

DINÁMICA DE LAS OSCILACIONES DE ALTA FRECUENCIA EN REGISTRO DE CRISIS EPILÉPTICA

HIGH FREQUENCY OSCILLATIONS DYNAMIC IN EPILEPTIC SEIZURES RECORDS

M. Granado¹, R. Baravalle¹ y F. Montani^{*1}

¹Instituto de Física de La Plata (IFLP) – Universidad Nacional De La Plata – CONICET,
Diagonal 113 (B1900), La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 29/02/2020; Aceptado: 23/04/2020


La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta 1 de cada 200 personas. En el 30% de los afectados existe una respuesta negativa ante el tratamiento farmacológico, llamándose este tipo de epilepsia refractaria, a los cuales se les indica como tratamiento la intervención quirúrgica. El éxito de la misma consiste en hallar el área cortical responsable de la generación de crisis, denominada zona epileptogena. En este trabajo se estudió el registro eléctrico de dicha zona en un paciente con epilepsia refractaria con el objetivo de discernir los mecanismos oscilatorios subyacentes en el proceso epiléptico y de estudiar la dinámica intrínseca de las oscilaciones cerebrales en el rango de las altas frecuencias. Se registró la actividad neuronal para los períodos basal y preictal correspondientes a una crisis por medio de electrodos intracerebrales implantados en el paciente para lograr una mayor resolución del potencial de campo local. Al estimar el espectro de frecuencias usando la transformada de Fourier para bandas de oscilación desde 0,1 Hz hasta 50 Hz y de 50 Hz hasta 500 Hz (denominadas oscilaciones de alta frecuencia), se observó que estas últimas son muy importantes en el fenómeno epiléptico ya que presentan una estructura de frecuencias mucho más compleja en el período preictal en comparación con el basal.

Palabras clave: oscilaciones de alta frecuencia, período preictal, epilepsia refractaria.

Epilepsy is a chronic neurological disease that affects 1 in 200 people. In 30% of those affected there is a negative response to drug treatment, called this type refractory epilepsy, which are indicated as treatment surgical intervention. Its success consists in finding the cortical area responsible for the generation of crisis, called the epileptogenic zone. In this work, the electrical record of this area in a patient with refractory epilepsy was studied in order to discern the oscillatory mechanisms underlying the epileptic process and to study the intrinsic dynamics of brain oscillations in the high frequency range. Neural activity was recorded for the baseline and preictal periods corresponding to a crisis using intracerebral electrodes implanted in the patient to achieve greater resolution of the local field potential. When estimating the frequency spectrum using the Fourier transform for oscillation bands from 0,1 Hz to 50 Hz and from 50 Hz to 500 Hz (called high frequency oscillations), it was observed that the latter are very important in the epileptic phenomenon since they present a much more complex frequency structure in the preictal period compared to the baseline.

Keywords: high frequency oscillations, preictal period, refractory epilepsy.

<https://doi.org/10.31527/analesafa.2020.31.2.67>

 ISSN 1850-1168 (online)

I. INTRODUCCIÓN

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad crónica caracterizada por la presencia de crisis recurrentes durante la vida de quien la padece. La fisiopatología que subyace la crisis es una descarga electromagnética hipersincrónica que ocurre en el sistema nervioso central [1].

El principal tratamiento para esta enfermedad se basa en la administración de fármacos antiepilépticos, aunque aproximadamente el 30% de los pacientes no responde a este. Este tipo de epilepsia que padece este grupo se denomina refractaria [2] y de no tratarse, se convertirá en una población de riesgo con una importante afectación de su calidad de vida. En aproximadamente el 50% de estos casos el único tratamiento alternativo posible es la intervención quirúrgica, que consiste en una cirugía resectiva de la zona cortical

indispensable para la generación de la crisis de epilepsia, la cual se denomina zona epileptogena (ZE) [3]. Luego de ser intervenidos, entre el 60% y 80% de los pacientes permanecen libres de crisis [4], por lo tanto es crucial para el éxito de la cirugía la disponibilidad de un robusto biomarcador que identifique dicha zona. Actualmente se combinan diversos métodos para la correcta definición de ZE, desde electroencefalografía, técnicas de imagen y hasta test neuropsicológicos.

Por otro lado, la ubicación de la ZE puede involucrar áreas cerebrales relevantes en el mantenimiento de funciones superiores, donde su remoción o lesión determinará un déficit permanente y severo afectando 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, siendo ésta la causa más frecuente del fracaso del tratamiento quirúrgico debido a la resección parcial de la ZE, principalmente dada por la errónea defini-

* fmontani@gmail.com

ción de la misma, o también por estar ubicada en zonas que no pueden ser extirpadas [5].

Electroencefalografía Intracraneal

En los casos de epilepsia refractaria en las cuales no es posible identificar la ZE con las técnicas usuales, se recurre a un registro invasivo eléctrico para lograr una lectura más precisa de la actividad cerebral, el cual se denomina electroencefalografía intracraneal (EEGi). Este procedimiento consta de la inserción de electrodos "profundos", los cuales son dispuestos por debajo del cráneo de manera que queden ubicados en los sitios hipotetizados como ZE. Dichos electrodos 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 potencial de campo local adyacente a ellos [6]. 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 EEGi con electrodos profundos, la cantidad y localización de éstos queda dispuesta de acuerdo a las hipótesis que existan en referencia a la posible 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. Dentro de la escala espacial de medición, la EEGi detecta alrededor de miles de neuronas, cuyas corrientes extracelulares contribuyen a la generación del potencial de campo fluctuante [7]. Por último, dado que existe una gran dificultad en la adquisición de altas frecuencias por otros medios, los electrodos profundos son considerados óptimos en realizar la tarea de registrar la suma colectiva de los potenciales lentos y rápidos.

Oscilaciones de Alta Frecuencia

Las oscilaciones de alta frecuencia (HFO, del inglés *High Frequency Oscillation*) han surgido como posibles marcadores biológicos para la identificación de la ZE al haberse demostrado el incremento de estas bandas de frecuencia en los sitios registrados durante el período preictal [8], es decir, inmediatamente antes de la manifestación de la crisis epiléptica. Estas ondas están caracterizadas por tener una frecuencia mucho mayor a los 50 Hz y la posibilidad de medición de éstas se da de manera óptima en registros de EEGi [9] en comparación con mediciones del tipo superficial dada las limitaciones que tienen estas últimas de no poder adquirir de manera localizada pequeñas áreas del cerebro. Esta diferencia de probabilidad es debida particularmente a que se ha detectado que la mayor parte de la actividad de HFO proviene de regiones acotadas [10].

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 período de 2 a 5 milisegundos, dentro de esta escala espacial [11]. 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.

Sucede que en un porcentaje importante de pacientes con epilepsia refractaria intervenidos quirúrgicamente, se ha demostrado positivamente que la extirpación del tejido cerebral que genera HFO se encuentra relacionada con un mejor resultado posquirúrgico [12]. 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 [13]. Consecuente a los resultados de las investigaciones y ensayos clínicos, hoy en día las HFO son especuladas como posibles marcadores biológicos (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, y contribuyendo así con la información que se cuenta para determinar la ZE, la cual en muchos casos es insuficiente [8].

II. MÉTODOS

Los registros eléctricos estudiados fueron adquiridos experimentalmente por la unidad ejecutora "Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos" (ENyS) a partir de pacientes con epilepsia refractaria y candidatos a cirugía de epilepsia en las instalaciones del Hospital de Alta Complejidad "El Cruce", Florencio Varela. El registro eléctrico de los pacientes fue avalado por el comité de ética del hospital, dentro del marco de otros trabajos realizados sobre los mismos.

En primer lugar, 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 estudiada fue registrada por medio de EEGi 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 preictal y basal (período previo al preictal y lejano a la crisis) de una 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 potencia espectral y la densidad espectral dado que dichas magnitudes contribuyen al entendimiento de la dinámica del sistema, para así lograr destacar la importancia de las HFO como biomarcadores de la crisis de epilepsia.

Filtrado por Bandas de Frecuencia

Para aumentar la resolución de la señal y eliminar el ruido, se filtró esta señal entre 1 Hz y 500 Hz usando un filtrado desarrollado por Belitski [14]. 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.

Las primeras bandas de frecuencia (de 1 Hz a 50 Hz) corresponden a las oscilaciones tradicionales [15], mientras que las bandas mayores a éstas (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 del potencial de campo local, se utilizó la transformada de Fourier para analizar las componentes de frecuencia de las señales.

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.

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]

III. RESULTADOS

Se realizó el gráfico de la densidad de potencia espectral del registro basal (Fig. 1) y del registro preictal (Fig. 2). 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 Fig. 3.

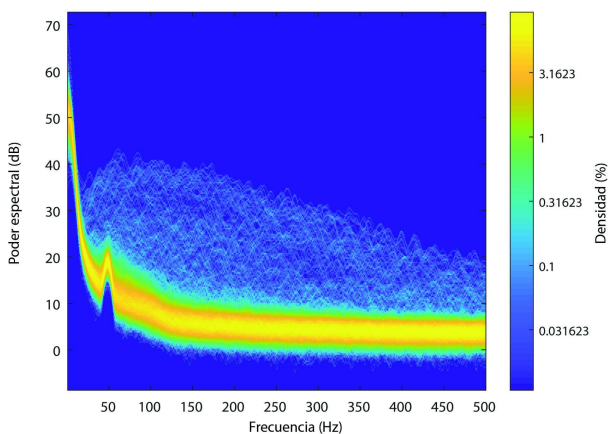


FIG. 1: Potencia y densidad espectral durante el período basal.

Los gráficos de la densidad espectral de potencia del registro basal y del registro preictal 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 existir algún fenómeno involucrado en la generación de las crisis vinculado a la dinámica mostrada en la Fig. 2. 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 distinguible mencionado entre los dos registros puede apreciarse en

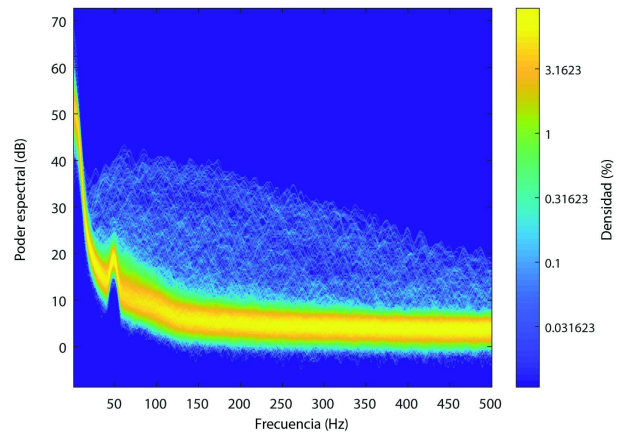


FIG. 2: Potencia y densidad espectral durante el período preictal.

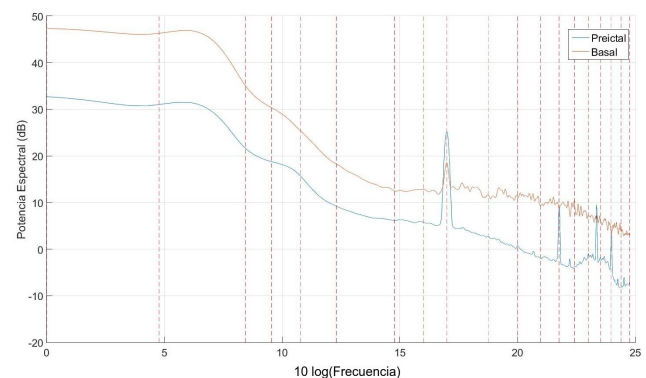


FIG. 3: Potencia espectral para el registro basal y preictal, en función del logaritmo de la frecuencia multiplicado por un factor 10.

simultáneo en la Fig. 3. 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 que bandas contribuyen a la comunicación e información de la red de neuronas involucradas en la epilepsia, se observa que existe 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 período ictal de la crisis de la epilepsia. Por otro lado, la posibilidad de cuantificar la reproducción de la crisis, con-

tabilizando el modo y el lugar en donde estas comienzan a manifestarse, empodera la utilización de las herramientas provistas por la teoría de Fourier.

IV. CONCLUSIONES

A partir del análisis realizado 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 oscilaciones para poder atribuir a las mismas alguna función correspondiente a la dinámica de su mecanismo durante la epilepsia. Siendo aún un trabajo en progreso, restan analizar con mayor 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 en un mayor número de pacientes. No obstante, esta metodología es una buena candidata para lograr distinguir entre período basal y preictal, y además de lograr resaltar la importancia de las HFO en el período preictal.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de la Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (CONICET-UNAJ-Hospital “El Cruce”) en cuanto a los registros electrofisiológicos provistos para el estudio llevado a cabo en este trabajo.

REFERENCIAS

- [1] R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanaabe y S. Wiebe. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* **55**, 475-482 (2014).
- [2] P. Kwan, A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. A. Hauser, G. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, S. Wiebe y J. French. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **51**, 1069-1077 (2009).
- [3] J. Engel. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: A case for early surgical intervention. *Neurology* **51**, 1243-1244 (1998).
- [4] F. Bartolomei, M. Hayashi, M. Tamura, M. Rey, C. Fischer, P. Chauvel y J. Régis. Long-term efficacy of gamma knife radiosurgery in mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* **70**, 1658-1663 (2008).
- [5] J. S. Hauptman y G. W. Mathern. Surgical treatment of epilepsy associated with cortical dysplasia: 2012 update. *Epilepsia* **53**, 98-104 (2012).
- [6] E. Behrens, J. Zentner, D. Van Roost, A. Hufnagel, C. E. Elger y J. Schramm. Subdural and depth electrodes in the pre-surgical evaluation of epilepsy. *Acta neurochir.* **128**, 84-87 (1994).
- [7] G. Buzsáki, C. A. Anastassiou y C. Koch. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 407 (2012).
- [8] M. Zijlmans, J. Jacobs, R. Zelmann, F. Dubeau y J. Gotman. High frequency oscillations and seizure frequency in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Res.* **85**, 287-292 (2009).
- [9] J. Engel Jr, A. Bragin, R. Staba e I. Mody. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia* **50**, 598-604 (2009).
- [10] J. G. Jefferys, L. M. de La Prida, F. Wendling, A. Bragin, M. Avoli, I. Timofeev y F. H. L. da Silva. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation. *Prog. Neurobiol.* **98**, 250-264 (2012).
- [11] A. Bragin, I. Mody, C. L. Wilson y J. Engel. Local generation of fast ripples in epileptic brain. *J. Neurosci.* **22**, 2012-2021 (2002).
- [12] J. Jacobs, M. Zijlmans, R. Zelmann, C.-É. Chatillon, J. Hall, A. Olivier, F. Dubeau y J. Gotman. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann. Neurol.* **67**, 209-220 (2010).
- [13] M. Zijlmans, P. Jiruska, R. Zelmann, F. S. Leijten, J. G. Jefferys y J. Gotman. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann. Neurol.* **71**, 169-178 (2012).
- [14] A. Belitski, S. Panzeri, C. Magri, N. K. Logothetis y C. Kayser. Sensory information in local field potentials and spikes from visual and auditory cortices: time scales and frequency bands. *J. Comput. Neurosci.* **29**, 533-545 (2010).
- [15] C. A. Marsan y H. Caspers. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology* (Elsevier, 1975).