

¿ES POSIBLE PREDECIR LAS CRISIS EPILEPTICAS?

Carlos Guerrero-Mosquera

Dentro de los trastornos de origen neurológico, la epilepsia es considerada uno de los de mayor prevalencia. Es definida como un trastorno del Sistema Nervioso Central, debido presumiblemente a una descarga súbita, desordenada, excesiva, mantenida y sincrónica de un grupo de neuronas y su estudio se basa en el electroencefalograma (EEG) que es un registro gráfico de la actividad eléctrica cerebral que se obtiene por medio de la colocación estandarizada de electrodos sobre el cuero cabelludo del paciente o con una determinada colocación especial (nasofaríngeos, esfenoidales, subdurales, etc.).

Toda esta información que se obtiene de estos registros, ha sido motivo de análisis en la comunidad científica interesada en este tema, y como resultado se ha formado cuatro líneas bien definidas para su estudio [48]: localización del área primaria epileptogénica, investigación de los efectos de las drogas antiepilépticas, análisis espacio-temporal de las interacciones entre la zona epileptogénica y otras áreas del cerebro y medidas de detección y predicción de una actividad de ataques inminentes.

Las específicas complejidades de las señales, tales como las derivadas del cerebro humano observadas por el EEG, tienen características no estacionarias/no lineales/no analíticas que requieren métodos y algoritmos poderosos [2] para lograr una buena acercación en su análisis. Por tal motivo, la electroencefalografía se ha convertido en una herramienta de gran utilidad en el estudio de enfermedades tales como la epilepsia [6], aunque también se ha utilizado otros medios como el electrocortigrama [3,17], y la telemetría [60] entre otras.

La epilepsia, es una enfermedad de una extremada complejidad en su tratamiento [9], como en su análisis, por esta razón, hay quienes la consideran como una enfermedad dinámica [32] y cuyas señales han sido formuladas desde una matemática lineal como no lineal [4], pero obteniendo mejores resultados con análisis de series de tiempo no

lineal debido a las características no estacionarias de las señales presentes en el EEG [49] y las implicaciones que estas derivan [39].

Inicialmente, los estudios del EEG se basaban en técnicas de análisis de frecuencia [4], enfocados más que todo al análisis espectral de potencia de varios segmentos sobre el EEG, estos segmentos consistían básicamente en dividir la totalidad del EEG en varias sub-ventanas, enfatizando en etapas bien clasificadas como son la interictal, pre-ictal, ictal y post-ictal [28]; actualmente, la teoría dinámica no lineal aplicada a estos registros encefalográficos, han dado como resultado unas áreas muy interesantes, como es la detección, predicción y control de ataques epilépticos [9].

Variedad de resultados en la investigación de la epilepsia se han generado, entre ellos podemos citar los tratamientos medicados para reducir el número de estados ictales (crisis) [41], la aparición de una alta frecuencia en el inicio de estas crisis [47], la determinación de unas “puntas” como muestra simple de la actividad neuronal epiléptica [59], el proceso de reducción [43] y sincronía neuronal [45] en el sitio de la descarga o también denominado “estallido” epiléptico, que se observa como la interacción en forma de red en su desplazamiento a otras zonas del cerebro [69] debido a unas neuronas “marcapasos” que reclutan a neuronas vecinas [38], también con el procesado no lineal y a varios fundamentos [20], han aparecido diferentes caminos, como es la detección automática de ataques [42,44,23, 51, 52, 55, 68], el planteamiento de la existencia de una masa crítica [16], los potenciales evocados [53], la transferencia de información a las señales cerebrales de otras señales del cuerpo [25] y obviamente la predicción.

Por lo tanto, los algoritmos matemáticos son de una amplia variedad, podemos citar dos en especial: clasificación [5] y agrupamiento [2,8, 10, 13], los cuales han ayudado enormemente a dejar unas herramientas matemáticas muy útiles, y además, teniendo en cuenta que existen diversos estados patológicos con oscilaciones patológicas [64], se ha planteado evidencia de la existencia de caos en este tipo de señales [37] y la manera de cuantificarlo [66] y de cómo controlarlo [33].

Respecto a la predicción, actualmente se han definido dos estados: un inicio clínico y el inicio electroencefalográfico [15], además se ha hecho muy clara la diferencia entre los

registros intracraneales y los extracraneales [18] y de la aparición de una pequeña diferencia de medida entre dos canales del EEG [53] que afectan en un porcentaje el proceso de predicción.

Partiendo del hecho que el EEG de una persona normal es diferente que el de un epiléptico [16], se dará a continuación los diferentes métodos matemáticos para el análisis de estos registros en los pacientes que sufren esta enfermedad, sin olvidar que han aparecido otros métodos de predicción con varios minutos de anticipación que son completamente diferentes a nuestra visión, como el método de la energía acumulada (AE) [14] con una predicción entre los 20 a 50 minutos, el método que utiliza un test de percepción visual [19], el método Dickinson [12] basado sobre el radio de energía residual con una predicción de varios segundos, entre otros, y que han dado a este objetivo nuevos horizontes y caminos para explorar, aunque se han aplicado a pacientes muy puntuales y sin mucha profundización para esta investigación.

Un gran grupo de métodos lineales y no lineales (densidad espectral de potencia, correlación cruzada, análisis de componente principal, sincronización de fase, análisis wavelet) fueron analizados con diferentes pacientes [21], obteniendo como conclusión que existen factores específicos en cada paciente que juegan un papel muy importante en determinar una crisis cercana o una detección, los anteriores métodos tuvieron un promedio de anticipación alrededor de dos minutos; análogamente se han hecho comparaciones con procesamientos basados en la Transformada Rápida de Fourier (FFT), Métodos Paramétricos, trazado del movimiento de Polos y Dinamismo no lineal [4], obteniendo unos resultados comparativamente no muy claros.

Otro recurso utilizado por varios investigadores son las Redes Neuronales, las cuales combinadas con algún tipo de procesamiento lineal o no, y con algún algoritmo específico para su entrenamiento, han dado buenos resultados. La existencia de un estado pre-ictal de varios minutos de duración se obtuvo con redes neuronales recurrentes y un pre-procesamiento wavelets en la digitalización del EEG [6] o con una descomposición wavelets de la señal [18] y para el reconocimiento de los modelos que existen de señales en el EEG y la detección automática de puntas inter-ictales se han utilizado redes neuronales artificiales [51, 55]; también se ha observado la utilización de Modelos Autoregresivos (AR) para obtener cuadros comparativos respecto al análisis de Fourier, cuyos resultados han sido muy positivos para demostrar que la FFT produce un

“corrimiento” en la señal [62] y que se necesita mejorar esas técnicas con otras, y que de esa manera, se han obtenido resultados de muchos segundos de predicción [19, 12, 60].

La mayoría de investigadores está de acuerdo que el análisis no lineal es el camino más provechoso para el estudio del EEG y de la predicción de crisis epilépticas [49], en especial por la posibilidad de reconstruir el sistema a otro llamado estado espacio [20] (Fig.1) y desde el punto de vista de la dinámica no lineal, en la construcción de un espacio fase [26] (Fig.2); estos sistemas nos ofrecen nueva información acerca del dinamismo complejo y las bases para la predicción no lineal.

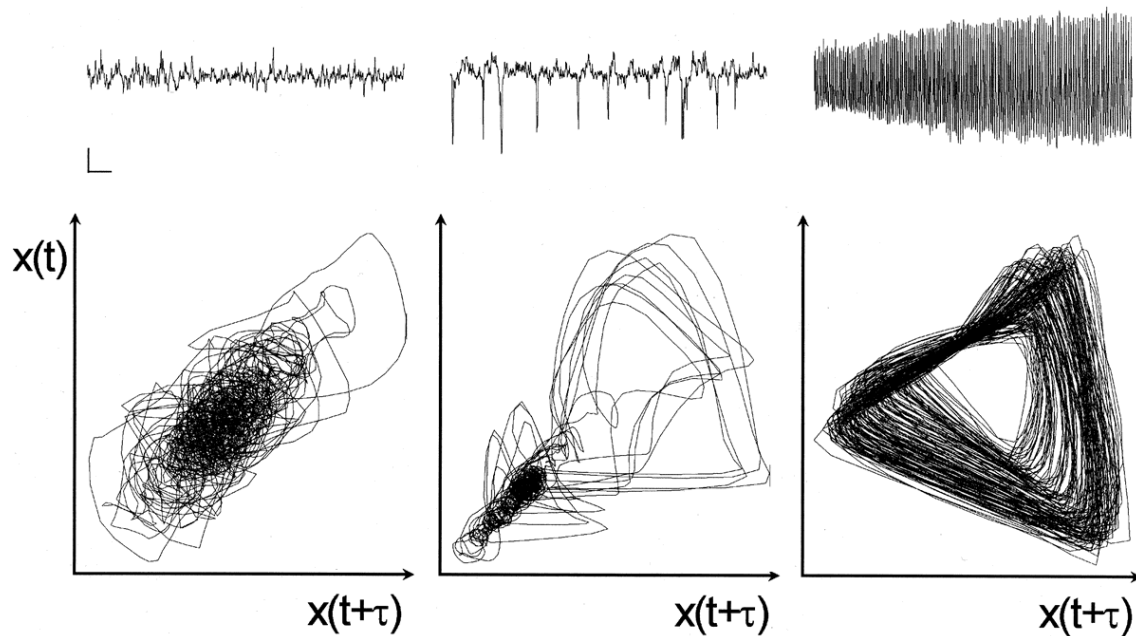


Fig.1. Tomado de [20]

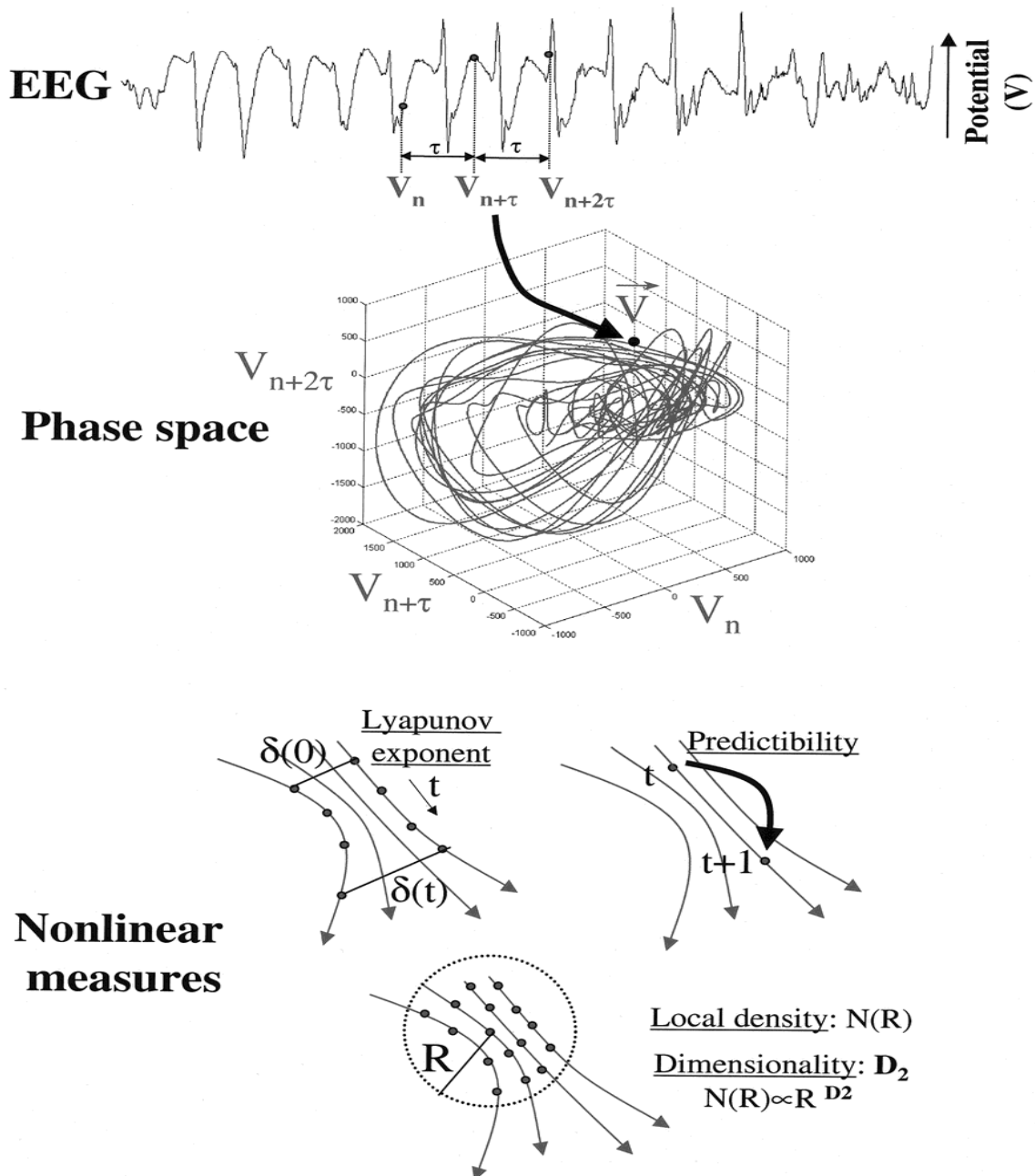


Fig.2. Tomado de [26].

Dentro de la estructura físico-matemática, una variedad de medidas permiten la caracterización de diferentes estados y las propiedades dinámicas de las series de tiempo [48]. Los exponentes de Lyapunov provee una medida de que tan caótico puede ser un sistema y la dimensión de correlación describe el número de grados de libertad de las bases dinámicas, como la entropía de Kolmogorov el cual estima el grado de orden/desorden y así de la complejidad de un sistema dinámico.

Respecto a los resultados obtenidos, en [67] se encontró una reducción de los valores en la dimensión de correlación en EEG's inter-ictales que preceden al ataque epiléptico.

[11] usó un método basado en la densidad de correlación y señales sucedáneas que reportaron una capacidad de predecir ataques muchos minutos antes del inicio del ataque e registros intracraneales y en cuero cabelludo. En [46] aparece una disminución simultánea en los principales exponentes de Lyapunov que preceden al ataque, [35, 36] fue capaz de anticipar ataques epileptogénicos sobre registros profundos y en cuero cabelludo usando medidas de similitud no lineal. En la siguiente figura (Fig.3) aparecen otros métodos que han logrado igualmente buenos resultados en esta área.

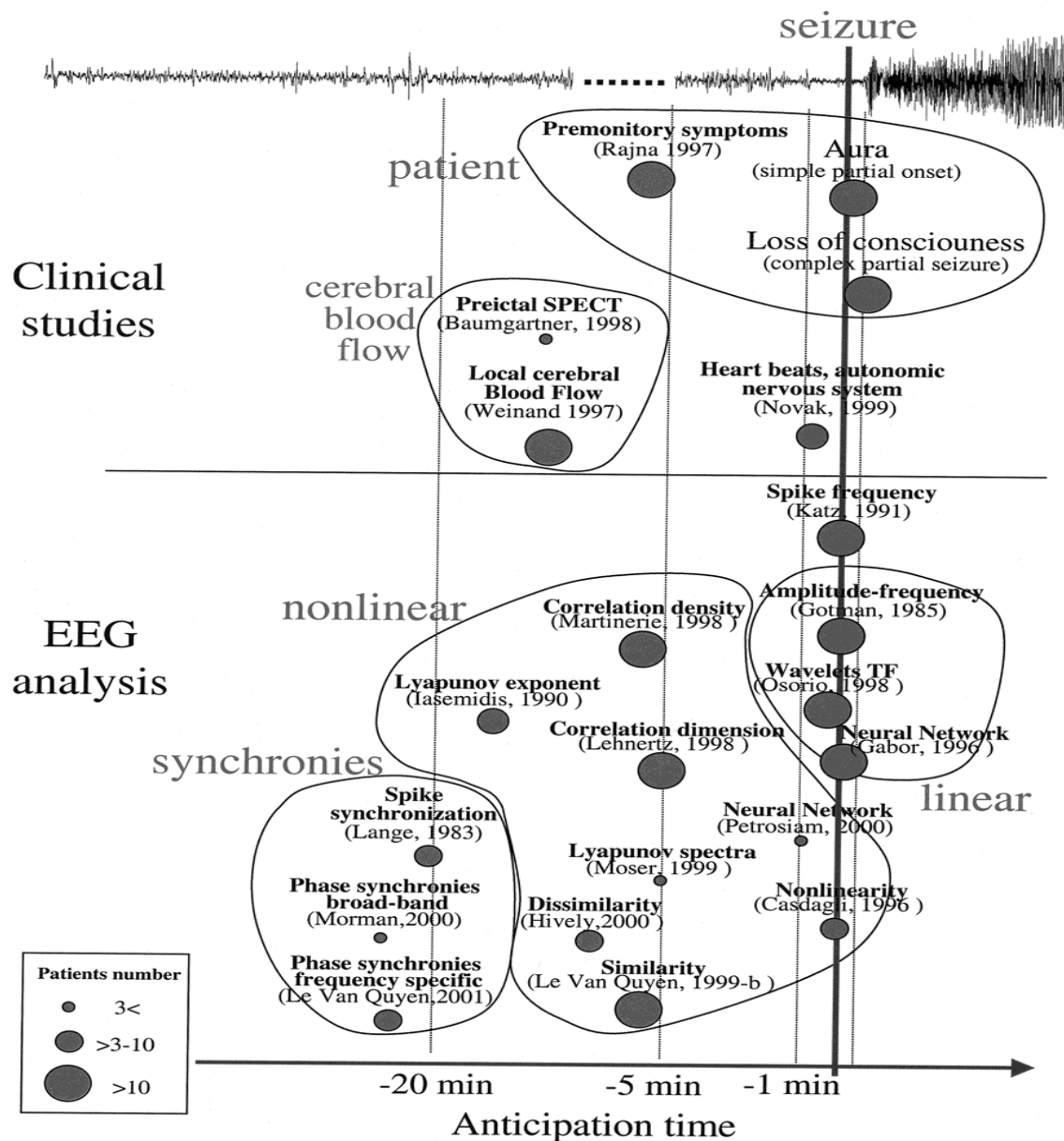


Fig.3. Tomado de [26]

Como consideración, hay que destacar el problema que ha existido en el análisis del EEG en pacientes despiertos o dormidos, han aparecido serias diferencias en el transcurso del sueño [56] o en sus diferentes etapas [61], se ha hablado de predicciones de la Epilepsia de Estatus Parcial (PSE) con anticipaciones de varios minutos [1], pero la mayoría de los casos de predicción están orientados a los de tipo de epilepsia focalizada, más que todo Epilepsias de Lóbulo Temporal (MTLE) y la Epilepsia Lesional Neocortical (NLE), ambas con la posibilidad de caracterizar los diferentes estados de las funciones cerebrales utilizando la Dimensión de Correlación Efectiva [7].

En conclusión, el estudio de la predicción tiene muchos y variados caminos para llegar a una buena anticipación, pero es notorio que el análisis de las series de tiempo no lineal (NTSA) o el Dinamismo no lineal (Teoría del caos) son las herramientas físico-matemáticas que han dado los mejores resultados, junto con la posibilidad de integrar redes neuronales en procesos automáticos de detección o hasta la misma predicción; en un futuro, el análisis cuantitativo del EEG, es el que nos dará mas pistas en el problema, además de pensar en un posible control de las crisis, ya sea por la teoría del caos [29, 33] o por medios de otros métodos ya conocidos [34].

REFERENCIAS

1. Reiher, J., Grandmanson, F., Leduc, C.P. *Partial estatus epilepticus: short-term prediction of seizure outcome from on-line EEG analysis*. Electroencepha. Clin. Neurophys..., 1992, 82:17-22.
2. Petrosian, A., Homan, R., Pemmaraju, S., Mitra, S. *Wavelets based textura análisis of EEG signal for prediction of epileptic seizure*. Proceedings of the SPIE. The International Society. 1995, 2569: 189-194.
3. Benedetto, J., Colella, D. *Wavelet analysis of spectrogram seizure chirps*. Proceedings of the SPIE. The International Society. 1995, 2669: 512-521.
4. Qin, D., Parker, N., Homan, R., Petrosian, R., Parker, N., Parten, M.E.. *A comparison of techniques for the prediction of epileptic seizures*. Eighth IEE Symp. On computer based medical systems. 1995: 151-158.
5. Tognola, G., Ravazzani, P., Minicucci, F., Locatelli, T., Grandori, F., Ruohonen, J., Comi, G. *Analysis of temporal non-stationarities in EEG signals by means of parametric modelling*. Technology and health care. 1996, 4: 169-185.

6. Petrosian, A., Homan, R., Prokhorov, D., Wunsch II, D. *Classification of epileptic EEG using neural network and wavelet transform*. Proceedings of the SPIE. The International Society. 1996, 2825: 834-843.
7. Lehnertz, K., Elger, C.E. *Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity*. Phys. Rev. Lett. 1998, 80: 5019-5022.
8. Kosela, T., Varsta, M., Heikkonen, J., Kaski, K. *Temporal sequence processing using recurrent SOM*. Proc. Second international conference on knowledge-based intelligent electronic systems. 1998: 290-297.
9. Schiff, S.J. *Forecasting brain storms*. Nature medicine. 1998, 4: 117-1118.
10. Geva, A.B., Kerem, D.H. *Forecasting generalized epileptic seizures from the EEG signal by wavelet analysis and dynamic unsupervised fuzzy clustering*. IEEE Trans. On Biomedical Eng. 1998, 45: 1205-1216.
11. Martinerie, J., Adam, C., Le van Quyen, M., Baulac, M., Clemenceau, S., Renault, B., Varela, F.J. *Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis*. Nature Medicine. 1998, 4: 1173-1176.
12. Salant, Y., Gath, I., Henriksen, O. *Prediction of epileptic seizures from two-channel EEG*. Medical & Biological Eng.& Comp. 1998, 36: 549-556.
13. Geva, A.B. *Feature extraction and state identification in biomedical signal using hierarchical fuzzy clustering*. Medical & Biological Eng.& Comp. 1998, 36: 608-614.
14. Litt, B., Esteller, R., D'Alessandro, M., Echauz, J., Shor, R., Bowen, C., Vachtsevanos, G. *Evolution of accumulated energy predicts seizures in mesial temporal lobe epilepsy*. Proc. Of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999, 1: 440.
15. Esteller, R., Vachtsevanos, G., Echauz, J., D'Alessandro, M., Bowen, C., Shor, R., Vachtsevanos, G., Litt, B. *Fractal dimension detects seizure onset in mesial temporal lobe epilepsy*. Proc. Of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999, 1: 442.
16. Moser, H.R., Weber, B., Wieser, H.G., Meier, P.F. *Electroencephalograms in epilepsy: analysis and seizure prediction within the framework of Lyapunov theory*. Physica D. 1999, 130: 291-305.

17. Boronowski, D.C., Spanos, P.D., Huaske, G. *Detecting hyperventilation through efficient ARMA modelling of ECoG data of epileptic patients*. Proc. Of the First Joint BMES/EMBS Conference. 1999, 2: 996.
18. Petrosian, A., Prokhorov, D., Homan, R., Dasheiff, R., Wunsch II, D. *Recurrent neural network based prediction of epileptic seizures in intra- and extracranial EEG*. Neurocomputing. 2000, 30: 201-218.
19. Ruseckaite, R. *Automated epilepsy prediction by means of visual perception testing and digital EEG processing data*. Informatica. 2001, 12: 455-468.
20. Lenhnertz, K., Andrzejak, R.G., Arnhold, J., Kreuz, T., Mormann, F., Rieke, C., Widman, G., Elger, C.E. *Nonlinear EEG analysis in epilepsy*. J. Clin. Neurophy. 2001, 18: 209-222.
21. Jerger, K.K., Netoff, T., Francis, J., Sauer, T., Pecora, L., Weinstein, S., Schiff, S.J. *Early seizure detection*. J. Clin. Neurophy. 2001, 18: 259-268.
22. Hush, D., Horne, B., *Progress in supervised neural networks*. IEEE signal Process. Mag. 1993, 1: 8-39.
23. Weng, W., Khorasani, K. *An adaptative structure neural networks with application to EEG automatic seizure detection*. Neural networks. 1996, 9: 1223-1240.
24. Palus, M., Komarek, V., Hrnčir, Z., Prochazka, T., *Is nonlinearity relevant for detecting changes in EEG?* Inst. of Computer science, Academy of sciences of the Czech Republic. December 21, 1999.
25. Schreiber, T. *Measuring information transfer*. Phys. Rev. Lett. 2000, 85: 461-464.
26. Le van Quyen, M., Martinerie, J., Navarro, V., Balauc, M., Varela, F. *Characterizing neurodynamic changes before seizures*. J. Clin. Neurophy. 2001, 18: 191-208.
27. Mylonas, S.A., Comley, R.A. *Adaptative predictive modelling for the analysis of the epileptic EEG*. Proc. Singapore ICCS, ISITA. 1990, 3: 1214-1218.
28. Petrosian, A., Homan, R. *The analysis of EEG texture content for seizure prediction*. Proc. Of IEEE EMBS 16 Annual Inter. Conference. 1994: 231-232.
29. Schiff, S.J. *Determinism and the prospect of control of simple neuronal systems*. Proc. 16 the annual int conf of the IEEE Eng. In med. 1994, 2:1324-1325.
30. Grassberger, P., Schreiber, T. *Does macroscopic disorder imply microscopic chaos?* Physics Depart., University of Wuppertal, Germany. October 7, 2001.

31. Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., Varela, F. *Measuring phase synchrony in brain signals*. Human brain Mapping. 1999, 8: 194-208.
32. Da Silva, F., Blanes, W., Kalitzin, S., Parral, J., Suffczynski, P., Velis, D. *Epilepsias as dynamical diseases of brain systems: basic models of transition between normal and epileptic activity*. Proc. Symposium of September 29, 2000, Crosslinks in Neurophysiology and Epilepsy.
33. Ott, E., Grebogi, C., Yorke, J.A. *Controlling chaos*. Phys. Rev. Lett. 1990, 64: 1196-1199.
34. Gluckman B.J., Nguyen, H., Weinstein, S.L., Schiff S.J. *Adaptive electric field control of epileptic seizures*. J. Neurosci. 2001, 21: 590-600.
35. Le van Quyen, M., Martinerie, J., Navarro, V., Boon, P., D'Have, M., Adam, C., Renault, B., Varela, F., Baulac, M. *Anticipation of epileptic seizures from standard EEG recordings*. The lancet. 2001, 357:183-188.
36. Le Van Quyen, M., Martinerie, J., Baulac, M., Varela, F. *Anticipating epileptic seizures in real time by a non-linear analysis of similarity between EEG recordings*. Comp. Neurosci. 1999, 10: 2149-2155.
37. Theiler, J. *On the evidence for low-dimensional chaos in a epileptic electroencephalogram*. Phys. Lett. A. 1995, 196: 335-341.
38. Clavin, W.H. *Synaptic potential summation and repetitive firing mechanism: input-output theory for the recruitment of neurons into epileptic bursting firing patterns*. Brain Research. 1972, 39: 71-94.
39. Manuca, R., Casdagli, M.C., Savit, R.S. *Nonstationary in epileptic EEG and implications for neural dynamics*. Mathe. Biosci. 1998, 147: 1-22.
40. So, P., Francis J.T., Netoff T.I., Gluckman, B.J., Schiff, S.J. *Periodic orbits: a new language for neuronal dynamics*. Biophys. J. 1998, 74: 2776-2785.
41. Aird, R.B. *The importance of seizure-inducing factors in the control of refractory forms of epilepsy*. 1983, 24: 567-583.
42. Osorio, I., Frei, M.G., Wilkinson, S.B. *Real-time automated detection and quantitative analysis of seizures and short-term prediction of clinical onset*. 1998, 39: 615-627.
43. Colder, B.W., Frysinger, R.C., Wilson, C.L., Harper, R., Engel, J.Jr. *Decreased neuronal burst discharge near site of seizure onset in epileptic human temporal lobes*. Epilepsia. 1996, 37: 113-121.

44. Gotman, J. *Automatic recognition of epileptic seizures in the EEG.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1982, 54: 530-540.
45. Colder, B.W., Wilson, C.L., Frysinger, R.C., Chao, L.C., Harper, R., Engel, J.Jr. *Neuronal synchrony in relation to burst discharge in epileptic human temporal lobes.* J. Neurophys. 1996, 75: 2496-2508.
46. Iasemidis, L.D., Olson, L.D., Savit, R., Sackellares, C. *Time dependencies in the occurrences of epileptic seizures.* Epilepsy Research. 1994, 17: 81-94.
47. Fischer, R., Webber W.R., Lesser, R.P., Arroyo, S., Uematsu S. *High-frequency EEG activity at the start of seizures.* J. Clin. Neurophys. 1992, 9: 441-448.
48. Elger, C.E., Widman, G., Andrzejak, R., Arnhold, J., David, P., Lehnertz, K. *Nonlinear EEG analysis and its potential role in epileptology.* Epilepsia. 2000, 41: 34-38.
49. Lehnertz, K., Widman, G., Andrzejak, R., Arnhold, J., Elger, C.E. *Is it possible to anticipate seizure onset by non-linear analysis of intracerebral EEG in human partial epilepsies?* Rev. Neurol. 1999, 155: 6-7.
50. Lange, H., Lieb, J., Engel J. Jr., Crandall, P. *Temporo-spatial patterns of pre-ictal spike activity in human temporal lobe epilepsy.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1983, 56: 543-555.
51. Jandó, G., Siegel, R.M., Horváth, Z., Buzsáki, G. *Pattern recognition of the electroencephalogram by artificial neural networks.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1993, 86: 100-109.
52. Murro, A.M., King, D.W., Smith, J., Gallagher, B., Flanigin, H., Meador, K. *Computerized seizure detection of complex partial seizures.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1991, 79: 330-333.
53. Gotman, J. *Measurement of small time differences between EEG channels: Method and application to epileptic seizure propagation.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1983, 56: 501-514.
54. Qu, H., Gotman, J. *Improvement in seizure detection performance by automatic adaptation to the EEG of each patient.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1993, 86: 79-87.
55. Gabor, A.J., Seyal, M. *Automated interictal EEG spike detection using artificial neural networks.* Electroencepha. Clin. Neurophys. 1992, 83: 271-280.

56. Achermann, P., Hartmann, R., Gunzinger, A., Guggenbühl, W., Borbély, A. *Correlation dimension of the human sleep electroencephalogram: Changes in the course of the night*. European J. Neurosci. 1994, 6: 497-500.
57. Katz, M.J. *Fractals and the analysis of waveforms*. Comput. Biol. Med. 1988, 18: 145-156.
58. Kaplan, B.J. *Biofeedback in epileptics: Equivocal relationship of reinforced EEG frequency to seizure reduction*. Epilepsia. 1975, 16: 477-485.
59. Traub, R.D., Wong, R.K. *Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy*. Science. 1982, 216: 745-747.
60. Rogowsky, Z., Gath, I., Bental, E. *On the prediction of epileptic seizures*. Biol. Cybern. 1981, 42: 9-15.
61. Roschke, J., Aldenhoff, J. *The dimensionality of humans electroencephalogram during sleep*. Biol. Cybern. 1991, 64: 307-313.
62. Gath, I., Feuerstein, C., Pham, D.T., Rondouin G. *On the tracking of rapid dynamic changes in seizure EEG*. IEE Transaction Biomed. Eng. 1992, 39: 952-958.
63. Kuhlman, W.N., Allison, T. *EEG feedback training in the treatment of epilepsy: Some questions and some answers*. Pavlov J. Biol. Sci. 1977, 12: 112-122.
64. Caballero, M.A., Barcik, U., Nieto, R., Alvarez, S. *What is the role of the chaos theory?* Atencion Primaria. 2000, 26:577.
65. Theiler, J., Rapp, P.E. *Re-examination of the evidence for low-dimensional, nonlinear structure in the human electroencephalogram*. Electroencepha. Clin. Neurophys. 1996, 98: 213-222.
66. Babloyantz, A. *Evidence for slow brain waves: A dynamical approach*. Electroencepha. Clin. Neurophys. 1991, 78: 402-405.
67. Lehnertz, K., Elger, C.E. *Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss*. Electroencepha. Clin. Neurophys. 1995, 95: 108-117.
68. Gabor, A.J., Leach, R.R., Dowla, F.U. *Automated seizure detection using a self-organizing neural network*. Electroencepha. Clin. Neurophys. 1996, 99: 257-266.
69. McCormick, D., Contreras, D. *On the cellular and network bases of epileptic seizures*. Annu. Rev. Physiol. 2001, 63: 815-846.