

19. Matemática Aplicada

Cuantificación de las oscilaciones de alta frecuencia en los períodos preictales

Autor: Baravalle, Román; romanbaravalle@gmail.com

Co-autor(es): Granado, Mauro; granadomauro@gmail.com

Orientador: Montani, Fernando; fmontani@gmail.com

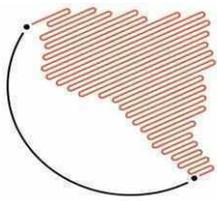
Instituto de Física de La Plata – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas
& Universidad Nacional de La Plata
Universidad Nacional de La Plata

Resumen

En la mesoescala de la actividad cerebral, las señales de potencial de campo local representan la actividad proveniente de muchas neuronas cercanas registradas por los microelectrodos en los estudios de electroencefalografía intracraneal (iEEG). Por otra parte, en la macroescala del iEEG, las señales tienen formas típicas, como las descargas interictales, ictales o incluso oscilaciones de alta frecuencia (HFOs).

Se analizó el registro intracraneal de un paciente sometido a cirugía de la epilepsia. Dichos datos fueron registrados a una frecuencia de 2 kHz para poder medir HFOs y fueron provistos por el ENyS (Hospital “El Cruce” - CONICET). Estimamos el espectro de frecuencias usando la Transformada de Fourier. Dividimos la señal eléctrica en diferentes bandas de oscilación: Delta, Theta, Alfa 1, Alfa 2, Beta 1, Beta 2, Gamma 1, Gamma 2 y HFOs. Se observa que las bandas de frecuencias **HFOs** (más allá de los **300 Hz**) son muy importantes en la formación de la epilepsia, ya que estas presentan una estructura de frecuencias mucho más compleja que la señal basal. Esto puede asociarse al papel fundamental de estas bandas de frecuencia, lo cual nos permiten señalarlas como posibles biomarcadores del inicio del periodo ictal de la crisis epiléptica. Por otra parte, mientras estas bandas de frecuencia alcanzan un máximo, el resto se encuentra en un valor de potencia espectral por debajo. Podemos entender esto como una modulación de las oscilaciones entre sí. Se tiene entonces un indicio cuantitativo, además de los cualitativos ya existentes en la bibliografía, de la importancia de las HFO en la predicción de las crisis epilépticas.

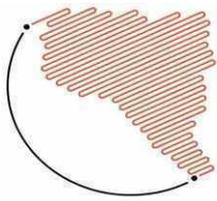
Palabras clave: Oscilaciones de alta frecuencia, período preictal, epilepsia refractaria



Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de crisis recurrentes durante la vida del individuo que la padece. La fisiopatología que subyace la crisis, es una descarga neuronal hipersincrónica en el sistema nervioso central. Como primera opción para el tratamiento de la epilepsia, se utilizan las drogas antiepilépticas (AED). En caso de que el paciente no responda en forma positiva, el tratamiento elegido es la cirugía, a condición de poder identificar la zona epileptógena (zona indispensable para la generación de la crisis de epilepsia). Por lo tanto, es crucial para el éxito de la cirugía la disponibilidad de un robusto biomarcador que identifique dicha zona (EZ). Las oscilaciones de alta frecuencia (HFO) han surgido como posibles marcadores biológicos pre-quirúrgicos para la identificación de la EZ al haberse demostrado el incremento de estas bandas de frecuencia durante el período preictal (Zijlmans, Jacobs, Zelman, Dubeau y Gotman, 2009). Estas ondas están caracterizadas por tener una frecuencia mayor a los 80 Hz. La posibilidad de medición de las HFO sólo se da en registros intracraneales (Engel Jr, Bragin, Staba y Mody, 2009). Cuando la electroencefalografía (EEG) de scalp o las técnicas de neuroimagen no proveen suficiente información para realizar la cirugía

de la epilepsia, suele volverse necesario realizar un procedimiento invasivo con el fin de registrar iEEG para obtener una lectura más precisa de la actividad cerebral. Este procedimiento consta de la inserción de electrodos “profundos”, que son dispuestos de manera que queden ubicados donde se piensa que está la EZ. Estos electrodos registrarán el potencial de campo local (LFP) en la zona donde estén ubicados (Belitski, Panzeri, Magri, Logothetis y Kayser, 2010). El principal tratamiento médico de la epilepsia se basa en la administración de drogas antiepilépticas posiblemente por el resto de la vida del paciente. La respuesta positiva a este tipo de tratamiento se define fundamentalmente en base a la supresión de las crisis (Zijlmans *et al.*, 2009). Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes no responde al tratamiento con fármacos, denominándose a este tipo de epilepsia que padecen “refractaria” (Zijlmans *et al.*, 2009). La epilepsia resistente a fármacos se define como la falla en el logro de un intervalo libre de crisis sostenido, habiéndose utilizado al menos dos esquemas terapéuticos de AED (en mono o politerapia), elegidos en forma apropiada y bien tolerados. Si este grupo no recibe el tratamiento correspondiente, se transforma en una población de riesgo y con una importante afectación de su calidad de vida. Para aproximadamente el 50% de los casos con epilepsia refractaria, el único tratamiento



posible es mediante la cirugía resectiva, es decir, el tratamiento quirúrgico. Este tipo de tratamiento, que solo es indicado para pacientes con crisis de epilepsia focal, tiene una alta eficiencia en la supresión de las crisis. La condición necesaria para optar por este procedimiento es la posible identificación de la zona epileptógena, que corresponde al área de la corteza indispensable para la generación de las crisis epilépticas. Esta área cortical al ser removida totalmente (o desconectada) logra dejar sin crisis al paciente en la mayoría de los casos. Es por esto que la clave para el éxito quirúrgico es lograr una correcta definición de la ZE.

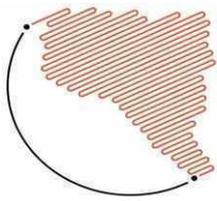
La localización precisa de la ZE permite establecer una adecuada conducta terapéutica ya que para los pacientes resistentes al tratamiento médico y candidatos a cirugía, su correcta determinación conducirá al eventual éxito del tratamiento quirúrgico, donde la remoción total o desconexión de esta zona es suficiente y necesaria para la evolución favorable del paciente. Si los datos aportados por cada método son concordantes, la ZE puede definirse con mayor precisión y en consecuencia el pronóstico posoperatorio será más favorable. Por el momento, ninguno de los métodos diagnósticos utilizados garantiza un alto nivel de especificidad y precisión.

Por otra parte, la localización de la ZE puede involucrar áreas cerebrales relevantes en el

mantenimiento de funciones superiores, donde su remoción o lesión determinan déficits permanentes y severos que afectan directamente las actividades motoras o cognitivas de los individuos. En estos casos, la remoción de una ZE mal definida podría poner en riesgo la calidad de vida del paciente. Debe tenerse en cuenta que la ZE es un concepto teórico y su definición se corrobora con la perduración del cese de las crisis epilépticas posterior a la cirugía resectiva, lo que confirma su adecuada y completa resección. Es por esto que la incorrecta identificación de la zona puede resultar en la recurrencia de crisis después de la cirugía. Como consecuencia, es crucial determinar la localización anatómica, las interacciones funcionales y el patrón de conectividad de la ZE.

Por último, en los casos de epilepsia refractaria en las cuales no es posible identificar la ZE entre las manifestaciones clínicas con las neuroimágenes, se debe recurrir a registros del tipo invasivo (iEEG).

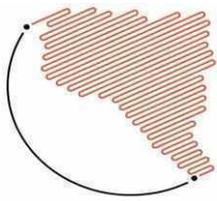
El descubrimiento de que la señal de EEG contiene información útil en frecuencias superiores al límite tradicional de 80 Hz ha tenido un profundo impacto en la comprensión de las funciones cerebrales (Engel Jr *et al.*, 2009). Este tipo de actividad oscilatoria se conoce comúnmente como HFO. En la epilepsia, las HFO han demostrado ser particularmente importantes a la hora de describir los significados morfológicos, clínicos y fisiopatológicos de



los eventos epilépticos. Este tipo de actividad es detectada con mayor probabilidad mediante técnicas de medición intracraneal en comparación con mediciones del tipo superficial (como por ejemplo EEG o MEG) dada las limitaciones de resolución espacial que tienen estas últimas. Esta diferencia es debida a que se ha detectado que la mayor parte de la actividad de HFO proviene de regiones acotadas.

Las HFO se generan de forma local, y los mecanismos de sincronización que generan estas oscilaciones deben ser lo suficientemente rápidos como para poder sincronizar la actividad eléctrica en un periodo de 2 a 5 ms, dentro de esta escala espacial. En dicha zona, la activación de una pequeña población neuronal (o de una neurona individual) puede resultar en un rápido reclutamiento de células interconectadas, lo que deriva en una activación sincrónica del potencial de acción, y que finalmente es percibido en registros extracelulares como una HFO. Además, la región en la que se da principalmente la sincronización de las HFO es espacialmente continua, aunque ciertas veces puede detectarse simultáneamente este fenómeno en contactos separados por grandes distancias. El descubrimiento de este tipo de oscilaciones en la actividad epileptógena fue realizado en 2006 por Jirsch, quien a partir de registros de electrodos profundos en pacientes con epilepsia focal y mediante un análisis espectral y visual pudo detectar este

tipo de dinamismo. A partir de este trabajo, se gestó el campo de entendimiento de la epilepsia en cuanto a la caracterización de las HFO previo, durante y posterior a la crisis de epilepsia. Bajo esta misma línea de investigación, estudios posteriores pudieron observar que durante el periodo preictal existe un aumento de la actividad de las HFO, aunque no pudo observarse un cambio sistemático en las mismas. Por otra parte, en otros estudios de epilepsia se pudo observar que los distintos cambios en estas bandas son detectados solo en los instantes inmediatamente previos al inicio ictal. Sucede que en un porcentaje importante de pacientes con epilepsia refractaria intervenidos quirúrgicamente, se ha demostrado que la extirpación del tejido cerebral que genera HFO se encuentra relacionada con un mejor resultado posquirúrgico comparado con la eliminación de la zona asociada al inicio ictal (ZII). Esto mismo da la pauta de que las HFO pueden indicar la región de la corteza que debe eliminarse para lograr el control de las crisis. Consecuente a los resultados de las investigaciones y ensayos clínicos, hoy en día las HFO son especuladas como posibles biomarcadores para la identificación de la ZE, producto de haberse demostrado el incremento del poder espectral de esta banda de altas frecuencias durante el período preictal. En el caso de la actividad de HFO patológica, cada ciclo individual de oscilación parece representar el disparo



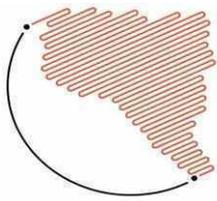
conjunto de pequeños grupos de células principales que se hallan interconectadas patológicamente. Los cambios morfológicos, moleculares y funcionales en el tejido epiléptico hacen que las neuronas respondan de manera anormal. Otra característica de las HFO epilépticas es que representan la actividad de varias poblaciones de neuronas, cada una de las cuales dispara a una frecuencia más baja comparada a la HFO registrada. Es por ello que los mecanismos implicados en la formación de HFO pueden jugar un papel importante en la fisiopatología de la epilepsia y la génesis de las convulsiones. Se ha sugerido que dicho rol se encuentra vinculado a la epileptogénesis, dado que al manifestar actividad al inicio del ataque, pueden estar involucradas en la generación del mismo. Además, se ha comprobado que este tipo de oscilaciones son generadas por pequeños grupos neuronales independientes de células hiperexcitables. En cuanto a su alcance espacial, éste resulta limitado por el bloqueo de la inhibición, lo que sugiere que tanto su actividad como su extensión espacial están controladas por la inhibición local. Si la inhibición es insuficiente, la actividad en estos grupos neuronales independientes puede sincronizarse, unirse y resultar en ataques epilépticos.

Por último, siendo que el desarrollo de un nuevo biomarcador podría servir para el diagnóstico de pacientes con epilepsia y

para poder otorgar una mejor descripción de la presencia de actividad epileptógena, es imprescindible realizar nuevos estudios sobre las HFO. Además, este tipo de biomarcador promete mejorar la comprensión de la fisiopatología de la epilepsia, la cual probablemente involucra a poblaciones de neuronas que se activan de forma asíncrona. Otra gran utilidad se corresponde directamente con los avances tecnológicos en la predicción de las crisis de epilepsia, los cuales prometen dar lugar a dispositivos implantables capaces de advertir sobre inminentes convulsiones, y de esta manera desencadenar una terapia para prevenirlas.

Electroencefalografía Intracraneal

La iEEG es el método por excelencia para la precisa determinación y delimitación de la ZE. Este tipo de técnica se caracteriza principalmente por el implante de electrodos por debajo del cráneo, los cuales son colocados mediante una craneotomía. El reemplazo de la EEG tradicional por la iEEG implica una mejor calidad de la señal adquirida, ya que esta deja de quedar afectada por la obstrucción del cráneo y de los artefactos generados por la actividad muscular de ojos y cuero cabelludo, como así también debido al movimiento del paciente. Sin embargo, existen varias desventajas en referencia al tratamiento por iEEG. Por ser invasivo, incrementa la



morbilidad y la mortalidad del paciente. Además, es necesaria una gran cantidad de equipamiento y de recursos humanos para poder llevar a cabo este procedimiento. Ambos hechos son los que reducen significativamente la cantidad de pacientes que llegan a someterse a la cirugía de la epilepsia para poder definir con mayor precisión la ZE, resultando así en una cantidad de pacientes operados muy por debajo de la cantidad de pacientes a los cuales se les indica este tratamiento. Existen tres tipos de arreglos para el registro de iEEG: por tira de electrodos (strip electrodes), por grilla de electrodos (grid electrodes) o mediante electrodos profundos (depth electrodes), los cuales pueden apreciarse en la Figura 1.

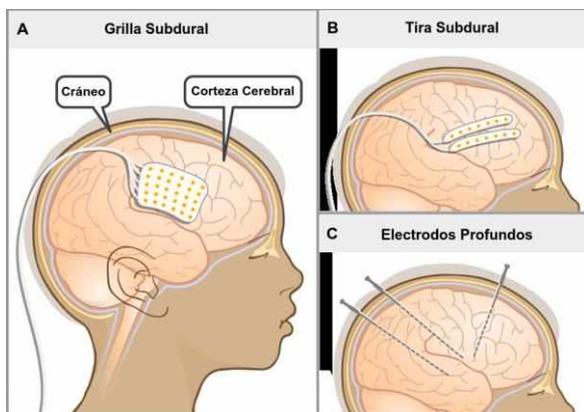
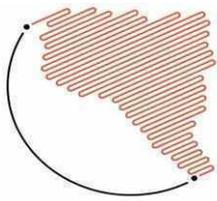


Figura 1. Diferentes arreglos de electrodos para el registro de iEEG. (A) Grilla de electrodos colocada por debajo del cráneo y encima de la corteza. (B) Electrodos dispuestos en una tira subdural. (C) Implante de un conjunto de electrodos profundos.

La técnica de registro mediante los arreglos de tira o de grilla se denomina electrocorticografía, en la cual la disposición de los electrodos se realiza de manera subdural. Por otra parte, los “electrodos

profundos” están conformados por una varilla larga y delgada con un diámetro del orden de los milímetros, en la cual se ubican múltiples contactos que registran el LFP adyacente a ellos. Este tipo de electrodo se implanta dentro del cerebro para poder registrar principalmente la actividad eléctrica de estructuras subcorticales, como la amígdala o el hipocampo. En la iEEG con electrodos profundos, la cantidad y localización de estos queda dispuesta de acuerdo a las hipótesis que existan en referencia a la ubicación de la ZE. En este procedimiento, los potenciales eléctricos son monitoreados por los electrodos dispuestos en el espacio extracelular, los cuales registran con una resolución temporal inferior al milisegundo, y cuyos registros son utilizados para interpretar la gran cantidad de facetas de la comunicación y computación neuronal. Dentro de la escala espacial de medición, el iEEG de electrodos profundos detecta alrededor de miles de neuronas, cuyas corrientes extracelulares contribuyen a la generación del potencial de campo fluctuante. De esta manera, la distancia espacial entre las neuronas y los electrodos de registro desempeñan un papel esencial en el establecimiento y la detección de los potenciales de campo extracelulares. Por otro lado, dado que existe una gran dificultad en la adquisición de altas frecuencias por medio de EEG de scalp, los electrodos profundos son considerados óptimos en realizar esta tarea de registrar la



suma colectiva de los potenciales lentos y rápidos.

Pese a la gran variedad de fármacos antiepilépticos disponibles, cerca del 30% de los pacientes con epilepsia siguen padeciendo crisis bajo este régimen. Para este grupo de pacientes, cuando el equipo de especialistas conformado por médicos neurólogos, psiquiatras, técnicos y demás personal calificado no logra obtener suficiente información acerca del origen de la ZE mediante estudios de EEG o neuroimágenes, se opta por seguir un tratamiento invasivo con el fin de localizar y delimitar la ZE. Este procedimiento se denomina estereoelectroencefalografía (SEEG), el cual consiste en la exploración eléctrica por iEEG de un determinado paciente con epilepsia refractaria candidato a cirugía. Se ha demostrado que la monitorización mediante SEEG logra localizar el foco de la epilepsia en la mayoría de las personas, con una tasa reducida de complicaciones postoperatorias.

El registro eléctrico de la actividad cerebral por medio de la SEEG se realiza a partir de electrodos profundos de iEEG mientras el paciente se encuentra despierto y alerta, y también durante los episodios de crisis epilépticas. Al combinar la información proveniente de las crisis observadas y del mapeo funcional, el equipo puede distinguir las estructuras cerebrales involucradas en el proceso epileptógeno de aquellas en donde existan funciones elocuentes. De este modo,

el equipo puede indicar las secciones del cerebro definidas como ZE que pueden ser removidas con total seguridad. Al concluirse la SEEG, una segunda operación se realiza para desconectar o remover el tejido correspondiente a la ZE. Después de la cirugía resectiva, entre el 60% y 80% de los pacientes permanecen libres de crisis. En los casos no exitosos, la causa más frecuente del fracaso del tratamiento quirúrgico es la resección parcial de la ZE, principalmente dada por la errónea definición de la misma, o también por estar ubicada en zonas que no pueden ser extirpadas. Por último, esta técnica presenta una baja morbilidad y mortalidad respecto a la adquisición mediante electrodos subdurales.

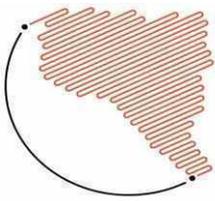
Objetivos

Objetivo General:

Investigar la dinámica espaciotemporal de las redes neuronales que se encuentran involucradas en el proceso epiléptico.

Objetivos Específicos:

- 1) Cuantificar la dinámica eléctrica involucrada en la generación de la crisis de epilepsia mediante herramientas de análisis espectral de Fourier.
- 2) Analizar la dinámica espacial y temporal que emerge en los instantes previos a la crisis epiléptica.
- 3) Determinar las bandas de frecuencias cerebrales involucradas en la reproducción del proceso epiléptico.
- 4) Generar una metodología computacional



para contribuir en la determinación de la zona epileptógena.

5) Investigar las oscilaciones de alta frecuencia y su rol como biomarcadores de la crisis de epilepsia.

Materiales y Métodos

Se estudió la dinámica intrínseca de las oscilaciones cerebrales en el rango de las HFO en un paciente con epilepsia refractaria con el objetivo de discernir los mecanismos subyacentes en el proceso epiléptico. La señal eléctrica fue registrada por medio de iEEG, para poder obtener una mejor lectura del potencial de campo local en diferentes zonas cerebrales hipotetizadas como ZE. Por medio de herramientas de análisis de Fourier, se examinaron las características espaciotemporales de la señal eléctrica basal y preictal de una determinada crisis epiléptica, en función de las distintas bandas de frecuencia estudiadas (desde 1 Hz hasta 500 Hz). Se calculó para dichas señales la potencial espectral y la densidad espectral.

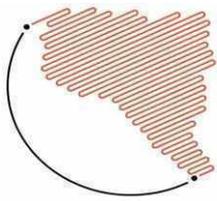
Se observó que los hallazgos realizados por estos estudios contribuyen al entendimiento de la dinámica del sistema y además destacan la importancia de las HFO como biomarcadores de la crisis de epilepsia. El desarrollo de este trabajo se realizó principalmente en dos etapas. La primera etapa consistió en la adquisición de los datos experimentales del registro de iEEG de un paciente con epilepsia refractaria, el

cual fue candidato a ser sometido a una exploración de SEEG. Estas adquisiciones se realizaron en el Hospital de Alta Complejidad “El Cruce”, Florencio Varela, en las instalaciones de la unidad ejecutora “Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos” (ENyS). Esta parte del trabajo fue avalada por el comité de ética del hospital, dentro del marco de otros trabajos realizados sobre el mismo paciente. En la segunda etapa se llevó a cabo el procesamiento y análisis de los datos previamente adquiridos, en el “Instituto de Física de La Plata” (IFLP), La Plata.

Transformada de Fourier

La transformada de Fourier, denominada así por Joseph Fourier es una transformación matemática empleada para transformar señales entre el dominio del tiempo (o espacial) y el dominio de la frecuencia, que tiene muchas aplicaciones en la física y la ingeniería. Es reversible, siendo capaz de transformarse en cualquiera de los dominios al otro. El propio término se refiere tanto a la operación de transformación como a la función que produce.

En el caso de una función periódica en el tiempo (por ejemplo, un sonido musical continuo pero no necesariamente sinusoidal), la transformada de Fourier se puede simplificar para el cálculo de un conjunto discreto de amplitudes complejas, llamado coeficientes de las series de



Fourier. Ellos representan el espectro de frecuencia de la señal del dominio-tiempo original.

La transformada de Fourier es una aplicación que hace corresponder a una función f con otra función g definida de la manera siguiente:

$$g(\xi) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)e^{-i\xi x} dx$$

Donde f es L^1 , es decir, f tiene que ser una función integrable en el sentido de la integral de Lebesgue. El factor, que acompaña la integral en definición facilita el enunciado de algunos de los teoremas referentes a la transformada de Fourier. Aunque esta forma de normalizar la transformada de Fourier es la más comúnmente adoptada, no es universal. En la práctica las variables x y ξ suelen estar asociadas a dimensiones como el tiempo –segundos- y frecuencia –Hz- respectivamente, si se utiliza la fórmula alternativa:

$$g(\xi) = \frac{\sqrt{\beta}}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(x)e^{-i\beta\xi x} dx$$

la constante β cancela las dimensiones asociadas a las variables obteniendo un exponente adimensional.

La transformada de Fourier así definida goza de una serie de propiedades de continuidad que garantizan que puede extenderse a espacios de funciones mayores e incluso a espacios de funciones generalizadas.

Sus aplicaciones son muchas, en áreas de la ciencia e ingeniería como la física, la teoría de los números, la combinatoria, el

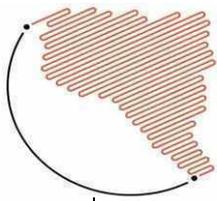
procesamiento de señales (electrónica), la teoría de la probabilidad, la estadística, la óptica, la propagación de ondas y otras áreas. En procesamiento de señales la transformada de Fourier suele considerarse como la descomposición de una señal en componentes de frecuencias diferentes, es decir, g corresponde al espectro de frecuencias de la señal f .

La rama de la matemática que estudia la transformada de Fourier y sus generalizaciones es denominada análisis armónico.

Filtrado por Bandas de Frecuencia

Para aumentar la resolución de la señal y eliminar ruido, se filtró esta señal entre 1 Hz y 500 Hz usando un filtrado desarrollado por Belitski *et al.* (2010). Este filtro fue seleccionado particularmente por su versatilidad. Además del filtrado entre 1-500 Hz, se realizó también un filtro pasa banda, con las mismas especificaciones que el anterior, donde las bandas filtradas se pueden apreciar en la Tabla 1.

Banda	F (Hz)	Banda	F (Hz)
Delta	[1,4]	HFO 6	(175,200]
Theta	[4,8]	HFO 7	(200,225]
Alfa 1	[8,10]	HFO 8	(225,250]
Alfa 2	[10,13]	HFO 9	(250,275]
Beta 1	[13,18]	HFO 10	(275,300]
Beta 2	[18,31]	HFO 11	(300,325]
Gamma 1	[31,41]	HFO 12	(325,350]
Gamma 2	[41,50]	HFO 13	(350,375]
HFO 1	(50,75]	HFO 14	(375,400]
HFO 2	(75,100]	HFO 15	(400,425]
HFO 3	(100,125]	HFO 16	(425,450]
HFO 4	(125,150]	HFO 17	(450,475]



HFO 5 | (150,175] | HFO 18 | (475,500]

Tabla 1: Bandas de frecuencias analizadas. Desde los 50 Hz hasta los 500 Hz se subdividió el espectro en bandas de 25 Hz consecutivas, denominando a cada una de ellas HFO.

Las primeras bandas de frecuencia (de 1 Hz a 50 Hz) corresponden a las oscilaciones tradicionales (Belitski *et al.*, 2010), mientras que las bandas mayores a estas (de 50 Hz a 500 Hz) corresponden a las HFO, las cuales se subdividieron en intervalos consecutivos de 25 Hz cada uno.

Para poder caracterizar la dinámica de la actividad neuronal a escala mesoscópica (LFP) se utilizó la transformada de Fourier para analizar los componentes de frecuencia de las señales.

Resultados y Discusión

Se realizó el gráfico de la densidad de potencia espectral del registro basal (Figura 2) y del registro preictal (Figura 3).

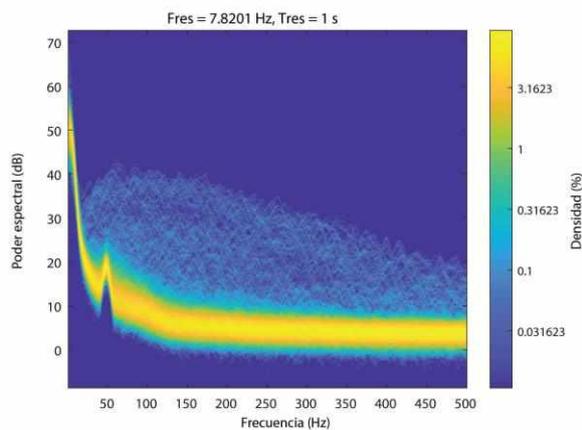


Figura 2. Potencia y densidad espectral durante el período basal.

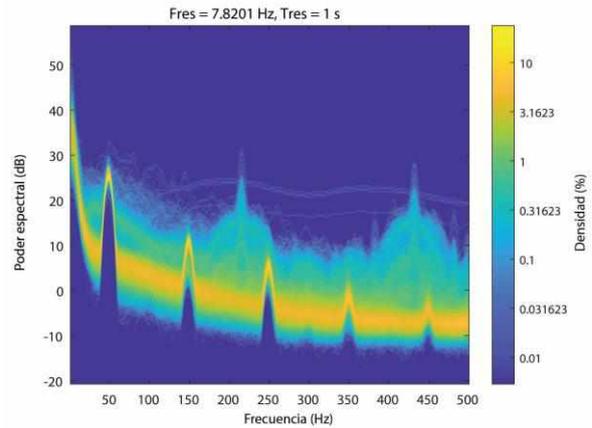


Figura 3. Potencia y densidad espectral durante el período preictal.

Además, se realizó también el gráfico en conjunto de la potencia espectral del registro basal y del registro preictal en escala logarítmica, que se puede observar en la Figura 4. En ella, las líneas punteadas verticales marcan los límites de cada banda de frecuencia. Se vislumbra una marcada diferencia entre el registro basal y el preictal por encima de los 50 Hz, en particular por encima de los 250 Hz.

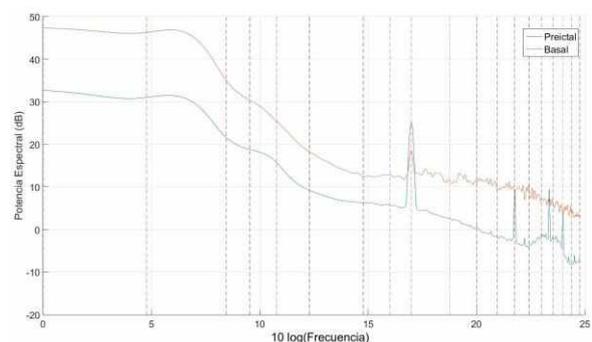
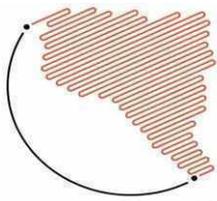


Figura 4. Potencia espectral para el registro basal y preictal, en función del logaritmo de la frecuencia multiplicado por un factor 10. Las líneas punteadas verticales marcan los límites de cada banda de frecuencia.



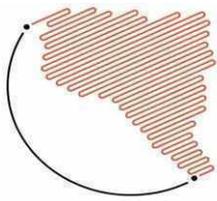
Los gráficos de la densidad espectral de potencia del registro basal y del registro preictal, los cuales se aprecian en la Figura 2 y 3 respectivamente, muestran una clara diferencia entre ambos registros correspondiente a la magnitud del poder espectral. Para el registro basal, se observa una alta densidad y potencia alrededor de los 50 Hz, atribuidos a la frecuencia de línea a la que se conectan los equipos de medición. Por otro lado, la densidad espectral del registro preictal muestra una misma intensidad en decibel respecto a la frecuencia de línea, pero también en múltiplos impares de esta frecuencia. Si bien este comportamiento puede ser atribuido a características técnicas de los equipos, la clara diferencia que existe en ambos registros da la pauta de que puede haber algún fenómeno involucrado en la generación de las crisis vinculado a la dinámica mostrada en la Figura 3. De igual modo, pueden observarse dos picos menos densos pero con un alto poder espectral, el primero por encima de los 200 Hz (HFO 7) y el segundo por debajo de los 450 Hz (HFO 16).

Por otro lado, el comportamiento distinguishable mencionado entre los dos registros puede apreciarse en simultáneo en la Figura 4. En este gráfico, se pueden apreciar las diferencias notadas anteriormente y una ley de potencia bien definida sobre el registro preictal en comparación con el basal, donde en particular se vuelve a apreciar la

existencia de un fuerte aumento de la potencia espectral alrededor de los 200 Hz.

A partir de lo visto, los gráficos realizados contribuyen a los estudios de la dinámica de las distintas bandas de frecuencia, donde se empodera la importancia de estas dos bandas de frecuencia (HFO 7 y HFO 16) sobre el resto, en términos del análisis espectral realizado.

Al integrar toda la información y tratar de analizar qué bandas contribuyen a la comunicación e información de la red de neuronas involucradas en la epilepsia, se observa que hay una clara tendencia informativa a partir de los 250 Hz, es decir, la actividad de las espigas y los procesos eléctricos se sincronizan en el rango de estas frecuencias, lo cual conllevará a una alta regulación de los circuitos excitatorios y una baja regulación de los circuitos inhibitorios coordinada por estas oscilaciones. Dado esto, es de suma importancia poner énfasis en esta banda de frecuencia debido a que existen indicios de que gran parte de la coordinación de los mecanismos epilépticos transcurre por medio de estas frecuencias. En base a esto podría asociarse al papel fundamental informativo de estas bandas de frecuencia, lo cual nos permiten señalarlas como posibles biomarcadores en cuanto al inicio del periodo ictal de la crisis de la epilepsia. Por otro lado, la posibilidad de cuantificar la reproducción de la crisis, contabilizando el modo y el lugar en donde estas comienzan a



manifestarse, empodera la utilización de las herramientas provistas por la teoría de Fourier.

Conclusiones

A partir de los análisis se puede concluir que la señal basal tuvo un comportamiento del tipo “control” respecto de la señal preictal, en donde la dinámica observada fue distinta para las HFO, sirviendo así de referencia. De modo opuesto, las bandas Delta a Gamma 2 muestran una dinámica idéntica en ambos registros. Dicha situación muestra la escasa información proveniente de estas frecuencias para poder atribuir a las mismas alguna función correspondiente al mecanismo dinámico durante la epilepsia.

Siendo aún un trabajo en progreso, restan analizar en más detalle las características asociadas con los períodos preictales, estudiar la espacialidad de los mismos, para ver la propagación de los precursores de las crisis, y estudiar más crisis y más pacientes. No obstante, esta metodología es una buena candidata para distinguir entre período basal y preictal, además de resaltar la importancia de las HFO en el período preictal.

Referencias Bibliográficas

Bandt, C., & Pompe, B. (2002) Permutation Entropy: A Natural Complexity Measure for Time Series, *Physical Review Letters*, 88(17), 174102-174106.

Baravalle, R., Rosso, O. A., & Montani, F. (2018) Causal Shannon–Fisher Characterization of Motor/Imagery Movements in EEG. *Entropy*, 20, 660.

Baravalle, R., Rosso, O. A., & Montani, F. (2018) Discriminating imagined and non-imagined tasks in the motor cortex area: Entropy-complexity plane with a wavelet decomposition, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 511, 27-39.

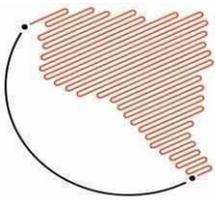
Baravalle, R., Rosso, O. A., & Montani, F. (2018). Rhythmic activities of the brain: Quantifying the high complexity of beta and gamma oscillations during visuomotor tasks. *Chaos: An Interdisciplinary Journal Of Nonlinear Science*, 28(7), 075513.

Belitski, A., Panzeri S., Magri C., Logothetis N. K., & Kayser C. (2010). Sensory information in local field potentials and spikes from visual and auditory cortices: time scales and frequency bands. *Journal of Computational Neuroscience*, 29(3), 533-545.

Engel Jr, J., Bragin, A., Staba, R., & Mody, I. (2009), High-frequency oscillations: What is normal and what is not?. *Epilepsia*, 50, 598-604.

Rosso, O., Martin, M., Figliola, A., Keller, K., & Plastino, A. (2006). EEG analysis using wavelet-based information tools. *Journal Of Neuroscience Methods*, 153(2), 163-182.

Rosso, O., Blanco, S., Yordanova, J., Kolev, V., Figliola, A., Schürmann, M., & Başar, E. (2001). Wavelet entropy: a new tool for analysis of short duration brain electrical



XXVII JORNADAS DE JOVENS
PESQUISADORES
23 A 25 DE OUTUBRO DE 2019
A ciência e a tecnologia na produção
de inovação e transformação social



signals. *Journal Of Neuroscience Methods*,
105(1), 65-75.

Shannon, C., & Weaver, W., (1949) *The
Mathematical Theory of Communication*.
Champaign, IL.

Zijlmans, M., Jacobs, J., Zelman, R.,
Dubeau, F., & Gotman, J. (2009). High
frequency oscillations and seizure frequency
in patients with focal epilepsy. *Epilepsy
Research*, 85, 287-292