



Politecnico di Torino

Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica

PREDIZIONE DI UN ATTACCO EPILETTICO BASATA SULL'ENTROPIA APPROSSIMATA

Relatore:

Prof. Luca Mesin

Candidato:

Stefano Gatti

A.A 2019/2020

Ringraziamenti

Con questo lavoro di tesi si conclude un percorso di studio e un capitolo della mia vita molto impegnativo, ricco di soddisfazioni, delusioni, gioie e tristezze.

Mi preme ringraziare in poche righe le persone vicine a me, senza le quali non sarei riuscito a concludere il percorso.

Ringrazio di cuore il Prof. Luca Mesin per il supporto e i consigli, senza i quali questo lavoro di tesi non sarebbe nato. Quello che ho imparato lavorando con lei mi ha permesso di crescere dal punto di vista accademico e mi ha permesso di aprire la mente alla ricerca di soluzioni per le problematiche più varie.

Un grande ringraziamento va al Dott. Massimo Valerio, i continui confronti, le telefonate e le chiacchierate fatte in questi mesi mi hanno permesso di approfondire tante tematiche. La sua passione per il lavoro è stata un esempio per me.

Un ringraziamento speciale va anche a tutti gli amici che mi hanno sempre supportato nelle difficoltà del percorso, riuscendo a farmi sorridere anche quando non ne avevo tanta voglia.

Il ringraziamento più grande va però alla mia famiglia che mi ha supportato sia economicamente che psicologicamente nel percorso che, senza voi, non avrei mai concluso. Un ringraziamento particolare va a mia madre, anche se sarà difficile, spero un giorno di poterti rendere tutto quello che hai fatto per me.

Una dedica speciale a mio padre che sebbene non possa essere testimone della fine del percorso spero di aver reso in qualche modo fiero.

Indice

Abstract	4
1 Introduzione	5
1.1 Origini segnale EEG	5
1.2 Potenziali di membrana e potenziali d' azione	6
1.3 Sistema nervoso centrale e periferico	9
1.3.1 Il Cervello	10
1.4 Cellule del tessuto nervoso	12
1.4.1 I neuroni	12
1.4.2 Le sinapsi	13
1.5 Cellule gliali	16
1.6 Sistema di prelievo dell' segnale EEG	16
1.6.1 Posizionamento degli elettrodi	18
1.7 Caratteristiche segnale EEG	19
1.8 Epilessia	23
1.8.1 Classificazione	24
1.8.2 Diagnosi	27
1.8.3 Terapia	28
2 Metodi	29
2.1 Preprocessing	29
2.1.1 BSS	30
2.1.2 ICA	32
2.1.3 SOBI	34
2.1.4 BSS-CCA	35
2.1.5 Rimozione EOG	37
2.1.6 Rimozione EMG	40
2.2 Processing	43
2.2.1 Analisi dinamica non lineare	44
2.2.2 Time-delay embedding	45
2.2.3 Valutazione del ritardo	46
2.2.4 False Nearest Neighbor	46
2.2.5 Entropia Approssimata	47

<i>INDICE</i>	3
3 Discussione e conclusioni	49
3.1 Metodo utilizzato	49
3.1.1 Estrazione ApEn	51
3.1.2 Costruzione della soglia di riferimento fisiologica . . .	52
3.2 Risultati	54
3.3 Discussione e Conclusioni	56
3.3.1 Sviluppi futuri	58
4 Annex - Grafici ApEn Pazienti	61

Abstract

L'epilessia è la patologia neurologica cronica più comune al mondo, caratterizzata dall'improvvisa insorgenza di sintomi neurologici dovuti a una scarica improvvisa, ipersincrona, autolimitantesi e simultanea di una popolazione più o meno vasta di neuroni. Un paziente su tre affetto dalla patologia risulta resistente all'effetto dei comuni medicinali antiepilettici. Molti ricercatori in tutto il mondo stanno studiando metodologie sempre più affidabili per la predizione di attacchi epilettici allo scopo di migliorare la qualità della vita di persone affette dalla patologia.

Il lavoro di tesi si occupa della predizione di un attacco epilettico attraverso un indice univariato e non lineare di complessità estratto dal segnale EEG, l'entropia approssimata (ApEn).

Nel primo capitolo vengono fornite le informazioni anatomiche, biologiche e fisiologiche necessarie alla comprensione del problema. Inoltre è presente una classificazione delle diverse tipologie di epilessie.

Nel secondo capitolo è invece presente una rassegna degli algoritmi utilizzati per il pre-processing ed il processing dei dati.

Nel terzo capitolo è approfondito il metodo di predizione utilizzato e sono presentati i risultati. Il metodo è stato applicato a 13 tracciati EEG di pazienti affetti da epilessia dell'ospedale Molinette di Torino e Sante e Carle di Cuneo, ottenendo un'accuratezza di predizione (A) pari al 76%, un rateo di falsi positivi (FPR) pari a $0.017 \min$ ed un tempo di predizione medio (TPM) pari a $4.6 \min$. Inoltre è presente un confronto con altri lavori che utilizzano indici non lineari per la predizione di attacchi epilettici e si espone una rassegna dei possibili sviluppi futuri della ricerca su metodologie computazionali di predizione.

Infine l'ultimo capitolo contiene tutti i profili di ApEn estratti dai pazienti nello studio.

Capitolo 1

Introduzione

1.1 Origini segnale EEG

L'elettroencefalografia è la pratica mediante la quale vengono registrati i potenziali encefalografici. Questi potenziali sono espressione dell'attività elettrica di cellule cerebrali "eccitabili" chiamate neuroni.

Le prime scoperte dell'attività elettrica del cervello risalgono alla fine del diciannovesimo secolo, grazie agli studi del fisiologo inglese Richard Canton e del fisiologo polacco Adolf Abraham Beck. [14, 45] Canton registrò per primo una variazione negativa del potenziale cerebrale su conigli e scimmie, il potenziale si evidenziava al termine di uno stimolo ottico mediante una fiamma; il fisiologo osservò infine che tale segnale veniva registrato nell'emisfero opposto all'occhio illuminato.

Beck individuò le zone della corteccia cerebrale di animali che reagivano a differenti stimoli elettrici e sensoriali prelevando il segnale tramite elettrodi in argilla. Nei suoi studi dimostrò anche la presenza di oscillazioni spontanee dei potenziali nel cervello non correlate al ritmo cardiaco e respiratorio.

Tuttavia solo nel 1927 il neurologo tedesco Hans Berger effettuò la prima vera registrazione dell'attività cerebrale umana, posizionando elettrodi su uno scalpo umano intatto e privo di difetti. Nel 1929 il fisiologo tedesco pubblicò l'articolo "*Electroencephalogram das Menschen*" nel quale comparve per la prima volta il termine elettroencefalogramma (EEG) in riferimento al segnale elettrico del cervello. L'attività registrata cambiava a seconda dello stato funzionale in cui si trovava il cervello come il sonno, deficit di ossigeno o in alcune condizioni patologiche quali l'epilessia. [56] L'interesse verso il segnale EEG si è diffuso molto rapidamente in tutto il mondo. Negli ultimi anni i tracciati EEG hanno assunto un ruolo diagnostico e clinico primario in ambiti come la neurologia, la neurochirurgia e la psichiatria. [61]

In quasi tutte le cellule dell'organismo si registrano differenze di potenziale elettrico a cavallo della membrana cellulare. Alcune cellule, come quelle

nervose e quelle muscolari, sono inoltre "eccitabili", cioè sono capaci di generare rapidi impulsi elettrochimici a livello della membrana, utilizzati per trasmettere segnali lungo la membrana stessa. Questi due tessuti, si dicono "eccitabili" perché partendo dal potenziale di riposo, sotto certe condizioni, possono essere eccitati producendo un potenziale d'azione. [11]

1.2 Potenziali di membrana e potenziali d'azione

Con il termine biopotenziale si intende la differenza di potenziale che esiste tra due punti di una cellula vivente, di un tessuto o di un organismo. La differenza di potenziale tra interno ed esterno di una cellula è chiamato potenziale di membrana. Il potenziale di membrana è il risultato della diversa concentrazione di specie ioniche tra interno ed esterno della cellula. Nelle cellule "eccitabili", come quelle nervose o muscolari, inizialmente si ha un potenziale di riposo. Tale potenziale rappresenta una condizione di equilibrio; a seguito di un evento il potenziale può cambiare e raggiungere un valore limite che porta all'innesco del potenziale d'azione. Il processo che porta la cellula a sviluppare il potenziale d'azione è descritto attraverso tre fasi distinte: 1) fase di riposo; 2) fase di depolarizzazione; 3) fase di ripolarizzazione. La Figura 1.1 mostra il potenziale d'azione e le 3 fasi che portano al suo sviluppo.

La fase di riposo è la fase precedente l'innesco del potenziale d'azione. Durante questa fase la membrana si dice polarizzata e presenta un potenziale di membrana pari a -90 mV, definito potenziale di riposo. Questo potenziale è il risultato di diverse correnti ioniche tra interno ed esterno della cellula. In condizione di riposo si hanno grossi gradienti di concentrazione di K^+ e Na^+ tra interno ed esterno della cellula. L'equilibrio è garantito dalla pompa Na^+-K^+ (K^+-Na^+ ATPasi), una pompa elettrogenica che trasferisce continuamente ioni sodio all'esterno e ioni potassio all'interno in rapporto 3 : 2. Nella membrana cellulare è anche presente una proteina canale, chiamata canale passivo potassio-sodio (K^+-Na^+), che permette il passaggio passivo di ioni potassio e ioni sodio. La permeabilità di questi canali non è la stessa e risulta maggiore per il potassio (circa un centinaio di volte). L'alta concentrazione di ioni Na^+ all'esterno è compensata da un'elevata concentrazione di ioni monovalenti Cl^- . Nel complesso in condizione di riposo si hanno i seguenti rapporti:

$$\frac{Na_{interno}^+}{Na_{esterno}^+} = 0,1 \quad \frac{K_{interno}^+}{K_{esterno}^+} = 35,0 \quad \frac{Cl_{interno}^-}{Cl_{esterno}^-} = 0,7$$

Quindi, a seguito delle correnti ioniche garantite dai canali passivi e dalle pompe sodio-potassio, si generano dei gradienti di concentrazione tali da indurre un potenziale di riposo di -90 mV.

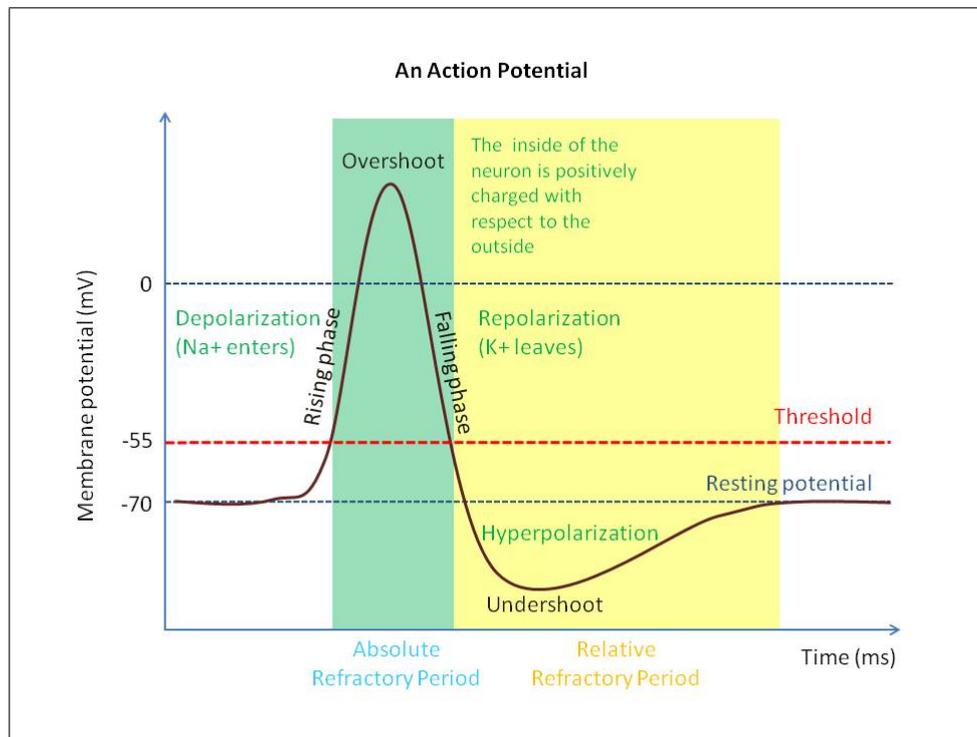


Figura 1.1: Potenziale d'azione : superato il valore di soglia inizia la fase di depolarizzazione, si sviluppa il potenziale d'azione, segue la fase di depolarizzazione che riporta la cellula nella fase di riposo

La depolarizzazione e la ripolarizzazione sono pilotate da altri due canali fondamentali: i canali sodio e potassio a porte voltaggio-dipendenti. Il canale del sodio voltaggio-dipendente presenta 2 porte, una porta di attivazione ed una di inattivazione situate, rispettivamente, in prossimità dell'apertura esterna ed interna del canale. In condizione di riposo il canale presenta la porta di attivazione chiusa e quella di inattivazione aperta. A seguito di un cambiamento del potenziale verso valori meno negativi si ha una modifica conformazionale della porta che passa al suo stato attivato. Lo stato attivato produce un aumento notevole della permeabilità della membrana agli ioni sodio (500-5000 volte), che ora si possono riversare all'interno della cellula. Anche la porta di inattivazione subisce una modifica conformazionale a seguito della variazione del potenziale di membrana, passando da uno stato aperto ad uno chiuso. Tuttavia la chiusura della porta di inattivazione avviene più lentamente rispetto all'apertura della porta di attivazione; il canale del sodio rimane aperto per alcuni decimi di millisecondo. Nella Figura 1.2 sono rappresentati i tre stati appena descritti. La porta di inattivazione rimane chiusa fino a che non si è ristabilito il potenziale di riposo. [22] Il potenziale d'azione è scatenato inizialmente da una depolarizzazione che deve superare un livello di soglia, definito soglia di attivazione ($-70 / -50 mV$

), in modo da permettere l'apertura di un certo numero di canali di sodio voltaggio-dipendenti e creando un flusso netto di ioni sodio in entrata tale da superare la migrazione passiva del potassio verso l'esterno. Il processo appena descritto risulta quindi essere un processo esplosivo secondo il principio *del tutto o nulla*; a seguito di una depolarizzazione iniziale, sufficiente, si aprono i canali del sodio voltaggio-dipendenti producendo una depolarizzazione ancora più elevata ed aprendo ulteriori canali, fino ad aprirli tutti e producendo il potenziale d'azione. La depolarizzazione iniziale che fa aprire i canali del sodio ed innesca il potenziale d'azione può essere di diversa natura e differisce nelle diverse parti dell'organismo.

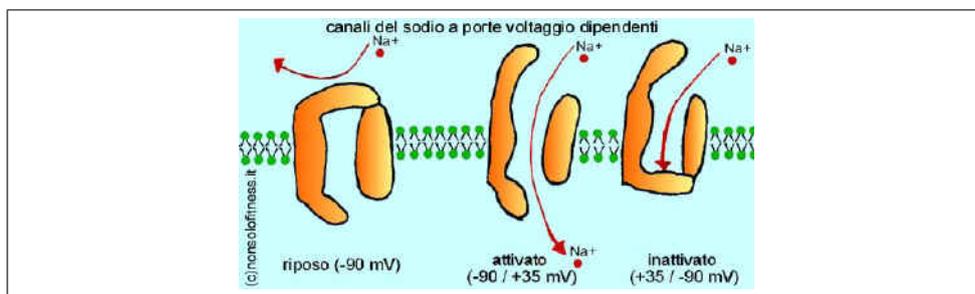


Figura 1.2: Struttura canale del sodio voltaggio-dipendente nelle sue 3 conformazioni

Il successivo processo di ripolarizzazione è accelerato dalla presenza dei canali potassio a porte voltaggio-dipendenti. Questo tipo di canali reagiscono, aprendosi, alla depolarizzazione della membrana in maniera simile a quanto visto per i canali sodio a porte voltaggio-dipendenti. La differenza risiede nella velocità del cambio conformazionale che risulta più rapido per i canali del sodio. Per ritornare al potenziale di riposo si ha una diminuzione di ioni sodio in entrata ed un'uscita quasi contemporanea di ioni potassio; il processo termina raggiunta la condizione di riposo che si aveva prima della depolarizzazione. [36]. Una volta che il potenziale d'azione è insorto in un qualsiasi punto della membrana, generalmente eccita le zone adiacenti propagandosi lungo tutta la membrana. Dato un punto di innesco, il potenziale d'azione si propaga lungo entrambe le direzioni della fibra nervosa. Questa propagazione di potenziali d'azione viene chiamata, in riferimento al tessuto nervoso, impulso nervoso. Dopo che in un neurone si è propagato un potenziale d'azione non è possibile innescare un ulteriore potenziale d'azione. Il tempo di attesa necessario, definito periodo refrattario assoluto, varia a seconda del tipo di neurone ma in genere non supera 1 ms. Questo è dovuto al fatto che i canali del sodio e del potassio, una volta inattivati, rimangono tali fino a che il potenziale di membrana non è tornato ad un valore molto vicino al potenziale di riposo. Subito dopo il periodo refrattario assoluto segue un periodo refrattario relativo, in cui la fibra è eccitabile ma con uno stimolo di entità più elevata rispetto alla condizione precedente l'innesco. Questo è dovuto all'ad un aumento della permeabilità al potassio, che porta il poten-

ziale di membrana a raggiungere valori anche più negativi del potenziale di riposo. Tale condizione viene definita di iperpolarizzazione. [22]

1.3 Sistema nervoso centrale e periferico

Il corretto funzionamento di tutti gli organi del corpo umano è primariamente dipendente da un continuo scambio di informazioni di natura elettrica. Esiste un continuo scambio di segnali elettrici atto a coordinare qualsiasi funzione corporea, sia essa volontaria che involontaria. Il sistema nervoso è l'insieme di tutti gli organi e le strutture che permettono l'elaborazione e la conduzione di tali segnali. Il sistema nervoso quindi ha come funzione primaria la gestione e l'elaborazione dell'informazione in modo da attuare risposte, motorie e cognitive, appropriate. [22] Il sistema nervoso si può dividere in sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso periferico (SNP).

Il SNC è formato dall'encefalo e dal midollo spinale. L'encefalo è posizionato all'interno del cranio mentre il midollo spinale è collocato nel canale midollare e presenta un'estensione, in età adulta, delimitata superiormente dal grande foro occipitale e caudalmente a livello della seconda vertebra lombare (L2). [42] Il SNC ha la funzione di rielaborare le informazioni afferenti del SNP ed elaborare le risposte efferenti da inviare al SNP.

Il SNP può essere suddiviso in sistema nervoso autonomo e sistema nervoso somatico. Il sistema nervoso autonomo è la parte del SNP responsabile del controllo delle funzioni degli organi interni e di alcuni muscoli. Il sistema nervoso somatico, al contrario, ha primariamente una funzione di trasporto di informazioni legate al movimento volontario e di quelle sensoriali.

Tutto il sistema nervoso centrale è rivestito da un sistema protettivo di membrane chiamato meningi. Le meningi sono degli involucri connettivi membranosi che ricoprono l'encefalo e il midollo spinale, composti da tre lamine concentriche chiamate, dalla più interna alla più esterna, pia madre, aracnoide e dura madre. L'aracnoide e la pia, essendo in posizione intermedia tra tessuto nervoso e vasi, fanno parte di una struttura funzionale chiamata barriera emato-encefalica, che ha lo scopo di isolare il tessuto nervoso dal flusso sanguigno agendo come un filtro biologico selettivo e regolando quindi lo scambio di sostanze chimiche verso il cervello e il liquido cerebro-spinale.

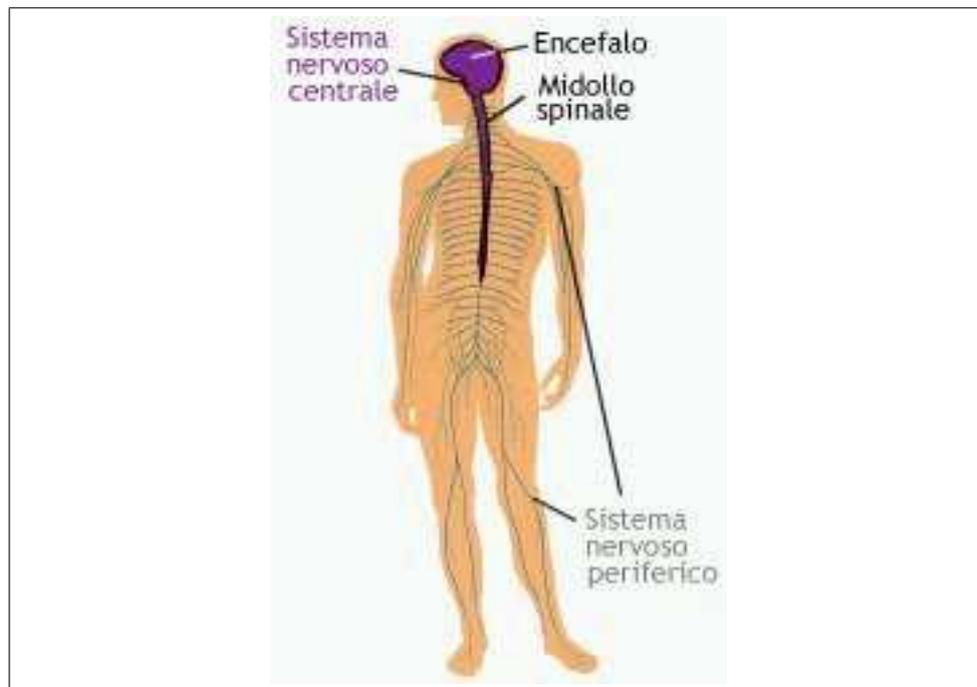


Figura 1.3: Rappresentazione del sistema nervoso.

1.3.1 Il Cervello

Il cervello è una porzione dell'encefalo e rappresenta l'organo principale del SNC collegato al midollo spinale tramite il tronco encefalico. Anatomicamente può essere diviso in telencefalo e diencefalo e presenta una struttura simmetrica bilaterale a due emisferi uniti dal corpo calloso. Il diencefalo è delimitato superiormente e lateralmente dal telencefalo e contiene diverse strutture, quali il talamo, epitalamo, metatalamo, ipotalamo e subtalamo. Il telencefalo comprende la corteccia cerebrale o "materia grigia", una zona estremamente sviluppata negli esseri umani molto importante in quanto sede delle "funzioni cerebrali superiori" come la coscienza. [22] In Figura 1.4 è rappresentata schematicamente la struttura anatomica dell'encefalo.

La corteccia cerebrale è l'oggetto d'analisi dell'indagine EEG perché tramite gli standard di prelievo utilizzati nella pratica clinica, di cui discuteremo in seguito, non siamo in grado di esplorare gli strati più profondi. Ciascun emisfero telencefalico può essere diviso in 4 lobi : 1) lobo frontale; 2) lobo parietale; 3) lobo temporale; 4) lobo occipitale. Le 4 aree, evidenziate in Figura 1.5, sono il centro di diverse funzioni, in particolare il lobo frontale è la zona responsabile delle funzioni motorie, della capacità di risoluzione dei problemi e del giudizio, il lobo parietale, invece, gestisce la proprioccezione e le sensazioni. Il lobo temporale contiene i centri della memoria e dell'udito, mentre i centri adibiti al processamento delle immagini si trovano nel lobo occipitale. A queste 4 aree principali, visibili sulla superficie cerebrale

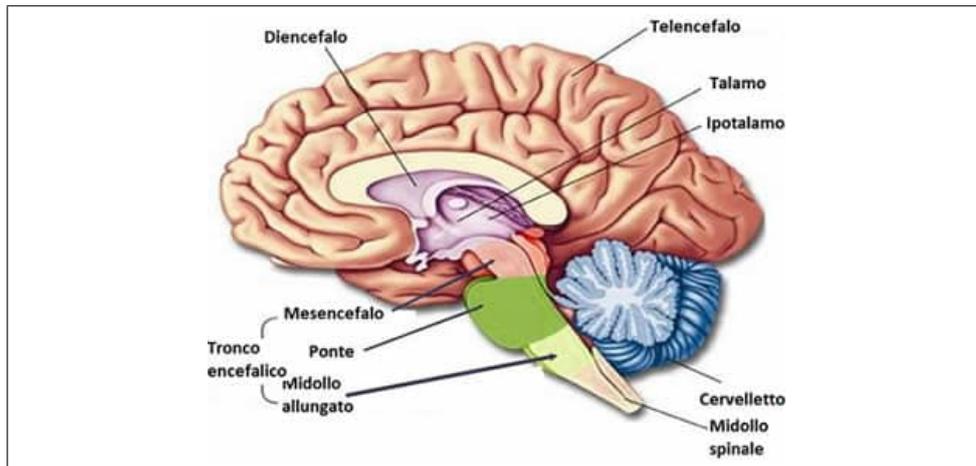


Figura 1.4: Struttura anatomica dell'encefalo

si aggiungono altre due aree di estensione ridotta : il lobo limbico e il lobo dell'insula. Il lobo limbico presenta una caratteristica forma a C collocato sul margine mediale di ciascun emisfero ed è composto da strutture adibite a funzioni complesse quali l'apprendimento, la memoria e le emozioni. Il lobo dell'insula è un'area profonda all'interno della fessura silvana ed ha un ruolo in specifiche funzioni legate all'emotività, sensibilità terica e dolorifica e del linguaggio. Sebbene ad ogni lobo sono associate specifiche funzioni, le complesse attività cerebrali sono il risultato di un corretto coordinamento delle diverse aree.

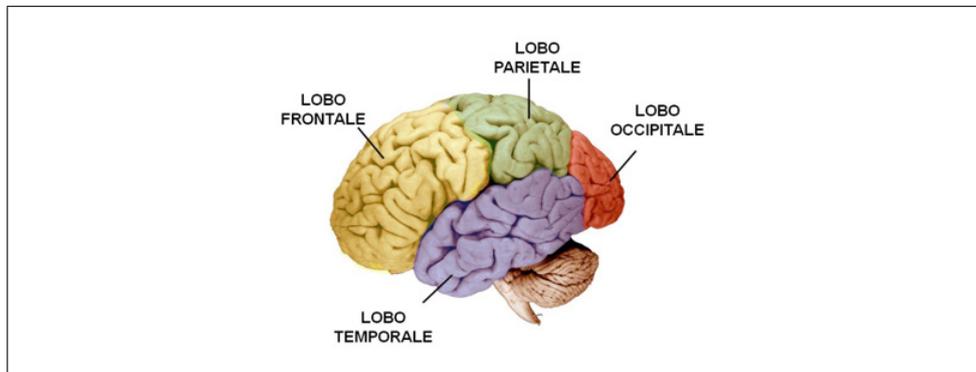


Figura 1.5: Rappresentazione dei 4 principali lobi cerebrali

1.4 Cellule del tessuto nervoso

Il tessuto nervoso è uno dei 4 tipi fondamentali di tessuto ed è composto da due tipi differenti di cellule : i neuroni e le cellule gliali

1.4.1 I neuroni

Il neurone, grazie alle sue proprietà chimiche e fisiologiche, è la cellula deputata alla generazione , all'elaborazione e alla trasmissione degli impulsi nervosi. I neuroni formano una fitta rete di comunicazione attraverso la quale avviene lo scambio di informazioni dal sistema nervoso agli altri organi e viceversa. Dal punto di vista strutturale, il neurone, presenta un corpo centrale chiamato soma, costituito dal nucleo e da tutti gli organelli necessari a svolgere le principali funzioni cellulari. Dal soma dipartono prolungamenti citoplasmatici chiamati neuriti, a loro volta divisi in dendriti e assone. I primi hanno la funzione di ricevere il segnale elettrico da altri neuroni e trasmetterlo al soma ed hanno una struttura che presenta molte diramazioni. L'assone invece ha il compito di trasmettere il segnale elettrico ad altre cellule nervose. La parte terminale dell'assone è costituito da una serie di terminali chiamati bottoni sinaptici che permettono la comunicazione tra neuroni e tra il neurone e un' altra cellula.

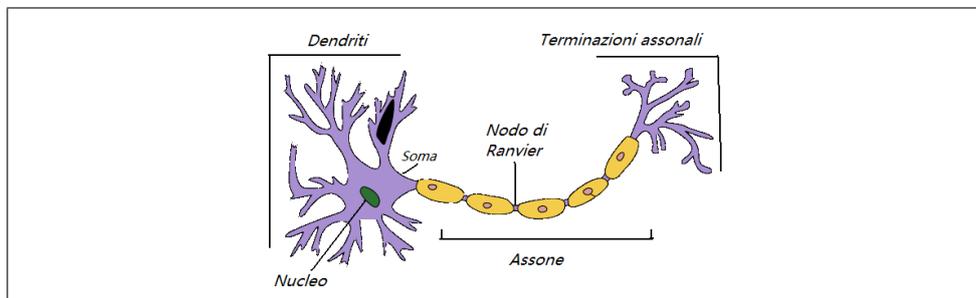


Figura 1.6: Struttura del neurone

La membrana dell'assone può essere rivestita da una sostanza isolante multistratificata ricca di lipidi, chiamata mielina. [10] A seconda della presenza della guaina mielinica si possono distinguere le fibre nervose in fibre nervose mieliniche e fibre nervose amieliniche. La guaina non è continua ma presenta delle interruzioni ogni 1-3 mm, dette nodi di Ranvier. Questa caratteristica determina una modalità di conduzione che prende il nome di conduzione saltatoria; i potenziali d' azione possono innescarsi solo a livello dei nodi di Ranvier e vengono trasferiti da un nodo all'altro. Questo tipo di conduzione permette un aumento della velocità di conduzione degli impulsi nervosi (la velocità di conduzione può variare da 0,25 m/s per le fibre amieliniche, fino a 100 m/s per le fibre mieliniche) e, contemporaneamente,

garantisce un risparmio energetico perchè la depolarizzazione avviene solo a livello dei nodi di Ranvier. [22]

Dal punto di vista morfologico i neuroni possono essere distinti in:

- **Neuroni unipolari:** presentano un solo neurite la cui funzione può essere di dendrite o di assone.
- **Neuroni bipolari:** presentano un solo assone e un solo dendrite che originano da due poli opposti del corpo cellulare.
- **Neuroni multipolari:** presentano diversi dendriti che originano in diversi punti del corpo cellulare ed un solo assone
- **Pseudounipolari:** presentano un neurite che origina nel corpo e poi si divide a T; un ramo diretto verso la periferia e uno verso il SNC.

Dal punto di vista funzionale invece invece è possibile distinguere i neuroni in:

- **Neurone afferente o sensitivi:** trasmettono segnali dagli organi sensoriali al SNC.
- **Neuroni efferenti o motori:** trasmettono segnali motori agli organi periferici.
- **interneuroni:** presenti esclusivamente nel SNC integrano le informazioni tra neuroni afferenti ed efferenti.

1.4.2 Le sinapsi

La comunicazione e la trasmissione dei potenziali d'azione tra diversi neuroni e tra neuroni ed altre cellule avviene a livello di un piccolo spazio, la fessura sinaptica, in strutture chiamate sinapsi. Differenti strutture del neurone possono accoppiarsi nelle sinapsi ed, a seconda delle strutture interessate, si possono distinguere sinapsi asso-dendritiche, in cui si ha la comunicazione tra l'assone di un neurone con l'albero dendritico di un altro neurone, sinapsi asso-assoniche, in cui si ha comunicazione tra due assoni e sinapsi asso-somatica, in cui la comunicazione avviene tra l'assone ed il soma dei due neuroni. Le sinapsi presentano diverse funzioni, chiamate funzioni sinaptiche, tramite le quali un impulso nervoso può essere trasmesso, bloccato, od integrato con impulsi provenienti da altri neuroni. Ci sono due tipologie di sinapsi dal punto di vista funzionale : le sinapsi chimiche e le sinapsi elettriche.

Nelle sinapsi elettriche i due neuroni sono in contatto diretto tramite dei canali formati da strutture tubulari proteiche (gap junctions), che permettono lo scambio di ioni da una cellula all'altra. Tali sinapsi sono adatte per

funzioni in cui sia richiesta una rapida trasmissione tra le cellule, come ad esempio nelle azioni riflesse.

Nelle sinapsi chimiche (Figura 1.7) il neurone presinaptico secerne una sostanza chimica, chiamata neurotrasmettitore, nella fessura sinaptica che interagisce con proteine recettrici della membrana del neurone postsinaptico. Questa modalità di trasmissione del segnale garantisce due importanti proprietà alle sinapsi chimiche. In primo luogo la trasmissione del potenziale d'azione dal neurone presinaptico a quello postsinaptico non avviene istantaneamente ma con un certo ritardo, legato al tempo necessario affinché il neurotrasmettitore diffonda nella fessura sinaptica e raggiunga i recettori del neurone postsinaptico con cui dovrà legarsi; tale ritardo è chiamato ritardo sinaptico. In secondo luogo la trasmissione del potenziale d'azione può avvenire in un'unica direzione, dal neurone presinaptico a quello postsinaptico. Questa modalità di trasmissione è definita conduzione unidirezionale ed è fondamentale per il sistema nervoso garantendo una selettiva trasmissione del segnale a bersagli specifici. [22]

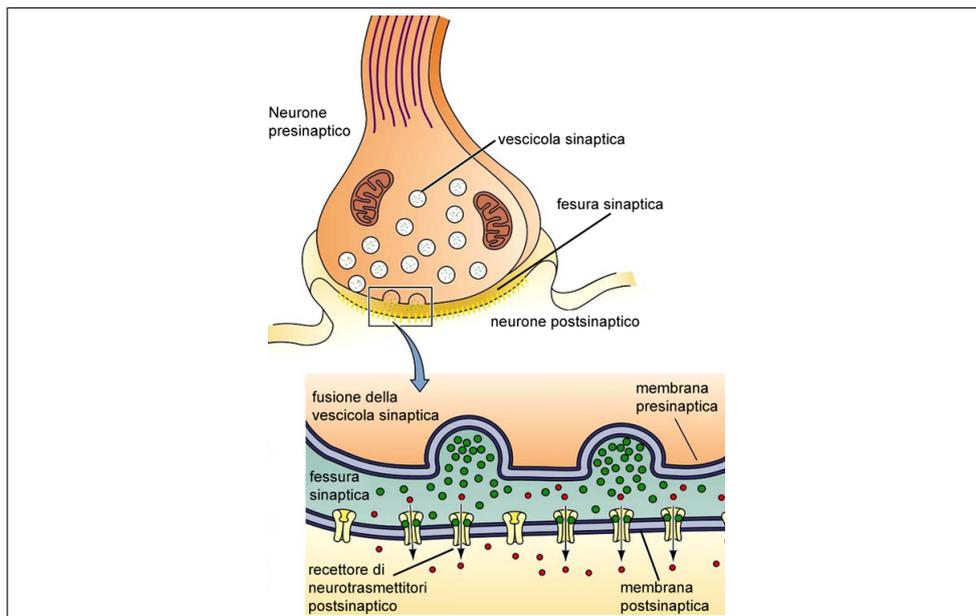


Figura 1.7: Anatomia funzionale della sinapsi chimica

Nelle sinapsi chimiche il neurotrasmettitore è inserito all'interno di strutture chiamate vescicole sinaptiche. Quando la membrana del neurone presinaptico depolarizza si aprono i canali del calcio voltaggio-dipendenti presenti in essa facendo fluire ioni calcio all'interno del terminale, questo flusso ionico innesca il processo di apertura delle vescicole e il neurotrasmettitore viene liberato nella fessura sinaptica.¹ La quantità di neurotrasmettitore liberato

¹per una descrizione più dettagliata dei canali voltaggio-dipendenti guardare la sezione 1.2

è direttamente proporzionale alla quantità di ioni calcio che entra nel terminale, il neurotrasmettitore in eccesso, invece, viene o riassorbito o scisso in componenti inerti, che a loro volta vengono riassorbite ed utilizzate per una resintesi del neurotrasmettitore stesso. I recettori del neurone postsinaptico presentano un sito di legame per il neurotrasmettitore protruso nella fessura sinaptica ed un altro componente che può essere di due tipi diversi: un canale ionico, oppure una molecola che si protende all'interno del neurone postsinaptico e attiva una o più sostanze portando alla modifica di alcune specifiche funzioni cellulari. Dal momento che i canali ionici si aprono e chiudono molto rapidamente, il primo sistema è adatto per funzioni che non richiedono un'effetto duraturo nei neuroni postsinaptici, come la contrazione muscolare, mentre il secondo è adatto nei casi in cui sia richiesto un effetto prolungato nell'attività dei neuroni postsinaptici, come ad esempio la memoria. [22]

I canali ionici presenti nella membrana del neurone postsinaptico possono essere, canali cationici, che permettono il flusso di ioni potassio oppure canali anionici, che permettono il flusso di ioni cloro. Il legame neurotrasmettitore-recettore determina una modificazione del potenziale di membrana postsinaptico che può essere una depolarizzazione, nel caso di apertura dei canali cationici, chiamata potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP). Oppure una iperpolarizzazione, nel caso di apertura dei canali anionici, chiamata potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP). Uno stesso neurotrasmettitore può avere un effetto eccitatorio o inibitorio a seconda del recettore con cui si lega ed è quindi il recettore con cui si lega il neurotrasmettitore a definire una sinapsi eccitatoria o una sinapsi inibitoria.

Alcuni tra i principali neurotrasmettitori presenti nel sistema nervoso sono :

- **Acetilcolina:** presente in molte aree del sistema nervoso risulta prevalentemente un neurotrasmettitore eccitatorio.
- **Dopamina:** presenta solitamente un effetto inibitorio.
- **Glicina:** secreta principalmente da neuroni nel midollo spinale e presenta soltanto un effetto inibitorio.
- **Acido γ -amminobutirrico (GABA):** è il più importante neurotrasmettitore inibitorio del SNC, secreto principalmente a livello del midollo spinale e nel cervelletto.
- **Glutammato:** presenta solo un effetto eccitatorio ed è secreto da molti neuroni sensoriali afferenti che entrano nel SNC.
- **Serotonina:** secreta in molte aree del SNC, controlla diverse funzioni come l'umore, l'aggressività, l'appetito, il sonno e la memoria.

1.5 Cellule gliali

Oltre ai neuroni il tessuto nervoso è costituito da un altro tipo di cellule chiamate cellule gliali o cellule della nevroglia. Esse presentano diverse funzioni di supporto per le cellule nervose quali sostegno, nutrimento, isolamento e protezione da corpi estranei. Il SNC è caratterizzato da quattro differenti categorie di cellule gliali: cellule della microglia, oligodendrociti, astrociti e cellule ependimali.

- **Microglia:** cellule specializzate di origine monocito-macrofagica. Per via della loro funzione, la fagocitosi, rappresentano la difesa immunitaria del SNC. Hanno dimensioni ridotte se rapportate alle cellule della macroglia e presentano diverse forme con nucleo allungato e diverse ramificazioni.
- **Oligodendrociti:** presentano un nucleo rotondo con sottili estensioni citoplasmatiche avvolti a spirale attorno agli assoni. La loro funzione primaria è la formazione della mielina negli assoni dei neuroni del SNC. Una singola cellula può mielinizzare contemporaneamente più di un assone.
- **Astrociti:** presentano diverse ramificazioni che originano dal nucleo. Svolgono diverse funzioni quali il sostegno, la mediazione di sostanze dai neuroni al sangue e dal sangue ai neuroni, costituendo e mantenendo la barriera emato-encefalica e producono fattori di crescita neuronali necessari alla formazione dei neuroni e delle sinapsi durante lo sviluppo embrionale.
- **Ependimali:** cellule che ricoprono le cavità del SNC (canale centrale del midollo spinale e ventricoli cerebrali). Sono simili a cellule epiteliali di forma cubica o colonnare dotate di ciglia su lato apicale che facilitano il movimento del liquido cerebrospinale (liquor), un liquido incolore presente nel SNC proteggendolo da traumi, partecipa agli scambi di metaboliti e sostanze nutritive tra cervello e sangue e contribuisce alla regolazione della pressione intra-craniale.

Nel SNP invece è presente principalmente un solo tipo di cellule gliali, le cellule di Schwann. Queste cellule svolgono la funzione di mielinizzazione dei neuroni del SNP, simile a quanto fanno gli oligodendrociti nel SNC. A differenza degli oligodendrociti svolgono la loro funzione su un singolo assone.

1.6 Sistema di prelievo dell' segnale EEG

Il segnale EEG viene prelevato e registrato tramite un opportuno sistema di misurazione che ha la funzione di prelevarlo, di amplificarlo, di elaborarlo,

di registrarlo e di visualizzarlo, eventualmente digitalizzandolo. Il segnale è prelevato tramite l' utilizzo di elettrodi per biopotenziali, posizionati in zone ben precise dello scalpo del soggetto che vengono precedentemente pulite e su cui viene applicato un gel o una soluzione elettrolitica in modo da aumentare la conduzione del segnale e permettere un buon contatto elettrodo-cute, riducendo gli artefatti da movimento. L' elettrodo opera quindi come un trasduttore essendo l' interfaccia tra un sistema a conduzione ionica (soluzione elettrolitica) ed uno a conduzione elettronica (cavetti metallici). Esistono due tipi di modalità di prelievo :

- **EEG standard** tecnica standard per il prelievo del segnale EEG. Consiste nell'applicare direttamente sullo scalpo del soggetto gli elettrodi di prelievo. Il segnale che si acquisisce con questa modalità è meno ampio e più soggetto alla presenza di artefatti per via dell'effetto filtrante dei tessuti interposti tra gli elettrodi e i neuroni che lo generano. Tuttavia è una tecnica non invasiva che non richiede un'operazione chirurgica e complicazioni per il paziente.
- **EEG intracranico** tecnica invasiva che consiste nel prelevare il segnale tramite elettrodi ad ago posti all' interno del cervello. Tale tecnica viene utilizzata in precise condizioni cliniche per le quali il prelievo standard non fornisce risultati soddisfacenti.

Il segnale EEG prelevato, specialmente nel caso di EEG standard, risulta piuttosto debole e richiede quindi di essere amplificato. Tutti i sistemi di misura per elettroencefalografia sono dotati di amplificatori in grado di amplificare il segnale in uscita dagli elettrodi e prepararlo a successive fasi di elaborazione e visualizzazione. Gli amplificatori utilizzati in ambito clinico sono amplificatori differenziali cioè amplificatori che in entrata ricevono due segnali e in uscita producono un segnale, dato dalla somma del segnale differenza amplificato (tensione differenziale) e delle componenti comuni attenuate (tensione di modo comune). In particolare, detti V_1 e V_2 gli ingressi dell' amplificatore, l' uscita V_{out} sarà data da :

$$V_{out} = A_d \cdot (V_1 - V_2) + A_c \cdot \left(\frac{V_1 + V_2}{2}\right)$$

Dove A_d e A_c sono il guadagno di modo differenziale e il guadagno di modo comune. Un parametro che determina le prestazioni degli amplificatori operazionali è il rapporto di reiezione di modo comune o CMRR definito come:

$$CMRR = \frac{A_d}{A_c} \quad CMRR_{dB} = 20 \cdot \log\left(\frac{A_d}{A_c}\right)$$

Idealmente vorremmo avere CMRR infiniti cioè amplificatori in cui A_c tenda a 0 e A_d sia più alto possibile, infatti, generalmente, il rumore si

addiziona in maniera equivalente in entrambi i segnali di ingresso. Nella pratica clinica generalmente si usano amplificatori con CMRR maggiori di 100 dB. [9]

Dopo l'amplificazione il segnale, normalmente, viene digitalizzato in maniera tale da poter essere elaborato, salvato e visualizzato in qualsiasi calcolatore. Il sistema di misura quindi prevede anche l'utilizzo di un convertitore analogico-digitale (A/D) che converte il segnale analogico continuo in un segnale discreto. Un parametro fondamentale durante il processo di digitalizzazione è la frequenza di campionamento (f_c). Per poter ricostruire il segnale continuo e non perdere informazioni è necessario campionare il segnale ad una frequenza che sia almeno il doppio della frequenza utile più alta presente nel segnale (teorema di Nyquist).

1.6.1 Posizionamento degli elettrodi

A causa della presenza di diverse aree cerebrali specializzate in funzioni specifiche è necessario prelevare il segnale EEG da tutta la superficie della corteccia cerebrale. Per permettere il confronto di diversi prelievi in diversi soggetti e in diversi luoghi è stato necessario porre delle regole sul posizionamento degli elettrodi. L'insieme di queste regole è portato alla definizione di uno standard chiamato sistema internazionale 10 – 20. Per individuare le posizioni del montaggio bisogna precedentemente misurare la distanza tra quattro punti di reperi cranici: tra il nasion e l'inion e tra i due punti preauricolari. Il nasion è la base superiore del naso mentre l'inion si riferisce alla prominente cranica alla base dell'osso occipitale. Partendo da questi quattro punti di riferimento si possono individuare delle linee longitudinali e trasversali fondamentali che comporranno una griglia immaginaria. La distanza tra gli elettrodi sulle linee longitudinali è pari al 10 % e 20 % della distanza nasion-inion, mentre la distanza sulle linee trasversali è pari al 10 % e 20 % della distanza tra i due riferimenti preauricolari. La nomenclatura della posizione di ciascun elettrodo prevede l'utilizzo di lettere e numeri. La lettera fornisce un'indicazione anatomica della regione della corteccia al di sotto dell'elettrodo (F = frontale, P = parietale, T = temporale, C = centrale, O = occipitale), i numeri invece forniscono indicazione sulla lateralizzazione (i numeri pari rappresentano elettrodi sull'emisfero destro, i dispari sul sinistro) mentre tutti gli elettrodi posti sulla linea mediana sono indicati con la lettera Z invece che con un numero. In Figura 1.8 è mostrato il posizionamento degli elettrodi secondo lo standard 10 – 20.

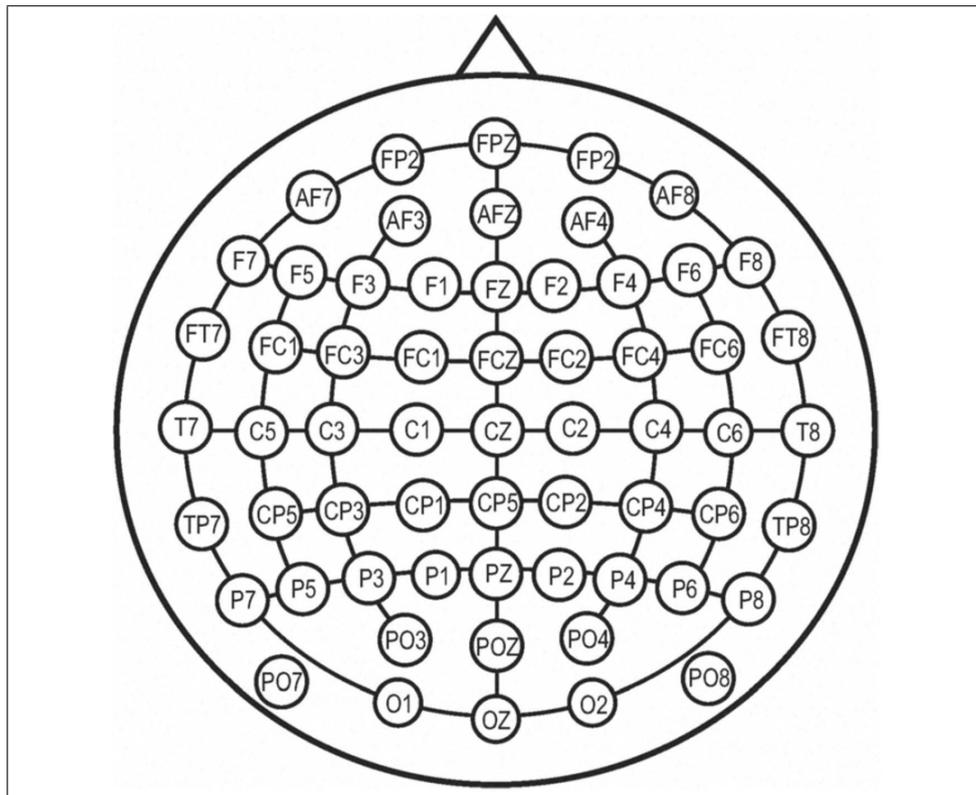


Figura 1.8: Standard 10-20; in figura è rappresentata un'estensione dello standard 10-20 chiamato 10-10 che colloca 75 elettrodi invece che 21. Le 21 posizioni elettrode standard sono: Fp2, F4, F8, C4, P4, T4, T6, O2 a destra; Fp1, F3, F7, C3, P3, T3, T5, O1 a sinistra; Fz, Cz, Pz lungo la linea mediana; A2 e A1 come elettrodi auricolari di riferimento.

Nella pratica clinica il posizionamento avviene tramite una cuffia in tessuto elasticizzato con elettrodi incorporati. Il prelievo del segnale EEG può avvenire tramite due differenti derivazioni: derivazione bipolare, derivazione in riferimento comune e derivazione in riferimento medio. La derivazione è il modo in cui gli elettrodi sono collegati all'amplificatore differenziale. Nel caso di derivazione bipolare si prendono elettrodi a coppie lungo linee longitudinali o trasversali o coronali, quindi canali successivi avranno un elettrodo in comune, nella derivazione in riferimento comune ogni elettrodo è riferito ad un altro elettrodo comune (generalmente A1 o A2) mentre nella derivazione in riferimento medio il riferimento è la media di tutti gli elettrodi.

1.7 Caratteristiche segnale EEG

Il segnale EEG è un segnale biologico che fornisce informazioni circa l'attività elettrica del cervello direttamente collegata con il suo funzionamento. Dal punto di vista bioelettrico il segnale EEG è la rappresentazione dell'attività elettrica di neuroni della corteccia cerebrale. L'attività elettrica di neuroni

degli strati più profondi è difficile da registrare mediante prelievo standard a causa dell'effetto filtrante dei tessuti. La corteccia cerebrale è composta da due tipi differenti di neuroni : neuroni piramidali e non piramidali. I neuroni piramidali presentano una tipica forma a triangolo con la base rivolta verso il basso e l'apice rivolto verso la superficie della corteccia cerebrale, caratterizzati da un lungo dendrite che origina dal corpo cellulare e raggiunge diversi strati corticali e che presenta diverse terminazioni fino a raggiungere la base del triangolo dove è presente una fitta rete di ramificazioni in tutte le direzioni. Le cellule non piramidali presentano invece un corpo cellulare piccolo e ramificazioni in tutte le direzioni in prossimità della cellula. Il segnale EEG è quasi del tutto prodotto dall'attività dei neuroni piramidali.

In generale il segnale EEG è il frutto di correnti extracellulari generato dalla somma spazio-temporale dei potenziali postsinaptici di neuroni piramidali orientati perpendicolarmente alla superficie cerebrale. Infatti la variazione del potenziale di una parte della cellula rispetto ad un'altra genera un campo elettrico che da origine ad una corrente extracellulare e quindi una differenza di potenziale misurabile. Le cellule piramidali si comportano come dei dipoli e il campo totale è dato dalla combinazione lineare dei campi di potenziale che ciascun dipolo produce singolarmente. Poichè il potenziale misurato sulla superficie rappresenta la differenza di potenziale netta tra un elettrodo ed un riferimento o un elettrodo vicino, se le cellule corticali fossero disposte casualmente la corrente totale sarebbe molto bassa e quindi il potenziale netto sarebbe pressoché nullo. Allo stesso modo, se le cellule corticali operassero sempre in maniera asincrona i campi delle singole cellule tenderebbero a produrre un campo netto, e quindi un potenziale, nullo. Il cervello è quindi organizzato in unità funzionali, composte da raggruppamenti di neuroni, altamente connesse in reti complesse. Ciascuna unità funzionale ha la capacità di generare un potenziale misurabile se i neuroni che la costituiscono presentano un'attività sincrona. (fenomeno definito sincronia locale)

Dal punto di vista pratico il segnale EEG è generalmente trattato come un segnale casuale, dal momento che riflette l'attività elettrica di un numero molto elevato di neuroni che difficilmente opereranno in maniera sincrona in uno stesso istante. Le caratteristiche principali del segnale EEG da considerare in fase di analisi sono :

- **Ampiezza:** variabile tra pochi μV a qualche centinaia di μV suddivisa in 3 fasce: bassa ($<30\mu V$), media ($30 - 70 \mu V$), alta ($>70 \mu V$).
- **Topografia:** che si definisce in funzione delle aree cerebrali in cui il potenziale si manifesta.
- **Morfologia:** può essere di tipo polimorfa o monomorfa. Un segnale polimorfo è un segnale caratterizzato dalla successione di potenziali appartenenti alla stessa banda di frequenza, ma con periodicità

non regolare ed ampiezza spesso diversa da una componente all' altra. Un segnale monomorfo, invece, è un segnale caratterizzato dalla successione regolare di potenziali alla stessa frequenza ed ampiezza.

- **Simmetria:** relativa alla presenza del segnale in entrambi gli emisferi. Eventi che si presentano solo a carico di un emisfero si dicono asimmetrici.
- **Sincronia:** relativa al momento di comparsa di un determinato evento elettroencefalografico. Eventi che si verificano contemporaneamente sui due emisferi si dicono sincroni altrimenti si dicono asincroni.
- **Frequenza:** compresa in una banda che va da pochi Hz (0,5 Hz) fino a 80 Hz. Gran parte dell' informazione utile del segnale EEG è contenuta in una banda più stretta (40 Hz).

Il segnale EEG è una forma d'onda complessa che include più componenti in frequenza. L'attività elettrica osservata nell'EEG è estremamente variegata, può essere un'attività continua definita ritmo, un'attività occasionale che appare a intervalli di tempo non regolari, un'attività che compare in intervalli di tempo regolari o un'attività caratterizzata da una serie di onde che appaiono e scompaiono repentinamente (attività parossistica). Si possono anche rilevare dei pattern ben precisi ed individuabili chiamati "complessi", riconoscibili da gruppi di due o più onde che possono apparire in maniera ricorrente o meno (ad esempio complessi punta-onda e complessi polipunta-onda). Sebbene nella pratica si identifichino dei ritmi a precise bande di frequenza, è bene precisare che la loro localizzazione in frequenza è del tutto indicativa; è il loro significato fisiologico e la loro morfologia il vero discriminante. Un particolare ritmo può presentarsi anche oltre i confini della banda di frequenza ad esso associato. Durante la registrazione di un tracciato EEG un particolare ritmo può diventare prevalente rispetto ad altri e fornire indicazioni circa lo stato del soggetto in esame.

Il ritmo EEG più lento è il ritmo delta (δ). Presenta generalmente un'ampiezza compresa fra 20 – 200 μV ed una banda di frequenza compresa fra 0,5 – 3 Hz. L'onda delta presenta raramente un andamento sinusoidale. Il ritmo δ è predominante in età infantile e durante le fasi del sonno profondo e molto profondo in età adulta. La presenza eccessiva di onde δ locali può essere associata alla presenza di traumi o lesioni, mentre l'eccesso di δ globale può essere indice di patologie e invecchiamento.

Il ritmo teta (θ) presenta un'ampiezza compresa fra 5 – 100 μV ed una banda di frequenza compresa fra 3 – 7 Hz, tende ad avere un aspetto non sinusoidale. In condizioni normali il ritmo θ è predominante nel neonato ed è presente nelle prime fasi del sonno in età adulta. La presenza di una certa quantità di onde θ è normale e può essere associata ad azioni volontarie,

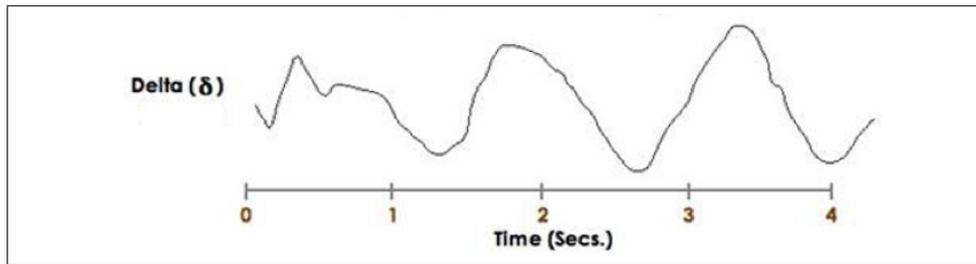


Figura 1.9: Onde delta

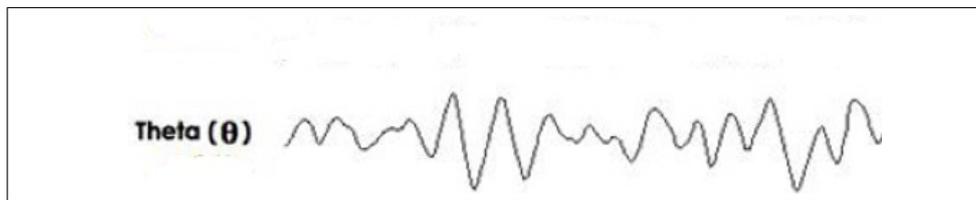


Figura 1.10: onde teta

disattenzione e al recupero della memoria . Tuttavia un eccesso di θ può evidenziare una disregolazione cerebrale.

Il ritmo alfa (α) ha ampiezza compresa fra $15-45 \mu\text{V}$ e banda di frequenza fra $8-13 \text{ Hz}$. Si divide in α lento ($8-9 \text{ Hz}$), α intermedio ($9-11.5 \text{ Hz}$), α rapido ($11.5-13 \text{ Hz}$). L'attività α è associata ad una ridotta attività cerebrale ed in particolare è tipica del riposo del sistema visivo. In condizioni normali il ritmo α viene registrato in un soggetto vigile e rilassato ad occhi chiusi, specialmente negli elettrodi parietali ed occipitali. In condizioni di stress e all'apertura degli occhi il ritmo α si attenua fino a scomparire venendo sostituito da un altro ritmo più veloce e meno ampio, il ritmo beta.

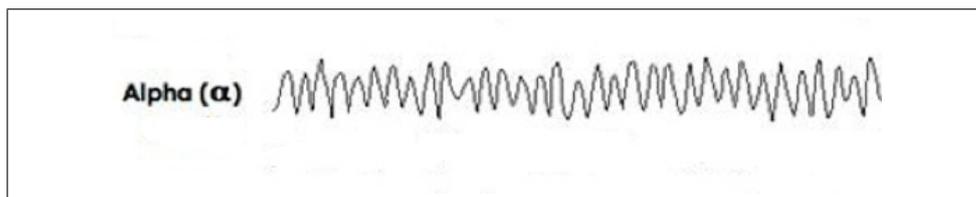


Figura 1.11: onde alfa

Il ritmo beta (β) è un ritmo EEG dominante in un soggetto vigile e ad occhi aperti impegnato in una qualsiasi attività cerebrale. L'ampiezza delle onde β è compresa fra $(8-30 \mu\text{V})$, mentre la banda di frequenza è compresa fra $(14-30 \text{ Hz})$. Può essere divisa in ritmo β lento ($14-20 \text{ Hz}$), associato a stati di allerta, concentrazione ed intenzione, ed in ritmo β rapido ($20-30 \text{ Hz}$) associato a stati ansiosi e di agitazione.

In epoca più recente è stato individuato anche un altro ritmo chiamato ritmo gamma (γ), caratterizzato da una bassa ampiezza ($1-20 \mu\text{V}$) e

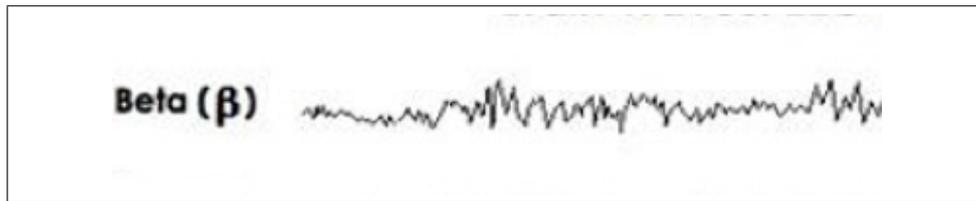


Figura 1.12: onde beta

frequenze maggiori di 30 Hz. Le onde γ compaiono in momenti di estrema concentrazione e sforzo fisico.

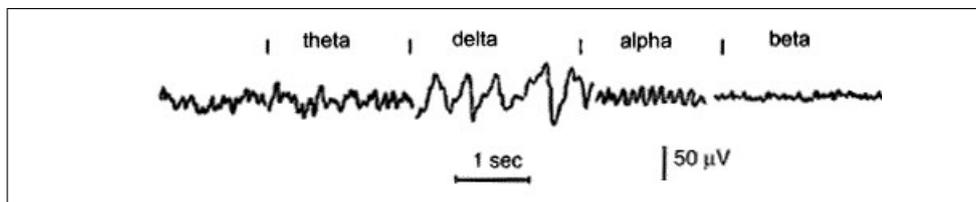


Figura 1.13: Ritmi nel tracciato EEG

1.8 Epilessia

L'epilessia è una condizione clinica caratterizzata dall'improvvisa insorgenza di sintomi neurologici dovuti a una scarica improvvisa, ipersincrona, auto-limitantesi e simultanea di una popolazione più o meno vasta di neuroni; le crisi epilettiche originano sempre da neuroni della corteccia cerebrale. [52] I sintomi neurologici derivanti da una crisi epilettica sono estremamente diversificati a seconda dell'area cerebrale coinvolta e possono consistere in alterazioni dello stato di coscienza, alterazioni comportamentali e alterazioni delle funzioni motorie e sensoriali. Si parla di epilessia quando le crisi epilettiche si ripetono spontaneamente nel corso degli anni. Il più comune meccanismo epilettogeno, cioè il meccanismo che porta alla crisi epilettica, è uno sbilanciamento tra azione inibitoria (mediata prevalentemente dal GABA) e azione eccitatoria (mediata nel SNC prevalentemente dal neurotrasmettitore glutammato), che porta ad un'alterazione degli scambi ionici transmembrana, determinando una ipereccitabilità dei neuroni.

L'epilessia è la patologia neurologica cronica più comune dopo la cefalea; si stima ne soffrano 50 milioni di persone in tutto il mondo. L'incidenza varia da 40 a 70 ogni 100.000 abitanti/anno nei paesi industrializzati e da 100 a 190 ogni 100.000 abitanti/anno nei paesi in via di sviluppo. [1]

Secondo uno studio epidemiologico del 1996, la curva di incidenza specifica per età ha una distribuzione bimodale con un picco nel primo anno di vita, seguito da una riduzione nell'età media ed una successiva crescita nella tarda età (80 anni). [23]

Il tasso di mortalità in pazienti affetti da epilessia è di 2-3 volte superiore a quello della popolazione generale e risulta più alto nei maschi. Il decesso può essere correlato con l'epilessia (tumori, cardiopatie ischemiche, suicidi) o avvenire accidentalmente nel corso di una crisi (asfissia, infortuni accidentali, annegamento). Risulta inoltre aumentato il rischio di morte improvvisa senza causa apparente (SUDEP). Soggetti affetti da epilessia possono essere divisi in quattro gruppi prognostici [51]:

- **Prognosi eccellente:** comprende il 20 – 30 % delle persone che sviluppano attacchi epilettici. Normalmente in questi casi si ha una remissione spontanea.
- **Prognosi buona:** comprende il 30 – 40 % delle persone affette da epilessia. Remissione ottenuta dopo trattamento farmacologico che normalmente permane al termine della terapia.
- **Prognosi farmacodipendente:** comprende il 10 – 20 % delle persone affette da epilessia. Questo gruppo mostra possibilità di una remissione tramite trattamento farmacologico, esigenza di mantenere la terapia e frequente ricaduta successiva alla sua sospensione.
- **Prognosi cattiva:** comprende il 20 – 30 % dei soggetti epilettici. I soggetti di questo gruppo mostrano una resistenza ai farmaci. Necessitano un'osservazione più attenta e in alcuni casi è richiesto un trattamento chirurgico.

Le crisi epilettiche possono essere divise in 4 fasi fondamentali:

- **Fase pre-ictale:** fase che precede l'attacco vero e proprio. All'interno di questa fase in alcuni soggetti patologici insorge un fenomeno noto come 'aura', fenomeno caratterizzato da un'alterazione sensoriale anticipatoria della crisi epilettica.
- **Fase ictale:** fase dell'attacco vero e proprio dove si manifestano in maniera più o meno violenta i sintomi neurologici (come spasmi o perdita di coscienza).
- **Fase interictale:** periodo che intercorre tra le crisi dopo che il paziente si è ripreso dalla fase post-ictale.
- **Fase post-ictale:** fase che conduce il soggetto dall'attacco ad una condizione normale.

1.8.1 Classificazione

In letteratura sono presenti numerose classificazioni delle diverse tipologie di crisi epilettiche. In questo lavoro sarà presa a riferimento la nomenclatura introdotta dall'International League Against Epilepsy (ILAE). [6, 8, 44]

Nonostante le differenze presenti nelle diverse classificazioni, tutte si basano sulla distinzione tra crisi focali o parziali e crisi generalizzate, a seconda che la popolazione di neuroni coinvolti nella scarica sia limitata ad una regione della corteccia cerebrale o sia estesa a tutta la corteccia. Nelle revisioni del 1989 e del 2009 [8, 44] la classificazione segue un approccio eziologico cioè basato sulla causa. In particolare nella classificazione fatta dall' ILAE del 1989 [44] si ha la distinzione in epilessie idiopatiche, cioè non dovute a cause esterne note e che probabilmente dipendono da una naturale predisposizione del soggetto; sintomatiche, derivanti da una lesione strutturale di diversa natura del SNC; criptogenetiche, nelle quali tramite diagnostica non sono state individuate lesioni strutturali ma che presentano un quadro elettroclinico che ne suggerisce la presenza. Secondo la più recente revisione [8] si ha la distinzione tra epilessie da causa genetica, epilessie da causa strutturale-metabolico o epilessie secondarie e epilessie da causa ignota.

Secondo la classificazione del 1981 [6] si ha la distinzione in :

A. Crisi parziali semplici

- **Con fenomeni motori:** a) crisi parziali motorie, caratterizzate da una contrazione tonica di una porzione limitata di un arto o del volto; b) crisi posturali, caratterizzate da contrazioni muscolari che determinano una postura innaturale del soggetto; c) crisi versive, producono una rotazione forzata della testa e degli occhi; d) crisi fonatorie, caratterizzate dal temporaneo arresto della capacità di parlare; e) crisi vocalizzatorie, emissione di suoni involontari e non strutturati.
- **Con fenomeni sensitivo-sensoriali:** a) crisi visive, caratterizzate dalla presenza di allucinazioni visive; b) crisi sensitive; c) crisi uditive, caratterizzate da allucinazioni uditive da una o entrambe le orecchie; d) crisi olfattive, caratterizzate dalla percezione di odori insoliti e spesso sgradevoli; e) crisi gustative, caratterizzate dalla percezioni di sapori elementari eccessivamente intesi; f) crisi vertiginose, caratterizzate da sensazioni di caduta, lievitazione e rotazione.
- **Con fenomeni vegetativi:** determinati da sensazioni fastidiose di peso o tensione localizzate nella regione epigastrica ed accompagnate da manifestazioni vegetative come pallore, sudorazione e midriasi.
- **Con sintomi psichici:** a) crisi dismnesiche, caratterizzate dall' incapacità di rievocare ricordi e percezione distorta del tempo; b) crisi cognitive, caratterizzate dalla perdita della realtà e della percezione della proprio identità; c) crisi illusionali, caratterizzate da percezione visiva e/o uditiva distorte; d) crisi allucinatorie; e) cri-

si affettive, caratterizzate da esperienze emozionali molto intense, normalmente non piacevoli come la paura; f) crisi disfasiche.

B. Crisi parziali complesse

- **Con semplice alterazione della coscienza:** denominate anche pseudo assenze.
- **Con automatismi:** caratterizzate dall'arresto dell'attività del soggetto, sguardo fisso e presenza di automatismi orali, gestuali, mimici e ambulatori.

C. Crisi generalizzate

- **Assenze:** crisi che presentano sospensione dello stato di coscienza in cui il soggetto rimane con lo sguardo perso nel vuoto e a cui possono accompagnarsi componenti toniche, miocloniche, atoniche, midriasi, incontinenza ed attività motoria automatica. Al termine della crisi il soggetto non ha memoria dell'accaduto. Le assenze possono essere divise in assenze tipiche e assenze atipiche, a seconda di come si presenta il tracciato EEG. Durante le assenze tipiche il tracciato presenta un pattern costituito da scariche ritmiche di punta-onda a 3 Hz bilaterali, sincrone e simmetriche nei due emisferi. Le assenze atipiche, invece, sono caratterizzate da un pattern elettroencefalografico di punte-onde a frequenze minori di 2.5 Hz oppure un'attività rapida a frequenza compresa tra 8 e 12 Hz.
 - **Crisi miocloniche:** consistono in brevi e improvvise contrazioni muscolari in diverse parti del corpo, bilaterali, sincrone o asincrone.
 - **Mioclono negativo:** consiste in una breve sospensione dell'attività muscolare tonica.
 - **Spasmi epilettici** consistono in contrazioni muscolari di durata variabile che porta generalmente a movimenti di estensione o flessione-estensione ed abduzione degli arti superiori. Gli spasmi epilettici sono tipici dell'infanzia.
 - **Crisi cloniche:** consistono in una serie di scosse bilaterali massive agli arti e al tronco che si ripetono negli stessi gruppi muscolari con regolarità. Possono precedere le crisi tonico-cloniche.
- Crisi toniche e atoniche:** le crisi toniche presentano la contrazione tonica in estensione del tronco, del collo ed in alcuni casi estesa ad arti superiori ed inferiori di durata variabile tra i 5 e i 30 secondi. Le crisi atoniche determinano una sospensione totale del tono muscolare localizzato o generalizzato che porta il soggetto a cadere a terra.

Crisi tonico-cloniche: sono le crisi più drammatiche. Presentano una perdita di coscienza e possono insorgere improvvisamente o rappresentare l'evoluzione di crisi parziali semplici o complesse, o di una serie di crisi miocloniche ravvicinate. Si dividono due fasi distinte, la fase tonica di durata tra i 10 e i 20 secondi, la fase clonica di durata più estesa (30 sec) e la fase post-critica (durata variabile da pochi minuti a qualche ora). Nella fase tonica si ha la contrattura molto intensa, improvvisa e persistente di tutta la muscolatura che conduce il paziente a cadere a terra con collo, tronco e arti inferiori in iperestensione e arti superiori flessi. Il persistere della muscolatura masticatoria e respiratoria porta il soggetto a mordersi la lingua o la mucosa orale e determina apnea. Durante la fase tonica è presente anche un'ipersalivazione e ipersecrezione bronchiale. Nella fase clonica si verifica il rilassamento intermittente della muscolatura determinando fasi di atonia e contrazione e alternanza di miosi e midriasi. La fase termina con il rilassamento generale della muscolatura che conduce a perdita di urine e bava epilettrica dalla bocca. Nella fase post-critica si ristabilisce una normale respirazione e gradualmente viene riacquisito lo stato di coscienza.

Nell'ambito delle epilessie viene anche individuato una particolare condizione chiamata "stato di male" o "stato epilettrico" (SE). L' SE è una situazione clinica nella quale una crisi epilettrica (generalizzata o focale, motoria o no) si prolunga per più di 20 minuti o nella quale le crisi si ripetono a brevissimi intervalli (inferiori al minuto) tali da rappresentare una condizione epilettrica continua. Tale condizione è un'emergenza medica con rischio di morte o lesioni permanenti del paziente, richiede spesso il ricovero ospedaliero per la sua diagnosi ed il suo trattamento. [52]

1.8.2 Diagnosi

Per giungere alla diagnosi il medico esaminerà la storia clinica del paziente, un'approfondita descrizione degli episodi sulla base della quale potrà richiedere esami neurologici, neuropsicologici ed esami strumentali. L'esame strumentale più comune per la diagnosi di epilessia è l'elettroencefalogramma, la presenza di eventuali anomalie cerebrali di origine epilettrica in genere conferma la diagnosi clinica, sebbene la loro assenza non la escluda. Gli studi neuroradiologici di immagine forniscono i dati più rilevanti nella classificazione eziologica delle epilessie. In particolare la risonanza magnetica (RM) può fornire informazioni circa la presenza di malformazioni del SNC, mentre la tomografia computerizzata (TC) è in grado di evidenziare eventuali calcificazioni nei tumori cerebrali o nelle patologie infettive e rappresenta l'esame d'elezione per l'analisi della struttura ossea. Esami radiotraccian-

ti come la tomografia ad emissione di positroni (PET) e la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) possono evidenziare la presenza di aree funzionalmente iperattive (generalmente associabili al focolaio epilettico) o ipoattive. Infine possono essere richiesti ulteriori esami di laboratorio in grado di individuare eventuali malattie dismetaboliche o da accumulo associate all'epilessia.

1.8.3 Terapia

La maggior parte dei casi di epilessia viene trattata mediante l'uso di farmaci anti-epilettici (FAE). La terapia viene iniziata solitamente dopo la seconda crisi epilettica tranne che in alcuni tipi di epilessie come le epilessie parziali idiopatiche dell'infanzia, che presentano generalmente una prognosi favorevole con decorso benigno, e le epilessie riflesse scatenate da stimoli visivi nelle quali il paziente sia in grado di sottrarsi allo stimolo epilettogeno. La scelta del FAE da utilizzare si basa sul tipo di epilessia che il soggetto presenta, normalmente si inizia la terapia con un solo FAE di preferenza tra quelli classici a dosaggio gradualmente crescente. L'efficacia viene valutata nell'arco di settimane o mesi a seconda della frequenza degli attacchi ed in caso di insuccesso terapeutico si può sostituire il FAE oppure si può associarlo ad un secondo farmaco. Nei casi di epilessia generalizzata farmacoresistente si possono utilizzare barbiturici e benzodiazepine. La terapia, una volta iniziata ed in assenza di crisi, indipendentemente dal tipo di epilessia e dall'età del soggetto va continuata per 2 – 5 anni. La sospensione della terapia deve avvenire in maniera lenta e graduale ed a fronte di una ricomparsa di anomalie di carattere epilettico nell' EEG non andrebbe scalata ulteriormente, in quanto indice di aumentato rischio di recidiva. [52]

L'indicazione alla terapia chirurgica è valutata nei pazienti con epilessie a crisi parziali farmacoresistenti (pazienti per i quali almeno due farmaci non abbiano funzionato o pazienti che non possano assumerli), in cui l'analisi anotomo-elettroclinica ha evidenziato un'origine stabile ed unica la cui asportazione non vada a creare nuovi deficit neurologici o neuropsicologici. Esistono due tipi di trattamento chirurgico, la chirurgia resettiva, che consiste nella resezione della zona epilettogena, e la chirurgia palliativa che si rivolge ai pazienti che non possono essere sottoposti alla chirurgia resettiva ed ha lo scopo di ridurre la frequenza e la gravità delle crisi epilettiche. Tra gli approcci chirurgici palliativi il più comune è la stimolazione del nervo vago.

Capitolo 2

Metodi

2.1 Preprocessing

L' EEG rappresenta l'attività elettrica del cervello ed è in grado di fornire importanti informazioni neurologiche del soggetto come, ad esempio, particolari stati mentali e di coscienza ed eventuali disordini neurologici quali deficit d'attenzione/iperattività, autismo, disturbo da stress post-traumatico, morbo di Alzheimer, disturbi del sonno, epilessia, etc [35]. L'esame EEG presenta numerosi vantaggi, è un metodo non invasivo, presenta un set-up strumentale portatile e poco costoso, garantisce una buona risoluzione temporale ed un'accettabile risoluzione spaziale. Grazie a queste caratteristiche oggi i tracciati EEG vengono ampiamente usati in diversi ambiti come le neuroscienze, le scienze cognitive, la psicologia cognitiva e nella pratica clinica per la diagnosi delle principali patologie neurologiche [30].

Sfortunatamente le registrazioni EEG sono spesso corrotte da altri segnali non generati dai neuroni e che ritroviamo nei tracciati, minandone l'interpretabilità e l'efficacia di algoritmi che lavorano su di essi. Con il termine artefatti si indicano l'insieme generale di segnali indesiderati presenti nelle registrazioni EEG che possono portare a cambiamenti del segnale di interesse. Gli artefatti possono contaminare le misure sia nel dominio della frequenza sia nel dominio del tempo. Si possono suddividere in artefatti esterni e interni o fisiologici.

Gli artefatti esterni sono artefatti legati alla strumentazione o all'ambiente esterno. Tra i principali artefatti esterni ci sono l'interferenza di rete, il movimento di elettrodi e cavi ed interferenze elettriche generate da dispositivi elettronici esterni alla strumentazione. Molti di questi artefatti possono essere ridotti tramite un controllo della strumentazione, utilizzando un'adeguata schermatura e messa a terra dei cavi ed allontanandoli dal sito di registrazione. [30]

I principali artefatti fisiologici sono artefatti generati dal movimento oculare (EOG), dal crosstalk dell'attività muscolare (EMG) e dall'attività car-

diaca. Per ridurre al minimo la presenza di questi artefatti normalmente per registrazioni di breve durata si chiede al paziente di evitare un eccessivo movimento del corpo e ridurre, per quanto possibile, lo sbattimento degli occhi.

Nonostante tutte le precauzioni spesso le registrazioni EEG sono affette da questo genere di artefatti, diventa quindi fondamentale prima del processing dei segnali, uno step preliminare di preprocessing che riduca ed elimini il più possibile il rumore e gli artefatti presenti nei tracciati [35, 58].

I metodi più comuni per la rimozione degli artefatti EOG sono basati su modelli di regressione e necessitano di avere a disposizione oltre ai tracciati EEG anche la registrazione dell'elettrooculogramma. Per la rimozione di artefatti EMG solitamente si sfrutta la differenza di banda del segnale EEG (da pochi Hz fino al massimo a 80 Hz) e del segnale EMG (poche decine di Hz fino a qualche centinaio di Hz) tramite l'utilizzo di un filtro passa basso. Tuttavia poichè in parte le due bande si sovrappongono utilizzando un filtro passa basso si riduce, oltre all'artefatto EMG, anche del segnale utile. Recentemente sono stati sviluppati dei metodi per la rimozione degli artefatti basati su algoritmi di separazione delle sorgenti alla cieca (Blind Source Separation o BSS) che hanno permesso di superare i limiti delle metodologie classiche ed ottenere un denoising più efficace. Nelle sezioni successive verranno discussi i metodi utilizzati in questo lavoro per la rimozione degli artefatti [58].

2.1.1 BSS

Gli algoritmi di BSS sono stati sviluppati con lo scopo di separare da un segnale, composto da una mistura di altri segnali, i segnali originali che hanno generato il mix. Per la risoluzione del problema è necessario avere più osservazioni simultanee del segnale di interesse. Il problema può essere pensato schematicamente composto da 3 elementi: le sorgenti, i sensori e i canali di comunicazione. I canali di comunicazione pesano e o/filtrano i segnali sorgente determinando le caratteristiche del segnale di mix. Un esempio fisico dei canali di comunicazione può essere rappresentato dal suono che si propaga nell'aria, le caratteristiche fisiche dell'aria determineranno i pesi dei canali di comunicazione. Esistono diversi modelli di mixing, successivamente verranno trattati esclusivamente modelli lineari che assumono il mixing istantaneo delle sorgenti, i segnali di interesse in un dato istante di tempo sono ottenuti come combinazione lineare dei segnali sorgente a quello stesso istante di tempo. [38]

Supponiamo di avere N differenti sorgenti registrate simultaneamente mediante M sensori con $M \geq N$, il modello matematico può essere descritto

dalla seguente equazione:

$$x(t) = As(t) \quad (2.1)$$

dove $x(t)$ è la matrice di dimensione $M \times T$ che contiene i T campioni degli M segnali osservati, $s(t)$ è la matrice di dimensione $N \times T$ che contiene i T campioni degli N segnali sorgente, A è una matrice di di dimensione $M \times N$ e viene chiamata matrice di mixing. Senza perdere di generalità si può assumere che i segnali osservati $x(t)$ siano a media nulla. L' m -esima riga di $x(t)$ contiene il segnale registrato dall' m -esimo sensore con $m = 1, 2, \dots, M$, allo stesso modo l' n -esima riga di $s(t)$ contiene l' n -esimo segnale sorgente con $n = 1, 2, \dots, N$. Il t -esimo campione dell' m -esimo segnale osservato sarà dato da:

$$x_{m,t} = a_{m,1}s_{1,t} + a_{m,2}s_{2,t} + \dots + a_{m,n}s_{n,t}, \quad t = 1, 2, \dots, T \quad (2.2)$$

Gli step fondamentali per la ricostruzione dei segnali sorgente sono 3:

1. stimare la matrice di mixing A
2. invertirla
3. applicare l'inversa alla matrice ai segnali osservati $x(t)$:

$$s(t) = A^{-1}x(t) \quad (2.3)$$

Nell'equazione precedente è stata applicata la semplice inversione di A perchè nella pratica con segnali EEG il numero delle sorgenti viene imposto pari al numero dei canali a disposizione e quindi $M=N$. Nel caso un cui si abbia $M \geq N$ si sarebbe dovuto calcolare la pseudoinversa. Osservando l'equazione 2.1 si nota come il modello lineare di mixing presenti due tipi di ambiguità [24]:

1. L' energia (varianza) dei singoli segnali sorgente non può essere determinata. Infatti sia A che $s(t)$ sono ignoti e qualsiasi scalare che moltiplichi un segnale sorgente può essere compensato dividendo la colonna corrispondente di A , l'energia delle singole sorgente viene posta per convezione pari a 1;
2. Non si può determinare l'ordine delle sorgenti. Infatti qualsiasi spostamento delle righe di $s(t)$ può essere compensato dal medesimo spostamento delle colonne di A .

Normalmente il numero di incognite da stimare è più grande del numero di equazioni imposte dalla 2.1. Per risolvere il problema è necessario imporre delle condizioni sulle sorgenti o sulla matrice di mixing. La maggior parte

degli algoritmi BSS non impone delle restrizioni su A ma impone delle informazioni aggiuntive sulle sorgenti. Sulla base di queste informazioni viene dato il nome all'algoritmo.

2.1.2 ICA

Uno degli algoritmi BSS più diffusi è l'algoritmo di separazione delle sorgenti indipendenti (ICA). In ICA si ottiene la separazione delle sorgenti imponendone la loro indipendenza statistica. Basandoci sull'equazione 2.1 sotto l'ipotesi di indipendenza statistica e non gaussianità delle sorgenti si può sfruttare il teorema del limite centrale per la stima di A . Considerando i segnali sorgente processi casuali, il teorema del limite centrale stabilisce che una combinazione lineare di variabili casuali non gaussiane avrà una distribuzione di probabilità più gaussiana di ciascuna delle variabili originali. Quindi la stima di A si ottiene andando a massimizzare la non gaussianità delle sorgenti $s(t)$:

$$s(t) = Qx(t) \quad (2.4)$$

con Q pari ad A^{-1} .

Esistono diverse misure di non gaussianità, di seguito sono proposte quelle più diffuse [38] :

1. Curtosi. L'indice di kurtosis di una variabile casuale a media nulla v è definito come

$$K(v) = E[v^4] - 3E[v^2]^2 \quad (2.5)$$

L'indice di curtosi di una variabile gaussiana vale 0 mentre per variabili non gaussiane è diverso da 0. Variabili che presentano un valore di curtosi maggiore di 0 vengono definite super-gaussiane e presentano una distribuzione leptocurtica caratterizzata da una forma più "appuntita" rispetto alla distribuzione normale. Variabili che presentano un valore di curtosi minore di 0 sono dette sub-gaussiane e presentano una distribuzione platocurtica caratterizzata da una forma più "piatta" con una dispersione dei valori ampia intorno alla media.

2. Negentropy. Una variabile casuale gaussiana presenta un valore di entropia maggiore rispetto a qualsiasi variabile casuale di uguale varianza. Data la matrice di covarianza di una variabile casuale la negentropy è definita come la differenza tra l'entropia di una variabile casuale gaussiana con la stessa matrice di covarianza e quella della variabile casuale considerata. L'entropia può essere interpretata come la quantità di informazione necessaria per descrivere una variabile; maggiore è la casualità di una variabile, maggiore è il valore di entropia.

Da un punto di vista matematico data una variabile casuale v con densità di probabilità $p(v)$ l'entropia è definita come

$$H(v) = - \int_{-\infty}^{+\infty} p(y) \cdot \log(p(y)) dy \quad (2.6)$$

Definita una variabile casuale v_{gaus} , gaussiana che presenta la stessa matrice di covarianza di v , la negentropy può essere definita come

$$J(v) = H(v_{gaus}) - H(v) \quad (2.7)$$

Da un punto di vista teorico la negentropy è il miglior stimatore di gaussianità ma presenta un elevato costo computazionale dovuto al fatto che bisogna calcolare la funzione densità di probabilità di una variabile casuale ignota. Per questa ragione si preferisce usare una versione approssimata [24].

3. Mutua Informazione. Utilizzando il concetto di entropia differenziale, definito dalla 2.6, si può definire la muta informazione I tra m variabili casuali come

$$I(v_1, v_2, \dots, v_m) = \sum_{i=1}^m H(v_i) - H(v) \quad (2.8)$$

La mutua informazione è una misura di dipendenza tra variabili casuali, è sempre non negativa ed uguale a zero nel caso in cui le m variabili v_i siano statisticamente indipendenti. Si può dimostrare [24] che la mutua informazione di variabili a varianza unitaria è uguale alla negentropy a meno del segno ed una costante e che la minimizzazione della mutua informazione coincide con la massimizzazione della negentropy.

4. Stima della massima verosimiglianza. Si possono stimare le componenti indipendenti attraverso la massimizzazione della funzione di log-verosimiglianza definita come

$$L = \sum_{t=1}^T \sum_{i=1}^N \log f_i[q_i^T x(t)] + T \log(|\det(Q)|) \quad (2.9)$$

dove q_i^T è la i -esima riga di Q ed f_i è la funzione densità di probabilità della i -esima sorgente.

Si può dimostrare [24] che l'approccio di massimizzare L è equivalente alla minimizzazione di I .

Il limite maggiore di cui soffre ICA è quello, come spiegato precedentemente, di non essere in grado di separare due o più variabili gaussiane.

2.1.3 SOBI

Nell'ambito delle BSS esistono algoritmi che sfruttano momenti statistici del secondo ordine per la stima della matrice di mixing. Questi ultimi vengono chiamati tecniche di separazione delle sorgenti alla cieca del secondo ordine (Second Order Blind Source Separation, SO-BSS). A differenza delle tecniche ICA che impongono l'indipendenza statistica e la non gaussianità delle sorgenti per la loro separazione le tecniche SO-BSS sfruttano una condizione più debole, la non correlazione delle sorgenti. [7]

Una delle principali tecniche SO-BSS è l'algoritmo di SOBI che assume la non correlazione temporale delle sorgenti. L'algoritmo SOBI può essere diviso in due step fondamentali [38]:

1. whitening (sbiancamento) dei dati. Partendo dal modello 2.1 chiamiamo W la matrice sbiancante di dimensione $M \times N$ tale che :

$$W A A^T W^T = I \quad (2.10)$$

con I matrice di identità. Dalla definizione 2.10 si può notare come la matrice $U = W A$ sia una matrice unitaria. Applicando la matrice W alla matrice $x(t)$ dei segnali osservati si ottiene il loro sbiancamento, indicandole con $z(t)$ le osservazioni sbiancate possono essere scritte come

$$z(t) = W x(t) = W A s(t) = U s(t) \quad (2.11)$$

La matrice sbiancante W può essere determinata dalla matrice di covarianza di $x(t)$. La matrice di covarianza \hat{R}_{xx} di $x(t)$ si ottiene

$$\hat{R}_{xx} = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T x(t)x(t)^T \quad (2.12)$$

che può essere fattorizzata come

$$\hat{R}_{xx} \approx A \hat{R}_{ss} A^T \quad (2.13)$$

dove con \hat{R}_{ss} si indica la matrice di covarianza delle sorgenti $s(t)$. La matrice di covarianza è per definizione una matrice quadrata ed essendo le sorgenti $s(t)$ non correlate per le assunzioni fatte, allora la matrice \hat{R}_{ss} è una matrice diagonale con i valori di varianza delle sorgenti sulla diagonale. Inoltre per le considerazioni sulle ambiguità del metodo ICA viste nella sezione 2.1.2 le sorgenti sono a varianza unitaria, la matrice \hat{R}_{ss} è dunque una matrice identità.

Dalla 2.10 e dalla 2.13 si nota come la matrice W è la matrice che diagonalizza la matrice di covarianza \hat{R}_{xx} ed è quindi determinabile

tramite gli autovalori e gli autovettori della matrice \hat{R}_{xx} . Dati gli N autovalori più alti di \hat{R}_{xx} , $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_N$ e i corrispondenti autovettori v_1, v_2, \dots, v_M , W può essere ottenuta come

$$W = [(\lambda_1)^{-\frac{1}{2}} v_1, (\lambda_2)^{-\frac{1}{2}} v_2, \dots, (\lambda_N)^{-\frac{1}{2}} v_M]^T \quad (2.14)$$

2. valutazione di una matrice di rotazione U . $U = WA$ allora

$$A = W^{\#}U \quad (2.15)$$

La matrice di mixing A può essere ottenuta tramite la matrice U data la matrice sbiancante W . La matrice U è una matrice unitaria e può essere considerata una matrice di rotazione calcolabile tramite la diagonalizzazione congiunta delle matrici di correlazione delle osservazioni sbiancate $z(t)$ a diversi valori di ritardo τ [38]

$$\hat{R}_{zz}(\tau) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T z(t)z(t+\tau)^T \quad (2.16)$$

che possono essere fattorizzate come

$$\hat{R}_{zz}(\tau) \approx U \hat{R}_{ss}(\tau) U^T \quad \tau \neq 0 \quad (2.17)$$

La matrice U è stimata andando a valutare la matrice che meglio diagonalizza il set di matrici di covarianza di $z(t)$ a diversi valori di ritardo. Nota la matrice U e la matrice sbiancante W si può facilmente ricavare la matrice di mixing $A = W^{\#}U$. Nota A le sorgenti possono essere stimate come $s(t) = A^{-1}x(t)$

2.1.4 BSS-CCA

Un'altra tipologia di tecniche BSS si basano sull'analisi di correlazione canonica (CCA). Per la stima della matrice di mixing A la BSS-CCA assume le sorgenti siano mutualmente non correlate e massimamente autocorrelate [16].

Partendo dal modello lineare 2.1 chiamiamo W la matrice di mixing inversa così che $s(t) = Wx(t)$. Costruiamo la matrice $y(t)$ andando a ritardare nel tempo le osservazioni $x(t)$ ponendo il ritardo pari a 1

$$y(t) = x(t-1) \quad (2.18)$$

Riscriviamo la matrice delle osservazioni $x(t)$ e la matrice delle osservazioni ritardate $y(t)$ nella forma

$$\begin{aligned} x(t) &= [x_1(t), x_2(t), \dots, x_M]^T \\ y(t) &= [y_1(t), y_2(t), \dots, y_M(t)]^T \end{aligned}$$

con M numero delle osservazioni. Consideriamo una combinazioni lineari delle componenti di $x(t)$ e $y(t)$

$$\begin{aligned} u &= w_x^T x = w_{x1}x_1 + w_{x2}x_2 + \dots + w_{xM}x_M \\ v &= w_y^T y = w_{y1}y_1 + w_{y2}y_2 + \dots + w_{yM}y_M \end{aligned} \quad (2.19)$$

CCA trova i pesi dei vettori w_x e w_y che massimizzano il coefficiente di correlazione tra u e v

$$\begin{aligned} \max_{w_x, w_y} \rho(u, v) &= \frac{E[uv]}{\sqrt{E[u^2]E[v^2]}} \\ &= \frac{E[(w_x^T x)(w_y^T y)]}{\sqrt{E[(w_x^T x)(w_x^T x)]E[(w_y^T y)(w_y^T y)]}} \\ &= \frac{w_x^T C_{xy} w_y}{\sqrt{(w_x^T C_{xx} w_x)(w_y^T C_{yy} w_y)}} \end{aligned} \quad (2.20)$$

con C_{xx} e C_{yy} le matrici di autocovarianza rispettivamente di $x(t)$ e $y(t)$ e C_{xy} la matrice di cross-covarianza di $x(t)$ e $y(t)$. Per massimizzare il coefficiente di correlazione si fanno le derivate della 2.20 rispetto a w_x e w_y e si pongono tali derivate pari a 0. Dopo alcuni passaggi il problema si riduce ad una ricerca di autovalori e autovettori [16].

$$\begin{cases} C_{xx}^{-1} C_{xy} C_{yy}^{-1} C_{yx} \hat{w}_x = \rho^2 \hat{w}_x \\ C_{yy}^{-1} C_{yx} C_{xx}^{-1} C_{xy} \hat{w}_y = \rho^2 \hat{w}_y \end{cases} \quad (2.21)$$

con il coefficiente di correlazione ρ che è la radice quadrata dell' autovalore e w_x, w_x autovettori. Si può notare come $x(t)$ e $y(t)$ contengano pressochè gli stessi dati (sono lo stesso segnale ritardato di un campione) e quindi anche i vettori w_x e w_y saranno simili, risulta quindi sufficiente risolvere la 2.21 solo per \hat{w}_x . Applicando lo stesso metodo per tutte le combinazioni lineari del decorso temporale di $x(t)$ si ottiene il decorso temporale della prima coppia dei vettori $u_1(t)$ e $v_1(t)$ con $u_1(t)$ che presenta l' autocorrelazione massimizzata (a ritardo 1).

$$v_1(t) = u_1(t - 1) \quad (2.22)$$

Per la valutazione dei nuovi vettori $u_i(t)$ bisogna considerare delle nuove coppie di vettori peso w_x e w_y , si massimizza ancora la 2.20 imponendo l'ulteriore vincolo che i nuovi $u_i(t)$ siano scorrelati da quelli già precedentemente calcolati. Agendo in questa maniera tutti i vettori $u_i(t)$ saranno prodotti, tra tutte le possibili combinazioni lineari di $x(t)$, da quelle che garantiscono la massima autocorrelazione possibile e al contempo la loro scorrelazione.

Ponendo

$$u_i(t) = s_i(t) \quad (2.23)$$

BSS-CCA trova le sorgenti mutualmente scorrelate e massimamente autocorrelate ordinate in ordine decrescente rispetto al coefficiente ρ [16].

2.1.5 Rimozione EOG

Gli artefatti oculari sono generati dal movimento oculare e sono uno dei disturbi principali che affliggono le registrazioni EEG compromettendone l'interpretazione clinica. La forma d'onda EOG che disturba il segnale dipende dalla direzione del movimento oculare. Il movimento verticale degli occhi produce una forma d'onda quadrata mentre lo sbattimento di ciglia crea una forma d'onda che presenta un picco molto intenso (può raggiungere un valore anche di qualche centinaio di μV) di durata compresa tra 0.2-0.4 s [30, 35].

Normalmente gli artefatti EOG vengono rimossi dai tracciati tramite metodi di regressione che necessitano la registrazione dell'elettrooculogramma. Il metodo utilizzato in questo lavoro per la rimozione degli artefatti oculari è stato proposto ed implementato sul toolbox di matlab EEGLAB da German Gomez-Herrero *et al.*, è un metodo completamente automatico basato sull'algoritmo SOBI che non necessita dei tracciati EOG [20, 21]. La metodologia può essere divisa in 3 step fondamentali :

1. Applicazione SOBI e stima delle sorgenti. Considerando il modello lineare di mixing 2.1 si può scrivere:

$$\begin{aligned} x(t) &= x_{EEG}(t) + x_{EOG}(t) = As(t) \\ &= A_{EEG} s_{EEG}(t) + A_{EOG} s_{EOG}(t) \end{aligned} \quad (2.24)$$

dove A_{EEG} e A_{EOG} sono le sottomatrici di A costruite considerando le sole colonne di A associate, rispettivamente, alle sorgenti neurali ed artefattuali, s_{EEG} e s_{EOG} indicano le sorgenti neurali ed artefattuali. La matrice A viene stimata, come spiegato nella sezione 2.1.3, considerando le sorgenti incorrelate ed andando a valutare la matrice che meglio diagonalizza un set di matrici di covarianza delle osservazioni a diversi valori di ritardo.

2. Identificazione delle sorgenti artefattuali. Per la determinazione delle sorgenti associate a componenti artefatto si è utilizzato un criterio basato sulla dimensione frattale (FD), una misura di complessità del segnale. Lo spettro dell'attività elettrica oculare presenta una predominanza di componenti in bassa frequenza mentre lo spettro EEG risulta più piatto e maggiormente distribuito. A causa della diversità dei due spettri, le sorgenti neurali presenteranno valori di FD più alti rispetto alle sorgenti legate all'attività oculare [21].

Per la misura di FD è stato utilizzato l'algoritmo di Sevcik [53] che per prima cosa mappa le forme d'onda, di coordinate (x_i, y_i) , in un quadrato unitario creando le coordinate standardizzate (\hat{x}_i, \hat{y}_i)

$$\begin{aligned}\hat{x}_i &= \frac{x_i}{x_{max}} \\ \hat{y}_i &= \frac{y_i - y_{min}}{y_{max} - y_{min}}\end{aligned}\quad (2.25)$$

dove $x_{max}, y_{min}, y_{max}$ sono i massimi e minimi di (x_i, y_i) . Viene poi calcolata la dimensione frattale nel seguente modo

$$FD = 1 + \frac{\ln(l)}{\ln(2(n-1))}\quad (2.26)$$

con l la lunghezza della forma d'onda nel quadrato unitario e n il suo numero di punti. Per ottenere una stima più robusta della FD si possono suddividere le sorgenti in finestre contenenti il 10% dei campioni totali, calcolare la FD per ciascuna finestra e mediarli ottenendo il valore FD_{mean} .

L'individuazione delle sorgenti artefattuali avviene ordinando le sorgenti con valori di FD_{mean} in ordine decrescente. Indichiamo le sorgenti ordinate come s_1, s_2, \dots, s_N ed il loro valore FD_{mean} associato fd_1, fd_2, \dots, fd_N , con N numero delle sorgenti pari al numero M dei canali. Le s_{EEG} saranno le k sorgenti s_1, s_2, \dots, s_k dove k è il più piccolo intero nel range $M/2 \geq k \geq 1$ tale che

$$(fd_{k+1} - fd_k) < (fd_k - fd_{k-1})$$

3. Rimozione delle sorgenti artefattuali e ricostruzione dei dati EEG. Stimata la matrice di mixing A ed individuate le colonne di A corrispondenti alle sole sorgenti neurali si ricostruiscono i segnali EEG dei vari

canali semplicemente moltiplicando i segnali stessi con la sotto matrice A_{EEG} e la sua pseudoinversa

$$x_{clean}(t) = A_{EEG}A_{EEG}^{\#}x(t)$$

Prima del processing sono stati eliminati gli artefatti EOG con la metodologia appena descritta. L'algoritmo non è stato applicato direttamente su tutti i segnali EEG ma su segmenti consecutivi, tenendo in considerazione la natura non stazionaria del segnale. La lunghezza della finestra temporale è stata scelta considerando la natura dell'artefatto da rimuovere. Per artefatti con un pattern temporale relativamente stabile, come gli artefatti EOG, è consigliabile utilizzare finestre temporali lunghe. Tuttavia finestre di lunghezza eccessiva potrebbero causare la rimozione di sorgenti neurali [20]. Per le considerazioni fatte è stata scelta una finestra temporale di 200 s senza overlap di campioni del segnale. La Figura 2.1 mostra un'epoca di 20 s di uno dei tracciati utilizzati in questo studio. L'epoca è affetta sia da artefatti EOG sia da artefatti EMG, si può notare come dopo la correzione i segnali siano stati puliti dagli artefatti oculari.

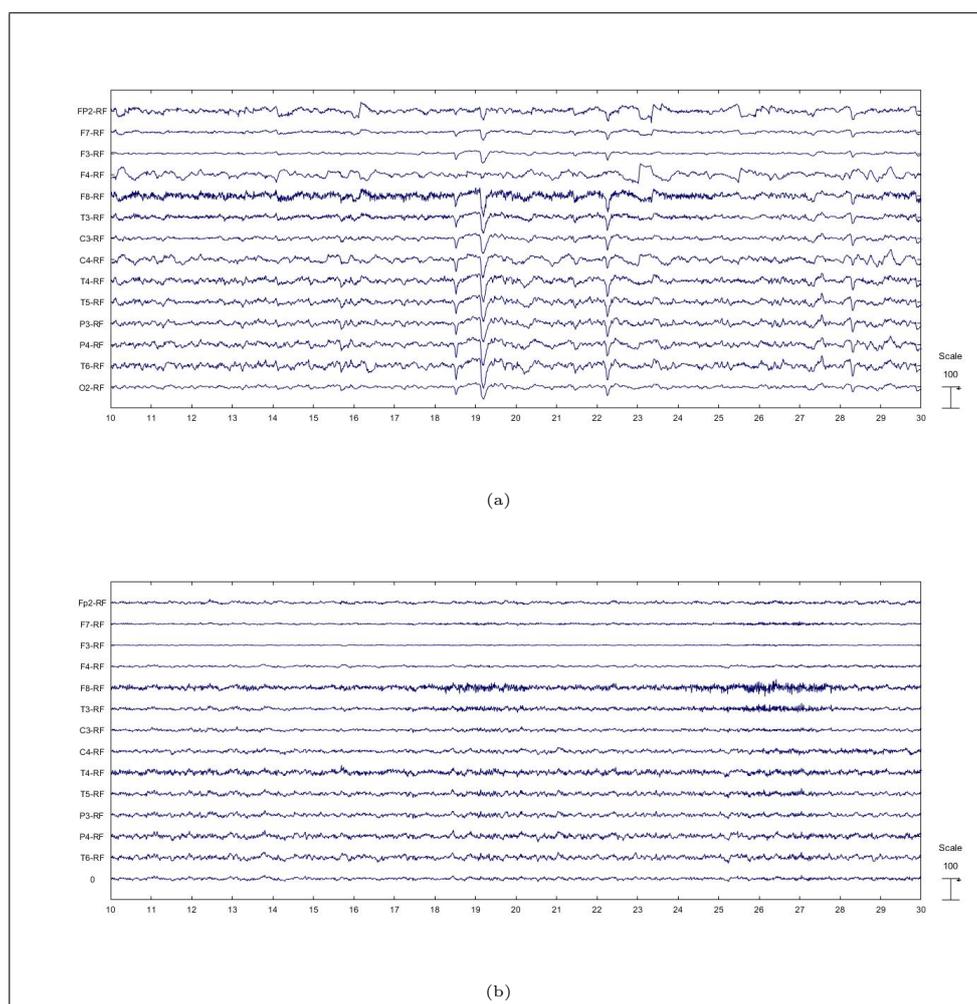


Figura 2.1: (a) Epoca EEG di 20 s prima della rimozione degli artefatti EOG ; (b) stessa epoca EEG di 20 s ricostruita dopo la correzione.

2.1.6 Rimozione EMG

I segnali EEG sono spesso contaminati da artefatti dovuti alla contrazione muscolare dei muscoli facciali e del collo. Gli artefatti EMG possono rendere l'interpretazione dei tracciati EEG critica se non addirittura impossibile. Generalmente per la loro rimozione vengono utilizzati dei filtri passa basso, tuttavia le bande del segnale EEG ed EMG si sovrappongono in parte e l'utilizzo di questi filtri porta anche alla rimozione di componenti del segnale EEG.

Il metodo utilizzato in questo lavoro per la rimozione degli artefatti EMG, proposto da German Gomez-Herrero *et al.*, è un metodo automatico basato sull'algoritmo BSS-CCA. [20]. Può essere diviso in 3 step:

1. Applicazione BSS-CCA e stima delle sorgenti. Per la separazione delle sorgenti viene utilizzato l'algoritmo BSS-CCA descritto nella sezione 2.1.4 che assumendo le sorgenti mutualmente incorrelate ma massimamente autocorrelate stima la matrice di mixing A . L' utilizzo di BSS-CCA per la separazione di attività cerebrale e muscolare è consigliato in virtù del valore relativamente basso di autocorrelazione delle componenti artefattuali rispetto a quelle neurali [16]. Operando allo stesso modo visto nella sezione precedente (2.1.5) possiamo riscrivere il modello lineare di mixing 2.1 come:

$$\begin{aligned} x(t) &= x_{EEG}(t) + x_{EMG}(t) = As(t) \\ &= A_{EEG} s_{EEG}(t) + A_{EMG} s_{EMG}(t) \end{aligned} \quad (2.27)$$

dove A_{EEG} e A_{EMG} sono le sottomatrici di A costruite considerando le sole colonne di A associate, rispettivamente, alle sorgenti neurali ed artefattuali, s_{EEG} e s_{EMG} indicano le sorgenti neurali ed artefattuali.

2. Identificazione delle sorgenti artefattuali. La maggior parte dell'attività elettrica del segnale EMG è contenuta a frequenze più alte di 30 Hz, mentre la maggior parte dell' attività elettrica neurale è contenuta a frequenze più basse di 30 Hz [20, 30]. Il criterio per l'identificazione delle sorgenti artefattuali si basa su questa considerazione. Indicando con p_1 e p_2 le potenze medie relative, rispettivamente, alla banda $[0, f_t]$ Hz e alla banda $[f_t, f_s/2]$ Hz, con f_s frequenza di campionamento e f_t frequenza che idealmente separa la banda EEG da quella EMG, si può valutare il rapporto $r = p_1/p_2$. Valutata la matrice di mixing A le componenti che presentano un valore di r inferiore ad una certa soglia sono considerate sorgenti dovute ad attività elettriche muscolari.
3. Rimozione delle sorgenti artefattuali e ricostruzione dei dati EEG. Nota la matrice A e le colonne associate alle sorgenti artefattuali, si può individuare la sottomatrice A_{EMG} composta dalle sole colonne associate a sorgenti neurali e quindi ricostruire i dati EEG privi di artefatti dovuti all' attività muscolare

$$x_{clean}(t) = A_{EEG} A_{EMG}^\# x(t)$$

Prima del processing, sono stati rimossi dai dati gli artefatti EOG e successivamente gli artefatti EMG. Analogamente al denoising da artefatti EOG la metodologia descritta in questa sezione non è stata applicata considerando l'intero decorso temporale dei segnali ma si è applicata a segmenti consecutivi. Tuttavia per artefatti con un pattern impulsivo e breve durata, come gli artefatti EMG, è consigliabile

considerare finestre temporali di breve durata [20]. In questo lavoro sono stati considerati segmenti di durata 3 s in assenza di overlap, la frequenza discriminante tra componente EEG ed EMG f_t e la soglia r imposti sono $f_t = 15Hz$, $r = 10$. Tutti i segnali sono stati precedentemente ricampionati a 128 Hz. La Figura 2.2 mostra un'epoca di 20 s di uno dei tracciati utilizzati in questo studio. L'epoca è affetta dai soli artefatti EMG (gli artefatti EOG sono già stati rimossi), si può notare come dopo la correzione i segnali siano stati puliti dagli artefatti muscolari.

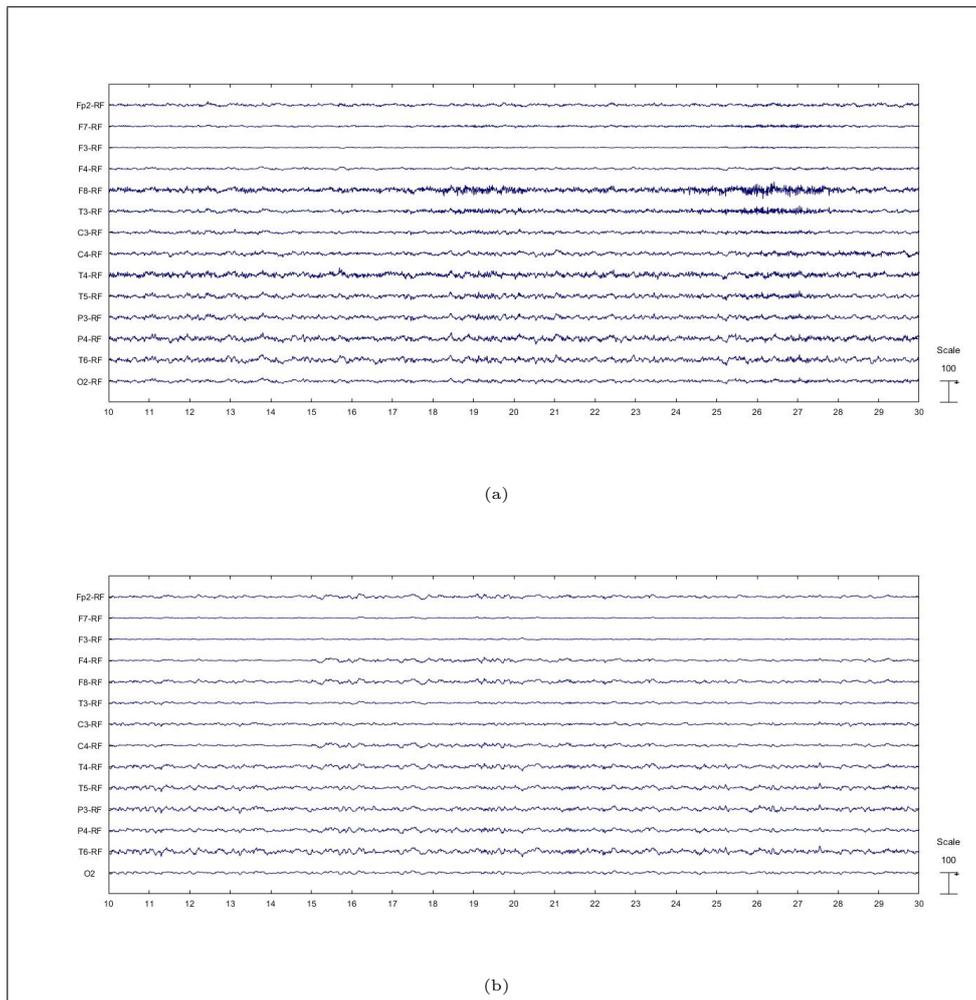


Figura 2.2: (a) Epoca EEG di 20 s prima della rimozione degli artefatti Emg ; (b) stessa epoca EEG di 20 s ricostruita dopo la correzione.

2.2 Processing

Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di nuove tecniche di signal processing ed allo studio dei possibili meccanismi che conducono ad un attacco epilettico, sono stati pubblicati molti studi riguardanti metodologie di predizione di attacchi in pazienti affetti da epilessia. La possibilità di predire un attacco epilettico gioca un ruolo fondamentale nella gestione clinica di pazienti resistenti ai farmaci, per i quali il controllo degli attacchi risulta critico. I primi studi di predizione sono stati sviluppati grazie alla diffusione dell'idea secondo la quale gli attacchi non sono eventi isolati ed improvvisi ma processi che evolvono nel tempo e nello spazio. La predizione dell'attacco mediante EEG necessita la presenza nel segnale di un cambiamento graduale, un'evoluzione temporale che culmina con l'insorgere dell'attacco. Un evento casuale ed impulsivo renderebbe la predizione impossibile.

Tutte le metodologie sviluppate per la predizione di attacchi epilettici tramite segnale EEG presentano due step fondamentali. Il primo è l'estrazione dal segnale di una caratteristica (feature), la cui modifica temporale sia in grado di distinguere le due differenti fasi interictale e preictale. Il secondo invece riguarda la classificazione e determinazione della fase interictale e preictale attraverso l'evoluzione temporale delle misure fatte. Le feature estratte da segnali EEG possono essere classificate a seconda dei canali utilizzati per la loro misurazione. Quelle estratte da un singolo canale sono chiamate univariate, mentre quelle che descrivono le relazioni tra due o più canali sono chiamate rispettivamente bivariate o multivariate. Le feature univariate presentano il limite di essere sensibili ai cambiamenti precedenti l'attacco in un periodo di tempo relativamente vicino all'attacco stesso. Le feature bi/multivariate invece sono in grado di prevedere l'attacco in anticipo (anche ore) rispetto a quelle univariate, ma richiedono l'utilizzo di più di un canale. Le feature univariate e bivariate possono a loro volta essere divise in feature lineari e non lineari [60]

I primi studi pubblicati riguardo la predizione di attacchi epilettici erano basati su misure lineari univariate ricavate tramite l'analisi spettrale e l'energia cumulativa [32,34,46,59]. Agli inizi degli anni 2000 vennero pubblicati degli studi che applicavano l'analisi dinamica non lineare per la predizione degli attacchi epilettici. Iasemidis *et al.* hanno quantificato il tasso di divergenza delle traiettorie mediante l'esponente di Lyapunov per predire gli attacchi di pazienti affetti da epilessia del lobo temporale e ipotizzarono che gli attacchi rappresentassero la transizione da uno stato "normale" e meno ordinato ad uno stato "anormale" e più ordinato. Sulla base della teoria del caos i tracciati EEG diventerebbero meno caotici all'avvicinarsi dell'attacco [25–27]. Studi più recenti hanno affrontato il problema della predizione di un attacco epilettico tramite l'analisi di quantificazione delle ricorrenze (RQA) [4, 33, 43, 47].

2.2.1 Analisi dinamica non lineare

I metodi di analisi non lineare si basano sul concetto di sistema dinamico. Un sistema dinamico è un modello matematico che descrive l'evoluzione temporale di un sistema nel tempo date solo le condizioni iniziali. Un sistema dinamico può essere descritto solo tramite il suo stato e la sua dinamica. Lo stato è determinato dal valore di tutte le variabili che descrivono il sistema in dato istante di tempo. Lo stato di un sistema dinamico descritto da n variabili è rappresentabile da un punto in uno spazio n -dimensionale. Questo spazio, chiamato spazio delle fasi, è uno spazio matematico astratto in cui può essere rappresentata l'evoluzione temporale del sistema. La dinamica sono le equazioni o le leggi che governano l'evoluzione temporale dello stato. I sistemi dinamici possono essere divisi in sistemi lineari e non lineari, a seconda se le equazioni che descrivono la dinamica siano lineari o meno. Un'altra suddivisione dei sistemi dinamici è tra sistemi dissipativi e conservativi. I sistemi conservativi sono dei sistemi che presentano delle quantità (ad esempio l'energia) invarianti nel tempo. La rete di neuroni che generano il segnale EEG può essere pensata come un sistema dinamico non lineare dissipativo. Il comportamento di sistemi dinamici dissipativi è caratterizzato dalla convergenza più o meno rapida del sistema ad un sottospazio dello spazio delle fasi, indipendentemente dalle condizioni iniziali. Questo sottospazio viene chiamato attrattore. L'attrattore è un oggetto geometrico che può avere diverse forme, più complesse sono le dinamiche che governano il sistema più complesso è l'attrattore. Per alcuni tipi di sistemi è anche possibile la copresenza di più di un attrattore, il sistema evolverà verso un determinato attrattore a seconda delle condizioni iniziali. Per un semplice sistema lineare dissipativo, come può essere un pendolo lasciato libero di muoversi di moto armonico in presenza di attrito, l'attrattore sarà un punto dello spazio delle fasi. Per sistemi dissipativi non lineari come nel caso del sistema che ha generato il segnale EEG le forme degli attrattori diventano più complesse, per sistemi governati da dinamiche periodiche, ad esempio, l'attrattore avrà strutture a loop chiusi nello spazio delle fasi. Il tipo di attrattore più complesso per sistemi non lineari dissipativi viene chiamato attrattore strano a cui si associa una dinamica chiamata caos deterministico. Il caos deterministico sono una tipologia di dinamiche deterministiche ma che sembrano casuali. Un sistema caotico ha la particolarità di non presentare mai lo stesso stato, questo è dovuto alla struttura frattale del suo attrattore [54].

Nell'ambito dei sistemi complessi sono state formalizzate due misure che valutano l'evoluzione temporale delle traiettorie nello spazio delle fasi determinando quindi la complessità dell'attrattore. Le traiettorie sono linee che uniscono stati consecutivi nello spazio delle fasi. Queste due misure sono gli esponenti di Lyapunov e l'entropia. I primi sono una misura della divergenza o convergenza di traiettorie infinitesimalmente vicine nello spazio delle fasi,

ad ogni punto dello spazio delle fasi sono associati un numero di esponenti di Lyapunov pari alla dimensione dello spazio. Esponenti positivi indicano una divergenza esponenziale mentre esponenti negativi indicano una convergenza esponenziale. L'entropia, valutata come somma degli esponenti di Lyapunov, può essere pensata come una perdita di informazione lungo le traiettorie e quindi durante il decorso temporale [54]. Gli esponenti di Lyapunov sono utilizzati per valutare una delle feature univariate non lineari più utilizzate nella predizione degli attacchi epilettici, il più grande esponente di Lyapunov. Indicando con $x = x_1, x_2, \dots, x_T$ un vettore contenente l'evoluzione degli stati x_i , con $i = 1, 2, \dots, T$, di un sistema dinamico per un tempo T . Il più grande esponente di Lyapunov può essere calcolato come

$$L = \frac{1}{N\delta t} \sum_{i=1}^N \log_2 \left| \frac{\delta x_{ij}(\delta t)}{\delta x_{ij}(0)} \right| \quad (2.28)$$

con $\delta x_{ij}(0) = x_i - x_j$ il vettore spostamento definito tra il tempo i e j mentre $\delta x_{ij}(\delta t) = x_i - x_j$ è lo stesso vettore dopo il tempo δt . Il vettore x_i è il punto nella traiettoria considerata per $t = i$, x_j è un vettore adiacente a x_i . δt è il tempo di evoluzione. In corrispondenza dell'inizio dell'attacco L subisce un decremento massimo. La differenza tra due diversi canali di L è una feature bivariata non lineare molto efficace nella predizione degli attacchi [40].

$$DSTL_{ij} = |L(\vec{x}_i) - L(\vec{x}_j)| \quad (2.29)$$

2.2.2 Time-delay embedding

Se vogliamo utilizzare le tecniche di analisi non lineare del sistema dinamico che ha generato il segnale EEG, bisogna per prima cosa costruire lo spazio delle fasi trasformando i segnali monodimensionali dei vari canali EEG in segnali m -dimensionali. La tecnica per la ricostruzione dello spazio delle fasi, chiamata time-delay embedding, è stata formulata da Taken [55]. Indicando con $x_i(t)$ il segnale del i -esimo canale di T campioni possiamo costruire i vettori di stato dello spazio delle fasi come

$$x_{ij} = [x_i(t_j), x_i(t_j + \tau), \dots, x_i(t_j + (M - 1)\tau)]^T \quad (2.30)$$

con M dimensione di embedding, τ è un valore di ritardo e t_j è un istante temporale nel range $1 \leq t_j \leq T - (M - 1)\tau$. Si definisce un vettore di M componenti costruite tramite i valori assunti dal segnale a diversi valori di ritardo. Ciascun vettore x_{ij} è un vettore che rappresenta uno stato istantaneo del sistema. Andando a fare lo stesso procedimento per diversi istanti temporali si costruisce lo spazio delle fasi

$$X_i = [x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iK}] \quad (2.31)$$

X_i è una matrice di dimensione $M \times K$ creata dalla successione dei K vettori di stato x_{ij} con $K = T - (M - 1)\tau$.

Per la ricostruzione dello spazio delle fasi quindi, risulta necessario andare a valutare un valore appropriato di M e τ . Uno dei metodi per selezionare M è tramite la tecnica dei falsi vicini, mentre, per il ritardo τ un metodo è la ricerca del minimo della mutua informazione.

2.2.3 Valutazione del ritardo

Per la valutazione di un opportuno valore di ritardo τ si può sfruttare la mutua informazione. La mutua informazione è una misura della dipendenza di due variabili casuali. Considerando un segnale $x(t)$ e lo stesso segnale ritardo di un certo valore di ritardo τ possiamo definire la mutua informazione tra i due segnali in funzione del ritardo

$$I(\tau) = \sum_{x_t, x_{t+\tau}} P(x_t, x_{t+\tau}) \log_2 \frac{P(x_t, x_{t+\tau})}{P(x_t) P(x_{t+\tau})} \quad (2.32)$$

dove $P(x_t, x_{t+\tau})$ è la funzione densità di probabilità congiunta di $x(t)$ e $x(t + \tau)$, mentre $P(x_t)$ e $P(x_{t+\tau})$ sono le funzioni densità di probabilità marginale rispettivamente di $x(t)$ e $x(t + \tau)$.

Il valore di ritardo è scelto considerando il minimo della funzione I in maniera tale che $x(t)$ sia il meno predicibile possibile dai dati di $x(t + \tau)$ e viceversa.

2.2.4 False Nearest Neighbor

Il ricercatore Liangyue Cao [13] ha proposto un metodo pratico per il calcolo di M basato sulla tecnica dei falsi vicini [31]. Tale tecnica valuta la percentuale di falsi vicini a diversi valori di M . Per falsi vicini si intendono quei punti che risultano essere vicini ai vettori di stato solamente perchè i vettori sono proiettati in uno spazio di dimensione di embedding non sufficiente ad una corretta ricostruzione e che risulterebbero lontani a valori di dimensione di embedding maggiori. Supponiamo di avere un segnale $x(t)$ di T campioni e indichiamo con $y_i(M)$ l'insieme dei vettori di stato ricostruiti per una dimensione di embedding pari ad M ed un valore di ritardo τ (noto)

$$y_i(M) = (x_i, x_{i+\tau}, \dots, x_{i+(M-1)\tau}) \text{ con } i = 1, 2, \dots, T - (M - 1)\tau$$

con $y_i(M)$ l' i -esimo vettore di stato. L'algoritmo proposto da Cao [13] definisce la frazione

$$a(i, M) = \frac{\|y_i(M+1) - y_{n(i,d)}(M+1)\|}{\|y_i(M) - y_{n(i,d)}(M)\|} \text{ con } i = 1, 2, \dots, T - M\tau \quad (2.33)$$

dove $\|\cdot\|$ rappresenta la massima distanza euclidea. $n(i, d)$ è un intero che può variare tra $1 \leq n(i, d) \leq T - M\tau$ tale che $y_{n(i,d)}(d)$ sia il primo vicino di $y_i(d)$ nello spazio delle fasi di dimensione M secondo la distanza euclidea definita prima. I punti che sono vicini sia nello spazio delle fasi di dimensione M sia nello spazio di dimensione $M+1$ sono chiamati veri vicini, altrimenti falsi vicini. La valutazione della vicinanza viene fatta definendo la quantità $E(M)$ media dei valori di $a(i, M)$ su tutti i vettori di stato

$$E(M) = \frac{1}{T - M\tau} \sum_{i=1}^{T-M\tau} a(i, d) \quad (2.34)$$

Noto τ , che è possibile ricavare tramite il minimo della mutua informazione visto nella sezione 2.2.3, $E(M)$ è funzione esclusivamente della dimensione di embedding. Si può valutare la sua variazione passando da una dimensione di embedding M ad una maggiore valutando la quantità $E1(d)$, definita come segue

$$E1(d) = \frac{E(M+1)}{E(M)} \quad (2.35)$$

Quando $E(d)$ smette di variare abbiamo trovato il valore appropriato di M .

2.2.5 Entropia Approssimata

L'entropia approssimata (ApEn) è un indice di complessità ampiamente utilizzato per segnali biomedici perchè fornisce un'indicazione sufficientemente stabile quando si processano epoche rumorose e di breve durata. Questo indice di complessità viene valutato assumendo che nonostante il segnale sia generato da un sistema dinamico in condizioni stazionarie e quindi governato da leggi deterministiche costanti, possa sviluppare un comportamento irregolare a causa della sua non linearità [29]. Poichè i segnali biomedici sono spesso non stazionari si dividono in segmenti di breve durata che possono essere considerati quasi stazionari.

L'entropia di un segnale può essere considerata come il rate di informazione veicolato dal segnale. La formulazione per il calcolo dell'entropia approssimata è stato descritto da Pincus [50] e prevede la ricostruzione dello spazio delle fasi seguendo gli stessi meccanismi descritti nella sezione 2.2.2. Come anticipato l'ApEn valuta la complessità di serie temporali che siano brevi. I valori di dimensione di embedding M e di ritardo τ dovranno essere generalmente più bassi di quelli ricavati secondo il metodo dei falsi vicini e della mutua informazione visti nelle sezioni 2.2.4 e 2.2.3. Generalmente vengono impostati un ritardo τ pari ad 1 ed una dimensione di embedding pari a 2 o 3.

L' ApEn ricavata da Pincus esprime la probabilità logaritmica che il segnale si ripeta simile a se stesso con una tolleranza pari a r quando si passa

da una dimensione di embedding M ad una dimensione di embedding $M + 1$ [50]. La presenza di pattern ripetuti in una serie temporale indicano una maggiore predicibilità e quindi una minore complessità, in generale, quindi, alti valori di ApEn indicano variazioni imprevedibili alta complessità, mentre bassi valori di ApEn indicano una maggiore regolarità e bassa complessità della serie temporale [12]. La base matematica su cui poggia il calcolo dell' ApEn è l'integrale di correlazione di serie temporali brevi indicato con $C(r)$. Dato il generico segnale EEG $x(t)$ di T campioni si ricostruisce lo spazio delle fasi di dimensione M e ritardo τ pari ad 1

$$X = [x_1, x_2, \dots, x_K]$$

con $K = T - M + 1$ numero dei vettori di stato costituenti lo spazio delle fasi. Ciascun vettore dello spazio delle fasi è costruito come visto nella sezione 2.2.2

$$x_i = [x(t_i), x(t_i + 1), \dots, x(t_i + M - 1)] \quad \text{con } i = 1, 2, \dots, T - M + 1$$

L'integrale di correlazione $C(r)$ rappresenta la probabilità che il generico vettore x_i sia simile agli altri vettori dello spazio delle fasi con una tolleranza r

$$C_i^M(r) = \frac{N_i^r}{T - M + 1} \quad \text{con } i = 1, 2, \dots, T - M + 1 \quad (2.36)$$

con T numero di campioni e N_i^r il numero dei vettori dello spazio delle fasi che presentano una distanza da x_i più piccola della tolleranza imposta r . La distanza tra due vettori viene valutata considerando la massima differenza tra le componenti scalari dei due vettori. Nella pratica quindi il calcolo dell'integrale di correlazione avviene dividendo il numero dei punti della traiettoria nello spazio delle fasi sufficientemente vicini a x_i secondo una tolleranza r , chiamate ricorrenze, per il numero delle possibili coppie. Procedendo alla stessa maniera per tutti i possibili vettori di stato dello spazio delle fasi si può definire la quantità ϕ^M come segue:

$$\phi^M(r) = \frac{1}{T - M + 1} \sum_{i=1}^{T-M+1} \ln C_i^M(r) \quad (2.37)$$

L' ApEn può infine essere calcolata come:

$$ApEn = \phi^M(r) - \phi^{M+1}(r) \quad (2.38)$$

Come detto precedentemente per ottenere una misura statisticamente valida di ApEn Pincus suggerisce di utilizzare una dimensione di embedding bassa (2 o 3) ed una tolleranza r che può variare dal 10% al 25% della deviazione standard del segnale [50].

Capitolo 3

Discussione e conclusioni

3.1 Metodo utilizzato

Per questo studio sono stati utilizzati due differenti dataset. Il primo dataset consiste di sette pazienti epilettici dell'ospedale Molinette di Torino, tenuti in osservazione fino all'insorgenza spontanea di un attacco. Il secondo consiste di sei pazienti pediatrici epilettici dell'ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo, tenuti in osservazioni qualche decina di minuti in cui l'attacco epilettico è stato indotto tramite stimolazione luminosa o iperventilazione. Nei tracciati EEG del primo dataset è quindi sempre presente un solo attacco mentre nei tracciati del secondo possono essere presenti attacchi multipli. Nel complesso il dataset è composto di 13 pazienti e sono state analizzate 6.6 ore di tracciati EEG contenenti un totale di 25 attacchi epilettici. Dei primi sette pazienti di Torino sono stati considerati circa 30 min di tracciato precedente l'attacco e 10 min di tracciato sufficientemente lontani dall'attacco, mentre dei 6 pazienti di Cuneo è stato considerato l'intero tracciato. Prima di ogni step di elaborazione, tramite indicazione clinica, sono state rimosse dal tracciato regioni in cui gli elettrodi erano staccati o regioni eccessivamente rumorose che avrebbero pregiudicato la corretta predizione.

Nella Tabella 3.1 sono fornite le informazioni di tutti i pazienti, i primi 7 pazienti sono stati forniti dall'ospedale Molinette di Torino, gli altri 6 dall'ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo.

Tabella 3.1: Informazioni Pazienti

Paziente	Sesso	Età	Elettrodi	Attacchi	Origine	EEG analizzato [min]
1	f	24	Fp2,F7,F3,F4, F8,T3,C3,C4, T4,T5,P3,P4, T6,O2	1	frontale/temporale dx	37.40
2	m	30	Fp2,F7,F3,F4, F8,T3,C3,C4, T4,T5,P3,P4, T6,O2	1	temporale dx/sx	36.15
3	m	24	Fp2,F7,F3,F4, F8,T3,C3,C4, T4,T5,P3,P4	1	temporale dx/sx	37.30
4	f	40	F8,C3,T4,C4	1	temporale dx/sx	34.60
5	m	52	Fp2-F4,F4-C4, C4-P4,P4-O2, Fp2-F8,F8-T4, T4-T6,T6-O2, Fp1-F3,F3-C3, C3-P3,P3-O1, Fp1-F7,F7-T3, T3-T5,T5-O1	1	temporale dx	32.00
6	m	37	Fp2-F4,F4-C4, C4-P4,P4-O2, Fp2-F8,F8-T4, T4-T6,T6-O2, Fp1-F3,F3-C3, Fp1-F7,F7-T3, T3-T5,T5-O1	1	sconosciuta	37.30
7	f	32	Fp2-F4,F4- C4,C4-P4,P4- O2,Fp2-F8,F8- T4,T4-T6,T6- O2,Fp1-F3,F3- C3,C3-P3,P3- O1,Fp1-F7,F7- T3,T3-T5,T5- O1	1	temporale/occipitale dx dx	32.80
8	f		Fp1,Fp2,F7,F3, F4,F8,T3,C3, C4,T4,T5,P3, P4,T6,O1,O2	3	generalizzato	18.10
9	f		Fp1,Fp2,F7,F3, F4,F8,T3,C3, C4,T4,T5,P3, P4,T6,O1,O2	3	generalizzato	20.00
10	f		Fp1,Fp2,F7,F3, F4,F8,T3,C3, C4,T4,T5,P3, P4,T6,O1,O2	2	generalizzato	20.00
11	f		Fp1,Fp2,F7,F3, F4,F8,T3,C3, C4,T4,T5,P3, P4,T6,O1,O2	2	generalizzato	25.70
12	f		Fp1,Fp2,F7,F3, F4,F8,T3,C3, C4,T4,T5,P3, P4,T6,O1,O2	6	generalizzato	35.30
13	m		Fp1,Fp2,F7,F3, F4,F8,T3,C3, C4,T4,T5,P3, P4,T6,O1,O2	2	generalizzato	26.80

Tutti i pazienti sono stati processati seguendo gli stessi step di elaborazione.

1. *Pre-elaborazione*: Ricampionamento a 128 Hz. Detrending e rimozione dell'interferenza di rete tramite applicazione di un filtro passa-alto e un filtro Notch. Rimozione degli artefatti oculari e muscolari.
2. *Elaborazione*: Estrazione ApEn per la predizione e valutazione della soglia fisiologica.
3. *Post-Elaborazione* : Applicazione filtro a media mobile all'indietro per ridurre la percentuale di falsi positivi. Infine analisi dei risultati.

Data la diversità di campionamento, i segnali sono stati ricampionati ad una frequenza di 128 Hz. Successivamente è stato applicato un filtro passa alto e un filtro notch.

Il filtro passa alto utilizzato è un filtro FIR con frequenza di taglio 1 Hz, un'attenuazione di 35 dB in banda attenuata a 0.5 Hz. Il filtro notch è un filtro IIR, centrato alla frequenza di 50 Hz con un fattore di qualità Q di 5. Infine sono stati eliminati gli artefatti oculari e muscolari con i metodi automatici, basati rispettivamente sull'algoritmo SOBI e BSS-CCA, descritti nella sezioni 2.1 e 2.2.

3.1.1 Estrazione ApEn

Come detto l'ApEn è una stima della complessità di serie temporali teorizzata da S.M Pincus [50]. Durante un'attacco epilettico i neuroni producono un'attività altamente sincrona, il segnale EEG in questa condizione presenta un'ampiezza maggiore e sviluppa pattern riconoscibili come i complessi punta-onda. Nei pazienti affetti da epilessia e anche possibile la presenza di anomalie elettriche, caratterizzate da un' attività sincrona neuronale, che precedono l'attacco. Dal periodo interictale all'inizio dell' attacco si nota un abbassamento complessivo dell'entropia. Con la fine dell' attacco l'attività neuronale torna a stabilizzarsi con una conseguente crescita dell'entropia. Si può sfruttare l'abbassamento di entropia complessivo del segnale per la predizione dell'attacco epilettico. [62]

L' ApEn estratta dai segnali in questo lavoro non è l'ApEn teorizzata S.M Pincus ma una sua versione modificata. Quest'ultima fornisce risultati più stabili a seguito di variazioni nei parametri impostati dall'utente e permette di risolvere alcune situazioni critiche in cui l'ApEn tradizionale risulta poco affidabile, permettendo un confronto più ragionevole nei risultati di studi differenti che utilizzano questo indicatore di complessità. In particolare l'ApEn risulta essere influenzata dai seguenti parametri: [37]

- Frequenza di campionamento : il sovracampionamento induce una linearizzazione che porta le serie temporali ad essere più predicibili; si verifica di conseguenza un abbassamento del valore di ApEn.

- Dimensione di Embedding: Aumentare la dimensione di embedding M riduce la probabilità di trovare delle ricorrenze e aumenta il bias dovuto alle auto-ricorrenze. Per via di questo effetto all'aumentare di M si ottengono valori di ApEn più bassi a fronte dello stesso segnale.
- Epoche di segnale troppo brevi : Epoche di segnale troppo brevi riducono il range temporale di analisi della dinamica del segnale diminuendo la possibilità di trovare ricorrenze e aumentando il bias dovuto alle auto-ricorrenze per effetto del quale si ottengono bassi valori di ApEn non rappresentativi della complessità.

A seguito di queste considerazioni è stato proposto un algoritmo modificato per la stima di ApEn che fornisca valori più stabili anche in condizioni critiche. Le principali variazioni rispetto all'ApEn di S.M Pincus sono [37]:

- Possibilità di introdurre valori di ritardo τ diversi da uno in grado di compensare un eventuale sovracampionamento. Se un segnale non fosse campionato ad una frequenza vicina alla frequenza di Nyquist il ritardo può essere corretto come fs/fN ; con fs frequenza di campionamento e fN una frequenza vicina alla frequenza limite di Nyquist (ad esempio tre volte la banda del segnale). Compensare il valore di ritardo τ permette di avere indicazioni più stabili anche a fronte di una linearizzazione della serie dovuta al sovracampionamento.
- Introduzione di una finestra all'interno della quale le ricorrenze trovate non vengono considerate. Impostando questa finestra si è in grado di non considerare le auto-ricorrenze ed evitare il relativo bias che introducono sulla stima di ApEn.
- Valore di soglia r modificato pari ad una percentuale dei punti vicini nella traiettoria nella dimensione M (ad esempio 15% 20%). In questo modo si evita la condizione di avere poche ricorrenze, a causa di più alti valori di dimensione embedding M e considerando serie temporali troppo brevi, che produceva valori di ApEn instabili e non rappresentativi della complessità della serie.

In questo lavoro sono stati estratti i profili di ApEn modificata di tutti i canali per ciascun paziente considerando epoche di segnale di 4 s, una finestra di theiler pari ad uno in modo da evitare le autoricorrenze e si è impostato un valore di soglia pari al 10% delle ricorrenze. Successivamente si è ottenuto un singolo profilo di ApEn per ciascun paziente mediando su tutti i canali.

3.1.2 Costruzione della soglia di riferimento fisiologica

Nella pratica medica si definisce range fisiologico di riferimento di un particolare parametro clinico un range all'interno del quale il valore del parametro

di un soggetto sano deve stare con un certo livello di confidenza (ad esempio 95 %). Se la distribuzione di ApEn estratto da un EEG "normale" segue una distribuzione normale è possibile costruire il range di riferimento fisiologico per questo parametro [62]. Come detto precedentemente il valore di entropia tenderà a decrescere dal periodo inter-ictale all'attacco, quindi se il valore di entropia scende sotto un certo valore soglia, limite inferiore del range, si può considerare questo valore non proveniente da un EEG "normale" ma frutto di un'attività elettrica anomala precorritrice dell'attacco epilettico.

Il primo passo da compiere è quindi quello di costruire il range fisiologico di riferimento. Per farlo occorre dimostrare la normalità della distribuzione dei valori di ApEn di un EEG "normale". A questo scopo si è utilizzato il test Kolmogorov Smirnov che valuta la distanza che c'è tra una distribuzione empirica e una distribuzione normale. Questo test pone come ipotesi nulla H_0 che la distribuzione campione sia normale. Se i dati osservati seguono perfettamente una distribuzione normale, il valore della statistica del test Kolmogorov Smirnov sarà 0. La valutazione della normalità della distribuzione viene effettuata sulla base del p-value. Se accettiamo un livello di confidenza del 95 %, quando il p-value assume valori superiori a 0.05 assumiamo la distribuzione normale, altrimenti rifiutiamo l'ipotesi nulla.

Per i sette pazienti di Torino si è scelto di valutare la normalità per le epoche di segnale di circa 10 min che fossero molto distanti dall'attacco, mentre per i sei pazienti di Cuneo si è considerata un'epoca di qualche minuto, scelta in maniera che fosse distante da un attacco. Tutti i test sono stati effettuati considerando un livello di confidenza del 95%.

I risultati dei test effettuati su tutti i pazienti sono riportati nella Tabella 3.2, come si può vedere in epoche di segnale EEG "normale" il p-value è molto maggiore di 0.05, possiamo quindi assumere che la distribuzione di ApEn segua una distribuzione normale.

Infine sono stati valutati per ciascun paziente il valor medio μ e la deviazione standard σ delle epoche considerate per il test. Il valore di soglia considerato per la predizione è stato scelto considerando il limite inferiore del range fisiologico di riferimento e può essere calcolato tramite i valori μ e σ come:

$$soglia = \mu - 2 \sigma$$

Il metodo di predizione proposto consiste nell'estrazione dei valori di ApEn, a seguito di un decremento di tale valore oltre la soglia critica impostata la predizione viene effettuata. Se tale predizione avviene all'interno del periodo pre-ictale impostato viene considerata valida altrimenti viene considerata un falso positivo.

Tabella 3.2: Test normalità Kolmogorov Smirnov

Paziente	Statistica	GL	P-value
1	0.0632	130	0.6522
2	0.0505	142	0.8443
3	0.1041	140	0.0896
4	0.0941	97	0.3362
5	0.0721	116	0.5588
6	0.0679	142	0.5078
7	0.0746	88	0.6841
8	0.0755	80	0.7161
9	0.0946	80	0.4445
10	0.1000	80	0.3752
11	0.1024	100	0.2290
12	0.0536	60	0.9918
13	0.0641	100	0.7811

3.2 Risultati

Tutti i profili di ApEn estratti sono stati prima filtrati con un filtro a media mobile all'indietro operante su due valori di ApEn contigui, il singolo valore di ApEn quindi è la media tra se stesso e il valore ottenuto precedentemente. La valutazione della predizione avviene sul profilo di ApEn mediato. Questo permette di evitare eventuali falsi positivi dovuti ad un singolo valore anomalo così che il sistema individui un possibile attacco solo a fronte di un decremento eccessivo di ApEn o a fronte di valori di ApEn scesi sotto la soglia per un periodo temporale più ampio.

Per la predizione di un attacco epilettico è necessario individuare a priori una finestra temporale all'interno della quale deve ricadere la predizione. Tale finestra è stata indicata con il termine periodo pre-ictale, solo se la predizione avviene in questo periodo è considerata una predizione valida. Per tutti i sette pazienti di Torino il periodo pre-ictale è stato considerato un periodo di 15 min immediatamente precedente l'attacco. Data la diversità della modalità di insorgenza dell'attacco dei sei pazienti di Cuneo, per questi ultimi è stato considerato un periodo pre-ictale di un minuto prima dell'attacco. Come detto precedentemente, infatti, ai pazienti di Cuneo l'attacco è stato indotto tramite stimolazione luminosa o iperventilazione. In queste condizioni è ragionevole supporre che la stimolazione sia avvenuta in prossimità dell'attacco e quindi l'attività elettrica cerebrale non mostri un cambiamento graduale fino al raggiungimento dell'attacco, come avverrebbe durante lo sviluppo di un attacco spontaneo. La transizione tra periodo pre-ictale e l'attacco avviene in maniera molto brusca. A seguito di queste considerazioni è stato ragionevole ridurre il periodo pre-ictale rispetto a quello selezionato per i pazienti di Torino. Inoltre nei pazienti di Cuneo non sono stati considerati attacchi che fossero temporalmente troppo ravvicinati, per i quali non vi fosse tempo sufficiente all'ApEn di risalire e che avrebbe-

ro generato periodi inter-ictali eccessivamente brevi. In presenza di attacchi multipli si è considerato solo attacchi consecutivi che fossero distanti almeno 3 min ed è stato considerato come inizio del periodo inter-ictale 40 secondi successivi alla fine dell'attacco precedente.

I criteri utilizzati per la valutazione dei risultati ottenuti sono l'accuratezza di predizione (A), il tasso di falsi positivi (FPR) ed il tempo di predizione medio (TPM) definiti come segue:

$$A = \frac{N_s}{N_{tot}} * 100$$

$$FPR = \frac{N_n}{T_{tot}}$$

$$TPM = \frac{T_s}{N_s}$$

con N_s numero di attacchi predetti correttamente, N_{tot} numero totale di attacchi, N_n numero di attacchi predetti scorrettamente, T_{tot} durata EEG analizzato e T_s tempo di predizione di una predizione corretta.

Nella Figura 3.1 è possibile vedere il risultato ottenuto del paziente 4. In figura è presente il profilo di ApEn ottenuto da 97 segmenti di 4 s, dell'epoca EEG lontana dall'attacco, utilizzata per la costruzione della soglia, ed il profilo di ApEn ottenuto da 422 segmenti di 4 s, dell'epoca EEG in cui è presente l'attacco. Nel complesso l'EEG analizzato ha una durata di 34.60 min. La linea rossa orizzontale è la soglia, la linea verticale nera continua è l'inizio del periodo pre-ictale e la linea verticale nera tratteggiata indica l'inizio dell'attacco. Mentre il primo profilo presenta valori di ApEn sempre superiori alla soglia nel secondo profilo si nota una diminuzione ed il valore di ApEn scende sotto la soglia. In particolare l'ApEn scende sotto il valore di soglia dopo 1092 s dall'inizio della seconda epoca EEG mentre l'attacco avviene dopo 1419 s. Avendo impostato come periodo pre-ictale 15 min la predizione risulta valida ed è avvenuta 5.45 min prima dell'inizio dell'attacco. Non sono stati riscontrati casi di falsi positivi (FPR = 0 [1/min]).

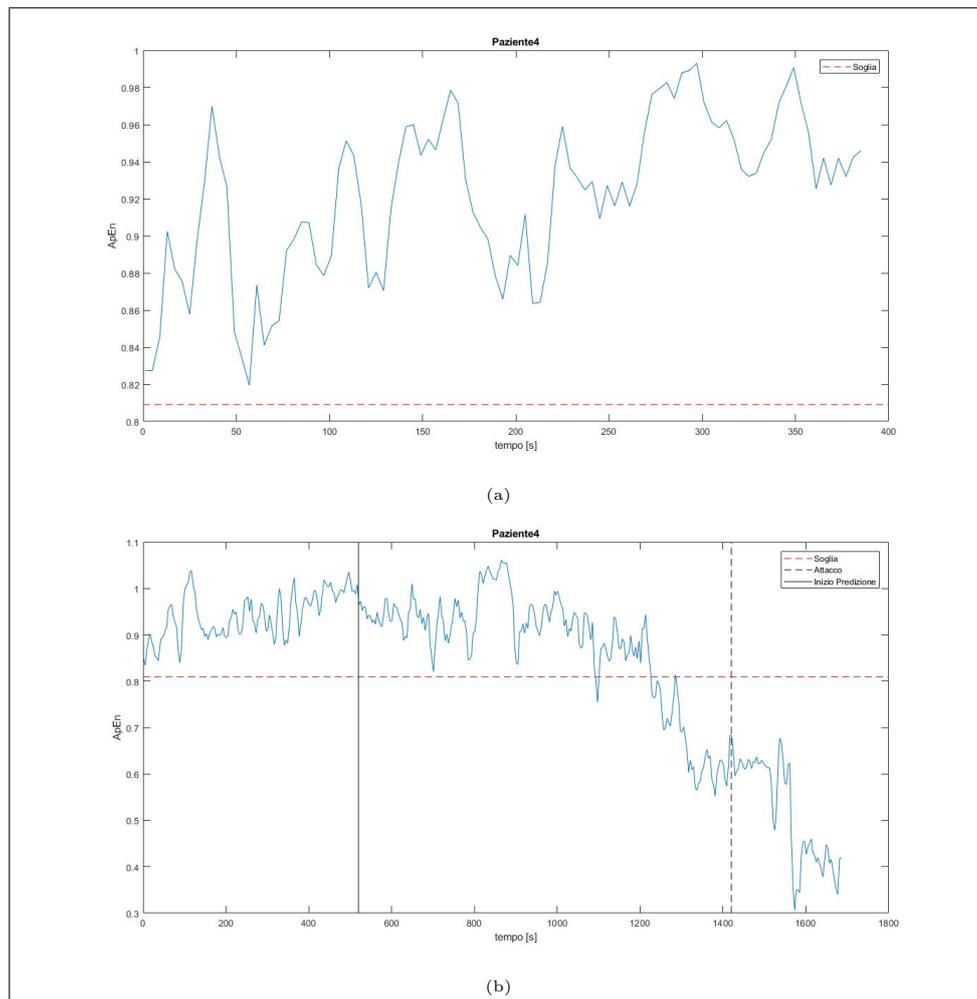


Figura 3.1: Grafico di predizione del Paziente4; la linea orizzontale rossa rappresenta la soglia, la linea verticale nera tratteggiata rappresenta l'inizio dell' attacco, la linea verticale nera continua rappresenta l'inizio del periodo pre-ictale. (a) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG lontana dall'attacco; (b) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG in cui è presente l'attacco

In questo studio sono stati analizzati un totale di 393.73 min di tracciato EEG di 13 differenti pazienti. Su un totale di 25 attacchi, sono stati predetti correttamente 19 attacchi e sono stati commessi 7 falsi positivi. Secondo i criteri di valutazione delle prestazioni stabiliti precedentemente si è ottenuto, $A = 76\%$, $FPR = 0.017 \text{ min}$ e $TPM = 4.6 \text{ min}$. I risultati ottenuti sono riassunti in Tabella 3.3.

3.3 Discussione e Conclusioni

In questo studio è stata valutata la capacità di predizione di un attacco epilettico attraverso l'estrazione dal segnale EEG di un indice non lineare di

Tabella 3.3: Risultati ottenuti

Paziente	Attacchi	Attacchi predetti	Falsi Positivi	A [%]	FPR [1/min]	TPM [s]	EEG analizzato [min]
1	1	1	0	100%	0	863	37.40
2	1	1	0	100%	0	19	36.15
3	1	0	1	0%	0.027		37.27
4	1	1	0	100%	0	327	34.60
5	1	1	0	100%	0	251	32.00
6	1	1	2	100%	0.053	900	37.33
7	1	1	0	100%	0	855	32.93
8	3	1	1	33.3%	0.055	3	18.13
9	3	3	1	100%	0.050	23.5	20.00
10	2	1	0	50%	0	7	20.00
11	2	1	1	50%	0.039	3	25.73
12	6	5	1	83.3%	0.028	5.4	35.33
13	2	2	0	100%	0	23	26.86

complessità, l'entropia approssimata, e la valutazione di una soglia ottenuta tramite metodo statistico.

Una prima considerazione può essere fatta osservando i risultati. Se, infatti, consideriamo i risultati ottenuti sui soli pazienti di Torino si ottiene, $A = 85.7\%$, $FPR = 0.012 \text{ \textbackslash min}$ e $TPM = 8.9 \text{ min}$, mentre considerando i soli pazienti di Cuneo si ottiene, $A = 72.3\%$, $FPR = 0.025 \text{ \textbackslash min}$ e $TPM = 10.3 \text{ s}$. Come si può notare le prestazioni calano notevolmente nei pazienti di Cuneo, in particolare si nota un decremento dell'accuratezza di predizione e del tempo di predizione. Questo è dovuto principalmente a tre motivi. Il primo è che gli attacchi dei pazienti di Cuneo sono stati indotti, la transizione tra periodo inter-ictale, pre-ictale e attacco è troppo rapida e brusca. Il secondo riguarda il tempo inter-ictale, maggiore nei pazienti di Torino, maggiore è la durata del periodo inter-ictale migliori saranno le prestazioni in termini di accuratezza di predizione. L'ultimo motivo risiede nella diversa tipologia di attacchi. Tutti i pazienti di Torino soffrivano di attacchi epilettici focali mentre i pazienti di Cuneo di attacchi epilettici generalizzati. Pazienti affetti da attacchi epilettici focali mostrano una transizione più graduale dal periodo inter-ictale al periodo pre-ictale [5].

Negli ultimi anni sono stati usati principalmente 3 metodi per la predizione di un attacco epilettico, analisi lineari, analisi non lineari e analisi di sincronizzazione di fase. I metodi basati su analisi lineari hanno il vantaggio di essere semplici da implementare mentre gli algoritmi basati sulla sincronizzazione di fase presentano un'elevata capacità di distinguere tra periodo inter-ictale e pre-ictale. Tuttavia il comportamento del cervello è non lineare, tentare di utilizzare da solo un approccio basato su analisi lineare per la predizione dell'attacco epilettico risulta poco fattibile. I metodi basati sulla

sincronia di diversi elettrodi per la predizione di un attacco epilettico hanno mostrato una scarsa accuratezza di predizione. Questo è dovuto al fatto che tali metodi ignorano completamente la natura caotica del sistema nervoso. Per questi motivi negli anni sempre molti più ricercatori si sono interessati a metodologie basate su analisi non lineari [41, 48, 62].

I risultati ottenuti in questo studio sono in linea con i principali lavori di ricerca che sfruttano feature non lineari per la predizione di un attacco epilettico. Tra i principali lavori che hanno adottato l'analisi non lineare per la predizione di un attacco epilettico c'è il lavoro di Chaovalitwongse et al. che utilizza il massimo esponente di Lyapunov (STL_{max}) per la predizione, ottenendo un'accuratezza di predizione del 76.12% ed un rateo di falsi positivi pari a $0.15 \setminus h$. In uno studio più recente condotto su 11 pazienti farmacoresistenti affetti da epilessia focale neocorticale, Aarabi et al. sono riusciti ad ottenere un'accuratezza superiore al 90% con un FPR inferiore a $0.15 \setminus h$ per mezzo di un sistema basato su regole paziente-specifiche costruite utilizzando 5 misure univariate [2].

I risultati di questo studio hanno confermato l'ApEn come uno degli indici non lineari più affidabili nella predizione di un attacco. Possibili miglioramenti allo studio possono essere la creazione di un sistema che utilizzi indici non lineari multipli che siano in grado di rappresentare le diverse caratteristiche dei sistemi caotici. Si può anche applicare un criterio di selezione degli elettrodi in cui i cambiamenti tra periodo inter-ictale, pre-ictale ed attacco siano maggiormente significativi. Questi criteri possono basarsi sulla vicinanza di un focolaio epilettico [15, 17, 28], oppure su criteri di ottimizzazione globale basati sulla sincronia di scarica osservata da coppie di elettrodi durante l'attacco [62].

3.3.1 Sviluppi futuri

Lo studio di sistemi in grado di predire attacchi epilettici è un'area della ricerca ancora parzialmente inesplorata e che richiama l'attenzione di molti ricercatori in tutto il mondo. I miglioramenti ottenuti in questo campo e l'esigenza di fornire un'alternativa a tutti quei pazienti resistenti ai farmaci contro l'epilessia ha intensificato lo sforzo della comunità scientifica per la creazione di dispositivi di predizione di attacchi epilettici commercializzabili [19].

Attualmente non esiste ancora un metodo d'elezione per la predizione di attacchi epilettici. Le maggiori criticità risiedono nella massiccia presenza di rumore nei segnali EEG in condizioni non controllate e il tempo di predizione che deve essere sufficiente ad un intervento, sia esso di natura farmacologica o comportamentale del soggetto, prima dell'insorgenza di sintomi clinici [3].

Negli ultimi anni sono stati condotti interessanti studi per la costruzione di sistemi di predizione non più basati sull'elaborazione del segnale EEG, adottando un approccio completamente differente. Nel 2016 Fujiwara et

al. [18] hanno ideato un sistema di predizione di un attacco epilettico basato sull'estrazione di otto feature dal segnale di variabilità della frequenza cardiaca (HRV). L'eccessiva attività neuronale nel periodo pre-ictale infatti influenza il sistema nervoso autonomo responsabile dell'attività cardiaca. Il sistema è stato testato su 14 pazienti ed ha ottenuto una sensibilità del 91% e un FPR di $0.7 \setminus h$.

Studi recenti hanno focalizzato l'attenzione su algoritmi di machine learning per la costruzione di sistemi di previsione più accurati e rapidi. In particolari buoni risultati si stanno ottenendo tramite il deep learning. Il deep learning è una branca di ricerca delle machine learning e dell'intelligenza artificiale basate su reti neurali artificiali, modelli computazionali composti da nodi o perceptroni disposti in layer che elaborano l'informazione comunicando fra di loro attraverso collegamenti che portano l'output di un nodo in input a nodi di altri layer, simulando il comportamento delle reti neurali biologiche.

Interessanti studi di predizione di attacchi epilettici che adottano strategie di machine learning sono quelli condotti da Mirowski et al. [39] e Petrosian et al. [49] che hanno utilizzato rispettivamente una rete convulzionale a 5 layer e una rete neurale ricorrente per la predizione di attacchi epilettici. Le reti convulzionali (CNN) sono reti molto utilizzate nel riconoscimento delle immagini la cui architettura è composta da layer di convoluzione, pooling layer ed un layer completamente connesso. Il convolutional layer ha lo scopo di riconoscere le features dell'ingresso e generarne in output una mappa. Il processo di creazione della feature map viene eseguito dall'applicazione di filtri addestrabili che vengono convoluti con il segnale EEG in ingresso estraendo le feature. Il successivo pooling layer si occupa di evitare l'overfitting della rete. Il penultimo layer connette tutti i neuroni all'ultimo layer dove viene fatta la predizione [3].

Nel 2018 in uno studio condotto da Tsiouris et al. [57], è stata creata una rete neurale LSTM a 2 layer, ottenendo una sensibilità vicina al 99% ed un tempo di predizione variabile da 15 a 120 min. Le reti LSTM sono reti neurali che presentano un'architettura composta da connessioni anche all'indietro, in grado di preservare la dipendenza temporale delle informazioni in entrata generando blocchi di memoria attraverso i quali la rete decide quali informazioni siano utili e quali vadano scartate [3].

I principali vantaggi degli approcci basati sulle deep machine learning sono la robustezza dei sistemi al rumore presente nei segnali EEG e la capacità di imparare ed estrarre autonomamente le feature necessarie alla predizione direttamente dai dati di input, rendendo non necessaria la fase di feature selection. La criticità risiede nell'enorme mole di dati necessaria al training delle reti per l'ottenimento di buone prestazioni di predizione e anche il costo computazionale, molto maggiore rispetto alle tradizionali tecniche di predizione.

Le deep machine learning svolgeranno un ruolo cruciale nel miglioramen-

to delle prestazioni dei modelli predittivi di attacchi epilettici. La costruzione di modelli di predizione sempre più affidabili e accurati è un campo della ricerca affascinante ed importante che può rivoluzionare gli odierni sistemi di trattamento dell'epilessia.

Capitolo 4

Annex - Grafici ApEn Pazienti

Paziente 1

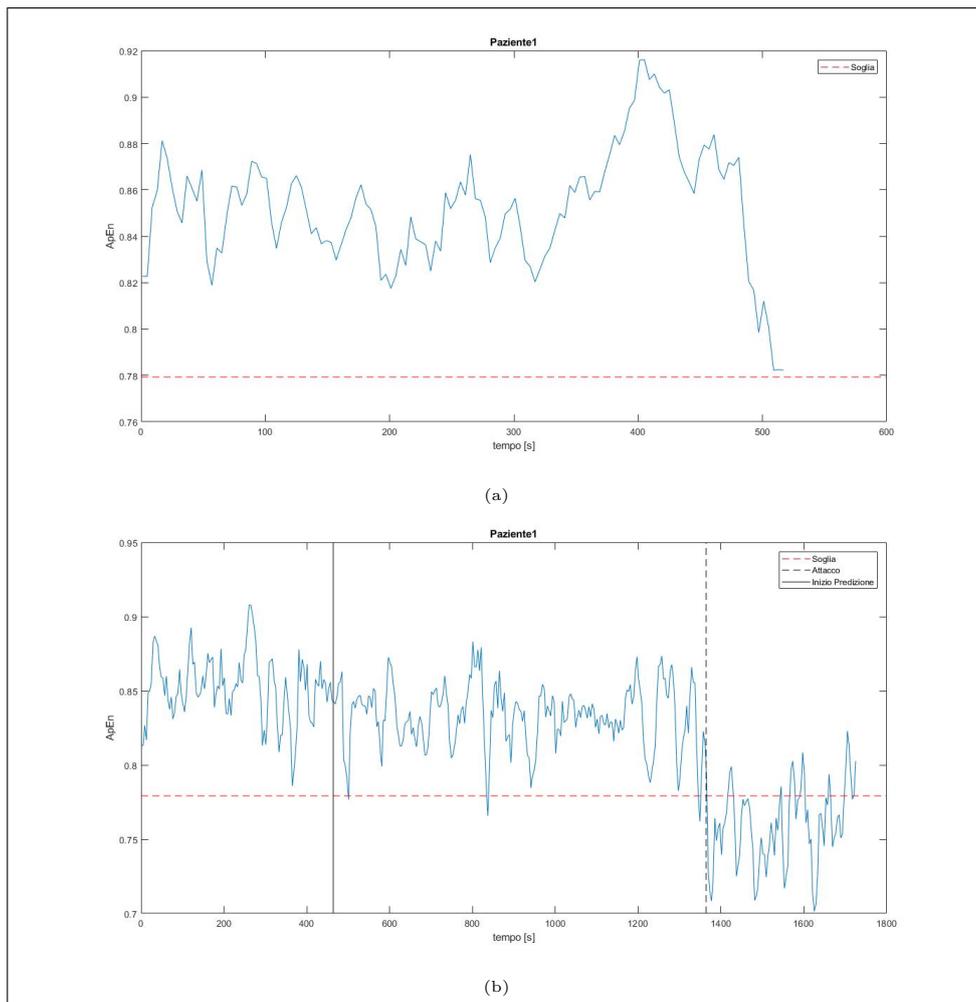


Figura 4.1: ApEn Paziente 1:(a) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG lontana dall'attacco; (b) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG in cui è presente l'attacco

Paziente 2

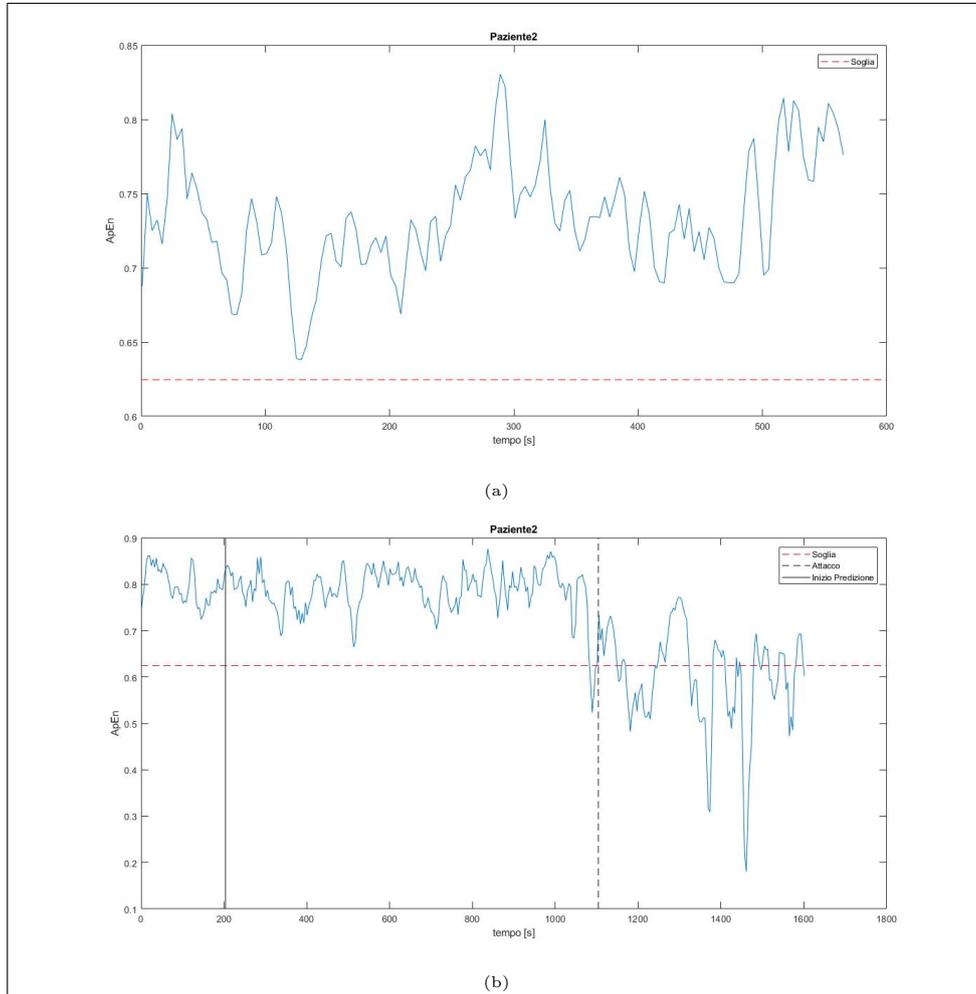


Figura 4.2: ApEn Paziente 2:(a) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG lontana dall' attacco; (b) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG in cui è presente l' attacco

Paziente 3

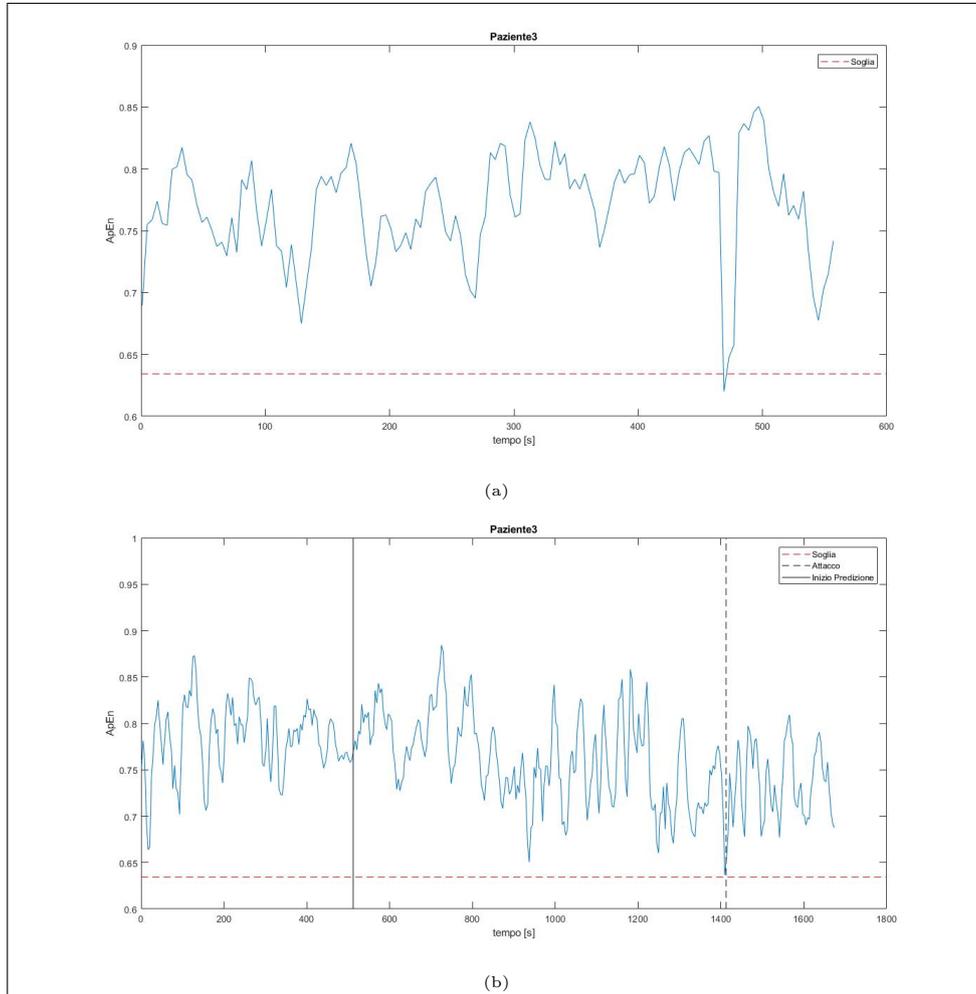


Figura 4.3: ApEn Paziente 3:(a) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG lontana dall' attacco; (b) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG in cui è presente l' attacco

Paziente 4

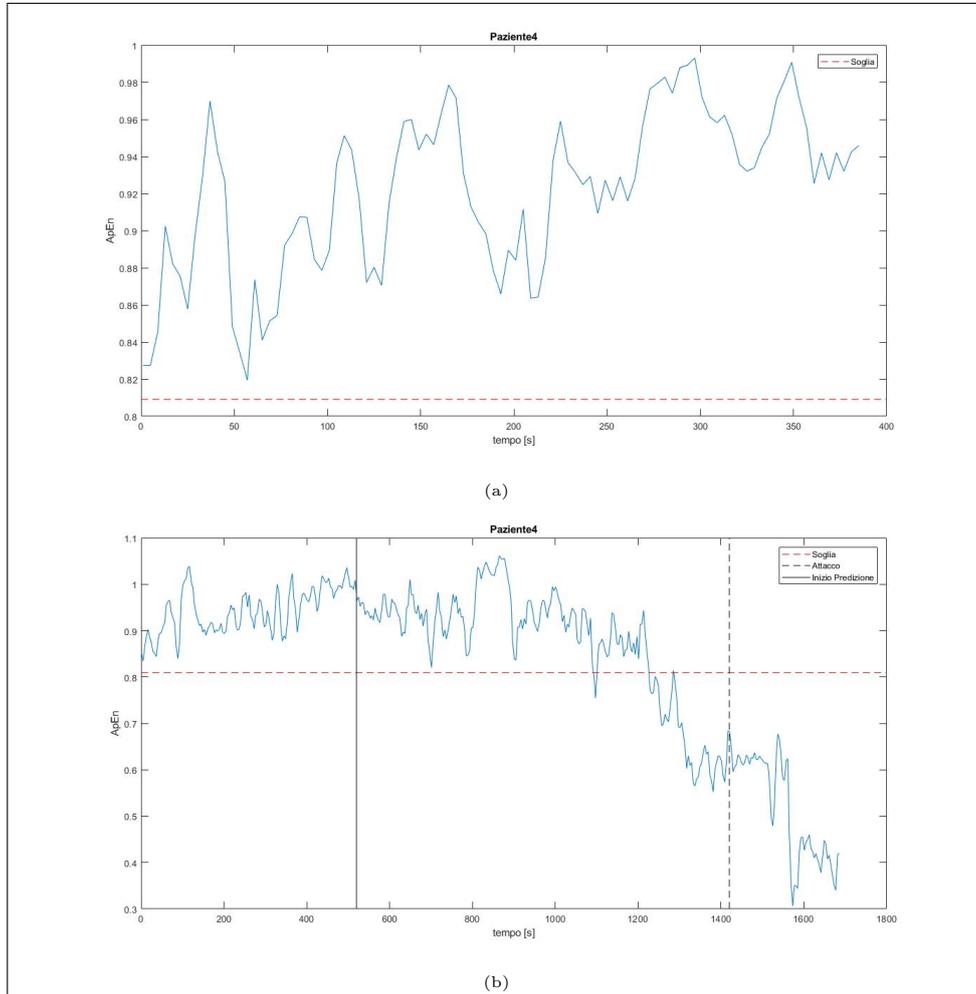


Figura 4.4: ApEn Paziente 4:(a) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG lontana dall' attacco; (b) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG in cui è presente l' attacco

Paziente 5

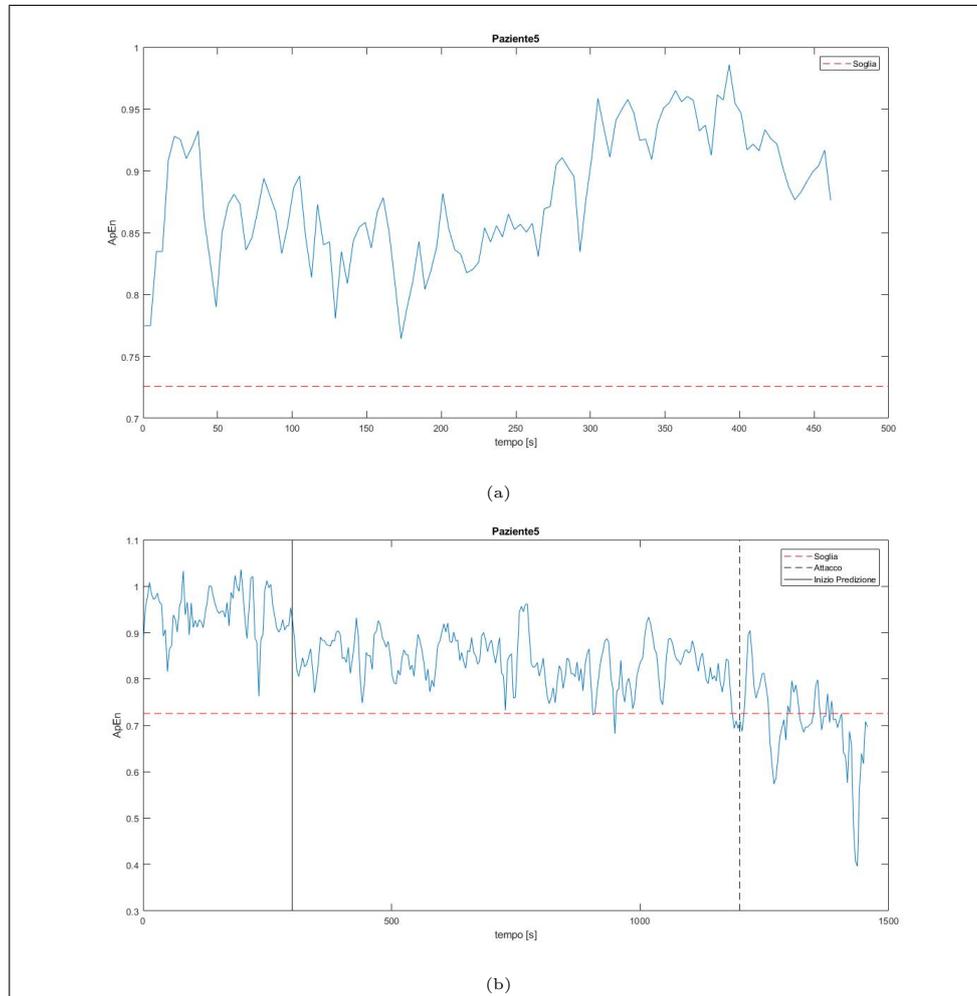


Figura 4.5: ApEn Paziente 5:(a) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG lontana dall'attacco; (b) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG in cui è presente l'attacco

Paziente 6

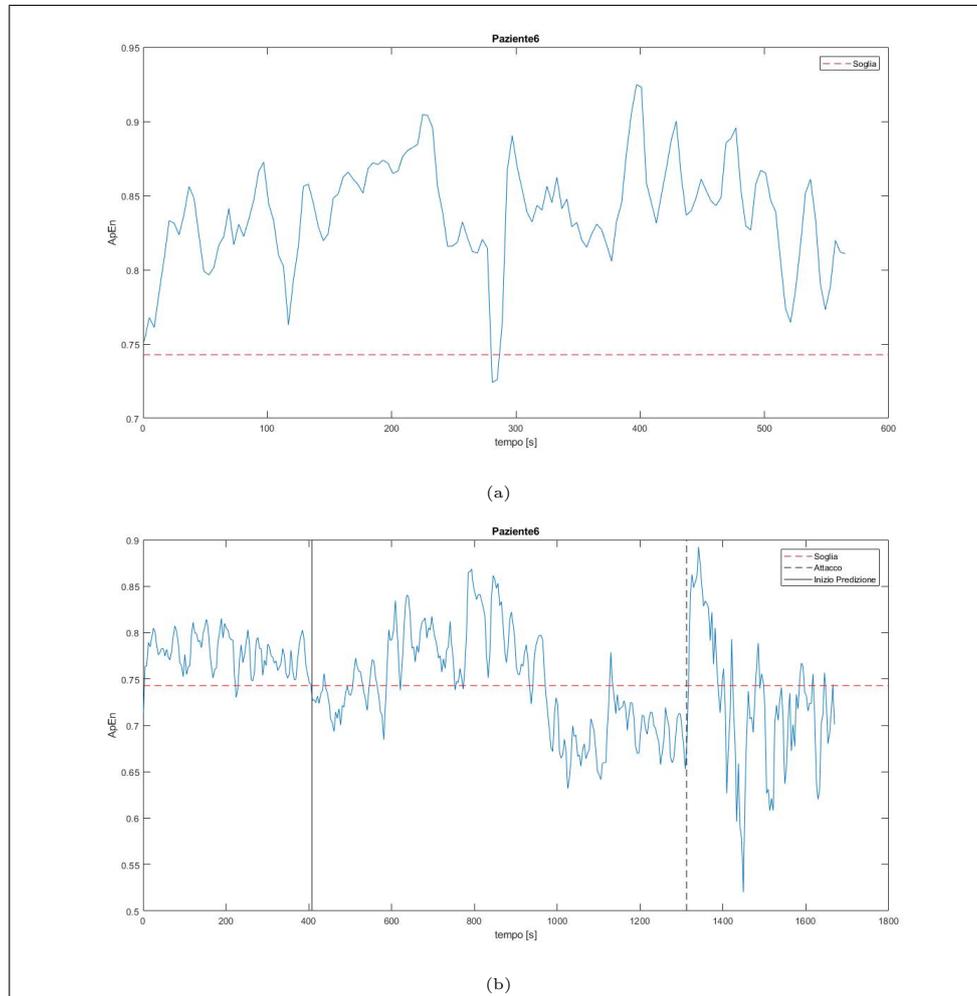


Figura 4.6: ApEn Paziente 6:(a) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG lontana dall'attacco; (b) Valori di ApEn di un'epoca di segnale EEG in cui è presente l'attacco

Paziente 7

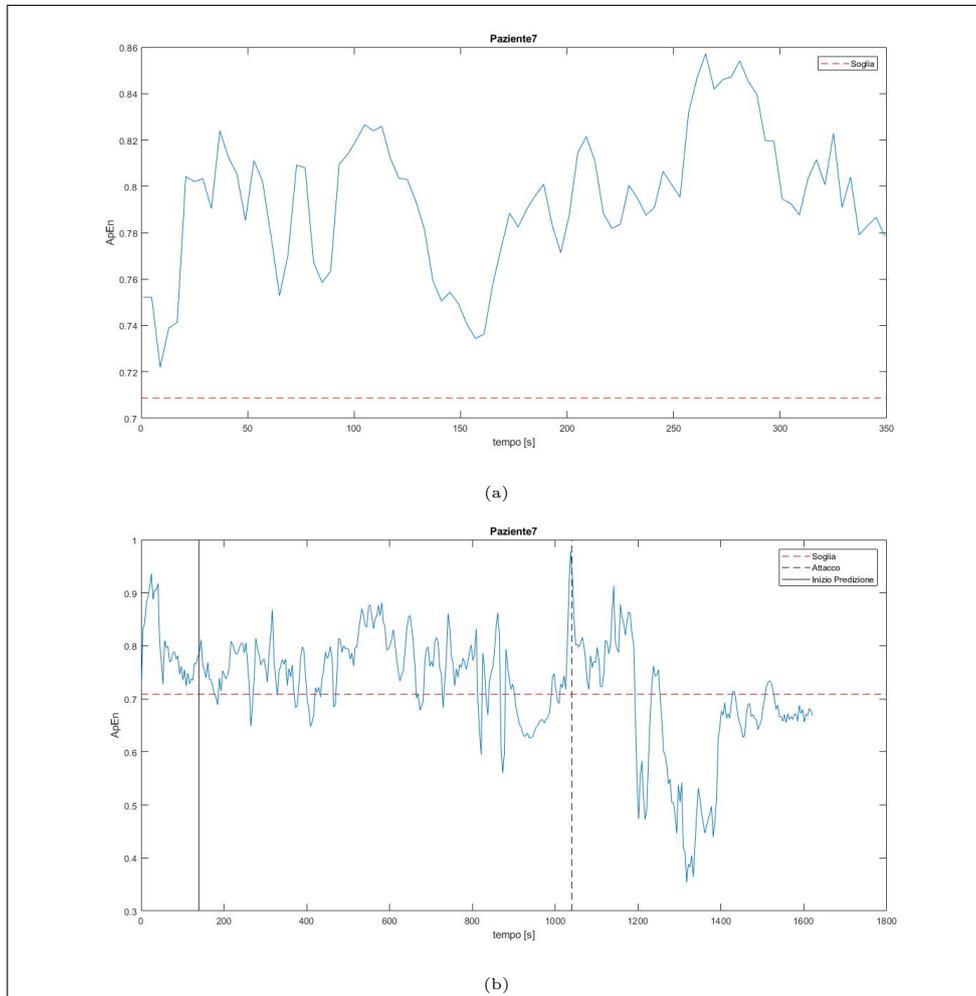


Figura 4.7: ApEn Paziente 7:(a) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG lontana dall' attacco; (b) Valori di ApEn di un epoca di segnale EEG in cui è presente l' attacco

Paziente 8

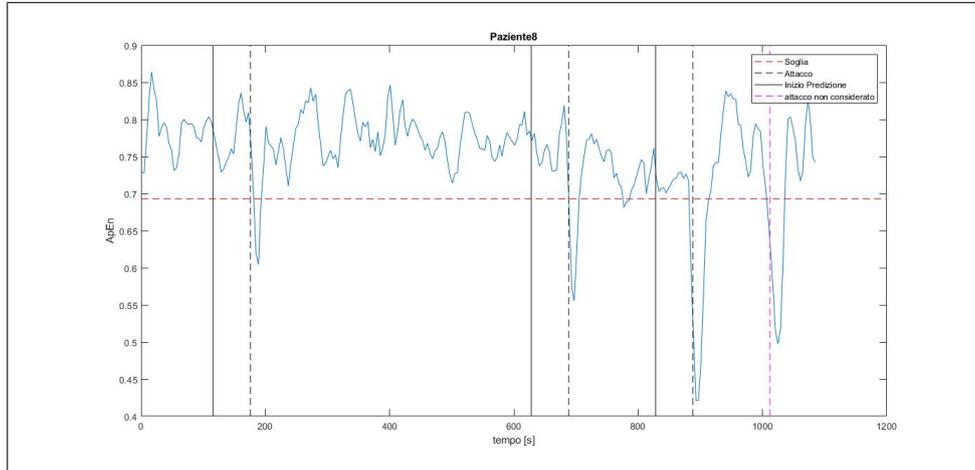


Figura 4.8: ApEn Paziente 8: la linea orizzontale rossa è la soglia, la linea verticale nera continua è l' inizio del periodo pre-ictale, la linea verticale nera spezzata è l' inizio di un attacco e la linea verticale magenta è un attacco non considerato più vicino di 3 min da quello precedente.

Paziente 9

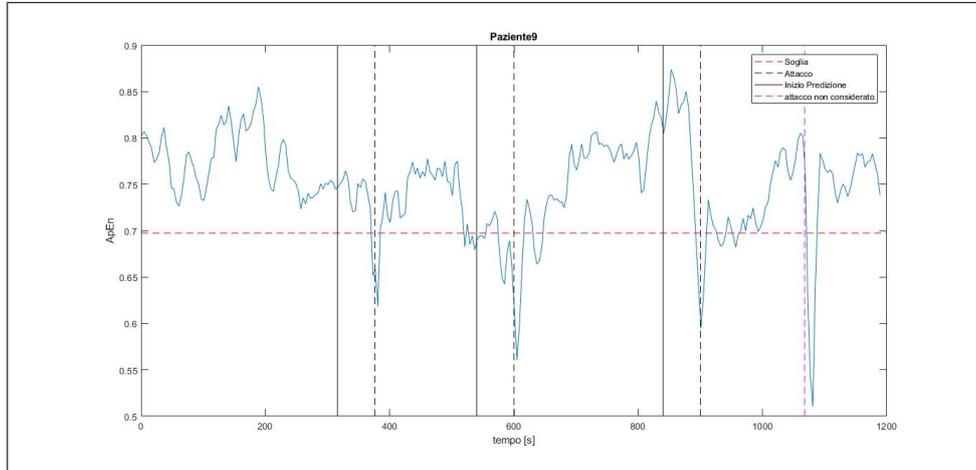


Figura 4.9: ApEn Paziente 9: la linea orizzontale rossa è la soglia, la linea verticale nera continua è l' inizio del periodo pre-ictale, la linea verticale nera spezzata è l' inizio di un attacco e la linea verticale magenta è un attacco non considerato più vicino di 3 min da quello precedente.

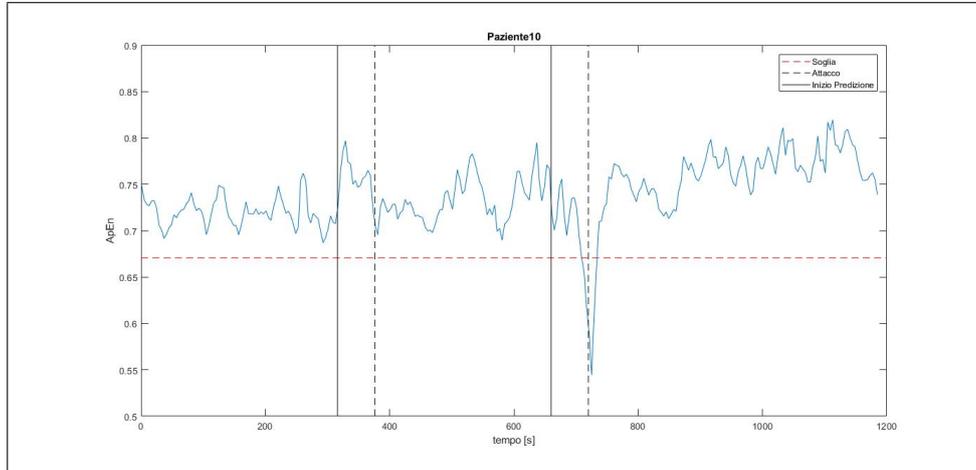
Paziente 10

Figura 4.10: ApEn Paziente 10: la linea orizzontale rossa è la soglia, la linea verticale nera continua è l' inizio del periodo pre-ictale, la linea verticale nera spezzata è l' inizio di un attacco e la linea verticale magenta è un attacco non considerato più vicino di 3 min da quello precedente.

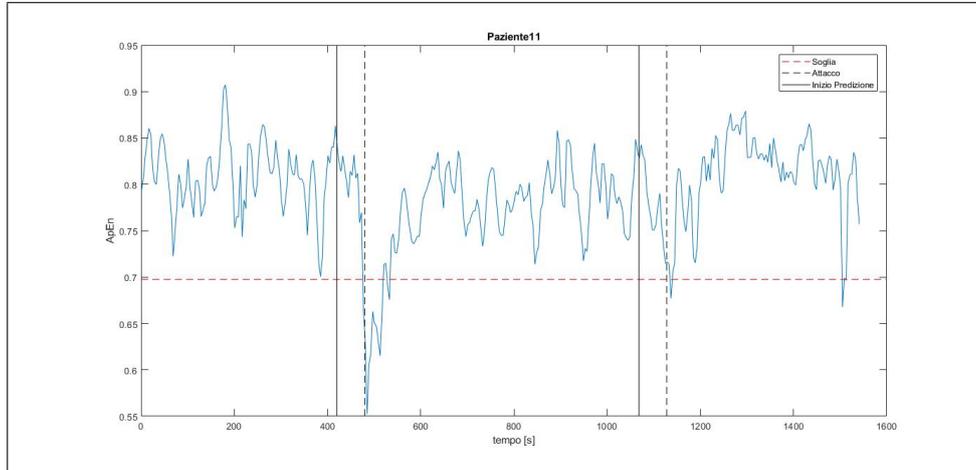
Paziente 11

Figura 4.11: ApEn Paziente 11: la linea orizzontale rossa è la soglia, la linea verticale nera continua è l' inizio del periodo pre-ictale, la linea verticale nera spezzata è l' inizio di un attacco e la linea verticale magenta è un attacco non considerato più vicino di 3 min da quello precedente.

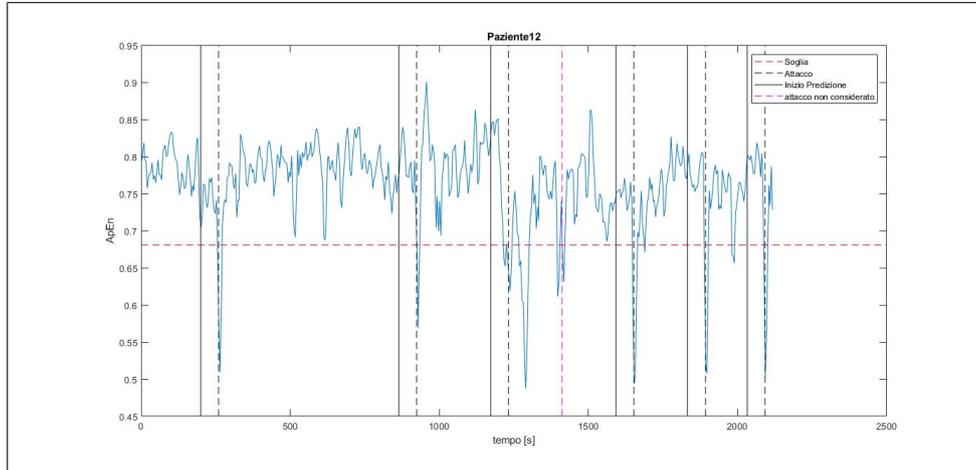
Paziente12

Figura 4.12: ApEn Paziente 12: la linea orizzontale rossa è la soglia, la linea verticale nera continua è l' inizio del periodo pre-ictale, la linea verticale nera spezzata è l' inizio di un attacco e la linea verticale magenta è un attacco non considerato più vicino di 3 min da quello precedente.

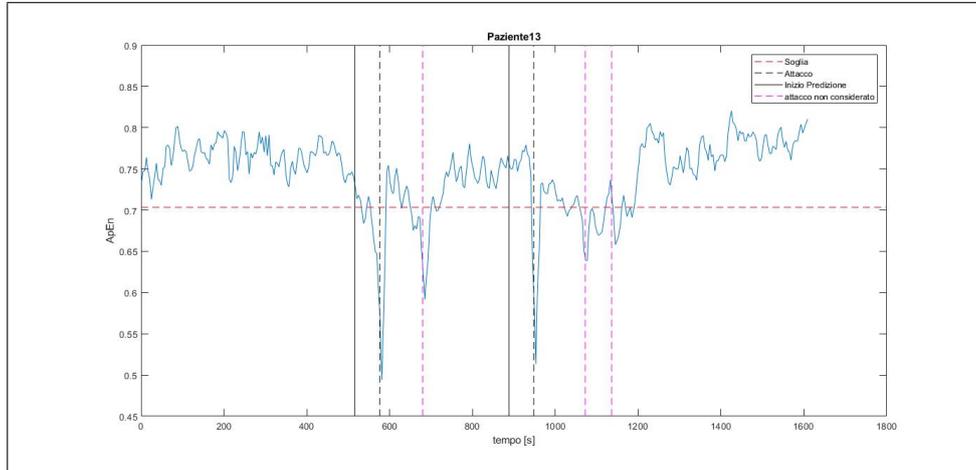
Paziente13

Figura 4.13: ApEn Paziente 13: la linea orizzontale rossa è la soglia, la linea verticale nera continua è l' inizio del periodo pre-ictale, la linea verticale nera spezzata è l' inizio di un attacco e la linea verticale magenta è un attacco non considerato più vicino di 3 min da quello precedente.

Bibliografia

- [1] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- [2] Ardalan Aarabi and Bin He. A rule-based seizure prediction method for focal neocortical epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 123(6):1111–1122, 2012.
- [3] U Rajendra Acharya, Yuki Hagiwara, and Hojjat Adeli. Automated seizure prediction. *Epilepsy & Behavior*, 88:251–261, 2018.
- [4] U Rajendra Acharya, S Vinitha Sree, Subhagata Chattopadhyay, Wenwei Yu, and Peng Chuan Alvin Ang. Application of recurrence quantification analysis for the automated identification of epileptic eeg signals. *International journal of neural systems*, 21(03):199–211, 2011.
- [5] Ralph G Andrzejak, Klaus Lehnertz, Florian Mormann, Christoph Rieke, Peter David, and Christian E Elger. Indications of nonlinear deterministic and finite-dimensional structures in time series of brain electrical activity: Dependence on recording region and brain state. *Physical Review E*, 64(6):061907, 2001.
- [6] DK Angeles et al. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22(4):489–501, 1981.
- [7] J Antoni and S Chauhan. Second order blind source separation techniques (so-bss) and their relation to stochastic subspace identification (ssi) algorithm. In *Structural Dynamics, Volume 3*, pages 177–187. Springer, 2011.
- [8] AT Berg. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the commission on classification and terminology. commission report from ilae. <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Documents/ClassificationSummaryReportwebAug2009.pdf>, 2009.
- [9] Strumentazione Biomedica, Cristiano Cuppini, and Silvia Onofri. Acquisizione e analisi del segnale eeg per applicazioni di neurofeedback.

- [10] Eugene Braunwald, Dennis L Kasper, Stephen L Hauser, Dan L Longo, J Larry Jameson, and Joseph Loscalzo. Harrison's principles of internal medicine. 2001.
- [11] Joseph D Bronzino. *Biomedical engineering handbook*, volume 2. CRC press, 1999.
- [12] Naoto Burioka, Masanori Miyata, Germaine Cornélissen, Franz Halberg, Takao Takeshima, Daniel T Kaplan, Hisashi Suyama, Masanori Endo, Yoshihiro Maegaki, Takashi Nomura, et al. Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep. *Clinical EEG and neuroscience*, 36(1):21–24, 2005.
- [13] Liangyue Cao. Practical method for determining the minimum embedding dimension of a scalar time series. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 110(1-2):43–50, 1997.
- [14] Anton Coenen and Oksana Zayachkivska. Adolf beck: A pioneer in electroencephalography in between richard caton and hans berger. *Advances in cognitive psychology*, 9(4):216, 2013.
- [15] Maryann D'Alessandro, Rosana Esteller, George Vachtsevanos, Arthur Hinson, Javier Echaz, and Brian Litt. Epileptic seizure prediction using hybrid feature selection over multiple intracranial eeg electrode contacts: a report of four patients. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 50(5):603–615, 2003.
- [16] Wim De Clercq, Anneleen Vergult, Bart Vanrumste, Wim Van Paeschen, and Sabine Van Huffel. Canonical correlation analysis applied to remove muscle artifacts from the electroencephalogram. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, 53(12):2583–2587, 2006.
- [17] Rosana Esteller, Javier Echaz, Maryann D'Alessandro, Greg Worrell, Steve Cranstoun, George Vachtsevanos, and Brian Litt. Continuous energy variation during the seizure cycle: towards an on-line accumulated energy. *Clinical neurophysiology*, 116(3):517–526, 2005.
- [18] Koichi Fujiwara, Miho Miyajima, Toshitaka Yamakawa, Erika Abe, Yoko Suzuki, Yuriko Sawada, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, Katsuya Ohta, Taeko Sasai-Sakuma, et al. Epileptic seizure prediction based on multivariate statistical process control of heart rate variability features. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 63(6):1321–1332, 2015.
- [19] Kais Gadhomi, Jean-Marc Lina, Florian Mormann, and Jean Gotman. Seizure prediction for therapeutic devices: A review. *Journal of neuroscience methods*, 260:270–282, 2016.

- [20] Germán Gómez-Herrero. Automatic artifact removal (aar) toolbox v1.3 (release 09.12. 2007) for matlab. *Tampere University of Technology*, 2007.
- [21] Germán Gómez-Herrero, Wim De Clercq, Haroon Anwar, Olga Kara, Karen Egiazarian, Sabine Van Huffel, and Wim Van Paesschen. Automatic removal of ocular artifacts in the eeg without an eeg reference channel. In *Proceedings of the 7th Nordic Signal Processing Symposium-NORSIG 2006*, pages 130–133. IEEE, 2006.
- [22] John E Hall. *Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [23] W Allen Hauser, John F Annegers, and Walter A Rocca. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from rochester, minnesota. In *Mayo Clinic Proceedings*, volume 71, pages 576–586. Elsevier, 1996.
- [24] Aapo Hyvärinen and Erkki Oja. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural networks*, 13(4-5):411–430, 2000.
- [25] LD Iasemidis, HP Zaveri, JC Sackellares, and WJ Williams. Phase space analysis of eeg in temporal lobe epilepsy. In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, pages 1201–1203. IEEE, 1988.
- [26] LD Iasemidis, HP Zaveri, JC Sackellares, WJ Williams, and TW Hood. Nonlinear dynamics of electrocorticographic data. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 5:339, 1988.
- [27] Leonidas D Iasemidis, J Chris Sackellares, Hitten P Zaveri, and William J Williams. Phase space topography and the lyapunov exponent of electrocorticograms in partial seizures. *Brain topography*, 2(3):187–201, 1990.
- [28] Leonidas D Iasemidis, Deng-Shan Shiau, Wanpracha Chaovalitwongse, J Chris Sackellares, Panos M Pardalos, Jose C Principe, Paul R Carney, Awadhesh Prasad, Balaji Veeramani, and Kostas Tsakalis. Adaptive epileptic seizure prediction system. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 50(5):616–627, 2003.
- [29] Holger Kantz and Thomas Schreiber. *Nonlinear time series analysis*, volume 7. Cambridge university press, 2004.
- [30] Ibrahim Kaya. A brief summary of eeg artifact handling. 12 2019.
- [31] Matthew B Kennel, Reggie Brown, and Henry DI Abarbanel. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction. *Physical review A*, 45(6):3403, 1992.

- [32] DAVID KRIEGER and BRIAN LITT. Seizure prediction: Its evolution and therapeutic potential. In *Blue Books of Neurology*, volume 33, pages 1–16. Elsevier, 2009.
- [33] Xiaoli Li, Gaoxiang Ouyang, Xin Yao, and Xinping Guan. Dynamical characteristics of pre-epileptic seizures in rats with recurrence quantification analysis. *Physics Letters A*, 333(1-2):164–171, 2004.
- [34] Brian Litt, Rosana Esteller, Javier Echaz, Maryann D’Alessandro, Rachel Shor, Thomas Henry, Page Pennell, Charles Epstein, Roy Bakay, Marc Dichter, et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients. *Neuron*, 30(1):51–64, 2001.
- [35] Ruhi Mahajan and Bashir I Morshed. Unsupervised eye blink artifact denoising of eeg data with modified multiscale sample entropy, kurtosis, and wavelet-ica. *IEEE journal of Biomedical and Health Informatics*, 19(1):158–165, 2014.
- [36] Gary G Matthews et al. *Cellular physiology of nerve and muscle*. Wiley Online Library, 2003.
- [37] Luca Mesin. Estimation of complexity of sampled biomedical continuous time signals using approximate entropy. *Frontiers in Physiology*, 9:710, 2018.
- [38] Luca Mesin, Aleš Holobar, and Roberto Merletti. Blind source separation: Application to biomedical signals. *Advanced Methods of Biomedical Signal Processing*, pages 379–409, 2011.
- [39] Piotr Mirowski, Deepak Madhavan, Yann LeCun, and Ruben Kuzniecky. Classification of patterns of eeg synchronization for seizure prediction. *Clinical neurophysiology*, 120(11):1927–1940, 2009.
- [40] Piotr W Mirowski, Yann LeCun, Deepak Madhavan, and Ruben Kuzniecky. Comparing svm and convolutional networks for epileptic seizure prediction from intracranial eeg. In *2008 IEEE workshop on machine learning for signal processing*, pages 244–249. IEEE, 2008.
- [41] Florian Mormann, Ralph G Andrzejak, Thomas Kreuz, Christoph Rieke, Peter David, Christian E Elger, and Klaus Lehnertz. Automated detection of a pre seizure state based on a decrease in synchronization in intracranial electroencephalogram recordings from epilepsy patients. *Physical Review E*, 67(2):021912, 2003.
- [42] Rudolf Nieuwenhuys, Jan D Voogd, and Christiaan Van Huijzen. *Il sistema nervoso centrale*. Springer Science & Business Media, 2010.

- [43] Mohammad Niknazar, SR Mousavi, B Vosoughi Vahdat, and M Sayyah. A new framework based on recurrence quantification analysis for epileptic seizure detection. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 17(3):572–578, 2013.
- [44] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30(4):389–399, 1989.
- [45] Walter Ormerod. Richard caton (1842–1926): pioneer electrophysiologist and cardiologist. *Journal of medical biography*, 14(1):30–35, 2006.
- [46] Hannes Osterhage, Florian Mormann, Matthäus Staniek, and Klaus Lehnertz. Measuring synchronization in the epileptic brain: a comparison of different approaches. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 17(10):3539–3544, 2007.
- [47] Gaoxiang Ouyang, Lijuan Xie, Huanwen Chen, Xiaoli Li, Xinping Guan, and Huihua Wu. Automated prediction of epileptic seizures in rats with recurrence quantification analysis. In *2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference*, pages 153–156. IEEE, 2006.
- [48] Yun Park, Lan Luo, Keshab K Parhi, and Theoden Netoff. Seizure prediction with spectral power of eeg using cost-sensitive support vector machines. *Epilepsia*, 52(10):1761–1770, 2011.
- [49] Arthur Petrosian, Danil Prokhorov, Richard Homan, Richard Dasheiff, and Donald Wunsch II. Recurrent neural network based prediction of epileptic seizures in intra-and extracranial eeg. *Neurocomputing*, 30(1-4):201–218, 2000.
- [50] Steven M Pincus and Ary L Goldberger. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 266(4):H1643–H1656, 1994.
- [51] Josemir W Sander. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology*, 16(2):165–170, 2003.
- [52] V Savarino, A Craxi, D Prisco, G Di Pasquale, B Trimarco, Leonardo Fabbri, A Dal Canton, AM Colao, S Del Prato, G Perpignano, et al. Manuale medico di diagnostica e terapia roversi xi edizione.(editori: Renato lauro, francesco rossi e alberto zanchetti; revisore: Gianfranco pagano). 2012.

- [53] Carlos Sevcik. A procedure to estimate the fractal dimension of waveforms. *arXiv preprint arXiv:1003.5266*, 2010.
- [54] Cornelis J Stam. Nonlinear dynamical analysis of eeg and meg: review of an emerging field. *Clinical neurophysiology*, 116(10):2266–2301, 2005.
- [55] Floris Takens. Detecting strange attractors in turbulence. In *Dynamical systems and turbulence, Warwick 1980*, pages 366–381. Springer, 1981.
- [56] Michal Teplan et al. Fundamentals of eeg measurement. *Measurement science review*, 2(2):1–11, 2002.
- [57] Kostas M Tsiouris, Vasileios C Pezoulas, Michalis Zervakis, Spiros Konitsiotis, Dimitrios D Koutsouris, and Dimitrios I Fotiadis. A long short-term memory deep learning network for the prediction of epileptic seizures using eeg signals. *Computers in biology and medicine*, 99:24–37, 2018.
- [58] Jose Antonio Urigüen and Begoña Garcia-Zapirain. Eeg artifact removal—state-of-the-art and guidelines. *Journal of neural engineering*, 12(3):031001, 2015.
- [59] SS Viglione and GO Walsh. Proceedings: Epileptic seizure prediction. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 39(4):435–436, 1975.
- [60] Ali Yadollahpour and Mostafa Jalilifar. Seizure prediction methods: a review of the current predicting techniques. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 7(1):153–162, 2015.
- [61] Thoru Yamada and Elizabeth Meng. *Practical guide for clinical neurophysiologic testing: EEG*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [62] Zhen Zhang, Ziyi Chen, Yi Zhou, Shouhong Du, Yang Zhang, Tian Mei, and Xianghua Tian. Construction of rules for seizure prediction based on approximate entropy. *Clinical Neurophysiology*, 125(10):1959–1966, 2014.