

# Análisis complejo de la actividad eléctrica en la epilepsia del lóbulo temporal: registros con electrodos de foramen oval

Iván Herrera-Peco, Jesús Pastor, Concepción Alonso-Cerezo, Rafael G. Sola, Guillermo J. Ortega

**Introducción.** La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se asocia comúnmente al proceso de sincronización durante la etapa interictal, manifestándose como ‘puntas’ en los registros neurofisiológicos, y también a la actividad hipersincrónica durante las crisis clínicas. No obstante, la desincronización parece desempeñar un papel importante también en el proceso de la epileptogénesis, favoreciendo la iniciación de las crisis.

**Objetivos.** Mostrar cómo las nuevas técnicas de análisis complejo y redes aplicadas a los registros de electrodos de foramen oval proveen nueva y valiosa información sobre la dinámica de la actividad mesial en la ELT y, en particular, que la desincronización de la actividad mesial desempeña un papel importante en la ELT.

**Pacientes y métodos.** Mediante una técnica de *cluster*, se analizaron los registros de seis pacientes con ELT durante la etapa interictal y dos crisis durante el período ictal.

**Resultados.** La actividad eléctrica en el lado ipsilateral se comporta de una manera menos sincrónica que la del lado contralateral. Existe una clara tendencia en la zona mesial del lado epiléptico a organizarse en grupos aislados de actividad sincrónica en comparación con el lado contralateral, organizado en forma de grandes grupos de actividad sincronizada.

**Conclusiones.** El análisis de los registros neurofisiológicos, en particular de los electrodos de foramen oval, por medio del análisis de clusters y redes suministra nueva información no accesible al análisis clásico de puntas. La mayor desincronización en el lado ipsilateral favorecería la aparición y origen de las crisis en ese lado.

**Palabras clave.** *Cluster*. Electrodos de foramen oval. Epilepsia del lóbulo temporal. Redes complejas. Sincronización.

## Introducción

Los estudios electrofisiológicos en la epilepsia humana se iniciaron en el primer tercio del siglo pasado, con el desarrollo de la electroencefalografía (EEG) por el psiquiatra alemán Hans Berger (1873-1941), profesor en el Hospital Universitario de Jena (Alemania) [1]. A partir de entonces, el uso de la EEG en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia, así como en el estudio de su fisiopatología, se extendió rápidamente. Ya en los primeros estudios, Gibbs et al demostraron la presencia de complejos de punta-onda interictales durante las crisis de ausencia [2], mientras que trabajos subsiguientes demostraron la presencia de puntas epileptógenas en epilepsias focales [3,4].

Por tanto, ya desde sus inicios, el estudio electrofisiológico de la epilepsia, y especialmente su diagnóstico, se ha llevado a cabo mediante el ‘análisis de puntas’ y de los generadores de voltaje [5,6].

El sustrato electrofisiológico de las puntas y, más generalmente, de las descargas epileptógenas inte-

rictales (DEI) es la despolarización paroxística [7], que consiste en una despolarización de gran voltaje sobre la que se observan ráfagas de potenciales de acción de gran frecuencia, seguida por una prolongada e intensa hiperpolarización. Esta despolarización paroxística se produce de manera sincrónica en un elevado número de neuronas, dando así lugar a las DEI. En la epilepsia del lóbulo temporal mesial, esta actividad tiene lugar, especialmente, en miles de neuronas localizadas en la región del hipocampo y en la zona parahipocampal [8,9]. Siempre y cuando este tipo de actividad permanezca confinada en estas zonas, no habrá manifestación clínica, apareciendo solamente como DEI. Sin embargo, por factores aún no bien conocidos, la magnitud de la hiperpolarización posterior disminuye y las neuronas generan, de forma continua, ‘ráfagas’ de potenciales de acción. De este modo, cuando disminuye la inhibición horizontal y vertical que rodea a la región epileptógena y que impide la propagación de la actividad irritativa, se produce entonces una propagación del reclutamiento de grupos neuronales vecinos a la zona

Servicio de Neurocirugía (I. Herrera-Peco, R.G. Sola, G.J. Ortega). Servicio de Neurofisiología Clínica; Unidad de Cirugía de la Epilepsia y Trastornos Funcionales (J. Pastor). Servicio de Análisis Clínicos; Unidad de Genética (C. Alonso-Cerezo). Fundación de Investigación Biomédica; Hospital Universitario La Princesa (I. Herrera-Peco). Facultad de Medicina; Universidad San Pablo-CEU (I. Herrera-Peco, J. Pastor). Madrid, España.

### Correspondencia:

Dr. Guillermo J. Ortega Rabbione. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

### E-mail:

gjortega.hlpr@salud.madrid.org

### Financiación:

Proyecto de investigación de la Fundación Mutua Madrileña (GJO, RGS, JP e IHP). Instituto de Salud Carlos III, PS09/02116 (JP y IHP). Proyectos de investigación de la Universidad San Pablo-CEU, PPC9/09 (JP, RGS, IHP y GJO).

Acceptado tras revisión externa: 07.07.10.

### Cómo citar este artículo:

Herrera-Peco I, Pastor J, Alonso-Cerezo C, Sola RG, Ortega GJ. Análisis complejo de la actividad eléctrica en la epilepsia del lóbulo temporal: registros con electrodos de foramen oval. Rev Neurol 2011; 52: 3-12.

© 2011 Revista de Neurología

de inicio de la crisis. Este reclutamiento implica la activación de forma sincrónica de grandes poblaciones de neuronas en zonas vecinas y también alejadas de la región epileptógena inicial [9]. Este fenómeno se corresponde con las manifestaciones clínicas y bioeléctricas observadas durante los ataques epilépticos, considerados comúnmente como ‘estados de hipersincronización’ [10]. De todo lo anterior se desprende que el proceso de sincronización está íntimamente ligado a la etiopatogenia de la epilepsia en distintas escalas, tanto temporales como espaciales.

Paralelamente, el descubrimiento y comprensión de los sistemas no lineales y de comportamiento caótico han revolucionado los métodos de estudio en muchos aspectos, y en particular las formas de caracterizar y cuantificar la actividad sincrónica subyacente a un sistema particular, fundamentalmente teniendo en cuenta que la actividad neuronal es intrínsecamente no lineal. En este sentido, nuevos conceptos de sincronización, como, por ejemplo, débil, fuerte y generalizada [11], se usan habitualmente para describir el comportamiento colectivo de las neuronas. Asimismo, las redes existentes en las diferentes estructuras cerebrales, tanto anatómicas como funcionales, están mejor descritas por la moderna teoría de las redes complejas [12]. Dicha teoría permite observar las principales propiedades y características de grandes grupos de neuronas interactuando entre sí. En concreto, la detección de estructuras comunitarias [13,14] permite la clasificación y organización de distintos grados de actividad sincrónica de un modo fácilmente comprensible.

Pero ¿es realmente la epilepsia focal un trastorno asociado a la ‘sincronización’ [15] o a un proceso aún más intenso, como la ‘hipersincronización’ [16,17]? O, por el contrario, ¿puede la epilepsia asociarse a un trastorno relacionado con la ‘desincronización’? [18-20]. Numerosos autores [17-21] han cuestionado el punto de vista tradicionalmente aceptado y descrito anteriormente, demostrando que la actividad de desincronización es también esencial para el inicio y mantenimiento de las crisis epilépticas. Lejos de contradecir el conocimiento clásico, estos últimos resultados hallados en relación con la desincronización sirven para completar algunas de las lagunas de información existentes, hoy en día, en el proceso de la generación de la actividad hipersincrónica desarrollada durante una crisis epiléptica. Es evidente, por tanto, que en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) todo el proceso epiléptico está asociado con cambios drásticos de la sincronización neuronal en diversas estructuras, principalmente en el hipocampo y la región parahipocampal, que son las principales áreas afectadas en esta patología.

El objetivo es mostrar cómo el análisis de los registros electrofisiológicos, en este caso particular de los electrodos de foramen oval (EFO), por medio de técnicas modernas de sistemas complejos y redes, ayuda a completar los conocimientos provistos por los análisis más tradicionales, como el de puntas y de fuentes de voltaje. En particular, mostramos cómo se organiza la actividad sincrónica en la zona mesial del lóbulo temporal en pacientes diagnosticados de ELT durante el periodo interictal, y analizaremos las posibles implicaciones clínicas de dicha actividad. También mostraremos diversos comportamientos de este tipo de actividad durante las crisis. Para conseguir estos objetivos se usarán los registros de EFO en pacientes evaluados para cirugía de la epilepsia [22,23]. La mayor parte de los trabajos que en el pasado han abordado el análisis del periodo interictal en los registros obtenidos de los EFO, para caracterizar o localizar las áreas epileptógenas, se centró casi en exclusiva en un análisis tradicional de las puntas [23,24]. Por otro lado, cabe destacar la poca atención (véase, sin embargo, el trabajo de Weber et al en 1998 [25]) que se ha prestado a los trabajos de análisis no lineal de la sincronización de la actividad registrada por los EFO, en contraposición a los numerosos trabajos en los que la actividad mesial se ha registrado a través de los electrodos profundos en la región parahipocampal [26-28]. Sorprendentemente, nuestros resultados son opuestos en lo referente a los niveles de sincronización a los previamente publicados por otros grupos [26,28], aunque debe tenerse en cuenta que los análisis realizados correspondían a distintas regiones cerebrales y utilizaron diferentes técnicas a las aquí empleadas.

El presente trabajo se ha publicado parcialmente en forma de *abstract* [29].

## Pacientes y métodos

En el presente estudio se incluyeron seis pacientes diagnosticados con ELT. Estos pacientes fueron estudiados según el protocolo habitual de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario de La Princesa [30,31] y fueron evaluados usando las siguientes pruebas prequirúrgicas: a) tomografía simple por emisión de fotón único (SPECT) interictal usando  $^{99m}\text{Tc}$ -HmPAO; b) resonancia magnética (RM) 1,5 T; y c) videoelectroencefalografía (video-EEG) de 20 canales en *scalp* siguiendo el sistema internacional 10-20 complementado con EFO [32]. Los EFO son electrodos de platino de seis contactos, con una separación de 1 cm de centro a centro de cada contacto (AD-Tech, Racine, EE.UU.). Se

insertaron bilateralmente en el paciente bajo anestesia general [33,34]. En todos los casos se aseguró la correcta implantación usando imagen por fluoroscopia en el quirófano (Fig. 1a). Se denomina EFO n.º 1 al electrodo más rostral oval (Fig. 1b) y EFO n.º 6 al electrodo más occipital. La administración de fármacos antiepilépticos fue reducida o interrumpida durante la monitorización en la unidad de video-EEG. Todos los protocolos usados en este estudio han sido aprobados por el comité ético para la investigación con seres humanos del Hospital Universitario de La Princesa, y el consentimiento informado fue presentado y firmado por cada paciente.

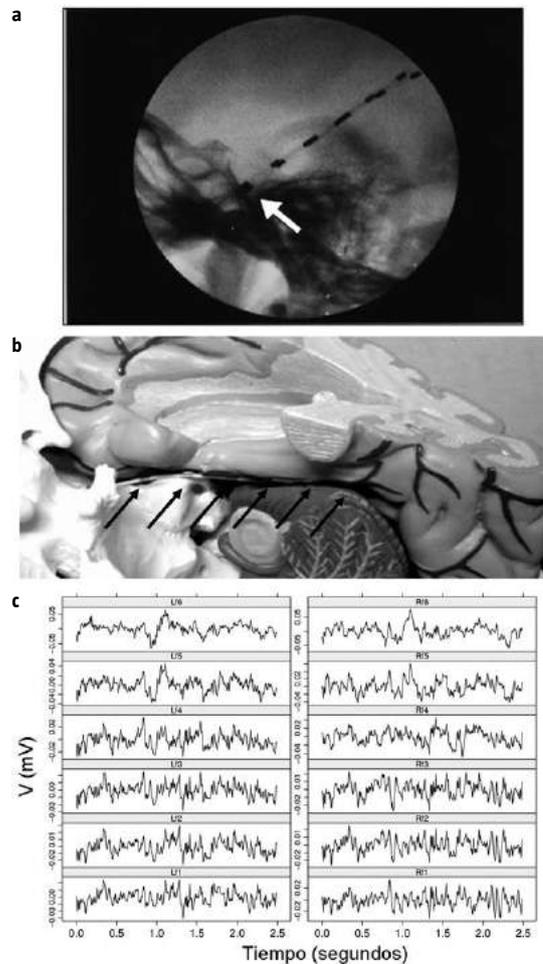
### Registro neurofisiológico

Los registros digitales de EEG y los datos procedentes de los EFO se obtuvieron a 500 Hz, (NeuroWorks, XLTEK®, Canadá), y fueron exportados al formato ASCII. Posteriormente, estos datos fueron remuestreados a 200 Hz y filtrados entre 0,5 y 60 Hz tanto para los registros procedentes de *scalp* como de los EFO. Los períodos de registro libres de artefactos que fueron seleccionados para su estudio tenían una duración de aproximadamente 60 minutos. En todos los casos se usaron ventanas temporales de 512 datos (aproximadamente 2,56 s) para el análisis, con el objeto de obtener una mayor resolución temporal en los cálculos. Ventanas temporales más largas de 1.024 y 2.048 datos se han empleado para verificar la aproximada invariancia de los resultados, aunque con la consecuente pérdida de resolución. Todas las derivaciones, *scalp* y EFO se referenciaron a la línea media:  $ref = (Fz + Cz + Pz)/3$ . FPz no se ha empleado. En la figura 1c se muestra un registro original obtenido de los EFO. Todos los cálculos hechos sobre los registros se han realizado con los lenguajes de programación R y FORTRAN.

### Análisis usando sistemas complejos

En cada ventana temporal de 512 datos, se calculó, como medida de sincronización, la correlación cruzada entre las series temporales de 28 electrodos: 16 electrodos de EEG y los 12 electrodos correspondientes a los dos EFO. Aunque el coeficiente de correlación es un método lineal y puede omitir información importante respecto a interacciones más generales, se ha demostrado en el pasado [18,35,36] que para el análisis de datos neurofisiológicos los resultados obtenidos son tan confiables o, en algunos casos, más que los métodos de correlación no lineal (como, por ejemplo, información mutua o sincronización de fase); por lo tanto, hemos usado

**Figura 1.** a) Foramen oval: vista lateral de la fluoroscopia realizada en la sala de operaciones, donde puede observarse la colocación final de los electrodos. El electrodo de foramen oval (EFO) n.º 1 se coloca en el lado interno del agujero oval (flecha); b) Vista mesial del lóbulo temporal derecho y del hemisferio cerebeloso derecho en un modelo del cerebro y del cráneo. Un electrodo de foramen oval fue introducido a través del agujero oval derecho para demostrar su localización dentro de las estructuras mesiales. Observe que el EFO y el lóbulo temporal no están en paralelo [32]. Las flechas indican las localizaciones de los EFO; c) Segmentos representativos de las series de tiempo de los EFO. Rf1-Rf6 indican los EFO derechos del 1 al 6. Lf1-Lf6 indican los EFO izquierdos del 1 al 6.

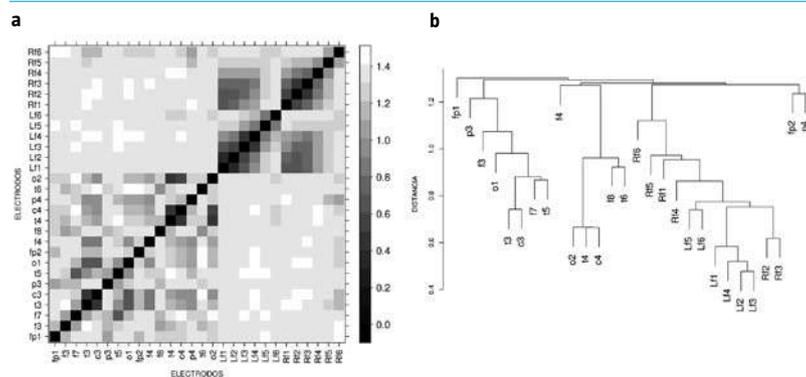


el coeficiente de correlación de Pearson  $\delta_{ij}$  para un retraso a tiempo cero entre dos series temporales:

$$\delta_{ij}(0) = \frac{\sum_{k=1}^{N_{win}} (x_i(k) - \bar{x}_i)(x_j(k) - \bar{x}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_{win}} (x_i(k) - \bar{x}_i)^2 \sum_{k=1}^{N_{win}} (x_j(k) - \bar{x}_j)^2}}$$

[Ecuación 1]

**Figura 2.** a) Matriz de distancias para una ventana temporal particular. Rf1-Rf6 indican los electrodos de foramen oval (EFO) derechos del 1 al 6. Lf1-Lf6 indican los EFO izquierdos del 1 al 6. Los nombres de los electrodos de *scalp* sigue la nomenclatura estándar 10-20; b) Dendograma extraído usando el procedimiento aglomerativo del acoplamiento único de la matriz de la distancia (véase el texto para las explicaciones).



Donde  $x = x_i(k)$ ,  $i = 1, N_{chan}$  y  $k = 1, N_{win}$  es cada uno de los 28 ( $N_{chan}$ ) canales de 512 ( $N_{win}$ ) datos de cada ventana temporal.

Con el fin de averiguar la organización jerárquica en la actividad en *scalp* y las zonas mesiales cubiertas por electrodos, se deben convertir las correlaciones estimadas en medidas que proporcionen un sentido más apropiado de la 'distancia' entre cada región. Basándose en el trabajo de Gower en 1966 [37], se convierte la correlación, que es una medida de la desigualdad ( $-1 < \delta_{ij} < 1$ ), en una distancia, que es una medida de similitud, proceso realizado del siguiente modo:

$$\rho_{ij} = \text{valor absoluto}(\rho_{ij})$$

$$d(i, j) = \sqrt{\rho_{ii} + \rho_{jj} - 2\rho_{ij}} = \sqrt{2(1 - \rho_{ij})}$$

[Ecuación 2]

Las distancias se representan en una matriz de distancias para cada par de electrodos  $i, j$ . El algoritmo aglomerativo clásico de uniones únicas (*single-linkage*) [38] se usó con el objetivo de construir una organización jerárquica de interacciones o dendograma. Este tipo de construcción permite visualizar rápidamente la organización de la actividad y organizarla en grupos de comportamiento más o menos sincrónico. Cabe destacar que hoy en día existe una amplia variedad de algoritmos para detectar estos grupos de elementos con similar actividad, llamados comunidades [39].

Mediante la identificación de estos grupos, comunidades o *clusters* de actividad sincrónica en la

región mesial, es posible, por lo tanto, identificar también las áreas cuya actividad no está sincronizada, es decir, estas áreas estarán definidas por los electrodos que no se pueden asignar a un grupo o *cluster* determinado de actividad sincrónica. Se denominarán electrodos desincronizados (ED) a aquellos que no pertenecen a un *cluster*.

## Resultados

### Clusterización de la actividad cerebral

En la figura 2a se muestra una matriz de distancias típica para un conjunto de electrodos en una única ventana temporal. Se puede observar la existencia en dos bloques, uno para los electrodos de *scalp* y el otro para los electrodos de los EFO. Las regiones más oscuras corresponden a las interacciones más fuertes, las cuales están situadas principalmente en el área mesial. Esto es lo esperado, ya que la distancia entre electrodos en *scalp* (4-5 cm) es mayor que la distancia entre electrodos existente en los EFO (1 cm). Esto hace que sea más probable observar en el área mesial la sincronización entre distintas zonas.

Sin embargo, como puede observarse en la figura 2a, existen diferencias sutiles entre los electrodos del lado derecho con respecto a los del lado izquierdo. En el ejemplo mostrado, los EFO del lado izquierdo (denominados Lf1-Lf6) están conectados más firmemente entre ellos (área sombreada en la matriz) que los EFO del lado derecho.

La figura 2b muestra el dendograma correspondiente a la matriz de distancias, elaborado a partir del método de uniones únicas. De este modo, los dos bloques que se mostraban en la figura 2a aparecen ahora de un modo claro. Un *cluster* corresponde a los electrodos ovales, el gran *cluster* que se encuentra en la parte derecha de la figura 2b. A la izquierda encontramos dos agrupamientos de electrodos que corresponden a los electrodos de *scalp* del hemisferio derecho y del izquierdo. Hay que destacar que las interacciones más fuertes están representadas como las posiciones más profundas en el dendograma. Una rama de los electrodos de *scalp* está compuesta por los izquierdos, que aparecen como un único conjunto; en cambio, los electrodos de *scalp* derechos aparecen un poco menos cohesionados, y los electrodos F4, FP2 y P4 están más aislados. En el área mesial encontramos que todos los electrodos, tanto derechos como izquierdos, aparecen formando un gran *cluster* de actividad sincrónica, aunque con diferentes intensidades de interacciones. Por ejemplo, los electrodos izquier-

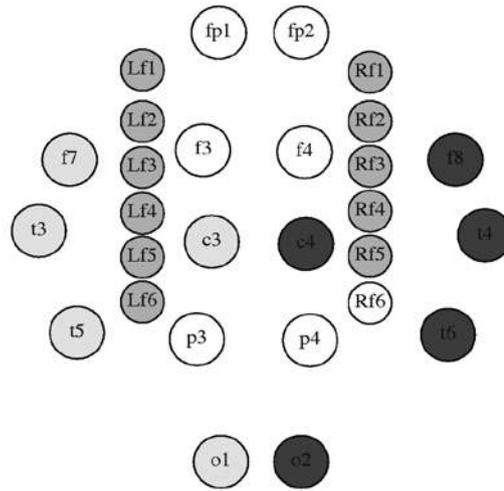
dos Lf2, Lf3 y Lf1 aparecen como los más fuertemente ligados, por su profunda posición en el dendograma. En esta parte del dendograma, casi todos los electrodos, tanto derechos como izquierdos, aparecen como sincronizados, excepto el electrodo derecho Rf6, que se muestra como 'descolgado' del resto de los electrodos ovales. A efectos de comparación, puede verse cómo el dendograma refleja la actividad mostrada en la matriz de distancias de la figura 2a. Por ejemplo, la fuerte interacción mostrada entre Lf2, Lf3 y Lf4 se ve claramente en la figura 2a en las zonas más oscuras en el cuadrante superior derecho.

En la figura 3 se representa la localización tanto de los electrodos de *scalp* para la posición 10-20 como de los EFO. Estos últimos se encuentran situados en la parte interna del lóbulo temporal, de tal modo que se eligen para representar sus posiciones entre los electrodos F3-C3-P3 y F7-T3-T5, estimación esta que, aunque no es correcta del todo, sí es útil como aproximación a un modelo de dos dimensiones. En la figura 3, la localización de los electrodos que pertenecen a un mismo *cluster* está coloreada del mismo color. Por ejemplo, los electrodos izquierdos F7-T3-T5-C3-O1 pertenecen todos a un mismo *cluster*, pintado de color cian, y lo mismo ocurre con los electrodos de *scalp* derechos F8-T4-T6-C4-O2, pintados de color morado. Los demás electrodos de *scalp* no pueden asignarse a estos *clusters* debido a que la intensidad de interacción no es fuerte, como puede verse en su ubicación en el dendograma de la figura 2b. De la misma forma, en los electrodos ovales, casi todos pueden incluirse en un mismo *cluster*, pintado de color verde en la figura 3, excepto el electrodo oval derecho 6, Rf6, que por su ubicación en el dendograma aparece como aislado o 'desclusterizado'. De esta forma, encontramos que en el lado mesial derecho aparece un electrodo que no pertenece a ningún *cluster* de sincronización y que llamaremos como ED.

### Dinámica de la sincronización en regiones mesiales

Con el objetivo de profundizar más en este hecho, se ha implementado un método automático para identificar los *clusters* de actividad sincrónica en cada ventana temporal. Estas ventanas temporales, de 2,56 segundos de duración (512 puntos obtenidos a 200 Hz), se han empleado en registros de aproximadamente 60 minutos, obteniéndose típicamente 1.400 ventanas temporales. Con el fin de detectar de forma automática los *clusters* de sincronización, se ha seleccionado un algoritmo publica-

**Figura 3.** *Clusters* de la actividad sincrónica en *scalp* y en los electrodos de foramen oval (EFO). Diversos colores se utilizan para indicar *clusters* de actividad sincrónica. Los electrodos blancos vacíos no se pueden asignar a un *cluster* particular, es decir, son electrodos 'desclusterizados'. En esta ventana temporal existen tres *clusters*. El conjunto completo de EFO izquierdos, Lf1-Lf6, y cinco EFO derechos, Rf1-Rf5, el conjunto de electrodos de *scalp* derechos F7-T3-T5-O1-C3 y el conjunto de electrodos izquierdos F8-T4-T6-O2-C4.

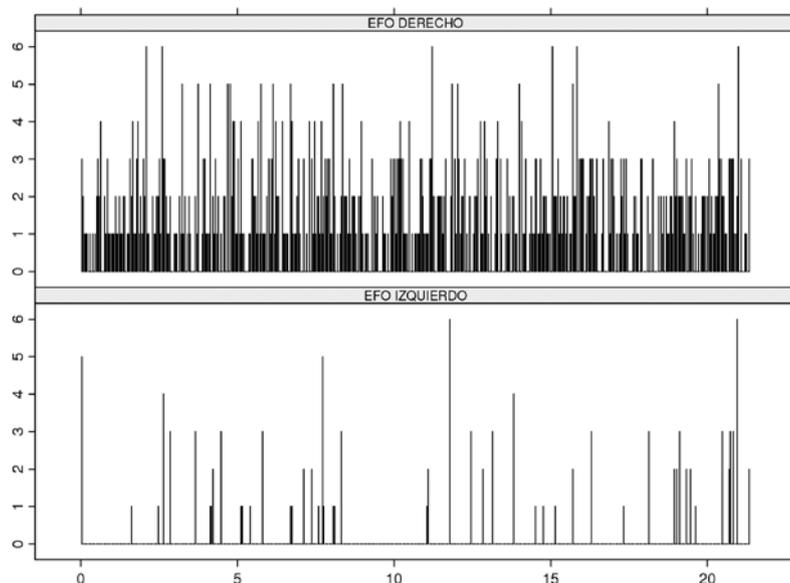


do recientemente con el objetivo de identificar *clusters* dentro de estructuras jerárquicas como la representada en la figura 2b [40]. Dado el número mínimo de electrodos que un *cluster* debe tener, el algoritmo extrae e identifica de forma automática todos los *clusters* que contiene el dendograma. Aquellos electrodos que queden y no pertenezcan a ningún *cluster* no están sincronizados y serán denominados como ED.

### Significado clínico de la 'desclusterización'

Se ha calculado el número de ED en el área mesial de cada lóbulo temporal. Para ello se procede a contabilizar, en cada ventana temporal, el número de electrodos de la zona mesial que no son asignados a ningún *cluster*, es decir, el número de ED. Por ejemplo, en la figura 3 se puede observar un ED en los EFO del lado derecho y ningún ED en los EFO del lado izquierdo. Estos valores numéricos, 1 y 0, pertenecen a la ventana temporal analizada. Estos valores pueden cambiar al analizar las ventanas temporales previas o posteriores. Se han calculado estos números a lo largo de cada registro completo de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 4. Número de electrodos aislados en función del tiempo (DE) en un registro de unos 22 minutos.



En la figura 4 se muestra un registro realizado a un paciente, de aproximadamente 22 minutos de duración. En dicho registro se observa que la sincronización es mayor en la zona mesial izquierda (panel inferior). La baja sincronización es expresada por el número de ED, que en algunos minutos puede ser de seis (por ejemplo, alrededor del minuto 2,5 en el panel superior), es decir, que los seis electrodos ovales del lado derecho no pueden asignarse a un mismo *cluster* y, por lo tanto, se comportan como no sincronizados.

Se llevó a cabo el mismo método de cálculo en una muestra de seis pacientes diagnosticados de ELT (Tabla I). Cuando fue posible, es decir, cuando los registros de EEG-EFO estaban libres de artefactos y con una calidad adecuada para el análisis numérico, el análisis se realizó en dos situaciones diferentes: el paciente en estado de vigilia y el paciente en estado de sueño.

En la tabla I puede observarse un resumen de los principales resultados de los hallazgos realizados durante los estudios prequirúrgicos realizados de forma rutinaria a los pacientes diagnosticados de ELT, como SPECT, RM y video-EEG. También se incluye el diagnóstico en cuanto a la lateralización. Asimismo, se incluye el tipo de cirugía realizada y su resultado (en términos de la escala de Engel [40]).

Un aspecto importante será la cuantificación en ambos lóbulos temporales, tanto de la sincronización como de la inversa, que es la cuantificación de la actividad de desincronización, y esto lo haremos por medio del siguiente índice de lateralización (IL):

$$IL = (nL - nR) / (nL + nR) \quad [\text{Ecuación 3}]$$

Donde  $nL$  es el número de ED por minuto en el lado mesial izquierdo y  $nR$  es el número de ED por minuto en el lado mesial derecho. En el caso de que  $nL$  sea mayor que  $nR$ , encontramos que el IL está próximo a 1. Por otro lado, cuando  $nL$  es menor que  $nR$ , encontraremos que el IL está próximo a -1. Cuando  $nL$  y  $nR$  son similares, el IL está cercano a 0.

En la tabla II incluimos los resultados sobre la 'desclusterización' en los mismos pacientes que la tabla I. Es evidente la fuerte relación existente entre la distribución asimétrica de los ED y el diagnóstico dado para la lateralización general. Para cada paciente, tanto durante el sueño como en la vigilia, los IL tienen el mismo sentido, aunque existen diferencias cuantitativas en varios casos (por ejemplo, al comparar el paciente n.º 1 con el paciente n.º 4). Esto es razonable, porque el sueño modifica las características de sincronización global cerebral a través de mecanismos talámicos [41-43]. En todos los IL es coherente con el diagnóstico clínico, basado en estudios preoperatorios, pero sobre todo concuerda con el análisis de video-EEG + EFO.

### 'Desclusterización' durante las crisis

Si bien un análisis cuantitativo exacto del comportamiento de la sincronización y los *clusters* de actividad durante las crisis está fuera del alcance de este trabajo, es interesante estudiar la actividad sincrónica durante las crisis. A modo de ejemplo, en la figura 5 mostramos, como en la figura 4, el número de ED en función del tiempo, pero durante el inicio de una crisis clínica, la que está marcada con una línea vertical. En ambos casos, el paciente sufre de ELT izquierda. Como puede observarse en la figura, el comportamiento de la actividad sincrónica en ambos lados no parece seguir un mismo patrón. Por ejemplo, en la figura 5a, si bien existe una pequeña sincronización mesial izquierda durante la crisis, marcada por el descenso de los ED alrededor del minuto 39, donde no existen ED, en el lado contralateral no parece que exista influencia alguna, ya que, después de la crisis, siguen existiendo algunos ED al igual que antes de ella, si bien el número de ED es mucho mayor en el lado ipsilateral que en el con-

**Tabla I.** Datos clínicos de los pacientes seleccionados.

Paciente	Sexo	Edad	Historial de epilepsia	Tipo de crisis	Frec.	SPECT	RM	Video-EEG	Diag.	Cirugía	Engel
1	M	31 años	29 años	PC	s	T AM-I	Normal	Mel / Mel	I	I RTAM	Engel I
2	M	36 años	35 años	PC	s	T AM-I	Es Me-D	MeD / MeD	D	D RTAM	Engel I
3	M	37 años	6 años	PC	d	T Me-D	Normal	MeD / MeD	D	D RTAM	Engel I
4	H	48 años	43 años	GS	m	Bi-T (I > D)	Es Me-D	MeD	D	D RTAM	Engel I
5	H	25 años	9 años	PC	d	Bi-T (D > I)	Es Me-D	FrBi	D	D RTAM	Engel I
6	H	30 años	21 años	PC	s	T AM-D	Es Me-I	Bi / Mel	I	I RTAM	Engel I

AM: anteromedial; Bi: bilateral; d: diariamente; D: derecha; Diag.: diagnóstico; Es: esclerosis; Fr: frontal; Frec.: frecuencia de las crisis; GS: generalizada de modo secundario; H: hombre; I: izquierda; m: mensualmente; M: mujer; Me: mesial; PC: parcial compleja; RM: resonancia magnética; RTAM: resección temporal anteromedial; s: semanalmente; SPECT: tomografía simple por emisión de fotón único; T: temporal; Video-EEG: videoelectroencefalograma.

**Tabla II.** Análisis de los clusters.

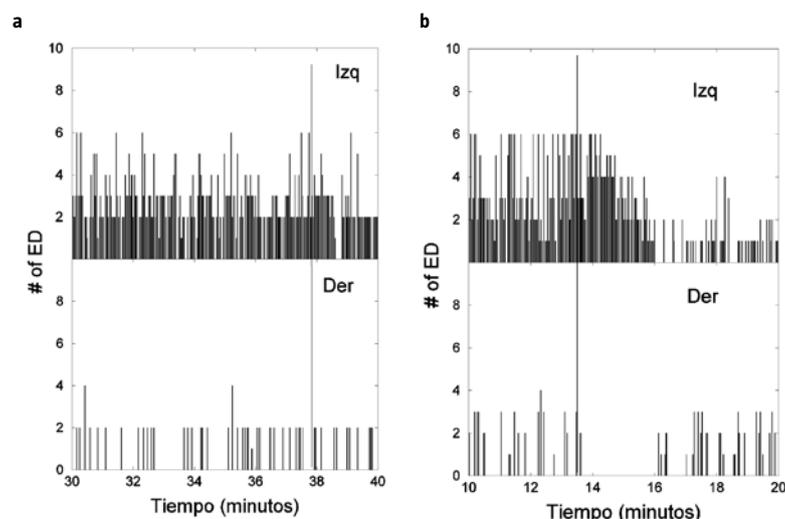
Pacientes	Vigilia			Sueño			Lado
	2	3	4	2	3	4	
1	0,99	0,99	1	0,99	0,97	0,97	Izquierdo
2	-0,87	-0,75	-0,9	-1	-0,3	-0,8	Derecho
3	-0,98	-0,57	-0,97	-1	-0,92	-1	Derecho
4	-0,05	-0,26	-0,05	-1	-0,9	-0,12	Derecho
5	-0,59	-0,5	-0,19	-0,89	-0,71	-0,6	Derecho
6	0,41	0,8	0,68	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Izquierdo

tralateral. Un comportamiento distinto se muestra en la figura 5b. El inicio de la crisis comienza a reducir el número de ED en el lado ipsilateral, pasando de un promedio de 4-5 antes de la crisis a un promedio de 1-2 después de la crisis, unos instantes antes del minuto 14. En el lado contralateral, los pocos ED que existían antes del inicio de la crisis desaparecen totalmente durante los más de dos minutos que dura la crisis. Estudiar las diferencias entre ambos tipos de comportamientos tendría que involucrar, entre otras cosas, los resultados de los estudios anatomopatológicos de las estructuras registradas a efectos de relacionar los distintos tipos de conectividades en ambos casos, y que están fuera del alcance del presente trabajo.

## Discusión

En el presente trabajo se ha mostrado cómo un tipo de análisis no tradicional en el estudio de los registros neurofisiológicos de pacientes con ELT puede aportar nuevas perspectivas para la comprensión de esta patología. Los resultados obtenidos muestran la existencia de un desequilibrio en la sincronización local entre las áreas mesiales en pacientes diagnosticados de ELT, teniendo en cuenta la actividad de sincronización durante el estado interictal. Los patrones de sincronización fueron cuantificados por la propiedad de formar parte de un *cluster* de sincronización. Es decir, aquellas áreas mesiales que pertenecen a un *cluster* tienen su actividad bien

**Figura 5.** Electrodo desincronizado (ED) en función del tiempo durante el inicio de una crisis: a) Paciente con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) izquierda; se observa una disminución en los ED que implica una pequeña sincronización en la zona mesial. En el lado contralateral no parece existir influencia alguna, ya que, aun después de la crisis, se observan algunos ED, del mismo modo que antes de que ocurriese la crisis; b) Paciente con ELT izquierda. Durante el inicio de la crisis en el lado ipsilateral se observa una disminución en el número de ED; sin embargo, en el lado contralateral, los ED que se observaban desaparecen totalmente durante el tiempo que dura la crisis.



sincronizada con otras áreas dentro del mismo *cluster*. Por el contrario, aquéllas que no pertenecían a ningún *cluster* están desincronizadas con el resto de regiones, llamadas, por lo tanto, regiones ‘desclusterizadas’.

En los pacientes con ELT, la zona cubierta por los EFO en el lado ipsilateral (epileptógeno) presenta un alto grado de ‘desclusterización’ en comparación con el lado contralateral (no epileptógeno), en donde las zonas mesiales tienden a presentar una alta sincronización. Este hecho se ha cuantificado en el presente trabajo mediante el IL y su comparación con el diagnóstico prequirúrgico y/o el resultado quirúrgico, mostrando así su capacidad como un IL fiable.

Un punto muy importante que se debe discutir es el aparente desacuerdo existente entre los distintos trabajos relacionados con el análisis de la sincronización en el área mesial [27,28], donde se informa de altos niveles de sincronización interictal en el lado epiléptico en comparación con el lado no epiléptico (contralateral). Sin embargo, estos trabajos se basan en análisis realizados sobre registros obtenidos de electrodos profundos situados en la zona parahipocampal, siendo estos registros muy diferentes de los usados en el presente trabajo, ya que nuestros regis-

tros proceden de EFO. Se sabe que los EFO registran la actividad en la corteza entorrinal, mientras que los electrodos profundos registran actividad dentro del hipocampo y sólo quizás en la corteza entorrinal. Ambas áreas no siguen la misma dinámica y, de hecho, recientemente se ha publicado la existencia de patrones bien diferenciados dentro de la corteza entorrinal y las zonas intrahipocampales [44].

En resumen, nuestro trabajo tiene importancia en una doble vertiente:

- Arroja luz acerca de la fisiopatología de la epilepsia focal humana, y esto tiene una indiscutible importancia a la hora de plantear abordajes terapéuticos similares a los intentados mediante técnicas de estimulación cerebral profunda.
- Tiene una indudable aplicación práctica, al mejorar la capacidad diagnóstica en pacientes valorados preoperatoriamente para resección quirúrgica del área epileptógena. Este aspecto cobra especial relevancia al utilizar para el diagnóstico actividad interictal que no precisa, siquiera, de una tasa elevada de DEI (en realidad, no sería precisa ninguna DEI en absoluto), ya que, en teoría, no requeriría el registro de crisis epilépticas para el diagnóstico (que es el criterio de referencia en el momento actual), reduciría las complicaciones derivadas del uso de EFO [35] y permitiría, además, reducir el coste de estudio para cada paciente.

#### Bibliografía

1. Berger H. Über das Electroencephalogramm des Menschen. Arch Psychiatr Nervenkr 1929; 87: 527-70.
2. Gibbs FA, Davis H, WG Lennox. The EEG in epilepsy and in the impaired states of consciousness. Arch Neurol Psychiatry 1935; 34: 1133.
3. Gibbs FA, Lennox WG, Gibbs EL. The electroencephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. Arch Neurol Psychiatry 1936; 36: 1225-35.
4. Jasper HH. Localized analyses of the function of the human brain by the electro-encephalogram. Arch Neurol Psychiatry 1936; 36: 1131.
5. Pastor J, Rojo P, Sola RG. Análisis de fuentes de voltaje en estudios con electrodos de foramen oval. Rev Neurol 2004; 38: 209-16.
6. Nayak D, Valentín A, Alarcón G, García-Seoane JJ, Brunnhuber F, Juler J, et al. Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges. Clin Neurophysiol 2004; 115: 1423-35.
7. Pastor J, Menéndez de la Prida L, Hernando V, Sola RG. Voltage sources in mesial temporal lobe epilepsy recorded with foramen ovale electrodes. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2604-14.
8. Dichter MA, Ayala GF. Cellular mechanism of epilepsy: a status report. Science 1987; 237: 157-64.
9. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 2000.
10. Edelman GM, Tononi G. A universe of consciousness. New York: Basic Books; 2000.

11. Schiff SJ, So P, Chang T, Burke RE, Sauer T. Detecting dynamical interdependence and generalized synchrony through mutual prediction in a neural ensemble. *Phys Rev E* 1996; 54: 6708-24.
12. Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DU. Complex networks: structure and dynamics. *Phys Rep* 2006; 424: 175-308.
13. Wasserman S, Faust K. *Social network analysis: methods and applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
14. Scott J. *Social network analysis*. London: Sage; 2000.
15. Traub RD, Wong RK. Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy. *Science* 1982; 216: 4547-745.
16. Penfield W, Jasper H. *Hypersynchrony. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little-Brown; 1954.
17. Schindler K, Leung H, Elger CE, Lehnertz K. Assessing seizure dynamics by analyzing the correlation structure of multichannel intracranial EEG. *Brain* 2007; 130: 65-77.
18. Netoff TI, Schiff SJ. Decreased neuronal synchronization during experimental seizures. *J Neurosci* 2002; 22: 7297-307.
19. Mormann F, Kreuz T, Andrzejak RG, David P, Lehnertz K, Elger CE. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Res* 2003; 53: 173-85.
20. Gutkin BS, Lang CR, Colby CL, Chow CC, Ermentrout GB. Turning on and off with excitation: the role of spike-timing asynchrony and synchrony in sustained neural activity. *J Comput Neurosci* 2001; 11: 121-34.
21. Li Y, Fleming IN, Colpan ME, Mogul DJ. Neuronal desynchronization as a trigger for seizure generation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 2008; 16: 62-73.
22. Wieser HG, Elger CE, Stodieck SR. The foramen ovale electrode: a new recording method for the preoperative evaluation of patients suffering from mesio-basal temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 61: 314-22.
23. Pastor J, Sola RG. Utility of foramen ovale electrodes in temporal lobe epilepsy surgery. *Res Adv Epilepsy* 2008; 1: 1-9.
24. Engel J. *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: FA Davis; 1989.
25. Weber B, Lehnertz K, Elger CE, Wieser HG. Neuronal complexity loss in interictal EEG Recorded with foramen ovale electrodes predicts side of primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy: a replication study. *Epilepsia* 1998; 39: 922-7.
26. Andrzejak R, Mormann F, Widman G, Kreuz T, Elger C, Lehnertz K. Improved spatial characterization of the epileptic brain by focusing on nonlinearity. *Epilepsy Res* 2006; 69: 30-44.
27. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain* 2008; 131: 1818-30.
28. Bettus G, Wendling F, Guye M, Valton L, Regis J, Chauvel P, et al. Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2008; 81: 58-68.
29. Pastor J, Wix R, Herrera I, Gordillo A, Gallego I, Sola RG, et al. Implicaciones fisiopatológicas y diagnósticas de la desincronización interictal en la región epileptógena. *Rev Neurol* 2009; 49 (separata): 13-4.
30. Sola RG, Hernando V, Pastor J, Navarrete EG, De Felipe J, Alijarde MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
31. Pastor J, Hernando V, Domínguez-Gadea L, De Llano I, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
32. Wieser GH, Schwarz U. Topography of foramen ovale electrodes by 3D image reconstruction. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2053-6.
33. Pastor J, Sola RG. Utility of foramen ovale electrodes in temporal lobe epilepsy surgery. *Recent advances in epilepsy 1. Kerala, India: Global Research Network*; 2008. p. 1-8.
34. Pastor J, Sola RG, Hernando-Requejo V, Navarrete EG, Pulido P. Morbidity associated with the use of foramen ovale electrodes. *Epilepsia* 2008; 49: 464-9.
35. Quiñan-Quiroga R, Kraskov A, Kreuz T, Grassberger G. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E* 2002; 65: 041903.
36. Ortega GJ, Menéndez de la Prida L, Sola RG, Pastor J. Synchronization clusters of interictal activity in the lateral temporal cortex of epileptic patients: intraoperative electrocorticographic analysis. *Epilepsia* 2008; 49: 269-80.
37. Gower JC. Some distance properties of latent root and vector methods used in multivariate analysis. *Biometrika* 1966; 53: 325-8.
38. Johnson SC. Hierarchical clustering schemes. *Psychometrika* 1967; 2: 241-54.
39. Fortunato S, Castellano C. Community structure in graphs. In: *Encyclopedia of complexity and systems science*. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2009.
40. Langfelder P, Zhang B, Horvath S. Defining clusters from a hierarchical cluster tree: the Dynamic Tree Cut package for R. *Bioinformatics* 2008; 24: 719-20.
41. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 609.
42. Rechtschaffen A, Siegel J. Principles of neural science. In Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Sleep and dreaming*. New York: McGraw-Hill; 2000. p. 793-801.
43. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002; 111: 231-9.
44. Mormann F, Osterhage H, Andrzejak RG, Weber B, Fernández G, Fell J, et al. Independent delta/theta rhythms in the human hippocampus and entorhinal cortex. *Frontiers in Human Cortex* 2008; 2: 1-6.
45. Pastor J, Wix R, Meilán ML, Martínez-Chacón JL, De Dios E, Domínguez-Gadea L, et al. Atomidate accurately localizes the epileptic area in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 602-9.

## Significance of complex analysis of electrical activity in temporal lobe epilepsy: foramen ovale electrodes records

**Introduction.** Temporal lobe epilepsy (TLE) is commonly associated with the process of synchronisation during the interictal stage, which show up as 'spikes' on neurophysiological recordings, and also with hypersynchronous activity during clinical seizures. Nevertheless, desynchronisation also seems to play an important role in the epileptogenic process, favouring the onset of seizures.

**Aims.** The aim of this work is to show how the latest complex network analysis techniques applied to the recordings from the foramen ovale electrodes provide valuable new information about the dynamics of mesial activity in TLE. The study also seeks to show that desynchronisation of the mesial activity plays an important role in TLE.

**Patients and methods.** A cluster technique was used to analyse the recordings of six patients with TLE during the interictal stage and two seizures during the ictal period.

**Results.** Electrical activity on the ipsilateral side behaves in a less synchronic manner than that of the contralateral side. There is clearly a greater tendency in the mesial zone of the epileptic side to arrange itself in isolated groups of synchronic activity than on the contralateral side, which is organised in large groups of synchronised activity.

**Conclusions.** Analysis of the neurophysiological recordings, especially from the foramen ovale electrodes, by cluster and network analysis provides novel information that is not accessible by classical spike analysis. The greater degree of desynchronisation on the ipsilateral side would favour the appearance and origin of the seizures on that side.

**Key words.** Cluster. Complex networks. Foramen ovale electrodes. Synchronization. Temporal lobe epilepsy.