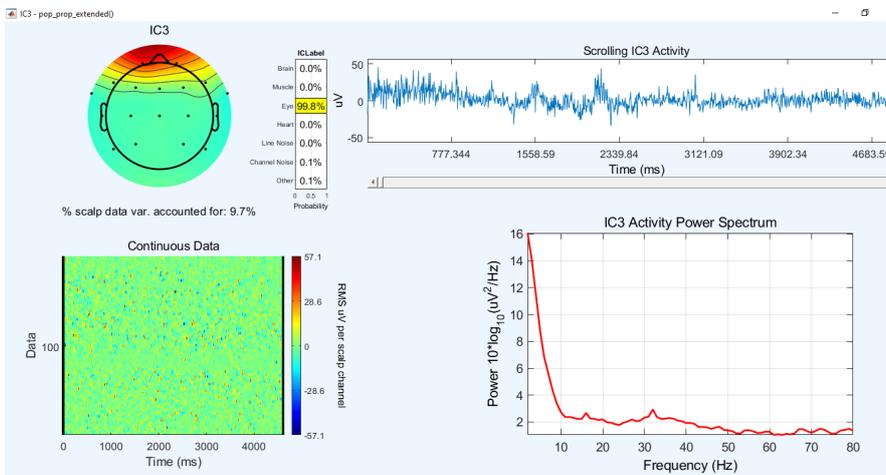
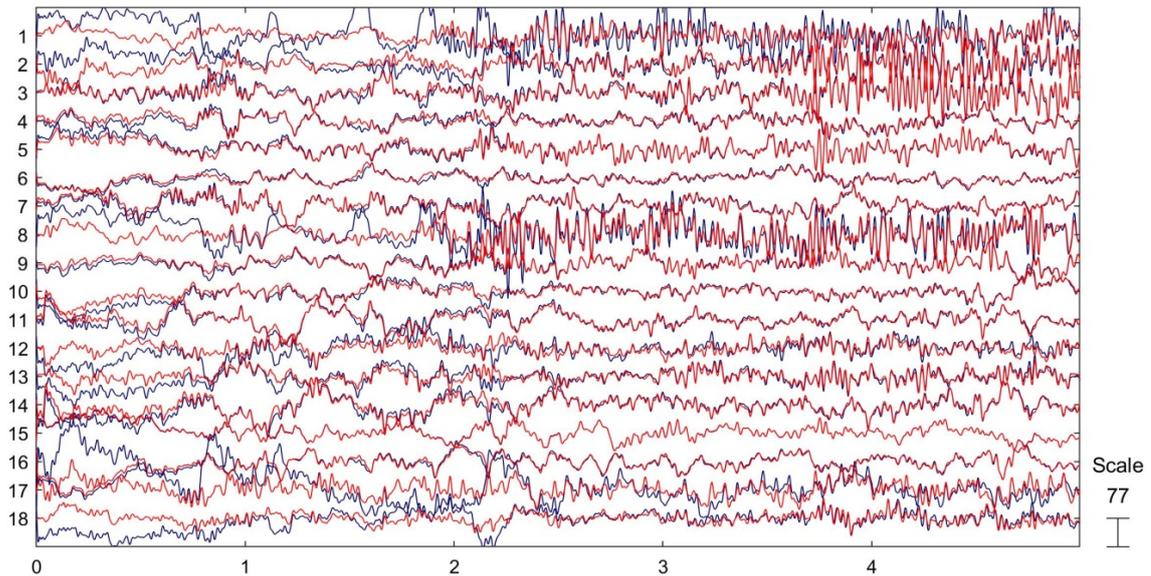


Figura 35: Componenti eliminate dal dato.

Dopo la rimozione delle componenti indipendenti che hanno la natura di artefatto, è stato fatto il plot del segnale EEG, in cui viene raffigurato il segnale prima e dopo la rimozione delle tre componenti indipendenti come mostrato in *Figura 36*.



*Figura 36*: Segnale prima (in blu) e dopo (in rosso) la rimozione delle componenti indipendenti IC 1, IC 2 e IC 3 associate ad artefatti visivi.

L'analisi del primo file del caso considerato è terminata tramite un ulteriore filtraggio con un filtro passa basso a 3 Hz mostrato in *Figura 37*.

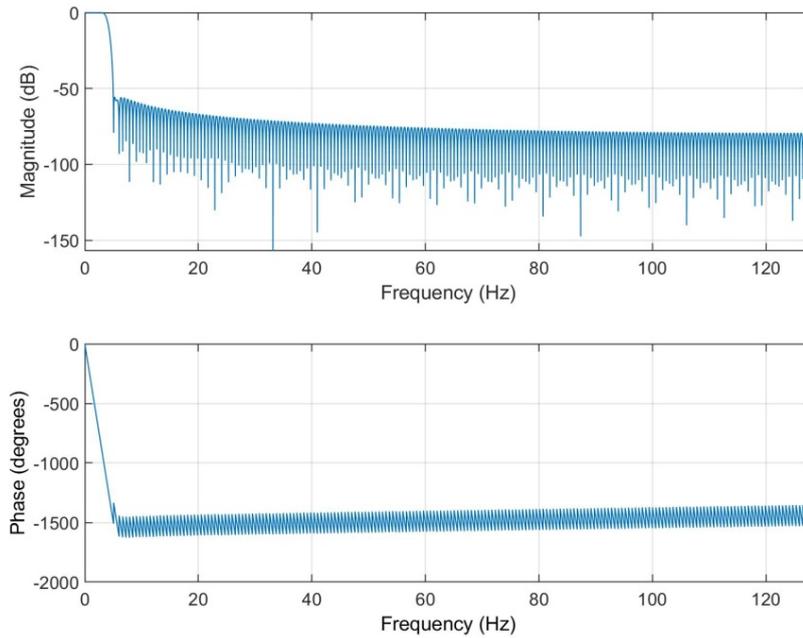


Figura 37: Filtro passa-basso con frequenza di taglio pari a 3 Hz.

La Figura 38 mostra il plot ottenuto a seguito dell'ultimo filtraggio che è stato effettuato per riscontrare l'eventuale presenza di onde punta nel ritmo più lento (ritmo delta), tipiche di soggetti epilettici (Figura 38).

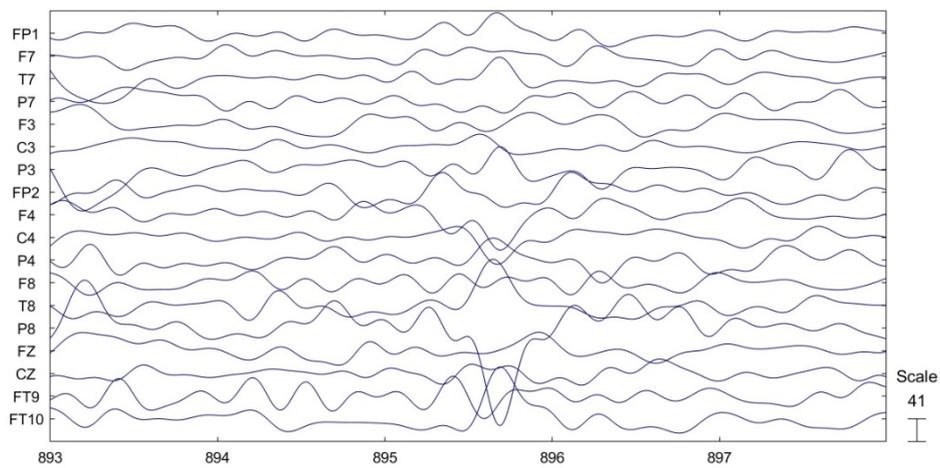


Figura 38: Plot di 5 s del segnale filtrato mediante un filtro passa-basso a 3 Hz.

## 4.4 Discussione dei risultati ottenuti

Il dato che è stato analizzato ha richiesto particolare attenzione nella fase d'importazione poiché le registrazioni acquisite dall'Ospedale Pediatrico di Boston sono state effettuate mediante derivazioni bipolari. EEGLAB non è in grado di lavorare con le bipolari ma questo è un ostacolo che deve essere aggirato in considerazione del fatto che la maggior parte delle registrazioni viene effettuata mediante derivazioni bipolari, ritenute più interessanti delle monopolari dato che misurano la differenza di potenziale tra due siti attivi del cervello. Per risolvere tale problematica si deve passare alle monopolari prendendo il primo elettrodo di ogni canale e referenziandolo alla media, così da avere un riferimento comune per tutti i canali (la referenziazione deve essere fatta sia prima che dopo le *channel locations*). Molti ricercatori consigliano la media come riferimento da prendere, soprattutto quando il montaggio degli elettrodi ricopre quasi l'intero scalpo, come nel caso preso in esame. [16]

Con le *channel locations* si va quindi a considerare solo il primo elettrodo, poiché EEGLAB non può considerare contemporaneamente per ogni canale le coordinate di una coppia di elettrodi. In questa fase, nel codice che viene scritto sulla Command Window di Matlab viene invocata la funzione *pop\_chanedit* che consente di modificare la struttura delle *channel locations* del dataset, così da poter avere solamente le coordinate del primo degli elettrodi della coppia di ogni canale e così da permettere il proseguimento dell'elaborazione del segnale nonostante sia stato acquisito con derivazioni bipolari.

Bisogna inoltre tenere in considerazione che qualora dovessero esserci degli elettrodi ripetuti, come nel database utilizzato per questo studio, nelle *channel locations* quegli elettrodi che sono utilizzati in più canali rimarrebbero privi di coordinate nella ripetizione, per questa ragione è stato inizialmente necessario selezionare i primi 22 canali nella *Channel list* in fase d'importazione del dato, anziché conservarli tutti e 23. In questo modo è stato eliminato l'ultimo canale, che era quello relativo al segnale ottenuto misurando la differenza di potenziale tra due elettrodi che sono stati entrambi utilizzati nei canali precedenti. Invece, per eliminare gli altri canali che avevano il primo elettrodo della coppia uguale ad altri canali, è stata utilizzata la funzione *pop\_select*. Questa funzione è stata invocata direttamente dall'interfaccia di EEGLAB e consente di modificare la struttura del database dato in input, ottenendo in output una struttura contenente solamente i canali selezionati. Solo così è stato possibile eliminare quei canali nel mezzo che presentavano degli elettrodi ripetuti (tramite la *Channel list* si possono eliminare solo gli ultimi canali).

Questi passaggi sono stati fondamentali appunto per poter eseguire correttamente lo step delle *Channel locations*, dove è stato utilizzato come modello della testa il BESA, nonostante fosse più

obsoleto rispetto all' MNI (Montreal Neurological Institute) [17]. Nel plot 2D delle channel locations ottenuto mediante il modello MNI, gli elettrodi sono sfasati di 90 gradi poiché la convenzione in EEGLAB consiste nell'usare l'asse +X come direzione per il naso, mentre nel modello MNI il naso viene allineato all'asse +Y. Per non creare ambiguità è stato utilizzato il modello BESA, dove il naso è allineato all'asse +X così come nella convenzione di EEGLAB, perciò gli elettrodi non risultano sfasati neanche nel plot 2D.

Successivamente è stata rimossa la *baseline*, ovvero è stata sottratta la media ad ogni canale, tuttavia il plot rimane sostanzialmente lo stesso del segnale appena acquisito (ovvero di quello in *Figura 32*), perciò si può dedurre che nonostante non fosse specificato nel database, il segnale era a media nulla.

Essendo il segnale EEG di piccola ampiezza, molto spesso le sorgenti di rumore producono un segnale di intensità molto più elevata, tale da coprire spesso anche totalmente il segnale di interesse, per questo la fase che fa da padrona nel pre-processamento è quella riguardante il filtraggio.

Il filtro passa alto (o costante di tempo) è stato scelto con una frequenza di taglio di 0.5 Hz al fine di eliminare il movimento oculare, che rappresenta un artefatto fisiologico a bassa frequenza: il bulbo oculare forma un dipolo elettrico, dove la cornea è il polo positivo mentre la retina quello negativo. Ogni movimento dell'occhio, volontario o involontario, comporta infatti una rotazione del dipolo che dà origine a differenze di potenziale, rilevabili superficialmente nella banda di frequenza delle onde delta. Durante l'acquisizione si può richiedere al soggetto di fissare un punto al fine di diminuire i movimenti volontari, ma ciò non elimina quelli involontari, per questo è necessaria la costante di tempo. [18]

Il filtro passa basso è stato invece scelto con una frequenza di taglio pari a 60 Hz. Gli elettrodi per le acquisizioni EEG ricoprono tutto lo scalpo, perciò registrano anche l'attività elettrica dei muscoli della testa, in particolare dei muscoli temporo-parietali e dei frontali. Di solito questi artefatti hanno durata breve e si distribuiscono a frequenze più elevate rispetto alla banda di frequenza del segnale EEG. Per questo motivo gran parte degli artefatti fisiologici determinati dai tremori muscolari possono essere eliminati attraverso un filtraggio passa basso. [18]

Il filtro notch è invece adibito ad eliminare le sorgenti di rumore elettrico come cavi elettrici, luci (specialmente le luci fluorescenti), trasformatori. Dal momento che l'acquisizione del segnale è avvenuta a Boston, la frequenza che deve essere eliminata è 60 Hz, perciò l' intorno da considerare per il notch è quello compreso tra 59 e 61 Hz, così che la banda d'attenuazione del filtro possa comunque consentire la completa eliminazione della frequenza pari a 60 Hz.

Dopo il filtraggio è stata fatta l'Analisi delle Componenti indipendenti, che può essere utilizzata per sottrarre gli artefatti ancora rimasti incorporati nei dati (muscolari, movimenti oculari o dovuti al

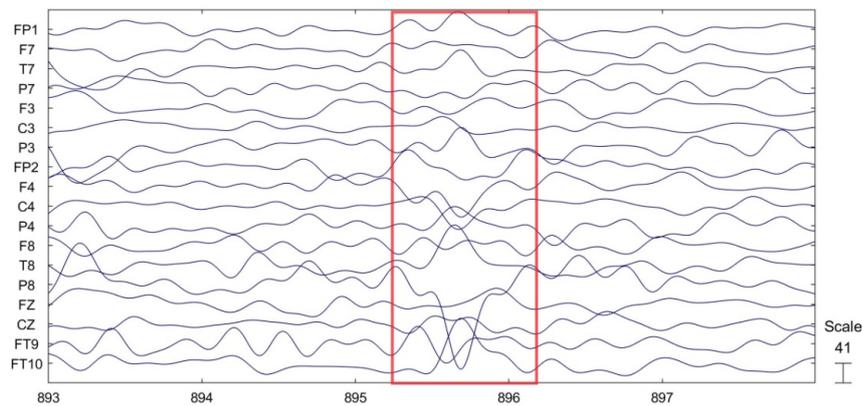
battito delle ciglia), senza rimuovere la parte del dato che invece contiene l'informazione d'interesse. L' algoritmo delle ICA consiste infatti in un metodo di elaborazione computazionale che serve per separare un segnale multivariante nelle sue sotto-componenti additive, assumendo che esista una mutua indipendenza statistica della sorgente dei segnali non Gaussiani. Nel caso dell'elettroencefalografia gli elettrodi rilevano esclusivamente la corrente che giunge alla superficie del cranio, la quale riflette l'attività di molteplici generatori non necessariamente localizzati nelle regioni sottostanti agli elettrodi, ma spazialmente distribuiti all'interno del tessuto cerebrale. Poiché, in ogni istante di tempo, sono attivi più generatori in posizioni diverse, i potenziali che si originano si propagano verso lo scalpo mescolandosi tra loro. Di conseguenza, ciò che si osserva e si registra da un singolo elettrodo è la combinazione di numerosi contributi, che risultano però indistinguibili nel segnale EEG.

Separare i segnali EEG acquisiti sullo scalpo nelle loro componenti indipendenti basandosi sulla sola informazione EEG risulta un problema complesso, la cui soluzione è importante per ottenere una corretta interpretazione funzionale delle risposte cerebrali registrate. [19]

Una volta che EEGLAB ha svolto autonomamente tutti gli step necessari per il calcolo delle ICA, sono stati scelti dei range percentuali associati alle probabilità della natura di alcuni tipi di componenti che non potevano essere accettate. Pertanto per tutte quelle componenti la cui natura di artefatto muscolare o oculare o altro era associata ad una percentuale superiore al 90%, sono state eliminate e non utilizzate per la ricostruzione del dato utile.

Nel caso esaminato solo le prime tre componenti (IC 1, IC 2 e IC 3) avevano una percentuale superiore al 90% di essere associate ad artefatti visivi, perciò sono state eliminate. Dalla *Figura 35* è ben visibile nella mappa topografica il fatto che le componenti presentano una distribuzione con una marcata attivazione frontale e frontopolare. Osservando inoltre la densità spettrale di potenza di IC 1, IC 2 e IC 3 si può notare che il contributo maggiore è concentrato nelle bassissime frequenze, proprio come ci si poteva aspettare dal momento che si tratta di movimenti oculari.

Una volta rimosse le componenti indesiderate, è stato filtrato il segnale con un filtro passa basso caratterizzato da una frequenza di taglio pari a 3 Hz, poiché nel tracciato nella fase intercritica di un soggetto epilettico è possibile trovare delle anomalie, quali scariche di punte evidenziabili nel ritmo delta, ovvero nelle onde lente. La presenza di queste onde punta ad ampiezza maggiore è presumibilmente stata riscontrata nel tracciato come mostra la *Figura 39*, in particolare nel segnale rilevato dall'elettrodo P8.



*Figura 39:* Onda punta ad ampiezza negativa registrata dal quattordicesimo canale nell'intervallo evidenziato in rosso.

Si potrebbe anche visualizzare un'attività alfa rallentata, ma le onde alfa iniziano a strutturarsi in maniera completa dall'età di 12 anni e dal momento che il soggetto da cui è stata fatta l'acquisizione dell'EEG ha 11 anni, è risultato più appropriato fare un'analisi che puntasse sulla ricerca delle onde punta, di durata compresa fra i 20 e i 70 ms. La componente è generalmente negativa e l'ampiezza è variabile, anche se spesso il suo voltaggio è elevato (100  $\mu\text{V}$  o più). [4] [18] Bisogna precisare però che un'elevata percentuale di pazienti affetti da epilessia presenta un EEG di routine (quindi nella fase intercritica) normale, perciò non è sempre possibile andare a riscontrare delle anomalie nel tracciato. La probabilità di trovare qualche anomalia associabile all'epilessia aumenta però notevolmente monitorando il paziente con un Holter EEG, ovvero mediante un monitoraggio continuo della durata di 24 ore. [4]

In questo studio è stata effettuata manualmente la ricerca di eventuali anomalie nel tracciato EEG, tuttavia sarebbe interessante sviluppare in futuro un software capace di rilevare in maniera automatica la presenza di tali anomalie. Essendo il segnale pseudo-periodico, la realizzazione di un tool con le caratteristiche sopra elencate potrebbe essere complicata, in aggiunta al fatto che andare a standardizzare il tracciato è davvero molto difficile a causa della variabilità di fronte alla quale ci si può trovare in relazione all'età del soggetto da cui è stata fatta l'acquisizione del segnale.

È necessaria quindi un'attività di ricerca importante al fine di poter effettuare un'analisi automatica del tracciato, ma è un aspetto importante da tenere in considerazione poiché potrebbe ridurre notevolmente il tempo impiegato dal clinico per studiare il tracciato, il quale deve scorrere manualmente tutta la registrazione e non è un'attività che può essere svolta velocemente.



## Conclusioni

In questa trattazione è stata svolta un'analisi il cui scopo era quello di eliminare le sorgenti di rumore che sono state acquisite in fase di registrazione in maniera involontaria e di riscontrare la presenza di anomalie associabile all'epilessia tramite un adeguato pre-processamento.

La pre-elaborazione dei dati consiste in una serie di passaggi per trasformare i dati grezzi derivanti dalla registrazione del segnale, in un set di dati di "qualità" migliore, quindi filtrati da qualsiasi fonte di disturbo presente inevitabilmente in fase di acquisizione, così da rendere possibile l'elaborazione del segnale stesso. [20]

Le sorgenti di rumore acquisite dagli elettrodi dell'EEG sottoforma di differenze di potenziale rappresentavano un disturbo che poteva compromettere la corretta lettura del segnale. È stato quindi fornito un metodo di analisi che ha richiesto il supporto di uno specifico toolbox di Matlab, ovvero EEGLAB, in grado di analizzare in maniera sicura e automatica i tracciati elettroencefalografici di soggetti pediatrici affetti da crisi epilettiche intrattabili.

Dopo specifici filtraggi e dopo aver sottratto al segnale utile le componenti associabili ai disturbi provenienti da sorgenti associabili a parametri fisiologici diversi dall'attività cerebrale in senso stretto, grazie anche ad opportune osservazioni sui grafici della densità spettrale di potenza delle componenti indipendenti, è stato così fattibile riscontrare nel tracciato delle probabili anomalie associabili all'epilessia nella banda compresa tra 0.5 e 3 Hz, ovvero nelle frequenze caratterizzanti il ritmo delta. Tale aspetto è di fondamentale importanza poiché agevola notevolmente il clinico nel tempo impiegato per la lettura del segnale e nell'andare a riscontrare in modo affidabile eventuali anomalie nel tracciato, senza confonderle con possibili artefatti.

## Bibliografia e Sitografia

- [1] Kenneth S. Saladin. Anatomia umana. Piccin. 2017.
- [2] M. Artico, P. Castano, A. Cataldi, M. Falconi, F. Milintenda, L. Formigli, P. Onori, S. Papa, A. Pellegrini, Alessio S. Pirino. Anatomia umana, Principi. Edi-Ermes. 2010.
- [3] Francesco P. Branca. Fondamenti di Ingegneria Clinica, Volume 1. SPRINGER. 2000.
- [4] R.Mutani, L.Lopiano, L. Durelli, A.Mauro, A.Chiò. Il Bergamini di Neurologia. Edizioni libreria Cortina Torino. 2012.
- [5] Frank H. Netter, M.D. Atlante di anatomia, fisiopatologia e clinica, Volume 7: Sistema Nervoso, Parte II-malattie neurologiche e neuromuscolari. Masson. 2007.
- [6] [www.arnoneurologia.it](http://www.arnoneurologia.it) (Ottobre 2021). Approfondimenti, Epilessia (pagina 5).
- [7] Robert S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, Helen J. Cross, Christian E. Elger, J. Engel Jr, L. Forsgren, Jacqueline A. French, M. Glynn, Dale C. Hesdorffer, B.I. Lee, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, E. Perucca, Ingrid E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe, S. Wiebe. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014. 55(4):475-82.
- [8] Robert S. Fisher, Helen J. Cross, Jacqueline A. French, E. Hirsch, Floor E. Jansen, L. Lagae, Solomon L. Moshé, J. Peltola, Eliane R. Perez, Ingrid E. Scheffer, Sameer M. Zuberi. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017. 58(4):522-530.
- [9] A. Serdaroglu, E. Arhan, G. Kurt, A. Erdem, T. Hirfanoglu, K. Aydin, E. Bilir. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst*. 2016. 32(4):641-6.
- [10] L. Tyvaert. Diagnostic positif, syndromique et étiologique d'une épilepsie [Epilepsy diagnosis: diagnostic criteria, syndromic and etiologic evaluation]. *Rev Prat*. 2017. 67(3):264-271.
- [11] U. Amin, Robert S. Benbadis. The Role of EEG in the Erroneous Diagnosis of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2019. 36(4):294-297.
- [12] Karen S. Eggleston, B. Olin, Robert S. Fisher. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure*. 2014. 23(7):496-505.

- [13] M. Qaraqe, M. Ismail, E. Serpedin, H. Zulfi. Epileptic seizure onset detection based on EEG and ECG data fusion. *Epilepsy Behav.* 2016. 58:48-60.
- [14] <https://physionet.org/content/chbmit/1.0.0/> (Luglio 2021). CHB-MIT Scalp EEG Database.
- [15] <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php> (Luglio 2021).
- [16] <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php> (Agosto 2021). Tutorials, Preprocess data, Re-referencing.
- [17] <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php> (Agosto 2021). Tutorials, Import data, Channel locations.
- [18] P. Genta, S. Bonini, I. Bruni. EEG, Acquisizione del segnale elettroencefalografico. Libreria Scientifica già GHEDINI. 1982.
- [19] <https://sccn.ucsd.edu/eeglab/index.php> (Agosto 2021). Tutorial, Reject artifacts, Indep. Comp. Analysis.
- [20] B. Malley, D. Ramazzotti, JTY Wu. Data Pre-processing. MIT Critical Data. 2016. Chapter 12.

# Ringraziamenti