

## Descifrando la epilepsia focal: Comparación de dos métodos analíticos

**Pablo Campos, Luis José Casares, Caroline Crötte, María José Lara, María García.**

**Asesor: Markus Müller**

**Email: colegio@marymount.edu.mx**

### Resumen

La epilepsia es una patología cerebral de descargas eléctricas en forma excesiva. La epilepsia focal es cuando la actividad eléctrica se localiza en una sola región del cerebro y se esparce en todo éste. El electroencefalograma o EEG es el estudio encargado de detectar la actividad eléctrica acumulada de todas las neuronas. El *Coefficiente de Correlación Mutua* nos dice qué tanto se parece la carga eléctrica detectada por dos nodos y se mide en una serie de tiempo que fue predeterminado entre un intervalo de entre -1 y 1. El Dr. Schindler, en Alemania, realizó estudios de cien EEG's intracraneales y su resultado arrojó como conclusión que las correlaciones aumentan al final del ataque epiléptico. Mientras tanto, el Dr. Meller, en México, realizó un estudio similar pero con EEG's extra craneales. A diferencia de los de Schindler, los resultados obtenidos por Meller muestran que las correlaciones disminuyen al final del ataque. El propósito de este proyecto fue encontrar una posible explicación sobre porqué existen éstas diferencias. Utilizando los datos de un EEG real proporcionados por el Dr. Meller, obtuvimos sus correlaciones y creamos datos sustitutos, que son datos modificados de manera que no contienen correlaciones genuinas. A partir de los datos originales, posteriormente, eliminamos las correlaciones aleatorias, es decir, el error estadístico que se obtiene siempre de los datos originales para permanecer únicamente con las correlaciones genuinas. Los datos fueron obtenidos gracias a un programa que desarrolló el Dr. Meller. Hicimos varias gráficas para poder analizar los resultados. Generamos, entre ellas, las gráficas de las eficiencias globales y locales. Es decir, qué tanto y qué tanto están conectados y que tan buena es la señal entre ellos. Con esto obtuvimos tres gráficas de ambas eficiencias: la topología, la fuerza de correlación y una de la mezcla de ambas. Al comparar ambos resultados, observamos que las correlaciones disminuían en la Eficiencia Global, al igual que hacían los resultados de Meller. Sin embargo, la grafica de Eficiencia Local, es decir la red general de los electrodos, mostró un incremento en las correlaciones, de acuerdo con lo antes mencionado por Schindler. Con base en estos resultados, concluimos que la discrepancia entre los resultados dados por ambos doctores se da por la diferencia espacial entre los estudios. Cuando analizamos nuestros datos a nivel local, obtuvimos resultados parecidos a los de Dr. Schindler, y cuando analizamos nuestros datos a nivel global, obtuvimos resultados muy parecidos a los del Dr. Meller.

## Introducción

La epilepsia es una enfermedad que se presenta en el cerebro que consta principalmente de descargas eléctricas liberadas por las neuronas de una manera excesiva. La epilepsia se clasifica en tres ramas principales, epilepsia general, epilepsia focal y una que, hasta la fecha, permanece indeterminada. La actividad eléctrica en la epilepsia general comienza en todo el cerebro en un instante dado, como si se pusieran de acuerdo para descontrolarse. La actividad eléctrica que se presenta en la epilepsia focal comienza en una región del cerebro y de ahí esa actividad se puede o no expandir por el resto del cerebro.<sup>1</sup>

La herramienta mediante el cual se miden estos ataques es conocida como electroencefalograma o EEG. Consiste en colocar una serie de electrodos, que pueden variar desde 19 a 36, en diferentes regiones de la cabeza de un paciente y posteriormente registrar la actividad eléctrica de las neuronas.<sup>2</sup> Existen dos variantes importantes del registro de datos de los EEG, los intracraneales y extra craneales. La gran diferencia entre el registro obtenido por los métodos intra y extra craneales es la diferencia de la intensidad del ruido. El ruido es todo lo que impide que se obtenga un registro puro, es decir, en el cual no solo se obtiene información sobre la actividad eléctrica, sino toda serie de interferencias entre las neuronas y los electrodos.<sup>3</sup>

Para analizar matemáticamente los EEG's se utiliza el *coeficiente de correlación mutua*, el cual mide el parecido entre las señales enviadas por dos electrodos. La fórmula para calcular las correlaciones es.

$$C_{ij} = \frac{1}{T} \sum_{k=1}^T x_i(tk) x_j(tk)$$

En donde T se refiere a intervalos definidos de tiempo, Xi y Xj representan la normalización de los datos obtenidos de los electrodos en el intervalo de tiempo T y K es la representación individual de cada intervalo, en donde K igual a uno representa la primer ventanilla del tiempo y K igual a T representa el número total de ventanillas.

Originalmente la fórmula se representa como una integral determinada en los intervalos de menos infinito a infinito; sin embargo, es imposible hacer un registro que abarque esas dimensiones de tiempo por lo que la fórmula debe evaluarse sobre un intervalo de tiempo definido. Debido a esto aparecen las *correlaciones aleatorias*. Éstas son el error estadístico que se presenta cada vez, ya que, en teoría, la integral original daba como resultado cero pero al delimitar la ecuación esta nunca dará como resultado cero.<sup>4</sup>

## Antecedentes

En el 2007 el neurofisiólogo Kaspar Schindler realizó 100 estudios en pacientes con epilepsia focal mediante el método intracraneal. Graficó el promedio de las correlaciones de estos cien EEG's y su resultado arrojó como conclusión que las correlaciones aumentan hacia el final del ataque epiléptico, manteniéndose así después del ataque.

Por otra parte, el doctor Markus Müller de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México, trabajó con electroencefalogramas extra craneales. Después de haber aplicado un método diseñado por él y graficar sus datos, éstos arrojaron un resultado diferente al de

Schindler. Ahí, las correlaciones no aumentaban, sino que disminuían hacia el final del ataque, y se mantenían en un nivel por debajo del nivel antes del ataque.<sup>5</sup>

## Hipótesis

La discrepancia en los resultados del Dr. Schindler y el Dr. Müller se da por no diferenciar entre las correlaciones aleatorias y las correlaciones genuinas.

## Objetivo

Proponer una explicación para las diferencias en los resultados de las gráficas de correlación del Dr. Schindler y del Dr. Müller.

## Metodología

El proyecto consistió en realizar un análisis matemático de un EEG de 19 electrodos de un paciente con epilepsia focal en el hemisferio izquierdo del cerebro. Este EEG fue proporcionado por el Doctor Markus Müller tanto físicamente como electrónicamente, teniendo así los valores numéricos de cada punto del EEG.

El primer paso que seguimos consistió en calcular las correlaciones, mediante la fórmula de correlación utilizando los datos originales arrojados por el EEG. Obtuvimos una serie de valores localizados en el intervalo (-1,1). Sin embargo, como los registros del EEG siempre presentan ruido, no era posible hacer uso de estos valores ya que implicaban la influencia de las correlaciones aleatorias.

Haciendo uso del método desarrollado por el Doctor Müller para deshacernos de las correlaciones aleatorias, generamos nuevos datos a partir de los ya existentes, llamados *sustitutos*. Lo que hicimos fue dividir las series de tiempo en ventanas de tiempo determinadas. Se ignoran secciones de una cierta longitud de tiempo en el principio y en el final de las ventanas, dándonos así una libertad espacial para mover los datos a la derecha o izquierda aleatoriamente. Repetimos esto varias veces con las diecinueve series alternando el movimiento de las ventanas. Este procedimiento nos arrojó múltiples valores que contienen únicamente el valor de las correlaciones aleatorias. Usamos la siguiente fórmula para obtener únicamente las correlaciones genuinas de los datos originales:

$$CCS_{ij} = \text{sign}(C_{ij}) \frac{\text{med}|C_{ij}| - \text{med}|C_{ijs}|}{1 - \text{med}|C_{ijs}|}$$

$C_{ij}$  representa las correlaciones originales entre dos electrodos, denominados  $i$  y  $j$ , y  $C_{ijs}$  representa las correlaciones de los datos sustitutos. Debido a que consideramos únicamente el valor absoluto, el resultado de la división será positivo, dando como máximo valor 1, puesto que los valores negativos dejaron de existir. Con esto obtuvimos los distintos valores de  $CCS_{ij}$ , es decir, los valores de las correlaciones genuinas.

Posteriormente introdujimos estos valores en el programa de computadora escrito por el Dr. Müller. Lo que este programa hace es organizar los datos en distintas “categorías”. Para nuestro análisis utilizamos los siguientes grupos: *Short range averages*, el cual consiste en analizar un nodo con sus continuos; *left and right hemispheres*, electrodos del lado izquierdo conectados con los del lado derecho; *average*, que es el promedio de todos los valores de correlación obtenidos.

En la figura 1 se puede apreciar la distribución de los 19 electrodos en el cráneo de un paciente. A cada electrodo se le asigna una letra y un número dependiendo del hueso sobre el que esté posicionado el electrodo. Basados en esto, tenemos los nodos Fz, F3, F4, F7, F8, F9, F10, Cz, C3, C4, Pz, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2.

Para medir los valores de correlación usamos lo que se conoce como *eficiencia*. Ésta se define como una red que muestra qué tantas conexiones hay entre ciertos nodos y que tan fuerte son éstas. Sin embargo, existen dos tipos de redes, la red general que está formada por todas las conexiones de los 19 electrodos, y las subredes que son todas las conexiones de un determinado nodo conectadas con sus adyacentes. Este análisis lo utilizamos con la red general para obtener lo que ya se definió como *Eficiencia global*. Más tarde se dividió la red general en subredes; a cada uno de los 19 electrodos le correspondió una subred, la cual se conformó por el nodo, sus conexiones directas e indirectas. Con las subredes definidas se hizo el análisis por medio del cual obtuvimos la *Eficiencia Local*.

## Resultados

De todos los análisis que realizamos y las gráficas que obtuvimos, únicamente las eficiencias y el promedio de correlaciones nos fueron de utilidad para el proyecto. La gráfica que comparaba ambos hemisferios únicamente indicó, mediante el bajo nivel de correlaciones, que la epilepsia tenía su foco en el hemisferio izquierdo, lo que se sabía de antemano, por lo que no nos fue de utilidad.

En la figura 1, se puede ver claramente el descenso de la correlación representada con el color rojo, al final del ataque, el cual se estableció como la segunda línea negra vertical. Hicimos la gráfica únicamente con las correlaciones genuinas y el resultado que obtuvimos fue similar al que obtuvo el Dr. Müller en sus análisis.

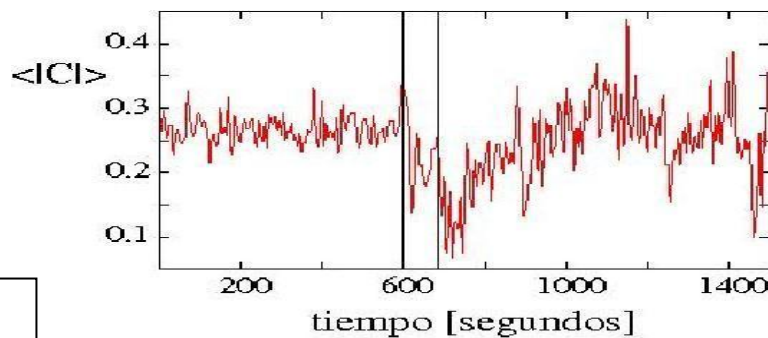
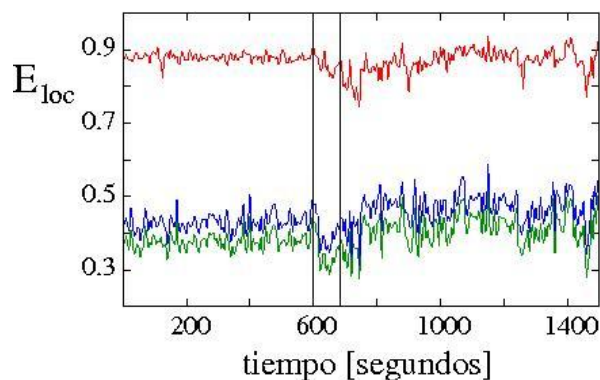
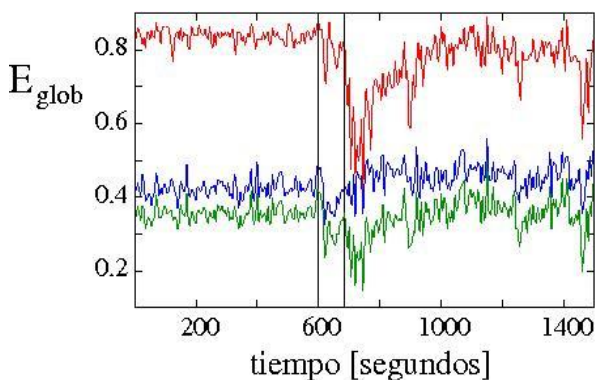


Figura 1.



Las figuras 2 y 3 representan las eficiencias obtenidas, en donde la figura 2 muestra los resultados cuando evaluamos la eficiencia global, mientras que la figura 3 representa

nuestro resultado con la eficiencia local. La primera línea, la línea roja, representa la topología de la red. Esto es, la estructura de la red, donde representamos por medio de líneas las correlaciones existentes en un tiempo determinado. La determinábamos con la existencia o inexistencia de correlaciones. Si existía, considerábamos un valor de 1, mientras que si no existía, le asignábamos el valor de 0. Como podemos ver en las siguientes figuras.

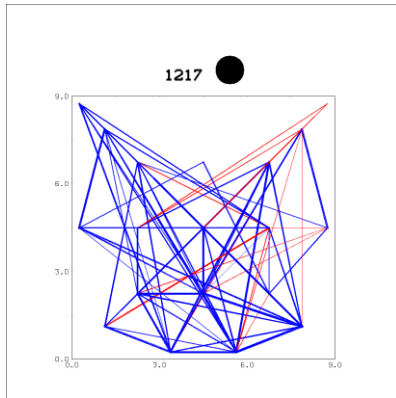


Figura 4.

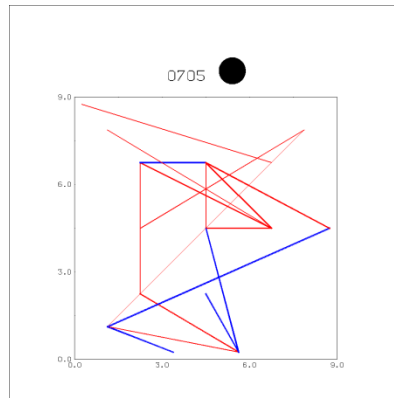


Figura 5.

En la figura 4 vemos una red bien estructurada, ya que la mayoría de los nodos están conectados entre sí, mientras que en la figura 5 podemos ver una red con una estructura en la cual la mayoría de las correlaciones han desaparecido. Se puede apreciar claramente la disminución en la cantidad de las conexiones.

De las figuras 2 y 3, la segunda línea, es decir la azul, representa la fuerza que tienen estas conexiones. En este caso, ignoramos por completo a los nodos sin conexión y evaluamos la intensidad de las conexiones existentes. Para la tercera línea, la verde, consideramos tanto si existía o no una conexión y qué tan fuertes eran éstas. En otras palabras, la línea verde representa tanto a la línea roja como a la azul. Las fórmulas utilizadas para obtener las eficiencias son las siguientes.

Topología:

$$A_{ij}=0 \text{ sii } CCS_{ij}=0 \text{ y } A_{ij}=1 \text{ sii } CCS_{ij} \neq 0$$

En esta fórmula  $A_{ij}$  representa el valor de la topología donde se  $CCS_{ij}$  es el valor de la correlación obtenida. Evidentemente si  $CCS_{ij}=0$ , no existe una correlación y por lo tanto no se considera dentro de la topología, y si  $CCS_{ij} \neq 0$ , es decir existe una correlación con cualquier valor, se toma en cuenta por igual para formar la topología de la red.

Eficiencia:

$$E_{glob} = \frac{2}{N(N-1)} \sum_{i>j} L_{ij}$$

En esta ecuación  $N$  es el número de electrodos (19) y  $L_{ij}$  es igual a la topología de la red.  $i$  debe ser mayor a  $j$  para no repetir correlaciones entre electrodos y se tiene que aplicar el  $2/N(N-1)$  para abarcar todas las combinaciones posibles. De esta manera abarcamos todas las combinaciones sin repetir.

Fuerza:

$$Fuerza = \frac{E_{glob}}{L_{ij}}$$

Aquí se toman las eficiencias de todas las correlaciones, es decir la estructura de la red y qué tan bien está conectada esta red, y se divide entre la red resultante de la topología, la cual es la estructura de la red. Con esta división se cancela la estructura de la red de la eficiencia de las correlaciones y la estructura de la topología y nos queda solamente qué tan bien están conectadas las conexiones existentes, es decir, la fuerza de las correlaciones de la red.

## **Discusión de resultados**

Comparando ambas gráficas de las eficiencias (figuras 2 y 3), pudimos apreciar que conforme se acercaba el final del ataque, existía una drástica disminución en el número de conexiones a nivel global, mientras que, a nivel local, esta disminución fue menos pronunciada. La fuerza de las correlaciones aumentó un poco en ambos casos hacia el final del ataque. Sin embargo, en el resultado final, la línea verde, obtuvimos resultados diferentes. Cuando evaluamos la línea verde con la eficiencia global, obtuvimos un resultado similar al de los promedios de todas las correlaciones; esto es, una disminución en las correlaciones entre los electrodos. Por el otro lado, cuando obtuvimos la línea verde a nivel local, ésta empezó a subir conforme se aproximaba el final del ataque epiléptico, lo cual concordaba con los resultados antes obtenidos por Schindler.

## **Conclusiones**

La eliminación de las correlaciones aleatorias, según el método del Dr. Müller, influye directamente en la gráfica obtenida (figura 1). Si la hubiésemos hecho con las correlaciones aleatorias, como lo hizo Schindler, la gráfica hubiera mostrado un aumento en las correlaciones y no un descenso. El hecho de considerar o no las correlaciones aleatorias es un factor importante al momento de graficar los resultados.

Sin embargo, aunque éstas se eliminen, cuando hicimos los estudios globales y locales, obtuvimos una diferencia en ambos resultados. Concluimos que esto se debe, primeramente, al tipo de estudio en sí, es decir, si se está analizando la red general o las subredes.

Por último, los EEG's utilizados por el Dr. Müller, así como por nosotros, fueron del tipo extra craneal, mientras que los de Schindler eran intracraneales. Consideramos que esto puede tener influencia puesto que un estudio intracraneal proporcionará una señal más "pura". En otras palabras, registrará una menor cantidad de ruido que la registrada por un EEG extra craneal.

## **Agradecimientos**

Agradecemos al Doctor Markus Müller, ya que sin su ayuda este proyecto no se hubiera realizado. Agradecemos también a Alex, ayudante y amigo del Dr. Müller.

## Referencias

- 1) Kaplan I., H. y Sadock J., B. (1981) MODERN SYNOPSIS OF COMPREHENSIVE TEXTBOOK OF PSYCHIATRY III, Editorial The Williams & Wilkins Company, 3a Edición, Maryland, Baltimore, USA, ISBN 0-638-04512-1, pp. 413-415
- 2) Sutherland, J.M., Tait, H., Eadie, M.J. (1977) EPILEPSIAS diagnóstico y tratamiento., Editorial El Manual Moderno S.A., 1ª Edición, México D.F., pp. 48-59
- 3) Zieve, D. (2009) Electroencefalograma - Información general, [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/003931.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/003931.htm) (consultado: 9 de febrero de 2010)  
Página de la universidad de Maryland
- 4) Martín de Diego, D. (2007) Matemáticas en el Cerebro. <http://www.madrimasd.org/blogs/matematicas/2007/04/23/64199> (consultado: 10 de febrero de 2010)  
El autor es miembro del grupo SIMUMAT-CSIC
- 5) Müller, M., Baier, G., Rummel, C., Schindler, K. (2008) Estimating the strength of genuine and random correlations in non-stationary multivariate time series. *EPL: A Letters Journal Exploring the Frontiers of Physics*. Vol. 84 . pp 10009-p1 – 10009-p6.