



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**APPLICAZIONE DELL'ELECTROENCEPHALOGRAPHIC  
SOURCE IMAGING PER LA VALUTAZIONE  
PRE-CHIRURGICA DI PAZIENTI EPILETTICI**

**Relatore: Prof. Del Favero Simone**

**Laureando: Marin Pasin Francesco**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**Data di laurea 22 luglio 2022**

## ABSTRACT

Lo scopo di questa tesi è quello di illustrare il funzionamento dell'electroencephalographic source imaging (EEG source imaging o ESI), di definire quali siano i passaggi necessari alla sua applicazione all'interno del software open source "Cartool" e quali vantaggi apporti l'inserimento di questa tecnica nella valutazione pre-chirurgica di pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente.

Per raggiungere questi obiettivi si è condotta una ricerca bibliografica che ha consentito di comprendere i meccanismi che permettono, partendo dal tracciato elettroencefalografico, dalla risonanza magnetica della testa del paziente, dal tipo di esame elettroencefalografico e dalle informazioni anatomiche del paziente, di ricavare una mappatura 3D dell'attività elettrica corticale, identificando nello specifico la seizure onset zone. Allo stesso modo si è ricercato quale sia il valore diagnostico dei risultati ottenuti tramite ESI, quanto tali risultati possano influenzare l'approccio in sede chirurgica di interventi volti a rimuovere la sorgente dell'attività epilettica e se e quanto l'utilizzo di questa tecnica vada a migliorare l'esito di tali interventi.

I risultati ottenuti hanno evidenziato come la procedura non sia univoca ma ogni aspetto del processo di source imaging possa avvalersi di innumerevoli tecniche differenti. Tra queste si è identificata una procedura specifica applicabile in Cartool. Questa prevede una scelta delle frequenze di filtraggio tra 0.1-100 Hz con un filtro Butterworth di secondo ordine, la definizione dell'interseptile weighed mean per il filtraggio topografico, l'utilizzo della reale immagine MRI del paziente, al posto di un modello standard, per ottenere il volume di materia grigia, la definizione di una procedura di sottocampionamento per individuare i solution points il tale volume, la scelta di numero e posizione degli elettrodi per l'esame, che dimostra maggior precisione con EEG ad alta densità (128-264 elettrodi), la scelta di un modello della testa per la definizione della matrice di lead field, scegliendo in particolare il modello LSMAC illustrandone i punti di forza rispetto a BEM e FEM, e in fine la selezione del tipo di approssimazioni volte a risolvere la natura sottodeterminata del problema.

Infine, si è potuto osservare, attraverso i dati raccolti da svariati studi, come l'inserimento del source imaging tra gli esami di routine nella valutazione pre-chirurgica di un paziente epilettico possa alzare la probabilità di un esito positivo nell'intervento dal 50-70% al 75-90%. Questo è possibile grazie ad una localizzazione più precisa della seizure onset zone ed a modifiche apportate al piano terapeutico grazie a tali risultati.

## **INDICE**

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>3</b>
<b>1 – EPILESSIA .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 – ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2 – DIAGNOSI E TERAPIA DELL’EPILESSIA.....</b>	<b>11</b>
<b>2 – ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOURCE IMAGING .....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 – IMPLEMENTAZIONE IN “CARTOOL” .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1.1 – ELABORAZIONE TRACCIATO EEG .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1.2 – FILTRAGGIO SPAZIALE .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.3 – ELABORAZIONE DEL MODELLO DELLE TESTA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1.4 – IDENTIFICAZIONE SOLUTION POINTS .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1.5 – POSIZIONE E NUMERO DEGLI ELETTRDI .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1.6 – MODELLI DI CALCOLO DEL LEAD FIELD .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1.7 – RISOLUZIONE PROBLEMA INVERSO .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1.8 – NORMALIZZAZIONE DEI RISULTATI.....</b>	<b>24</b>
<b>3 – CONCLUSIONI.....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>27</b>

## INTRODUZIONE

Lo studio e il trattamento delle patologie neurologiche si può oggi avvalere di diversi strumenti diagnostici, capaci di fornire dettagliate informazioni morfologiche, metaboliche e funzionali sullo stato del cervello in modo non invasivo e che consenta di aggirare le complessità poste dalla sua struttura. La risonanza magnetica e la TAC, esami di routine disponibili in ogni ospedale, consentono di ricavare immagini tridimensionali dell'intero cranio con una precisione fino al millimetro, andando così ad individuare con estrema accuratezza alterazioni morfologiche di qualsiasi natura, PET e SPECT, più complesse da utilizzare a causa della difficile produzione ed impiego dei radiofarmaci, sono comunque ampiamente applicate per ottenere informazioni funzionali e metaboliche, andando ad evidenziare le zone in cui si intensifica l'attività metabolica, dalla quale dipende la distribuzione del tracciante. Aspetto cruciale nell'analisi dell'attività cerebrale è anche la valutazione funzionale dell'attività elettrica neuronale, il cui studio consente l'individuazione di qualsiasi evento vada in qualche modo a generarla, sia esso patologico o fisiologico. Proprio per questo, oltre che per l'estrema facilità nell'applicazione, l'elettroencefalografia di superficie è un esame cardine nella valutazione dei pazienti neurologici e consente tramite elettrodi posizionati sullo scalpo di valutare nel complesso l'attività di tutto il cervello con un'altissima risoluzione temporale.

La combinazione di queste tre tipologie di esami consente la corretta individuazione di un gran numero di patologie in modo non invasivo, presentando come unico rischio l'esposizione del paziente a piccole dosi di radiazioni, tendenzialmente trascurabili se si considera un singolo esame ma da tenere in considerazione nel caso di esposizioni ripetute. Esistono però alcuni casi in cui queste pratiche non invasive dimostrano i propri limiti dando risultati che, pur consentendo di procedere con le terapie spesso non risultano sufficientemente precise da offrire un loro esito consistentemente positivo. Uno dei casi più frequenti e complessi in cui questi limiti si manifestano è quello dell'epilessia farmacoresistente.

Il termine "epilessia farmacoresistente" indica tutte quelle forme epilettiche, di qualsiasi natura, che non rispondono ai trattamenti effettuati tramite l'assunzione di farmaci anticonvulsivi e si presenta circa nel 30% dei pazienti epilettici [1]. In questi casi si procede in genere effettuando un intervento chirurgico volto a rimuovere la porzione di materia grigia nella quale si identificano le sorgenti corticali dell'attività elettrica anomala che genera le crisi epilettiche. A manifestare i limiti delle tecniche attualmente in uso è il processo di individuazione di questa regione, detta siezure onset zone (SOZ), che solo in alcuni casi risulta legata ad alterazioni morfologiche o metaboliche del cervello, ed evidenzia il più

grande limite dell'elettroencefalografia di superficie, ovvero la scarsa risoluzione spaziale offerta da questa tecnologia, che rende quindi impossibile identificare esclusivamente con questo esame le sorgenti dell'attività registrata dagli elettrodi. Sebbene la combinazione dei tre esami, l'applicazione di altri più invasivi e rischiosi come l'elettroencefalografia intracranica e l'interpretazione dei risultati sulla base di nozioni bibliografiche consenta comunque di procedere con l'intervento con una certa precisione, solo il 60-70% dei casi ottiene la completa eliminazione del presentarsi degli eventi epilettici, risultato che sottolinea la necessità di pratiche ulteriori e più efficienti per il trattamento di questa patologia.

Le lacune dei metodi attualmente applicati di routine possono essere colmate dalla tecnica dell'EEG source imaging (ESI), che attraverso elaborazioni matematiche dei risultati di EEG ed MRI consente di individuare la SOZ con risultati estremamente incoraggianti, dimostrando una precisione superiore a quella ottenibile coi metodi fino ad ora utilizzati.

L'implementazione di questa tecnica è però estremamente complessa e prevede, oltre ad elaborazioni del tracciato elettroencefalografico e del modello 3D ottenuto tramite risonanza magnetica, la risoluzione del cosiddetto problema inverso, cioè il calcolo delle sorgenti dell'attività elettrica cerebrale noto il loro effetto sugli elettrodi allo scalpo, il cui nome deriva dalla contrapposizione col problema diretto, ovvero il calcolo dell'attività elettrica misurata allo scalpo partendo da un'attività corticale nota. Il problema inverso è però sottodeterminato a causa della presenza di un numero di incognite superiore a quello delle equazioni individuabili per la risoluzione. Inoltre, proprio a causa della scarsa risoluzione spaziale dell'EEG, due attivazioni corticali molto vicine possono risultare indistinguibili nella rilevazione da parte degli elettrodi e questo ne impedisce una risoluzione univoca. Per risolvere il problema inverso sono quindi state identificate innumerevoli assunzioni a priori di natura matematica, anatomica e fisiologica, in grado di ovviare a queste difficoltà e di determinare una soluzione. La varietà di tecniche in grado di permettere una risoluzione del problema, la loro efficienza variabile e la disponibilità di innumerevoli software in grado di supportare questi processi ad oggi impedisce l'identificazione di un procedimento standard comune per l'applicazione del source imaging che di conseguenza fatica a rientrare tra gli esami di routine nel trattamento di pazienti epilettici.

Lo scopo di questa tesi è quindi quello di analizzare come questa tecnica venga implementata nel software open source Cartool, descrivendo le semplificazioni necessarie attraverso assunzioni a priori, le operazioni di filtraggio del segnale EEG, la costruzione del modello 3D della materia grigia in cui andare ad individuare le soluzioni del problema inverso e i modelli per il calcolo della matrice di lead field. Per farlo ci si è appoggiati in modo particolare al paper "EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps" realizzato da C.M

Michel e D. Brunet, nel quale vengono approfonditi i diversi aspetti dell'applicazione di questa tecnica [2].

## **1 – EPILESSIA**

Per cominciare la discussione è importante offrire una breve panoramica generale sull'epilessia, descrivendone le cause, i processi che generano gli attacchi, le diverse forme e i relativi approcci clinici, così da poter comprendere chiaramente dove l'ESI si collochi nel suo trattamento.

L'epilessia è definita come una malattia cronica neurologica caratterizzata dal manifestarsi ricorrente di attacchi epilettici provocati da eventi transienti di attività elettrica anomala nel cervello. Il presentarsi di tali attacchi è il risultato di alterazioni dei processi fisiologici dell'attività elettrica cerebrale che possono scaturire da innumerevoli patologie differenti.

Secondo quanto stabilito dalla International League Against Epilepsy (ILAE), un paziente è definito affetto da epilessia se: manifesta almeno due attacchi epilettici spontanei o provocati da stimoli esterni tra i quali intercorrano più di 24 ore, manifesta un attacco epilettico e presenta un rischio di ulteriori attacchi nei successivi 10 anni con probabilità del 60% (pari alla probabilità media di chi ha subito due attacchi epilettici), gli è stata diagnosticata una sindrome epilettica.

È quindi importante sottolineare come l'epilessia e la crisi epilettica non vadano confusi, la prima indica infatti una presenza ricorrente di crisi spontanee mentre una singola crisi può non essere legata ad una diagnosi di epilessia ma essere causata da stimoli esterni e non ripresentarsi nel paziente.

Si stima che i pazienti epilettici ammontino a cinquanta milioni in tutto il mondo, con incidenza inferiore nei paesi più sviluppati (4-7 casi su 1000 abitanti) e maggiore in quelli in via di sviluppo (7-30 casi su 1000 abitanti) [3].

L'eziologia dell'epilessia ne divide generalmente le cause in tre gruppi: epilessia genetica, sintomatica e di causa ignota.

L'epilessia genetica (o idiopatica) è provocata da alterazioni genetiche indipendenti da altre patologie che si presentano in pazienti altrimenti sani e precedentemente privi di segnali che potessero indicare il possibile verificarsi di eventi epilettici o di alterazioni strutturali. Questi compongono circa il 40% dei casi globali. L'epilessia sintomatica (o strutturale/metabolica) presenta cause chiaramente identificabili e riconducibili ad altre patologie, siano esse di natura ereditaria, come disturbi metabolici, malformazioni durante lo sviluppo della struttura corticale e del sistema nervoso, o acquisite, come traumi accidentali, tumori, infezioni,

malattie cerebrovascolari o malattie neurodegenerative. Infine, le epilessie a causa ignota indicano tutti i casi in cui sia impossibile identificare una causa per il presentarsi degli eventi epilettici, il numero di casi appartenenti a questa categoria è in rapido decremento grazie al progredire degli strumenti diagnostici.

Gli eventi epilettici vengono categorizzati in due forme in base all'estensione di materia grigia i cui neuroni vengono attivati: le epilessie generalizzate, nelle quali l'attività anomala si origina in più zone del cervello contemporaneamente e partendo dalla zona epilettogena si diffonde interessando aree più ampie e coinvolgendo entrambi gli emisferi contemporaneamente, si presentano nel 15-20% dei soggetti epilettici, queste provocano sempre una perdita di coscienza e possono essere accompagnate da episodi convulsivi di varia natura [4]. Le epilessie focali interessano invece una regione circoscritta del cervello, in prossimità della zona epilettogena, e presentano effetti variabili che dipendono dalla localizzazione della dell'attività anomala e possono comprendere perdite di coscienza, allucinazioni e alterazioni sensoriali e motorie.

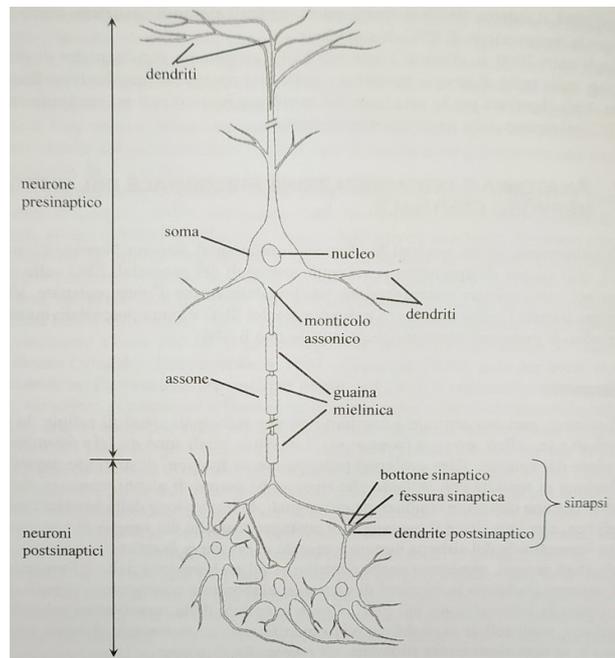
## **1.1 – ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO**

Come si è detto, le crisi epilettiche sono causate da un'attività elettrica neuronale anomala e incontrollata, dovuta a malfunzionamenti nei meccanismi eccitatori ed inibitori dei neuroni.

I neuroni sono infatti le cellule adibite alla generazione, elaborazione e propagazione dell'informazione, sotto forma di segnale elettrico, all'interno del sistema nervoso centrale.

Pur presenti in diverse forme in base alla loro funzione specifica, la loro struttura si può generalmente suddividere in quattro parti che consentono di comprenderne il funzionamento: il corpo cellulare (o soma), i dendriti, l'assone e i bottoni sinaptici (o terminali presinaptici) (Figura 1).

Il corpo cellulare è il centro della cellula e da esso si diramano le sue altre parti, svolge tutte le funzioni metaboliche volte alla sopravvivenza e al funzionamento cellulare e ne contiene il nucleo. I dendriti sono sottili ramificazioni che consentono di entrare in contatto con i bottoni sinaptici di altri neuroni, costituendo il principale canale di ricezione dell'informazione in ingresso da trasmettere a propria volta. La struttura attraverso la quale si propaga il segnale elettrico affinché questo raggiunga altri neuroni è l'assone, una fibra di lunghezza variabile tra gli 0.1 mm e i 3 m che mette in comunicazione il soma con i bottoni sinaptici e che, attraverso una variazione nel potenziale di membrana, consente una rapidissima propagazione del segnale elettrico, detto potenziale d'azione generatosi nel monticolo assonico.



**Figura 1** Struttura di neuroni pre e post-sinaptici.[15]

A riposo, il potenziale di membrana di un neurone si aggira tra i  $-60\text{mV}$  e i  $-70\text{mV}$ , ovvero alla differenza di potenziale elettrico che si ottiene al raggiungimento dell'equilibrio tra la forza elettrica e la forza chimica generate dalle diverse concentrazioni di ioni  $\text{K}^+$  e  $\text{Na}^+$  ai due lati della doppia membrana fosfolipidica selettivamente permeabile. Questo equilibrio è raggiunto attraverso diversi processi che regolano il passaggio di questi ioni attraverso la membrana. Innanzitutto gioca un ruolo fondamentale la permeabilità passiva della membrana, dovuta alla presenza di canali sempre attivi che consentono l'attraversamento della membrana da parte di specifici ioni; in particolare la membrana dei neuroni presenta un gran numero di canali che consentono lo spostamento agli ioni  $\text{K}^+$ , presenti in maggior quantità all'interno della cellula, secondo gradiente elettrochimico, mentre è ridotto il numero di canali di questo tipo dedicati al passaggio di  $\text{Na}^+$ , presente in maggiori quantità all'esterno della membrana. In questa condizione si ha quindi un flusso costante di ioni  $\text{K}^+$  in uscita secondo gradiente chimico e uno in entrata secondo gradiente elettrico per arrivare all'equilibrio, a questo si aggiunge però il flusso costante di  $\text{Na}^+$  verso l'interno che deve essere a sua volta bilanciato da un'ulteriore uscita di  $\text{K}^+$  grazie al quale si ottiene il potenziale di membrana a riposo indicato in precedenza. Il costante flusso passivo di questi ioni in ingresso e in uscita porterebbe però rapidamente a dissipare i gradienti che ne inducono il movimento, andando ad alterare il potenziale di membrana. Ciò è evitato dalla presenza della pompa sodio-potassio, un processo di trasporto attivo che sposta gli ioni contro gradiente ( $\text{K}^+$  dall'esterno all'interno e  $\text{Na}^+$  dall'interno all'esterno) tramite canali attivati dal consumo di ATP.

Il segnale elettrico che il neurone deve trasmettere si propaga lungo l'assone attraverso una perturbazione di questo equilibrio elettrochimico di membrana detto potenziale d'azione. Quando la cellula riceve uno stimolo di depolarizzazione che superi la soglia dei  $-50\text{mV}$  da altri neuroni si innesca la variazione locale temporanea di permeabilità della membrana che attraversa tutto l'assone ottenendo lo spostamento di carica.

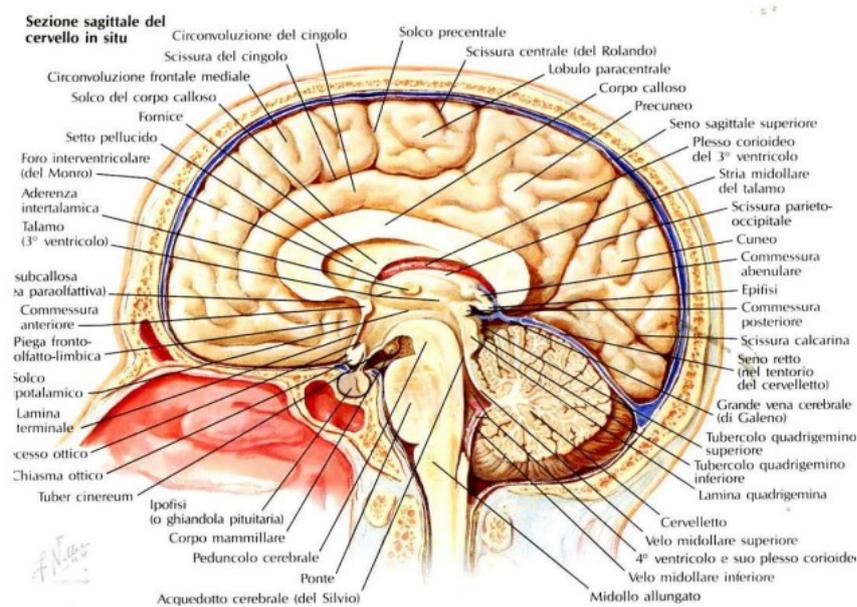
Come prima reazione alla ricezione di uno stimolo sovrasoglia si aprono più canali per gli ioni  $\text{Na}^+$ , generandone un flusso in ingresso superiore a quello di  $\text{K}^+$ , ciò porta ad un'ulteriore depolarizzazione ed innesca un feedback positivo che porta all'ulteriore apertura di canali per ioni  $\text{Na}^+$  fino ad arrivare alla massima permeabilità e ad un potenziale di membrana che si avvicina ai  $+50\text{mV}$ . Arrivati a questo punto i canali del sodio si chiudono e si aprono quelli per il potassio consentendone il flusso massimo in uscita, ripolarizzando la membrana, arrivando ad iperpolarizzarla come conseguenza della chiusura dei canali del sodio, per poi tornare progressivamente al potenziale di membrana a riposo. Durante questo processo si generano due tipi di periodi refrattari che consentono la corretta direzione di propagazione della depolarizzazione impedendo che la zona interessata sia suscettibile ad ulteriori stimoli. Il periodo refrattario assoluto coincide con il periodo di apertura dei canali  $\text{Na}^+$  ed inibisce la capacità di rispondere a qualsiasi tipo di stimolo. Il periodo successivo è invece detto periodo refrattario relativo e coincide con la fase di progressiva chiusura dei canali  $\text{K}^+$  nella fase di iperpolarizzazione. In questo caso è invece possibile che il neurone risponda ad ulteriori stimoli purché questi siano di intensità particolarmente elevata.

Questo tipo di propagazione è detta continua poiché il potenziale si propaga attraversando l'intero assone, ne esiste però un'altra forma, particolarmente utile nei neuroni provvisti di assoni più lunghi per velocizzare il trasporto dell'informazione, detta propagazione saltatoria. La propagazione saltatoria sfrutta la presenza della guaina mielinica che avvolge gli assoni di alcuni neuroni, in particolare di quelli del sistema nervoso centrale, e funge da isolante, impedendo lo scambio di ioni con l'esterno ma lasciando scoperte delle porzioni dette nodi di Ranvier, distanti mediamente  $1\text{mm}$  tra loro, che diventano i soli nei quali possa avere luogo il processo descritto in precedenza, portando il potenziale d'azione a "saltare" tra i nodi ottenendo una propagazione più rapida.

Al termine dell'assone, e quindi a ricevere lo stimolo propagato al suo interno, ci sono i bottoni sinaptici, strutture che contengono al proprio interno delle vescicole che racchiudono un neurotrasmettitore. Una volta ricevuto il potenziale d'azione, queste vescicole si uniscono alla membrana cellulare e vengono rilasciate nella fessura sinaptica che separa i bottoni di un neurone dai dendriti di un altro, spostandosi nella fessura sinaptica extracellulare ( $20\text{-}40\text{nm}$ ) e raggiungendo i dendriti del neurone successivo, iperpolarizzandone o depolarizzandone la

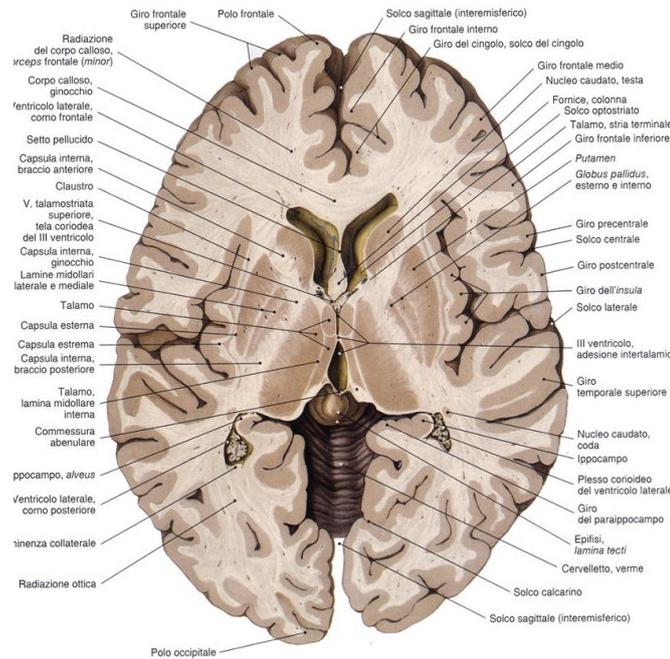
membrana e generando quindi un potenziale post-sinaptico eccitatorio, nel quale l'escitosi è regolata dall'apertura dei canali per il  $\text{Ca}^{+}$ , o inibitorio, regolato dall'apertura dei canali per il  $\text{Cl}^{-}$ . Questi potenziali sono generalmente di piccole dimensioni e dipendono dalla quantità di neurotrasmettitore ricevuto, per generare un potenziale che inneschi la trasmissione del potenziale d'azione, ovvero per avere potenziali eccitatori sufficientemente ampi è necessario il contributo delle migliaia di sinapsi di cui ciascun neurone è provvisto e ovviamente che il bilancio di eccitazione e inibizione sia a favore della prima.

I neuroni sono la componente cellulare fondamentale per il funzionamento del sistema nervoso centrale e sono al suo interno affiancati dalle più numerose cellule gliali, che svolgono diverse funzioni come la produzione di mielina, la formazione della barriera emato-encefalica e la difesa immunitaria. Nello studio dell'epilessia, tra tutte le parti del sistema nervoso, risulta di primaria importanza la struttura del cervello, con particolare attenzione alla materia grigia



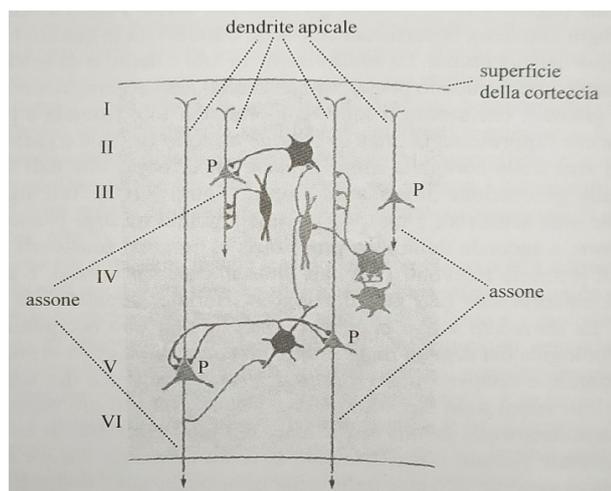
**Figura 2** Sezione sagittale del cervello. Sono evidenti la conformazione ripiegata dell'encefalo, il cranio, il liquido Cefalorachidiano e le principali altre strutture interne al cranio [16]

Il cervello è il centro delle principali funzioni cognitive umane ed è diviso in due emisferi simmetrici collegati. La sua zona più interna è composta dalla cosiddetta materia bianca, ovvero da assoni dotati di guaina mielinica e adibiti a comunicazioni a più lunga distanza tra regioni diverse dell'encefalo. La materia bianca è avvolta dalla materia grigia (o corteccia cerebrale), uno strato spesso alcuni millimetri e composto da corte fibre nervose per la comunicazione a breve distanza nella quale hanno sede le funzioni cognitive più complesse (Figura 3).



**Figura 3** Sezione obliqua dell'encefalo che evidenzia materia bianca e materia grigia oltre alla conformazione interna dei giri e dei solchi [18]

Nella corteccia cerebrale sono contenuti i neuroni piramidali, un tipo di cellula di particolare importanza per le misure elettroencefalografiche, così chiamati per via della forma piramidale del loro nucleo dal quale si estendono due strutture: un assone diretto verso zone più profonde del sistema nervoso e un lungo dendrite apicale, che risale verso le zone più superficiali della corteccia. I dendriti apicali di tutti i neuroni piramidali hanno una disposizione coerente e sono infatti paralleli tra loro e perpendicolari alla superficie della corteccia cerebrale, questo, unito alla loro struttura e alla predisposizione ad attivazioni sinaptiche sincrone delle popolazioni di tali cellule, implica che siano i loro potenziali postsinaptici ad essere rilevati dagli elettrodi dell'EEG di superficie (Figura 4). La materia grigia presenta poi una struttura ripiegata e ricca di solchi, giri e valli per aumentarne quanto più possibile la superficie, portandone la maggior parte ad essere ripiegata sotto la superficie della corteccia.



**Figura 4** Disposizione e struttura dei neuroni piramidali nella corteccia cerebrale [15]

L'intero cervello è poi immerso nel liquido cefalorachidiano (o liquido cerebrospinale) che svolge una funzione di protezione meccanica dagli urti e di regolazione dell'ambiente cerebrale, monitorandone pH e concentrazione di CO<sub>2</sub>, e racchiuso all'interno delle spesse ossa del cranio (5.3-7.5mm).

## **1.2 – DIAGNOSI E TERAPIA DELL'EPILESSIA**

Principalmente le terapie farmacologiche, che rappresentano il primo approccio alla cura di pazienti epilettici, si concentrano sull'impedire il presentarsi delle crisi agendo a livello neuronale secondo uno dei tre meccanismi d'azione principali: potenziamento dei neurotrasmettitori inibitori, soppressione dei canali per gli ioni Na<sup>+</sup> o inibizione dei canali sinaptici per gli ioni Ca<sup>+</sup>. Tutte queste terapie sono volte a contrastare gli squilibri nell'attività neuronale che possono portare ad attività anomala dovuta ad abbassamenti del potenziale di soglia o ad emissioni eccessive di neurotrasmettitori.

Del totale dei pazienti che si sottopongono a questo tipo di terapia solo il 70% circa risponde in maniera soddisfacente ai farmaci, il restante 30% invece, dopo aver affrontato una terapia con almeno due farmaci antiepilettici, viene dichiarato affetto da epilessia farmacoresistente [1].

Considerando le sole epilessie focali la percentuale di casi farmacoresistenti si avvicina invece al 50% [5]. In questi casi, data la natura delle epilessie focali, che si manifestano in una porzione isolata e circoscritta di materia grigia, è possibile e consigliato procedere con un intervento chirurgico volto a rimuovere la zona epilettogena. Per procedere all'intervento è fondamentale essere in grado di individuare con esattezza la porzione da rimuovere sia per assicurare un esito positivo dell'intervento, sia per ridurre il più possibile l'area interessata evitando così di coinvolgere zone corticali fondamentali per le funzioni cognitive.

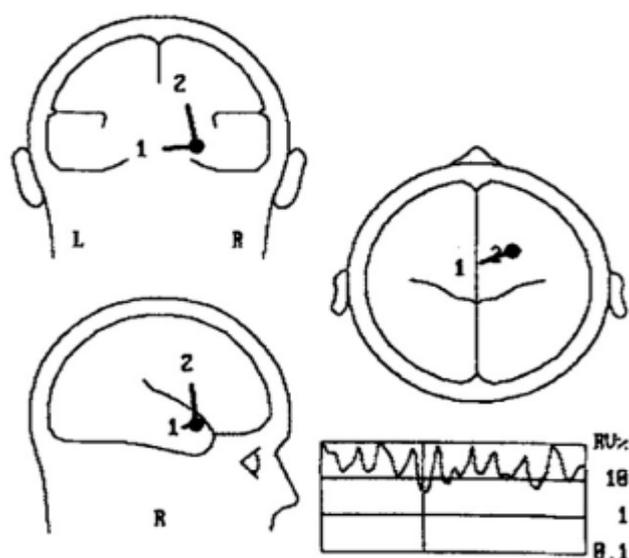
Attualmente la valutazione pre-chirurgica si avvale in questi casi principalmente di quanto rilevato tramite MRI ed EEG, approfondendo eventualmente i risultati tramite PET o SPECT in caso di ambiguità, con risultati particolarmente incoraggianti nel caso di pazienti in cui l'epilessia sia legata a lesioni o malformazioni. Con l'utilizzo di questi metodi l'esito dell'intervento risulta positivo, ovvero il paziente non presenta più crisi epilettiche, fino all'80% dei casi se il paziente presenta lesioni, valore che scende al 50% in pazienti che ne risultano privi, per i quali uno studio morfologico si dimostra quindi solo in parte rilevante nell'individuare la sorgente epilettica [6]. Spesso l'utilizzo di queste tecniche di imaging è seguito dall'inserimento di elettrodi intracranici nella zona individuata per una valutazione

ulteriore della zona in cui si ipotizza possa trovarsi la sorgente, una procedura estremamente invasiva che presenta un certo grado di rischio per il paziente

Ad offrire risultati sempre più interessanti nel tentativo di aggirare i limiti di queste tecniche è EEG source imaging. Il source imaging permette, partendo da dati acquisiti tramite EEG e da informazioni anatomiche del paziente, ricavate generalmente tramite MRI, di identificare le zone della materia grigia dalle quali si origina il segnale misurato dagli elettrodi sullo scalpo, ottenendo un risultato diagnosticamente rilevante in maniera non invasiva, economica, grazie all'utilizzo di macchinari già ampiamente disponibili in qualsiasi ospedale, e che non richiede l'introduzione di nuove procedure mediche ma soltanto un nuovo approccio all'elaborazione di dati che già vengono abitualmente rilevati durante la diagnosi di pazienti epilettici.

## 2 – ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SOURCE IMAGING

L'EEG source imaging è una tecnica che, pur essendo stata ideata negli anni '70 e avendo iniziato ad essere di interesse per studi medici dagli anni '90 [7] (Figura 5), ha offerto applicazioni rilevanti solo in tempi recenti, grazie al progredire della potenza di calcolo dei computer disponibili a livello commerciale e allo sviluppo di software capaci di implementare gli algoritmi e i modelli necessari.



**Figura 5** Localizzazione ed orientazione di un singolo dipolo in uno studio del 1995 su 15 pazienti Affetti da epilessia focale [17]

Nonostante il crescente interesse nei confronti dei risultati ottenibili tramite source imaging e il conseguente proliferare di studi riguardo alla sua applicabilità, non si è ancora identificato

un approccio univoco all'elaborazione dei dati per la costruzione dell'immagine che individui le sorgenti corticali. Per questi motivi l'EEG source imaging non ha ancora trovato posto tra le procedure di routine nella valutazione pre-chirurgica di pazienti affetti da epilessie focali farmaco-resistenti ma viene utilizzato solo sporadicamente, seppur con frequenza crescente.

Esistono dunque svariati software, accademici e commerciali, che offrono la possibilità di applicare l'ESI tramite procedure simili tra loro ma anche con differenze sostanziali.

Come base per discutere delle elaborazioni necessarie per applicare l'EEG source imaging, all'identificazione delle sorgenti epilettiche, prendiamo in considerazione il software open source Cartool evidenziandone le semplificazioni necessarie attraverso assunzioni a priori, le operazioni di filtraggio del segnale EEG, la costruzione del modello 3D della materia grigia in cui andare ad individuare le soluzioni del problema inverso e i modelli per il calcolo della matrice di lead field [2].

L'idea alla base dell'ESI è quella di suddividere il volume della materia grigia in solution points, punti nei quali andare a identificare dei dipoli elettrici che rappresentino l'attività elettrica cerebrale durante l'evento epilettico. Per farlo vengono elaborati i dati ripuliti ottenuti tramite EEG, viene costruito un modello della materia grigia in cui identificare tali punti, a partire dall'MRI del paziente o da modelli standard e viene costruita la matrice di lead field per la risoluzione del problema inverso.

## **2.1 – IMPLEMENTAZIONE IN “CARTOOL”**

### **2.1.1 – ELABORAZIONE TRACCIATO EEG**

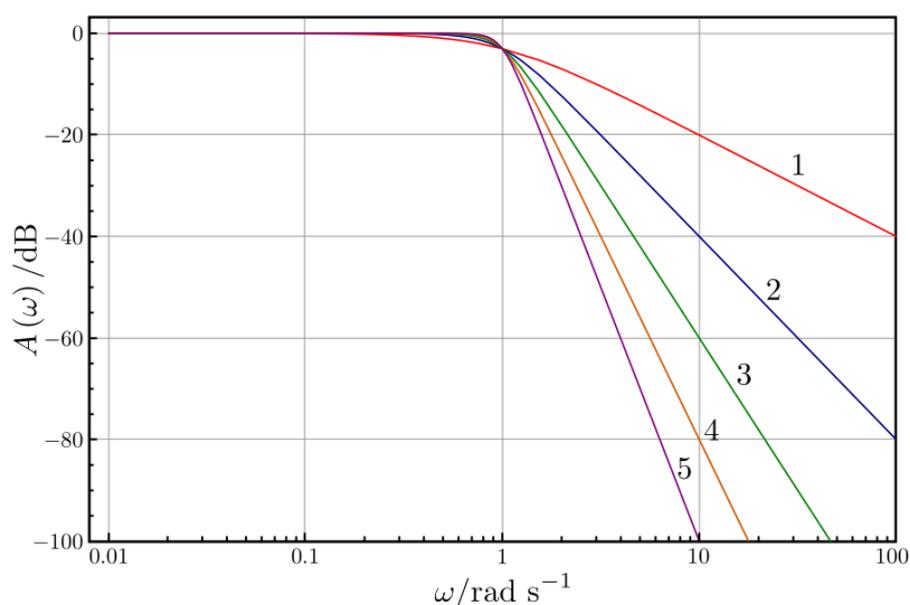
Innanzitutto, è fondamentale operare sul tracciato EEG fino a renderlo sufficientemente pulito da poterlo utilizzare nel calcolo della sorgente ottenendo risultati non alterati da artefatti e rumore formati in fase di acquisizione.

Si comincia quindi con un pre-processing del segnale EEG con lo scopo di rimuovere artefatti che vanno ad alterare i dati. Essi possono essere causati da sorgenti non fisiologiche associabili a difetti nella strumentazione utilizzata per l'esame o fisiologiche come movimento, battito cardiaco, sudorazione o attività muscolare, il metodo più efficace per individuarli è quindi un'ispezione visiva di tutto il tracciato ad opera di personale esperto. Ovviamente questo risulta in un procedimento lungo e difficoltoso, specialmente nel caso di lunghi tracciati ottenuti tramite esami LTM (long term monitoring), proprio per ovviare a questo problema sono stati sviluppati software che consentono il riconoscimento e l'eliminazione automatica degli artefatti, che però non vanno applicati esclusivamente ma

sempre e comunque accompagnati da un'analisi da parte dell'operatore poiché soggetti ad errori proprio a causa della varietà nella natura degli artefatti.

Come primo passaggio nella pulizia del tracciato si opera un filtraggio temporale attraverso il quale ci si propone di rimuovere le frequenze non fisiologiche o non rilevanti ai fini dello studio, aumentando il SNR, spesso abbassato in fase di acquisizione dai movimenti involontari tipici di una crisi epilettica. Tutt'ora le opinioni in merito a quali frequenze vadano filtrate e a che tipo di filtro utilizzare non sono unanimi ed è in evoluzione lo studio della rilevanza a fini diagnostici di frequenze normalmente non considerate, la scelta di quali parametri utilizzare per il filtro passa-banda va quindi valutata di caso in caso.

Per una trattazione generale dei casi epilettici risulta quindi utile considerare un filtro che operi tra le frequenze di 0.1-100 Hz, implementato in Cartool tramite un filtro di Butterworth del secondo ordine con un roll-off di -40 db/decade (Figura 6), che permette di rendere la banda passante quanto più piatta possibile, evitando di introdurre nuovi massimi locali.



**Figura 6** Risposta in frequenza del filtro di Butterworth di diversi ordini, in blu (2) il filtro di secondo ordine utilizzato per questa applicazione

Effettuato il filtraggio, al fine di ridurre il peso dei dati nelle successive elaborazioni e quindi ridurre la memoria necessaria, viene effettuato un down-sampling dei dati. Si consiglia di utilizzare come nuova frequenza di sampling, quattro volte la massima frequenza residua, e non il doppio come suggerirebbe il teorema di Nyquist, dopo il filtraggio per non subire una perdita di informazione con questo procedimento che potrebbe essere causata da imprecisioni nel filtraggio dovute alla non idealità del filtro.

Successivamente si sottopone il tracciato all'analisi delle componenti indipendenti, che separa il segnale nelle componenti derivanti da sorgenti diverse che lo compongono, supponendo che queste siano indipendenti. Questo consente di individuare ed eliminare principalmente artefatti dovuti a movimenti come quelli degli occhi e delle palpebre e al battito cardiaco. In Cartool viene effettuata in maniera semi-automatica un'ispezione del tracciato: il programma scorre il tracciato EEG ed individua i punti che presentino un'ampiezza superiore ad un certo range. L'operatore potrà indicare se tali eventi siano rilevanti per l'analisi e quindi da preservare o se siano valori anomali provocati da errori di vario genere durante l'acquisizione e quindi da non considerare nella successiva analisi delle componenti indipendenti.

### 2.1.2 – FILTRAGGIO SPAZIALE

A questo punto, ripulita la traccia EEG, è importante visualizzare una mappa topografica dei potenziali allo scalpo poiché saranno i suoi valori ad essere utilizzati come dati in ingresso nella source localization, data la fondamentale importanza non solo delle frequenze rilevate ma anche della loro esatta posizione. È necessario applicare un filtro alla mappa dei potenziali allo scalpo, rimuovendo eventuali eventi transienti di breve durata sugli elettrodi che potrebbero averne alterato la topografia. I valori anomali dei potenziali possono fortemente deteriorare i risultati del source imaging ed è quindi fondamentale che siano rimossi.

Per effettuare il filtraggio spaziale, Cartool consente di implementare diversi filtri, come ad esempio l'Interseptile weighted mean [2], che viene realizzato come segue: un elettrodo per volta viene preso il valore di ciascun elettrodo e dei sei a esso più vicini, i 7 valori considerati vengono ordinati, vengono eliminati il valore massimo ed il valore minimo rimuovendo il primo ed ultimo elemento della lista ordinata, viene calcolata la media pesata dei 5 valori rimasti, nella quale ciascun elettrodo ha un peso crescente in base alla distanza da quello centrale da 1 (elettrodo centrale) a 5 (elettrodo più lontano) (Figura 7).

$$SpatialFilter(e) = \left( \sum_{i=1}^{i=5} \frac{v_i}{d_i} \right) / \left( \sum_{i=1}^{i=5} \frac{1}{d_i} \right)$$

**Figura 7** Equazione per il filtraggio spaziale tramite interseptile weighed mean una volta eliminato il valore massimo e quello minimo [2]

Il risultato è uno smoothing dei valori della mappa morfologica che però non implica una perdita di informazione.

### 2.1.3 – ELABORAZIONE DEL MODELLO DELLE TESTA

Completate le elaborazioni sulla traccia EEG, per identificare correttamente le sorgenti del segnale è necessario costruire un modello 3D accurato della materia grigia del paziente in esame all'interno della quale localizzare l'origine dell'attività cerebrale, suddividendo il volume in solution points, per ciascuno dei quali verrà calcolato un dipolo elettrico.

Nonostante lo sviluppo di diversi modelli standard del cranio da utilizzare in queste applicazioni, questi hanno dimostrato una precisione dei risultati sensibilmente inferiore rispetto all'uso della reale risonanza magnetica del paziente, e quindi una minore probabilità di successo dell'intervento [6] ma è pur vero che è talvolta impossibile ottenere un modello specifico per il paziente e in questi casi anche l'uso di un template standard consente di ottenere risultati validi ai fini diagnostici. La procedura più consigliata resta quindi quella che prevede l'utilizzo dell'immagine reale del cranio in esame per effettuare questo passaggio, proprio per evitare che la bassa precisione risulti in una localizzazione errata che possa danneggiare, in sede chirurgica, aree indesiderate della corteccia cerebrale, potenzialmente coinvolgendo la corteccia eloquente, o che renda inefficace un intervento estremamente invasivo.

Una volta ottenuta l'immagine 3D tramite MRI sono necessari diversi passaggi di elaborazione per ottenere una struttura corretta della sola materia grigia e per ricavare altri importanti valori anatomici come lo spessore del cranio.

Cartool offre gli strumenti per effettuare tutti i passaggi necessari ma consente anche l'utilizzo di modelli della materia grigia isolati con altri software.

Il primo passaggio necessario nell'elaborazione dell'MRI è quello del ri-campionamento al fine di ottenere un'immagine con la miglior risoluzione possibile sui tre assi. Spesso l'acquisizione della risonanza magnetica è anisotropa, i voxel dell'immagine hanno quindi dimensioni diverse nei tre assi, per ovviare a questo problema si applica un up-sampling agli assi a risoluzione inferiore per portarli alla stessa risoluzione di quelli più precisi.

Fatto ciò, si opera un riorientamento degli assi in modo da migliorare la leggibilità dell'immagine e standardizzarla per permettere di confrontare i risultati ottenuti da pazienti diversi e per renderli compatibili con altri software. Cartool esegue questa operazione con un procedimento di default che, effettuando rotazioni di 90°, dispone gli assi secondo l'orientazione standard RAS (right-anterior-superior).

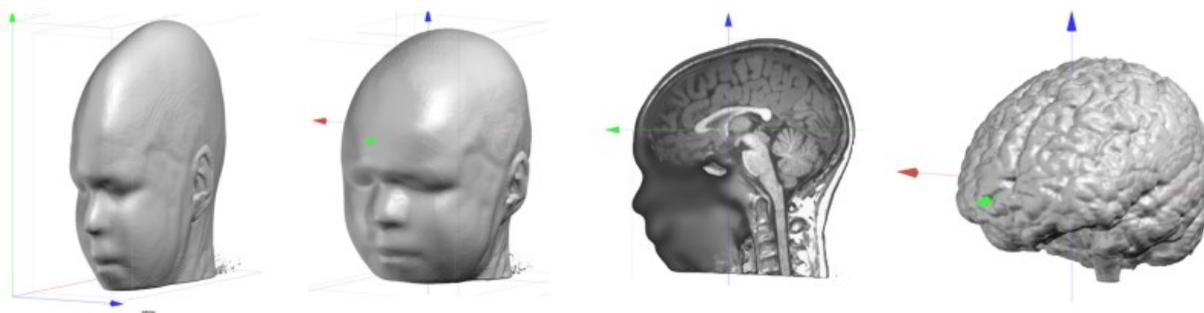
Corretti gli assi, si determina il piano di taglio sagittale ottimale, operando rotazioni negli assi Y e Z e traslazioni sull'asse X, ottenendo la miglior simmetria tra le metà di cervello definite da tale piano. Effettuare correttamente questa operazione sarà cruciale nell'ottenere una

distribuzione anatomicamente realistica delle soluzioni del problema inverso nei due emisferi, eventualmente non simmetrica in casi che presentino malformazioni.

Per correggere eventuali spostamenti della testa del paziente durante la scansione è utile determinare il miglior piano trasverso operando rotazioni sull'asse X e traslazioni sugli assi Y e Z.

Il modo migliore di definire questi piani è di renderli quanto più simili possibile a quelli indicati nel modello standard di cervello MNI. Questo si ottiene, oltre che con la corretta individuazione degli assi, ponendo l'origine del sistema cartesiano immediatamente al disopra della commessura anteriore, cioè alla porzione di materia bianca posta tra i due emisferi del cervello, che ne connette i lobi temporali.

Applicate queste correzioni, si opera un ulteriore re-sampling per ottenere una suddivisione dell'immagine in voxel della dimensione desiderata, che generalmente è di  $1\text{mm}^3$ .



**Figura 8** Risultati degli step di elaborazione dell'immagine MRI. La prima immagine mostra la base anisotropa, la seconda il risultato di ricampionamento e riorientamento, la terza la selezione dei piani di taglio ed infine il risultato dello skull stripping [7]

Gli step successivi nell'elaborazione dell'immagine MRI portano ad isolare la sola materia grigia in modo da restringere il campo delle soluzioni al suo interno, essendo la zona di reale interesse per l'esame poiché è lì che si generano i potenziali post-sinaptici. I procedimenti utilizzati a questo scopo in Cartool sono stati sviluppati appositamente per elaborazioni su immagini MRI ottenute con pesatura  $T_1$ .

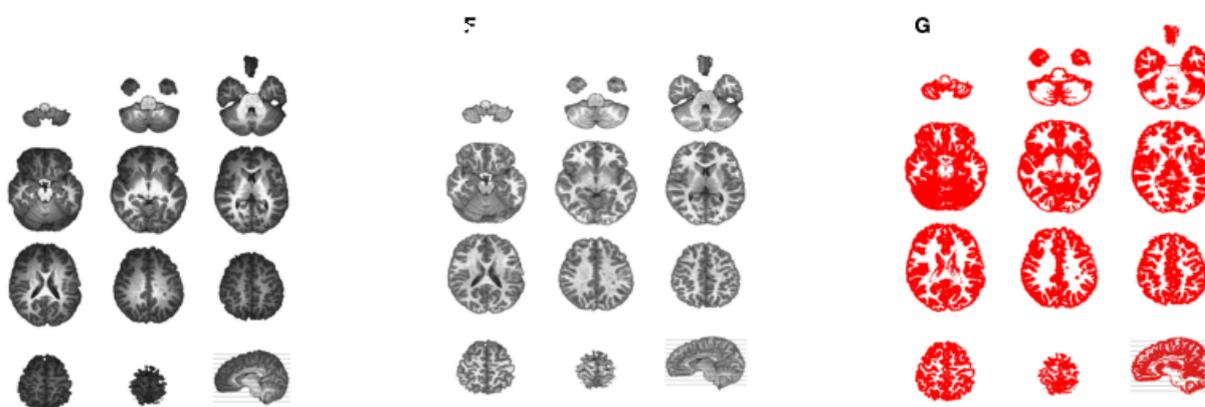
Come prima cosa si separa il cervello da cranio e liquido cerebro spinale (skull stripping), operazione effettuata automaticamente da Cartool (Figura 8).

Successivamente si opera una correzione delle disomogeneità spaziali introdotte durante la scansione MRI, che possono determinare valori diversi di intensità in uno stesso tessuto in base alla sua posizione nello scanner, questa si ottiene equalizzando su ciascun asse i valori dell'intensità della materia bianca, tessuto con l'intensità più alta e quindi meglio riconoscibile, sulla base del quale si determina l'entità di tali disomogeneità e quali zone ne

siano affette permettendo di correggerle su tutta l'immagine risolvendo il problema anche per gli altri tessuti.

Infine, si separa la materia grigia dalla materia bianca attraverso la valutazione dell'intensità di ciascun voxel e dei suoi vicini, stabilendo secondo una probabilità Gaussiana se un voxel appartenga o meno alla materia grigia ma introducendo anche come parametro la valutazione dei voxel vicini, imponendo che più questi sono grigi, più è probabile che il voxel centrale in esame appartenga alla materia grigia.

Ottenuta la sola materia grigia, si opera uno smoothing di tipo morfologico per evitare la perdita di porzioni di materia grigia particolarmente sottili. Si ottiene così un'immagine leggermente più spessa rispetto al tessuto reale ma che evita perdita di informazione (figura 9).



**Figura 9** Processi di isolamento della materia grigia. La prima immagine mostra le disomogeneità spaziali nei vari punti del cervello, nella seconda le disomogeneità sono corrette e infine viene isolata la sola materia grigia [7]

#### 2.1.4 – IDENTIFICAZIONE SOLUTION POINTS

A questo punto, nel volume di materia grigia ottenuto vanno identificati i punti nei quali sarà possibile localizzare l'origine dell'attività elettrica misurata dall'elettroencefalogramma, detti solution points. In genere il numero di solution points si sceglie tra i 3000 e i 6000 in base alle necessità di precisione e risoluzione spaziale e alla possibilità di elaborare una mole maggiore di dati, avendo a disposizione più tempo e memoria. Si è osservato come la precisione del risultato smetta di migliorare oltre queste quantità di solution points, i dati ottenibili utili alla risoluzione del problema dipendono infatti dal numero massimo di elettrodi utilizzabili che quindi non consentono di estrapolare una quantità di informazione che giustifichi la ricerca di più punti, anche considerando dati registrati tramite elettroencefalografia ad alta densità.

Stabilito il numero di soluzioni per l'esame, in Cartool la loro distribuzione viene determinata seguendo questi passaggi, che di fatto applicano una sorta di sottocampionamento dei voxel

che compongono l'immagine tridimensionale della materia grigia ponendo al centro di ciascuno uno dei dipoli ricercati: si applica un sottocampionamento dell'immagine della materia grigia assicurandosi che il centro del sistema non venga spostato in modo da mantenere una distribuzione uniforme dei punti, i solution points con meno di 8 punti vicini in un intorno di 26 punti vengono rimossi, questo procedimento si ripete 3 volte, i punti rimasti vengono ora contati e se il loro numero è sufficientemente vicino a quello stabilito il procedimento si ferma, altrimenti si ripete fino al raggiungimento dei requisiti (figura 10).

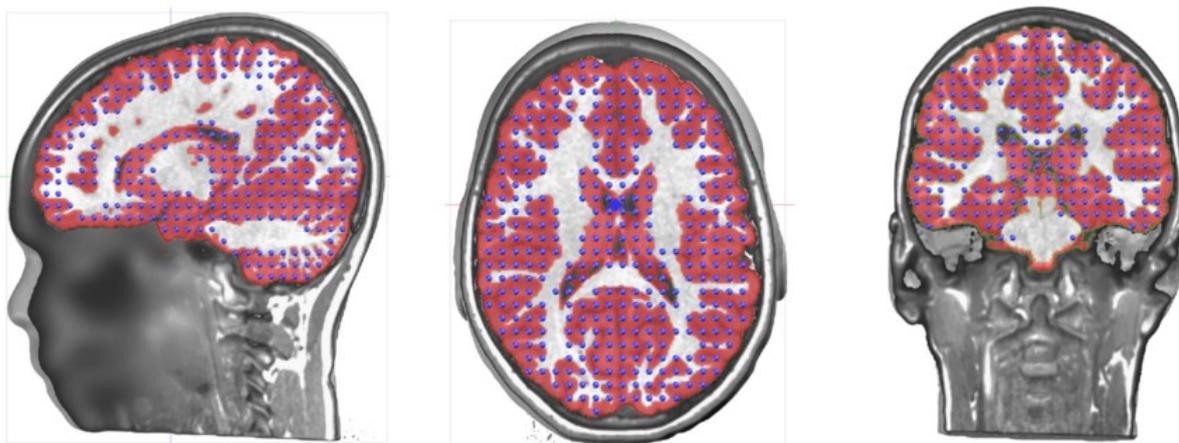


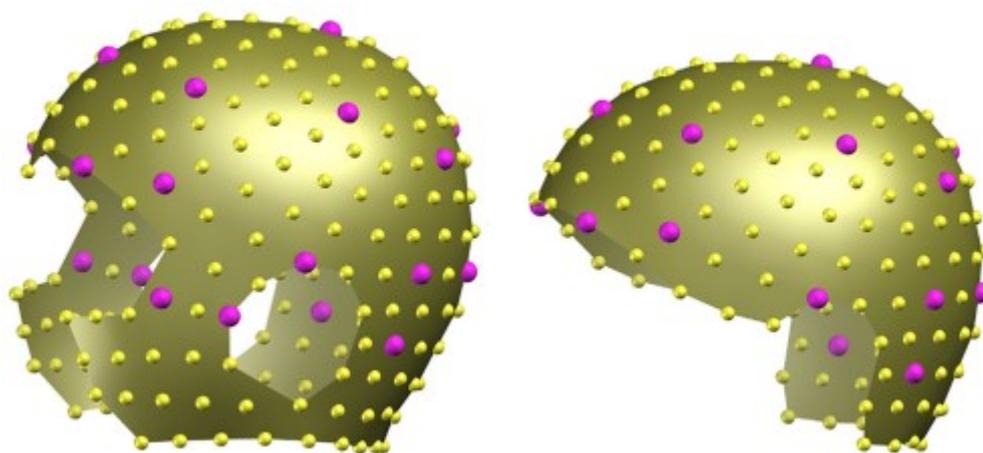
Figura 10 Distribuzione dei solution points all'interno della materia grigia [7]

### 2.1.5 – POSIZIONE E NUMERO DEGLI ELETTRODI

La quantità e la posizione degli elettrodi utilizzati durante l'acquisizione EEG è ovviamente un aspetto cruciale per il source imaging poiché il loro numero determina la quantità di dati a disposizione e quindi la precisione del risultato e in base alla posizione degli elettrodi che rilevano un dato potenziale si è in grado di estrapolarne l'origine.

Studi su pazienti epilettici hanno dimostrato come il numero adeguato di elettrodi per evitare errori grossolani nella localizzazione della zona di origine del segnale sia di almeno 32. Si è però osservato come, per ottenere risultati più precisi e per evitare fenomeni di aliasing spaziale che altererebbero la localizzazione, sia necessario effettuare EEG ad alta densità, con 128-256 canali e in particolare si è dimostrato che utilizzando 256 canali si ottenga una concordanza con i risultati ottenuti tramite EEG intracranico ed un esito positivo dell'intervento chirurgico in 9 pazienti su 10 contro i 4 pazienti su 10 dell'EEG a bassa densità [7].

Oltre al numero di elettrodi va quindi valutato quale possa essere il loro posizionamento ottimale per questo tipo di esame. In generale si utilizza una disposizione standard secondo il sistema 10-10, al quale vengono aggiunti almeno 3 elettrodi per ciascun lato nella zona inferiore della testa per assicurare un'acquisizione corretta dell'attività delle zone inferiore e anteriore del lobo temporale, dove si localizza il 50-73% [8] delle epilessie farmaco-resistenti trattate tramite intervento chirurgico. Recenti studi mostrano inoltre come in particolare sia efficace una disposizione a 204 canali [9], effettuata rimuovendo gli elettrodi posizionati su guance e collo, più soggetti ad artefatti e che raccolgono dati poco significativi ai fini del source imaging poiché comprendono aree ricche di muscoli e tessuto connettivo, complesse da realizzare nel modello del cranio e distanti dal cervello (Figura 11).

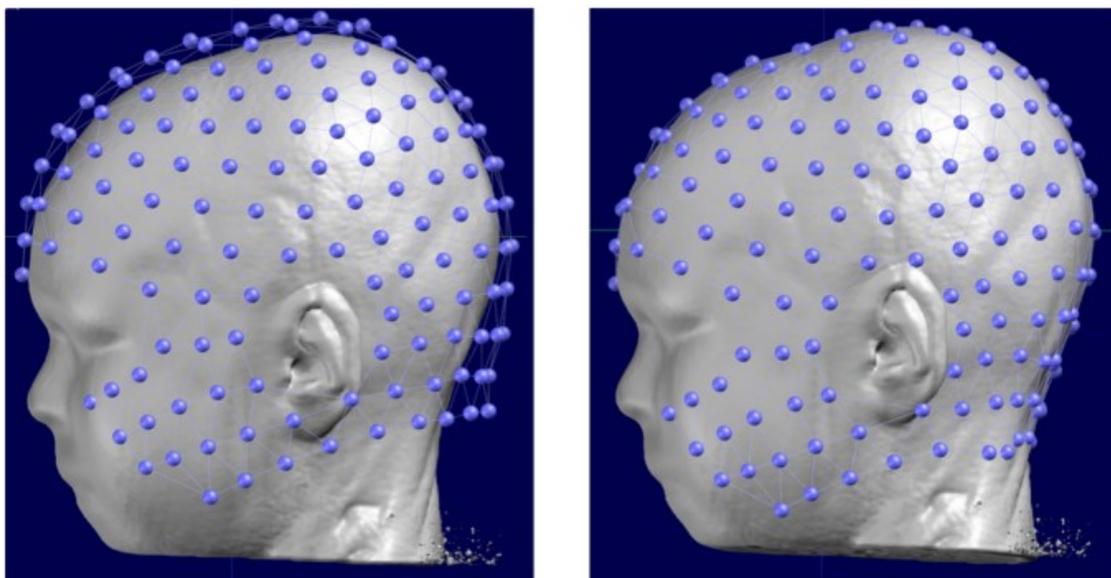


**Figura 11** Disposizione degli elettrodi sullo scalpo, standard a 256 canali e a 204 canali eliminando gli elettrodi su guance e collo [9]

La posizione degli elettrodi va registrata in modo da essere inserita nel modello 3D del cranio e utilizzata nell'identificazione delle regioni. In molti casi è fissata dal produttore tramite cuffie o reti che spesso consentono quindi anche un inserimento pratico nel modello 3D basandosi su un template fornito dalla stessa azienda. Anche in questi casi, e non solo per montaggi manuali, bisogna però assicurarsi che la disposizione inserita nel software sia perfettamente sovrapponibile a quella utilizzata durante l'esame, per fare ciò è conveniente procedere manualmente almeno in parte nel collocare gli elettrodi sul modello digitale, aiutandosi con fotografie o, in maniera più precisa, con fotogrammetria o usando una scansione 3D.

È talvolta possibile evitare questi passaggi effettuando l'esame MRI di un paziente sul quale sono già stati fissati gli elettrodi, correggendo poi gli artefatti che questi generano nell'immagine, questa via però non è sempre praticabile in quanto richiede che l'attrezzatura per l'EEG sia compatibile con l'MRI e che le stanze per i due esami siano vicine.

Cartool permette, una volta inserito l'array 3D degli elettrodi sul modello della testa del paziente, di correggerne manualmente la posizione basandosi sulle immagini acquisite durante l'esame e di proiettarli perpendicolarmente nella posizione più vicina sul cranio. Nonostante la cura utilizzata in questo procedimento non è infatti raro che alcuni elettrodi non siano esattamente a contatto con il modello della testa o siano leggermente sotto la sua superficie, cosa che altererebbe il risultato a causa delle distanze errate tra il cervello e gli elettrodi (Figura 12).



**Figura 12** Elettrodi da template applicati al modello della testa, successivamente corretto posizionando gli elettrodi sulla Superficie dello scalpo [7].

### **2.1.6 – MODELLI DI CALCOLO DEL LEAD FIELD**

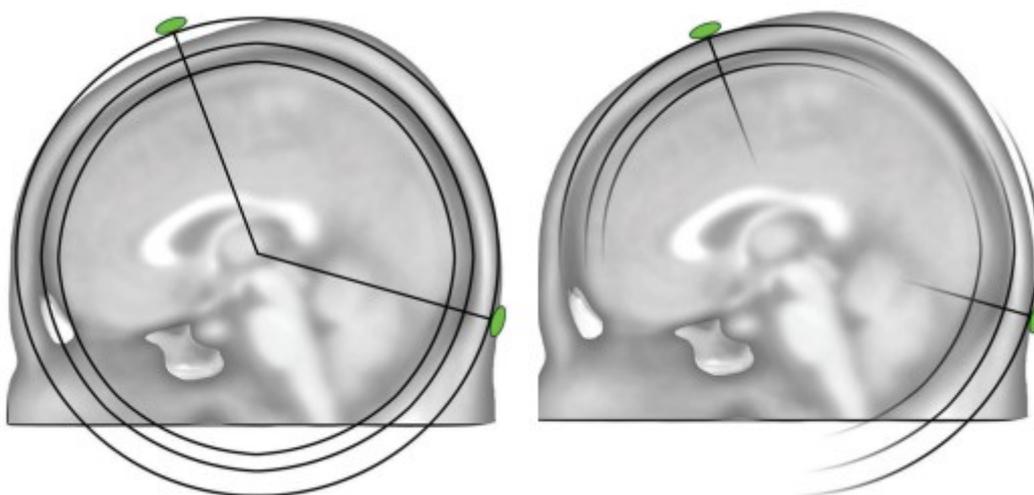
Per calcolare le soluzioni del problema inverso è ora necessario calcolare la matrice di lead field, un operatore che consente di ottenere i potenziali registrati sullo scalpo a partire dalla corrente generata nei solution points, risolvendo il problema diretto, che verrà quindi invertita ed usata nel risolvere il problema inverso. Per farlo bisogna introdurre dei modelli e delle assunzioni a priori che ci consentano di determinarne i parametri, vista l'impossibilità di risolvere il problema linearmente a causa della sua natura sottodeterminata già discussa.

Come prima cosa bisogna identificare un modello che rappresenti con sufficiente accuratezza la forma della testa e le diverse conducibilità dei tessuti che la compongono. Sono stati sviluppati diversi modelli che cercano di riprodurre questi risultati con la maggior precisione possibile ma anche i più sofisticati come BEM (Boundary Element Model) e FEM (Finite Element Model) contengono semplificazioni, oltre ad esercitare un pesante carico

computazionale ed essere particolarmente sensibili ad errori nell'isolamento della materia grigia a causa del maggior numero di parametri coinvolti.

Tra i modelli implementabili in Cartool ha dimostrato ottimi risultati il modello LSMAC (Locally spherical Model with Anatomical Constraints), che espande l'idea utilizzata per il precedente modello SMAC (Spherical Model with Anatomical Constraints) [10]. I risultati ottenuti con questo modello e con altri più complessi sono stati paragonati a localizzazioni effettuate sulla base dei dati ottenuti da pazienti epilettici sui quali la rimozione delle aree epilettiche, identificate tramite EEG intracranico, è risultata efficace. Si è potuto osservare come nonostante il LSMAC sia il modello meno complesso e che richiede il minor carico computazionale, i risultati ottenuti nel source imaging siano paragonabili a quelli di BEM e FEM [11].

Il modello LSMAC prende come base l'idea dello SMAC di creare una struttura a tre sfere concentriche che rappresentino cervello, ossa del cranio e scalpo e fa uso dell'immagine MRI completa della testa del paziente, della materia grigia isolata, degli elettrodi posizionati sull'immagine e dei solution points. A differenza dello SMAC, che creava soltanto tre sfere di raggio costante con una conseguente perdita di precisione locale per alcuni elettrodi posti in posizioni in cui la forma del cranio si discosta particolarmente dalla sfera costruita, nel LSMAC sotto ciascun elettrodo vengono determinati automaticamente il bordo esterno ed interno del cranio, basandosi sulla variazione di intensità dei pixel dell'immagine, insieme alla posizione dell'elettrodo, questi spessori sono di volta in volta utilizzati come raggio per generare un modello composto di tre sfere concentriche per ciascun elettrodo (Figura 13), ottenendo una correttezza geometrica per ciascun elettrodo ed evitando le imprecisioni nella localizzazione che si avrebbero con un modello unico e dalle approssimazioni più evidenti.



**Figura 13** Costruzione delle sole tre sfere nel modello SMAC e costruzione delle diverse sfere sotto ciascun elettrodo nel Modello LSMAC [10]

A ciascuna di queste sfere viene legata una conduttanza specifica sulla base del tessuto che la compone, questi valori possono variare considerevolmente, in particolare per quanto riguarda le ossa del cranio che possono subire variazioni degne di nota in base all'età del paziente, ma per modelli a tre sfere come quello preso in esame in generale si concorda sulla scelta di 0,33 S/m per la conduttanza di cervello e scalpo e di 0.0042 S/m per le ossa del cranio [12].

Alle informazioni ricavate dagli esami sul paziente si possono integrare dati dalla letteratura in merito allo spessore del cranio, per aumentare la precisione dello spessore della sfera ad esso legata, e alla sua conduttività in relazione all'età del paziente.

### **2.1.7 – RISOLUZIONE PROBLEMA INVERSO**

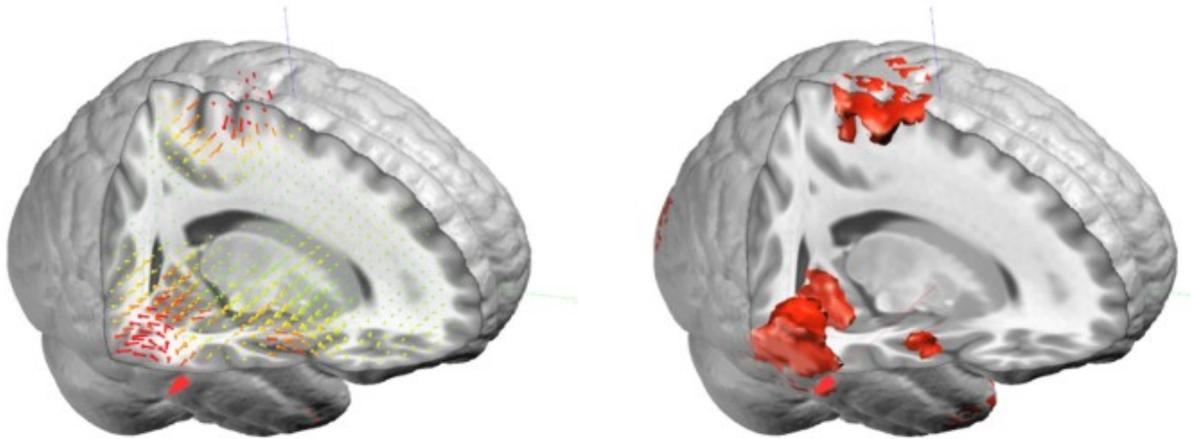
Una volta determinato il lead field si può finalmente calcolare la soluzione inversa del problema, questo però rivela ulteriori complicazioni dovute alla natura del problema inverso che ci si propone di risolvere. La sua soluzione, infatti, non è univoca e questo è dovuto a due motivi principali: il problema è sottodeterminato, in quanto il numero di equazioni risolvibili è di gran lunga inferiore al numero delle incognite (i dipoli che verranno identificati nei solution points) e due attivazioni corticali molto vicine risultano quasi sovrapponibili sugli elettrodi, ciò rende il numero di soluzioni possibili infinito. Per ottenere quindi una soluzione univoca è necessario l'utilizzo di assunzioni a priori matematiche, anatomiche e fisiologiche sulla posizione e l'orientamento dei dipoli. Questo metodo consente di risolvere il problema ma va utilizzato con particolare cautela poiché i risultati così ottenuti sono comunque stime dei valori reali. Per ottenere una soluzione abbastanza valida per l'utilizzo vanno inseriti dei modelli sulla distribuzione e l'orientazione delle sorgenti (LORETA, LAURA, MNS), che impongono ai dipoli sorgente una posizione fissa ed eventualmente un'orientazione fissa rendendo il problema lineare e permettono il calcolo della soluzione.

A questi metodi si può aggiungere un ulteriore vincolo utilizzando la regolarizzazione di Tikhonov, usata di frequente in sistemi sottodeterminati, che in Cartool è applicata calcolando 13 matrici, ciascuna con un fattore di regolarizzazione tra 0 e 12. Tra le matrici è possibile scegliere quella desiderata, sulla base del fattore di regolarizzazione, imponendo così un ulteriore vincolo all'energia delle sorgenti. Questo procedimento riduce inoltre la sensibilità al rumore dei risultati operando uno smoothing proporzionale alla regolarizzazione scelta, è quindi importante valutare tale valore caso per caso in base al livello di rumore poiché una regolarizzazione eccessiva comporta perdita d'informazione e riduzione della precisione dei risultati

### 2.1.8 – NORMALIZZAZIONE DEI RISULTATI

Al termine di tutti questi passaggi possono quindi essere calcolati i risultati del problema inverso e mappate le intensità delle sorgenti nella materia grigia. Si osserva però che i solution points così calcolati dimostrano ampiezze estremamente variabili nei risultati, dovute alle approssimazioni utilizzate nei passaggi precedenti, è quindi necessario normalizzare questi risultati per rendere leggibile l'attività cerebrale paragonando i valori ottenuti per ciascun solution point e per poter confrontare i dati ottenuti da pazienti diversi.

Una volta normalizzati i dati e traslati in modo da avere solo valori positivi otteniamo per ciascun solution point un vettore dipolo del quale spesso risulta rilevante solo l'ampiezza (modulo del vettore) (Figura 14).



**Figura 14** Modelli 3D del risultato del source imaging. A sinistra in forma vettoriale, a destra i valori delle sole ampiezze [7]

### 3 – CONCLUSIONI

Come si è visto l'electroencefalographic source imaging offre prospettive interessanti come nuova tecnica diagnostica da inserire nelle procedure diagnostiche di routine per pazienti affetti da epilessia focale farmaco-resistente. Pur essendo ancora limitatamente utilizzata, diversi studi ne hanno già dimostrato il valore aggiunto in fase di diagnosi ed hanno evidenziato come sia frequente (34% dei casi [13]) una modifica al piano terapeutico sulla base dei risultati ottenuti tramite source imaging, sia essa la decisione di procedere con ulteriori esami, come l'EEG intracranico, in casi che altrimenti sarebbero stati giudicati non operabili, o un cambiamento nella zona d'interesse per ulteriori valutazioni pre-chirurgiche. Diversi studi hanno inoltre confermato l'ottima concordanza dei risultati di questa nuova procedura con quelli ottenuti tramite procedure più mirate ma anche più invasive, ottenendo una localizzazione concorde a quella effettuata con EEG intracranico ad una risoluzione comparabile [14].

Al netto di tutti i vantaggi di cui si è trattato è pur vero che la tecnica presenta ancora molte incertezze dovute alla varietà di approcci con i quali è possibile affrontare l'esame. I risultati possono variare sensibilmente ad esempio impiegando una traccia EEG a bassa densità anziché ad alta densità, più onerosa in termini di dati da elaborare e con la quale è più faticoso ottenere tracciati LTM sufficienti ma che consente una precisione dei risultati in genere sensibilmente superiore, oppure in base alla possibilità di effettuare un MRI sul paziente per ricavarne il modello della testa. Al contempo le difficoltà non si presentano solo nel modo in cui vengono ottenuti i dati ma anche in come li si elabora. Di nuovo le strade sono molteplici, in questa trattazione si è descritto un possibile approccio realizzabile attraverso Cartool ma non è il solo; infatti, nello stesso software si possono intraprendere strade diverse utilizzando altri metodi per le assunzioni a priori, modelli differenti per la costruzione del lead field, si possono scegliere frequenze di filtraggio diverse, altri approcci nel filtraggio della mappa topografica e così via. Oltre a Cartool sono disponibili svariati altri software come EEGLab, LORETA, NUTMEG, BESA, CURRY e molti altri i quali non solo presentano una varietà di approcci simile a quella di Cartool (non tutti i modelli per la risoluzione del problema inverso sono disponibili in tutti i software) ma possono implementare uno stesso processo in modo differente.

Proprio per queste ragioni, e come si può dedurre dalla quantità di studi che analizzano i diversi esiti di ciascun approccio, risulta ancora difficile collocare l'EEG Source Imaging tra gli esami di routine per i pazienti epilettici nonostante i vantaggi, ormai dimostrati, che questo offrirebbe nel migliorare gli esiti dei trattamenti, arrivando ad eliminare il presentarsi delle

crisi nel 75-90% dei casi [6], nel ridurre il carico di esami invasivi a cui sottoporre un paziente o nel rendere più significativi i dati che ne vengono estrapolati.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Joseph I. Sirven “Epilepsy: A Spectrum Disorder.” *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 5(9), 2015
- [2] Michel CM, Brunet D. “EEG Source Imaging: A Practical Review of the Analysis Steps”. *Frontiers in Neurology*, 2019
- [3] Neligan A, Hauser WA, Sander JW. “The epidemiology of the epilepsies”. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 107, pp 113-133, 2012
- [4] Jallon P, Latour P. “Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies”. *Epilepsia*, vol 46(9), pp 10-14, 2005
- [5] Stevelink R, Sanders MW, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BP, Jansen FE, Braun KP. “Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review”. *Epileptic Disorder*, vol. 20, pp 99-115, 2018
- [6] Brodbeck, Verena et al. “Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients.” *Brain: a journal of neurology* vol. 134, pp 2887-2897, 2011
- [7] van Mierlo P, Vorderwülbecke BJ, Staljanssens W, Seeck M, Vulliémox S. “Ictal EEG source localization in focal epilepsy: Review and future perspectives”. *Clinical Neurophysiology*, vol 131, pp 2600-2616, 2020
- [8] Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. “A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy”. *Epilepsy Research and Treatment*, vol 2012, 2011
- [9] Bernd J. Vorderwülbecke, Margherita Carboni, Sebastien Tourbier, Denis Brunet, Martin Seeber, Laurent Spinelli, Margitta Seeck, Serge Vulliemoz, “High-density Electric Source Imaging of interictal epileptic discharges: How many electrodes and which time point?”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 131, no. 12, pp 2795-2803, 2020
- [10] Brunet D, Murray MM, Michel CM. “Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL”. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011

- [11] Gwénael Birot, Laurent Spinelli, Serge Vulliémoz, Pierre Mégevand, Denis Brunet, Margitta Seeck, Christoph M. Michel, “Head model and electrical source imaging: A study of 38 epileptic patients”, *Neuroimage: Clinical*, vol. 5, pp 77-83, 2014
- [12] McCann H, Pisano G, Beltrachini L. “Variation in Reported Human Head Tissue Electrical Conductivity Values”. *Brain Topography*, vol 32, pp 825-858, 2019
- [13] Foged MT, Martens T, Pinborg LH, Hamrouni N, Litman M, Rubboli G, Leffers AM, Ryvlin P, Jespersen B, Paulson OB, Fabricius M, Beniczky S. “Diagnostic added value of electrical source imaging in presurgical evaluation of patients with epilepsy: A prospective study”. *Clinical Neurophysiology*, vol, 131, pp 324-329, 2020
- [14] Ye S, Yang L, Lu Y, Kucewicz MT, Brinkmann B, Nelson C, Sohrabpour A, Worrell GA, He B. “Contribution of Ictal Source Imaging for Localizing Seizure Onset Zone in Patients with Focal Epilepsy”. *Neurology*, vol 96, pp 366-375, 2021
- [15] Avanzolini G, Magosso E. “Strumentazione Biomedica, progetto e impiego dei sistemi di misura”, Patron Editore, terza edizione, 2015
- [16] F. H. Netter, “Netter-Atlante di anatomia umana” 2018
- [17] Boon P, D’Havé M, Vanrumste B, Van Hoey G, Vonck K, Van Wallegghem P, et al. “Ictal source localization in presurgical patients with refractory epilepsy”. *Journal of Clinical Neurophysiol*, vol 19, pp 461-468, 2002
- [18] Köpf-Maier P, ed.: Wolf-Heidegger's Atlas of Human Anatomy, 5th, completely revised and supplemented edition, Basel, Karger, 200