

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/08/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE  
MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**Thais Oppenheimer Pitanga de Rezende**

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE DESCARGAS  
EPILEPTIFORMES NO EEG INTERICTAL DE PACIENTES COM  
EPILEPSIA GENERALIZADA IDIOPÁTICA E A CONECTIVIDADE  
FUNCIONAL CEREBRAL**

Dissertação de mestrado apresentado ao  
programa de Programa de Pós-Graduação em  
Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de  
Medicina de Botucatu, Universidade Estadual  
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Prof. Associado. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

**Botucatu  
2020**

**Thais Oppenheimer Pitanga de Rezende**

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO ENTRE DESCARGAS EPILEPTIFORMES  
NO EEG INTERICTAL DE PACIENTES COM EPILEPSIA  
GENERALIZADA IDIOPÁTICA E A CONECTIVIDADE FUNCIONAL  
CEREBRAL**

Dissertação de mestrado apresentado ao programa de Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Orientador: Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Botucatu  
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rezende, Thais Oppenheimer Pitanga de.

A Análise da correlação entre descargas epileptiformes no EEG interictal de pacientes com epilepsia generalizada idiopática e a conectividade funcional cerebral / Thais Oppenheimer Pitanga de Rezende. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting  
Capes: 40101002

1. Cérebro - Doenças. 2. Cérebro - Radiografia.  
3. Eletroencefalografia. 4. Epilepsia.

Palavras-chave: Complexos espícula-onda lenta generalizados; Conectividade funcional; Epilepsias generalizadas idiopáticas.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador Prof. Luiz Eduardo G G Betting pelo aprendizado

A colega de profissão Karen Fernanda Alves, pelos momentos compartilhados

Aos funcionários da secretaria do Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia, Adriano, Geraldo e Vanessa pela colaboração e pela amizade.

A todos aqueles que porventura não foram citados, mas que direta ou indiretamente auxiliaram neste trabalho.

## RESUMO

Complexos espícula-onda lenta generalizados (CEOLs) são a marca registrada das epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI). A conectividade funcional cerebral está prejudicada nesses pacientes, indicando uma disfunção tálamo-cortical. O impacto dos CEOLs na conectividade funcional no repouso pode ser útil para uma melhor compreensão dos mecanismos por trás das EGI. 20 pacientes com EGI (13 mulheres, idade média  $34.7 \pm 10$ , 20-51) foram estudados. Todos os sujeitos foram submetidos à RNM de 3T. Imagens estruturais (T1) e sequências BOLD durante o repouso foram obtidas. A ferramenta Conn foi utilizada para estimar o mapa de correlações para cada indivíduo. A conectividade funcional baseada em sementes de toda a substância cinzenta e do tálamo foram calculadas. EEG interictal foi obtido no mesmo dia. Para cada paciente, o primeiro componente generalizado de cada CEOL foi selecionado e mapas das descargas epileptiformes foram extraídos com o algoritmo CLARA. Imagens funcionais e os mapas de atividade epileptiforme foram coregistrados e suavizados (figura 1). Então foi realizada uma análise de correlação voxel a voxel utilizando o modelo linear generalizado (GLM). Esta análise foi feita entre os mapas de conectividade em repouso da substância cinzenta e do tálamo, e os mapas de atividade epileptiforme no EEG. 158 CEOLs foram obtidos (média  $7.9 \pm 7.9$ , 1 - 26). A análise de toda a substância cinzenta mostrou correlações negativas. O principal cluster foi localizado no giro frontal superior ( $98 \text{ mm}^3$ ,  $p = 0,032$ ). Análises do tálamo mostraram áreas posteriores com correlações positivas ( $88 \text{ mm}^3$ , cúneo,  $p = 0.018$ ) e áreas anteriores com correlações negativas ( $60 \text{ mm}^3$ , giro frontal médio,  $p = 0.044$ ). Em pacientes com EGI, áreas corticais responsáveis pela geração de CEOLs interictais foram correlacionadas com a conectividade funcional de repouso. O padrão foi heterogêneo, mas a conectividade funcional das áreas cerebrais anteriores foram correlacionadas negativamente com os mapas de atividade no EEG.

**Palavras-Chaves:** Complexos espícula-onda lenta generalizados (CEOLs). Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EGI). Conectividade Funcional.

## ABSTRACT

Generalized spike and wave discharges (GSWDs) are the hallmark of idiopathic generalized epilepsies (IGE). MRI functional connectivity is impaired in these patients indicating thalamo cortical dysfunction. Impact of GSWD in the resting state functional connectivity may be useful for a better comprehension of the mechanisms behind IGE. 20 patients with IGE (13 women, mean age  $34.7 \pm 10$ , 20-51) were investigated. All subjects were submitted to 3T MRI. Structural T1 images and fMRI BOLD time series during rest were obtained. Conn toolbox was used to estimate correlation maps for each subject. Seed-based functional connectivity of the whole gray matter and the thalamus were calculated. Interictal EEG was recorded in the same day. For each patient, first generalized components from all GSWDs were selected, averaged and the source was extracted with CLARA algorithm included in the BESA software. Functional and source images were coregistered and smoothed. Finally, for the whole group, voxel-wise correlation analysis was conducted between gray matter and thalami functional resting state images and EEG source maps using generalized linear model (GLM). 158 GSWDs were obtained (mean  $7.9 \pm 7.9$ , 1-26). Analysis of the whole gray matter showed mainly negative correlations. Main cluster was localized in the superior frontal gyrus ( $98\text{mm}^3$ ,  $p=0.032$ ). Analysis of the thalamus disclosed posterior areas of positive correlations ( $88\text{mm}^3$ , cuneus,  $p=0.018$ ) and anterior areas of negative correlations ( $60\text{mm}^3$ , middle frontal gyrus,  $p=0.044$ ). In patients with IGE, cortical areas responsible for interictal GSWDs generation were correlated with resting state functional connectivity. The pattern was heterogeneous but functional connectivity of anterior brain areas were anticorrelated with the EEG sources. This observation may be critical for a better interpretation of EEG-fMRI and resting state functional connectivity analysis.

**Keywords:** Generalized spike and wave discharges (GSWDs). Idiopathic Generalized Epilepsies (IGE). Functional Connectivity

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Exemplo de descarga generalizada do tipo predominante espícula-onda lenta regular (entre as linhas verticais vermelhas). .....                                                                                                                                     | 21 |
| Figura 2. Mapas das descargas epileptiformes (imagem do foco) e de correlação / conectividade cerebral de pacientes com epilepsia generalizada idiopática. Média dos resultados obtidos sobreposta em um modelo tridimensional colorido de acordo com as escalas abaixo..... | 28 |
| Figura 3. Resultados da análise de correlação entre os mapas de localização das descargas epileptiformes generalizadas interictais e os mapas de conectividade de 3 regiões de interesse. A escala de cores abaixo da figura corresponde ao valor estatístico (r).....       | 31 |

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Resultados da análise de correlação entre os mapas de localização das descargas epileptiformes generalizadas interictais e os mapas de conectividade de 3 regiões de interesse. (substância cinzenta, tálamo direito e tálamo esquerdo) com todos os demais voxels ..... | 30 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS

|       |                                                                        |
|-------|------------------------------------------------------------------------|
| BOLD  | Sinal Blood Oxygen Level Dependent                                     |
| CEOL  | Complexo espícula-onda lenta                                           |
| EEG   | Eletroencefalograma                                                    |
| EGI   | Epilepsias generalizadas idiopáticas                                   |
| EMJ   | Epilepsia mioclônica juvenil                                           |
| FAE   | Fármaco antiepilético                                                  |
| FLAIR | Imagens de ressonância magnética - Fluid-attenuated inversion recovery |
| GABA  | Ácido gama-aminobutírico                                               |
| GLM   | Modelo linear geral                                                    |
| RM    | Ressonância magnética                                                  |
| ROI   | Região de interesse                                                    |

## SUMÁRIO

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....                                               | 12 |
| 1.1 Quadro clínico .....                                         | 12 |
| 1.1.1 Ausência da Infância .....                                 | 13 |
| 1.1.2 Ausência da juventude .....                                | 13 |
| 1.1.3 Epilepsia mioclonica Juvenil .....                         | 13 |
| 1.1.4 Crises tônico clônicas isoladas.....                       | 14 |
| 1.2 Neurofisiologia .....                                        | 15 |
| 1.3 Fisiopatologia.....                                          | 15 |
| 1.4 Estudos de conectividade funcional .....                     | 16 |
| 2 JUSTIFICATIVA.....                                             | 18 |
| 3 OBJETIVOS .....                                                | 19 |
| 3.1 Hipótese principal.....                                      | 19 |
| 3.2 Objetivos gerais .....                                       | 19 |
| 3.3 Objetivos específicos .....                                  | 19 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS .....                                       | 20 |
| 4.1 Seleção dos sujeitos .....                                   | 20 |
| 4.2 Localização das descargas epileptiformes generalizadas ..... | 21 |
| 4.3 Ressonância magnética.....                                   | 23 |
| 4.4 Forma de análise dos resultados .....                        | 25 |

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.4.1 Ressonância magnética .....                                                                                          | 25 |
| 4.4.2 Análise de conectividade .....                                                                                       | 25 |
| 5 RESULTADOS .....                                                                                                         | 27 |
| 5.1 Dados clínicos e de EEG .....                                                                                          | 27 |
| 5.2 Correlação entre conectividade funcional e localização das descargas<br>epileptiformes generalizadas interictais ..... | 29 |
| 6 DISCUSSÃO .....                                                                                                          | 32 |
| 7 CONCLUSÃO .....                                                                                                          | 34 |
| 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                         | 35 |
| ANEXO A.....                                                                                                               | 39 |

## **1 INTRODUÇÃO**

A epilepsia é uma desordem do cérebro caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética (Fisher et al., 2017).

A Epilepsia generalizada idiopática (EGI) corresponde a 20-40% das epilepsias, apesar de sua frequência, essa patologia se mantém subdiagnosticada. As EGIs são subdivididas em subtipos. As subsíndromes são divididas de acordo com idade de instalação e tipo de crise: ausência da infância e juventude, epilepsia mioclônica juvenil e crises tônico clônicas isoladas (Betting et al., 2006).

### **1.1 Quadro clínico**

A principal manifestação clínica das epilepsias são as crises epiléticas. A interpretação da semiologia das crises epiléticas junto com o exame de eletroencefalograma (EEG) permite a classificação das epilepsias em diversas síndromes epiléticas (Fisher et al., 2017; Scheffer et al., 2017). Sob esta ótica, as epilepsias podem ser divididas em epilepsias focais e epilepsias generalizadas, entre as quais a epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), a epilepsia ausência juvenil e as crises tônico e clônicas generalizadas.

### **1.1.1 Ausência da Infância**

Ocorre precocemente na infância, com pico de incidência entre 4 a 7 anos. Pode ocorrer antes ou depois destas idades, porém o início é geralmente antes dos 10 anos de idade. É caracterizada por crises de ausência típica, como único tipo de crise. Ausências típicas duram de 4 a 30 segundos, com episódios de vagaos (perda de consciência e períodos de irresponsividade) com comprometimento de consciência associado e início e fim abruptos e sem sintomas de pós ictal. Podem haver automatismos associados, podem acontecer frequentemente chegando a mais de 100 em um dia, podem ser induzidas por hiperventilação por 3 a 4 minutos e o exame físico tende a ser normal (Koutroumanidis et al., 2005).

### **1.1.2 Ausência da juventude**

Ocorre dos 7 aos 16 anos, com pico de início de 10 a 12 anos. As crises predominantes são de ausência. Podem acontecer muitas vezes ao dia, mas tipicamente não é tão frequente quanto a ausência infantil. Automatismos são mais frequentes, principalmente os periorais e automatismos de mão. Raramente podem ocorrer crises tônico clônicas generalizadas e crises mioclônicas (Koutroumanidis et al., 2005).

### **1.1.3 Epilepsia mioclônica Juvenil**

Uma síndrome comum que pode ocorrer dos 8 aos 26 anos, com pico dos 12 aos 16. É caracterizada por 3 tipos de crises: abalos mioclônicos (tipicamente aos acordar ou quando o paciente está muito cansado), crises tônico clônico generalizadas e

ausências típicas. Crises mioclônicas são súbitas, afetam braços, pernas, face ou corpo. Crises tônico clônicas generalizadas, ocorrem em dois terços dos pacientes, e são mais comuns pela manhã, especialmente quando o paciente acorda mais cedo que o usual. Um terço dos pacientes sofrem com ausências típicas, que são mais comuns pela manhã. Fatores precipitantes para todos os tipos de crise são: fadiga, privação de sono, consumo de álcool e 40% dos pacientes são fotossensíveis. O exame clínico é normal (Koutroumanidis et al., 2005).

#### **1.1.4 Crises tônico clônicas isoladas**

Paciente com esta síndrome apresentam crises tônico clônicas isoladas. De início na adolescência, porém pode ocorrer na vida adulta. Tendem a ocorrer de 1 a 2 horas após o despertar. E os fatores desencadeantes são similares aos epilepsia mioclônica juvenil (Koutroumanidis et al., 2005).

## **1.2 Neurofisiologia**

Paciente com EGI, independente do tipo, possuem achados típicos no EEG. Consistem em achado do complexo espícula-onda lenta (CEOL) e poliespícula onda, síncronas, generalizadas. Sendo a atividade de base do EEG normal. (Betting et al., 2006).

## **1.3 Fisiopatologia**

A fisiopatologia da EGI envolve anormalidade na ligação da circuitaria tálamo cortical. A forma que o tálamo ativa o córtex em pacientes afetados pela epilepsia gera a presença de crises e descargas no EEG. Vários receptores envolvidos na gênese do problema têm sido estudados. O mais conhecido é o canal de Cálcio do Tipo T. Seu defeito desencadeia as crises de ausência (Chang & Lowenstein, 2003).

Desde a década de 40 o tálamo é considerado uma das principais regiões envolvidas no mecanismo das EGI. As primeiras hipóteses levavam em conta especialmente o achado eletroencefalográfico. Desta forma, acreditava-se que o tálamo seria responsável pelo aumento da sincronia inter-hemisférica causando as crises (Penfield & Jasper, 1954). Entretanto, especialmente após o surgimento de modelos animais, a interação entre tálamo e córtex passou a ser vista como fundamental na origem das descargas generalizadas (Gloor, 1968). Mais recentemente, estes estudos experimentais geraram fortes evidências de que o córtex é fundamental na gênese das crises. O envolvimento talâmico seria na realidade secundário, porém com importante

participação na manutenção das crises (Meeren et al., 2002). A ativação deste circuito ocorre de forma habitual durante o sono (Chang & Lowenstein, 2003).

Entretanto, uma falha neste mecanismo faz com que a ativação cortical que normalmente existe durante o sono ocorra durante a vigília. Deste modo, as EGI são ocasionadas por uma falha no mecanismo de manutenção do ciclo sono-vigília modulado pelo circuito tálamo-cortical (Chang & Lowenstein, 2003).

Estudos recentes vêm mostrando que descargas epiléticas generalizadas podem ser localizadas em determinadas regiões como giro frontal superior, a nível de hemisfério é mais comum em hemisfério direito, que na maioria das pessoas, é o dominante. (Jun et al., 2019)

Já estudos de volumetria com paciente com EGI evidenciaram atrofia na região rostral do giro frontal médio, cúneo e giro frontal superior esquerdo que pode que e giro precentral. (Ding-mei et al., 2019).

#### **1.4 Estudos de conectividade funcional**

A RM funcional é capaz de quantificar alterações hemodinâmicas locais de forma não invasiva constituindo-se uma técnica poderosa na localização de regiões cerebrais durante uma condição experimental. Estas alterações hemodinâmicas estão relacionadas ao chamado sinal BOLD (“Blood Oxygen Level Dependent”). O sinal BOLD, na realidade, é um sinal bastante complexo controlado por diversos parâmetros dependentes não só da oxigenação sanguínea, mas também de todo fluxo sanguíneo e volume cerebral (Ogawa et al., 1998). Este sinal reflete um aumento no fluxo sanguíneo

cerebral que ocorre para suprir a demanda cerebral de oxigênio durante uma determinada tarefa (Fox et al., 1988).

Durante a RM funcional adquirida em repouso, existem flutuações de baixa frequência do sinal BOLD. As regiões que apresentam estas flutuações são definidas como redes do estado de repouso e provavelmente refletem alguma forma de conectividade entre sistemas neuroanatomicos distintos (Fox & Raichle, 2007). Deste modo, a RM funcional em repouso auxilia na avaliação da integração entre múltiplos sistemas cerebrais.

## 7 CONCLUSÃO

Em pacientes com EGI, áreas corticais responsáveis pela geração de complexos espícula-onda lenta interictais foram correlacionadas com a conectividade funcional de repouso.

O padrão foi heterogêneo, mas a conectividade funcional das áreas cerebrais anteriores foram correlacionadas negativamente com os mapas de atividade no EEG.

Essa observação pode ser crucial para melhor interpretação da análise do EEG-RNM e da conectividade funcional de repouso e no entendimento da fisiopatologia da doença.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bernard S. Chang, MD, Daniel H. Lowenstein, MD. Epilepsy. N Engl J Med 2003;349:1257-66.

Betting LE, Mory, Cendes IL, Li ML, et al. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. Epilepsia 2006; 47 (3):523-528.

Casanova R, Srikanth R, Baer A, et al. Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. Neuroimage 2007;34(1):137-143.

Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy N Engl J Med 2003;349(13):1257-1266.

Ding-mei Deng, Li-zhou Chen, Yu-wei Li, Ran Long, Guang-cai Tang, Fu-gang Han, Xian-ming Diao, Hong-liang Chen, Zhi-liang Long, Li-hua Qiu. Cortical morphologic changes in recent-onset, drug-naïve idiopathic generalized epilepsy, Magnetic Resonance Imaging, Volume 61, 2019, Pages 137-142.

Fisher, Robert S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. 2014. Epilepsia. 2017

Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal neurophysiologic neural activity. Science 1988;241:462-464.

Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. Nat Rev Neurosci 2007;8:700-711.

Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies: some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave discharge. Epilepsia 1968;9:249-263.

Jun, Ye-Hwa & Eom, et al Source localization of epileptiform discharges in childhood absence epilepsy using a distributed source model: a standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. *Neurological Sciences*. 40(Suppl D). 2019

Khoo HM, Hao Y, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Hall J, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. The hemodynamic response to interictal epileptic discharges localizes the seizure-onset zone. *Epilepsia*. 2017;58(5):811-823.

Koutroumanidis M, Bourvari G, Tan SV. Idiopathic generalized epilepsies: clinical and electroencephalogram diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2005 Nov;5(6):753-67.

Meeren H, Van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62:371-376.

Ogawa S, Menon RS, Kim SG, Ugurbil K. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1998;27:447-474.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). *Epilepsia*. 2019. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_joomlabook&view=topic&id=213](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_joomlabook&view=topic&id=213)>. Acesso em: dez 2019.

Panayiotopoulos, C P. Panayiotopoulos Syndrome: A Common and Benign Childhood Epileptic Syndrome. 2002. John libbey eurotext. Volume 17

Pascual-Marqui, RD, CM. Michel, D. Lehmann, Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 1994. 18(1): p. 49-65.

Penfield WG, Jasper HH. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston, Mass: Little Brown & Co, 1954.

Rorden, Chris; Brett, Matthew. Stereotaxic Display of Brain Lesions. Behavioural Neurology. 2000;12(4):191-200.

Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D.R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H. and Zuberi, S.M. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia, 58: 512-521. 2017.

Talairach, J., Tournoux, P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Thieme Medical Publishers, Inc., New York. 1988

Van Graan LA, Lemieux L, Chaudhary UJ. Methods and utility of EEG-fMRI in epilepsy. Quant Imaging Med Surg 2015;5(2):300-312.

Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. Brain Connect 2012;2(3):125-141.

Ye-Hwa Jun, Tae-Hoon Eom, Young-Hoon Kim, Seung-Yun Chung, In-Goo Lee & Jung-Min Kim. Source localization of epileptiform discharges in childhood absence epilepsy using a distributed source model: a standardized, low-resolution, brain electromagnetic tomography (sLORETA) study. Neurol Sci 40, 993–1000 (2019).