

Análisis complejo de la actividad eléctrica en la epilepsia del lóbulo temporal: registros electrocorticográficos

Agostina Palmigiano, Jesús Pastor, Rafael G. Sola, Guillermo J. Ortega

Introducción. La localización y escisión de las zonas epileptógenas es el tratamiento tradicional en la epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente. No obstante, algunos pacientes persisten con crisis después de la cirugía. Por lo tanto, deben formularse nuevas hipótesis a efectos de explicar los aparentes fallos en las cirugías correctamente realizadas.

Objetivo. Por medio de una aproximación no tradicional en el campo, como es el uso de redes complejas, se trata de mostrar que la modificación de las propiedades de la red límbica puede originar la eliminación de las crisis, independientemente de la localización de las zonas epileptógenas.

Pacientes y métodos. Se han empleado los registros electrocorticográficos intraoperatorios de 20 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal farmacorresistente. Por medio de un análisis de redes complejas, se ha estudiado la actividad de sincronización local en corteza lateral y mesial del lóbulo temporal y, fundamentalmente, se han determinado las zonas de mayor estabilidad temporal.

Resultados. Aquellas zonas corticales de mayor actividad sincrónica se asocian a una mayor estabilidad temporal, y cuando estas zonas son resecaadas durante la cirugía, el paciente no vuelve a sufrir crisis discapacitantes. Por el contrario, cuando estas zonas no son resecaadas, el paciente continúa con crisis postoperatorias.

Conclusiones. Los resultados apoyan la hipótesis de la existencia de una red límbica, de la cual las cortezas lateral y mesial del lóbulo temporal forman parte, y cuya capacidad de establecer una sincronización global se ve afectada cuando se eliminan ciertas zonas.

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

Introducción

En la visión clásica de las epilepsias parciales se establece que el origen de las crisis comienza en una determinada zona cortical llamada zona de inicio ictal, comúnmente conocida como 'foco'. Posteriormente, dicha actividad se propaga a otras regiones indispensables para el desarrollo y manifestación de las crisis clínicas. Estas zonas se conocen como zonas epileptógenas [1,2]. La zona de inicio ictal y las zonas epileptógenas pueden estar ubicadas en la misma región cortical o, por el contrario, pueden estar ubicadas en distintas estructuras límbicas. Después de alcanzar las zonas epileptógenas, la actividad ictal se extiende a otras zonas por medio de vías horizontales intracorticales, como así también a través de núcleos subcorticales, dando origen a una gran variación en las manifestaciones clínicas entre distintos pacientes. Esta visión clásica, no obstante, ha sido ampliada en años recientes para incluir la existencia de distintas regiones que pueden actuar como zona de inicio ictal, las cuales pue-

den estar distribuidas en diversas estructuras límbicas. Se ha dado en llamar 'enfoque de red' [3-5] a esta última interpretación del origen de las crisis, cuando las zonas de inicio ictal se encuentran distribuidas en distintas partes de la red límbica. En el año 2002, no obstante, Spencer [6] propuso una visión más radical y mucho más moderna del enfoque de red en la fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Bajo este punto de vista, el papel fundamental en la ELT no debe estar centrado en áreas particulares, la zona de inicio ictal y las zonas epileptógenas, sino, por el contrario, en las propiedades mismas de la red límbica. El estudio prequirúrgico debería estar focalizado, por lo tanto, en caracterizar la red y estudiar sus propiedades antes que en intentar identificar una única región responsable de las crisis.

Si bien la cirugía de la ELT farmacorresistente es una de las terapias con mayor éxito [7], existe un pequeño porcentaje, pero significativo, de pacientes en los cuales esta cirugía falla. Aun en el caso de que el o los focos puedan ser localizados por medio

Instituto de Investigación (J. Pastor, R.G. Sola, G.J. Ortega); Servicio de Neurofisiología Clínica (J. Pastor); Hospital Universitario La Princesa; Madrid, España. Departamento de Física; Universidad de Buenos Aires; Buenos Aires, Argentina (A. Palmigiano).

Correspondencia:

Dr. Guillermo J. Ortega Rabbione. Fundación de Investigación Biomédica. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

E-mail:

gjortega.hlpr@salud.madrid.org

Financiación:

A.P. ha contado con el apoyo financiero de una beca de la Universidad de Buenos Aires, Argentina. G.J.O. pertenece al programa de Investigación de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Este trabajo ha sido financiado por los siguientes proyectos: Fundación Mutua Madrileña e Instituto de Salud Carlos III, a través de los proyectos PS09/02116 y PI10/00160.

Acceptado tras revisión externa: 24.01.12.

Cómo citar este artículo:

Palmigiano A, Pastor J, Sola RG, Ortega GJ. Análisis complejo de la actividad eléctrica en la epilepsia del lóbulo temporal: registros electrocorticográficos. Rev Neurol 2012; 55: 207-16.

© 2012 Revista de Neurología

de los estudios prequirúrgicos y luego resecaados o aislados durante la cirugía, algunos pacientes persisten con crisis recurrentes después de la operación. Es bastante difícil dar una explicación plausible a este hecho desde el punto de vista de la ELT causada por uno o varios focos cuando éstos han sido eliminados. Es probable que un entendimiento más profundo de la red límbica nos ayude a postular nuevas hipótesis de por qué sucede esto.

Afortunadamente, en los últimos años ha habido un gran desarrollo en el estudio teórico, numérico y práctico de lo que ha dado en llamarse redes complejas [8-10]. La metodología empleada en el análisis de redes complejas permite caracterizar estadísticamente las propiedades sobresalientes de la topología de las redes. Más importante aún, fundamentalmente en lo que respecta a la epilepsia, son los recientes resultados relativos a la dinámica desarrollada sobre distintos tipos de redes, y en particular en lo relativo a la actividad sincronizada desarrollada sobre ellas [11]. Muchos de los resultados teóricos desarrollados hasta el momento han sido aplicados en el campo de la epilepsia, fundamentalmente para explicar la actividad electrofisiológica [12,13] y la proveniente de resonancia magnética funcional [14]. En este tipo de trabajos el objetivo fundamental es caracterizar la estructura de la red cortical subyacente.

En un trabajo anterior [15] hemos mostrado que una técnica electrofisiológica semiinvasiva, como los electrodos de foramen oval (EFO), en combinación con la moderna metodología de redes complejas, permite estudiar y entender, desde una visión alternativa, algunos aspectos dinámicos de la ELT, y permitiría desarrollar técnicas terapéuticas alternativas. En el presente trabajo mostraremos cómo otra técnica electrofisiológica invasiva, como es la electrocorticografía (ECoG), en conjunto con el análisis de redes complejas, permitirá reformular el clásico paradigma del foco o focos epilépticos en términos de las propiedades de la red límbica. Mostraremos la existencia de áreas corticales de alta sincronización local [16] y que poseen una estabilidad temporal sobresaliente en relación con otras áreas corticales. Más importante aún, estas áreas de sincronización local están relacionadas con la capacidad de la red límbica de producir crisis. En un análisis retrospectivo de los resultados de las cirugías resectivas, mostramos que, cuando estas zonas de alta sincronización son extraídas durante la cirugía, el paciente queda libre de crisis posquirúrgicas. Por el contrario, cuando estas zonas no se quitan durante la cirugía, el paciente vuelve a padecer crisis.

Pacientes y métodos

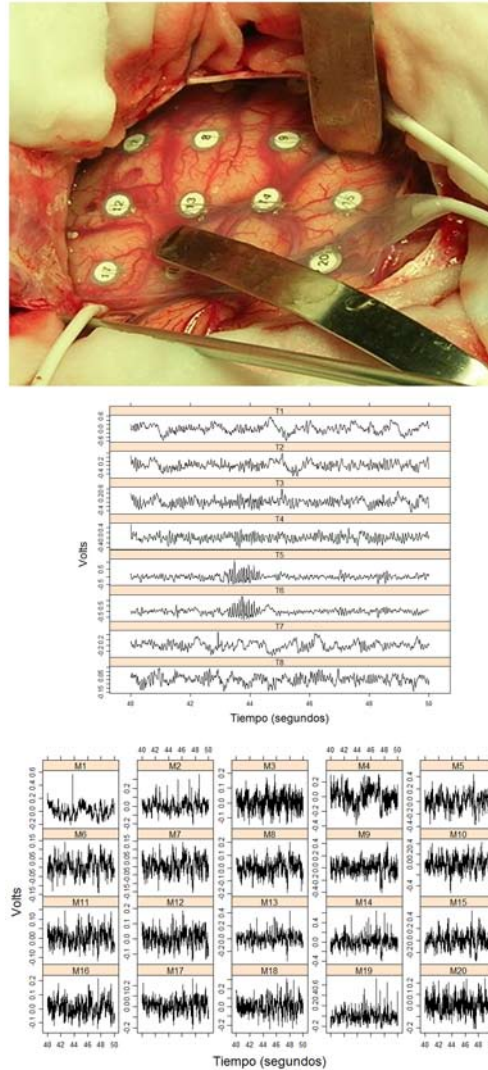
Muestra

En el presente estudio se incluyó un grupo de 20 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 [7,16], y fueron evaluados mediante las siguientes pruebas prequirúrgicas: tomografía computarizada por emisión de fotón único interictal usando ^{99m}Tc -HmPAO, resonancia magnética de 1,5 T con protocolos específicos para epilepsia, y videoelectroencefalograma de 20 canales en *scalp* siguiendo el sistema internacional 10-20, complementado con EFO [15,17,18]. 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 firmado por cada paciente. La actividad eléctrica cortical fue estudiada durante la cirugía por medio de ECoG para la definición de la región que debía ser resecaada. Se ha estudiado la actividad cortical subdural intraoperatoria de la corteza lateral temporal por medio de una 'manta' de 20 electrodos (4×5 , con distancia interelectrodos de 1 cm), como así también la actividad mesial del lóbulo temporal por medio de una 'tira' de ocho electrodos (1×8 , con distancia interelectrodos de 1 cm) colocada a través de la fisura de Silvio; por lo tanto, en este grupo de pacientes se ha utilizado un total de 28 electrodos ($20 + 8$). En todos los casos, el paciente ha estado anestesiado con bajas dosis de sevoflurano (MAC 0,5%) y remifentanilo ($0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). El nivel de anestesia se controló por medio del índice bispectral, manteniéndose en el rango 50-55 [19]. La manta de electrodos se colocó sobre la corteza lateral en forma paralela a la fisura de Silvio, cubriendo los giros T1-T3 y, en algunas ocasiones, el giro T4. Una vez colocada la manta sobre la corteza, se fotografió y, en algunas ocasiones, se filmó. En todos los casos, el electrodo de referencia fue colocado sobre la oreja contralateral. Durante la cirugía se ha procedido a un 'tallado' del lóbulo temporal donde típicamente se ha resecaado parte de la corteza lateral, amígdala e hipocampo, siempre guiada por la actividad registrada por medio de la ECoG. El análisis de los registros ECoG durante la cirugía y que han guiado el tallado ha sido siempre el tradicional en este campo, por medio de la identificación de la actividad interictal irritativa en los registros epileptiformes [2,20]. Por lo tanto, el análisis y los resultados presentados en este trabajo no se han utilizado en la cirugía resectiva.

Registro neurofisiológico

Los registros intraoperatorios de ECoG fueron realizadas típicamente durante 15-20 minutos usando un amplificador de 32 canales (electroencefalograma fácil II, Cadwell, EE. UU.). Los datos fueron adquiridos a una frecuencia 400 Hz. Los datos se exportaron después en formato EDF (*European Data Format*) y, posteriormente, se convirtieron a formato ASCII para su análisis final, y se remuestrearon a una frecuencia de 200 Hz. Por medio de una inspección visual, se han elegido registros continuos de 3-5 minutos de duración que fueran aptos para un análisis automático y que, por lo tanto, no presentaran artefactos. Cada registro multivariado de 20 canales o 28 (20 + 8), en el caso de contar con la tira mesial, se dividió en ventanas temporales consecutivas de 2.048 datos (10,24 s). En cada ventana temporal se han calculado las medidas de correlación que se detallan en el punto siguiente. El ancho temporal elegido de las ventanas permite englobar la mayoría de las no estacionalidades presentes en las series temporales. Todos los programas del análisis fueron escritos en lenguaje *GNU fortran* y *R*. La figura 1 muestra un típico montaje intraoperatorio de ECoG y los registros electrofisiológicos. Sobre la corteza temporal lateral puede observarse la manta de 20 electrodos y sus correspondientes registros en el panel inferior. La tira mesial, no visible en la figura, es introducida a través de la fisura de Silvio por la parte superior. Sus registros en los ocho contactos pueden observarse en el panel derecho de la figura 1.

Figura 1. Electrocorticografía: fotografía del posicionamiento de la manta de 20 electrodos en la corteza lateral del lóbulo temporal durante la monitorización intraoperatoria. En la parte superior de la fotografía puede observarse el cable de la tira mesial de ocho electrodos (no visible), ubicada en la fisura de Silvio. En la parte inferior se representa un registro típico de los 20 electrodos de la manta. En la parte central se representa un registro típico de los ocho electrodos de la tira mesial.



Métodos de análisis

En cada ventana temporal se calculó la correlación cruzada entre las series temporales de 28 electrodos provenientes de los registros de ECoG. Aunque el coeficiente de correlación es un método lineal y, por lo tanto, puede omitir información importante respecto a interacciones más generales, se ha demostrado en el pasado [16,21,22] 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 el coeficiente de correlación de Pearson δ_{ij} para un retraso a tiempo cero entre dos series temporales, según la fórmula siguiente:

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

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

Un concepto de suma importancia desarrollado en los últimos años es el de conectividad funcional [23], definida como la correlación temporal entre eventos neurofisiológicos distantes. El coeficiente

de correlación definido en la ecuación 1 contiene toda la información necesaria para estimar la conectividad funcional entre distintas áreas corticales. Debido a que estamos interesados solamente en la correlación o sincronización, independientemente de si ésta es directa o inversa, usaremos en lo sucesivo el valor absoluto del coeficiente definido en la ecuación 1. Por lo tanto, la correlación, como estimación de la conectividad funcional entre los electrodos i y j , será $\rho_{ij} = abs(\delta_{ij})$. La correlación, no obstante, es una medida de similaridad entre objetos, en este caso series temporales de actividad cortical, y muchas veces es necesaria la introducción de una medida de disimilaridad o distancia entre dichas series temporales, por lo que es conveniente realizar la siguiente transformación:

$$d(i, j) = \sqrt{2(1 - \rho_{ij})} \quad (\text{ec. 2})$$

de tal forma que $0 \leq d(i, j) \leq 1,4$. Valores de distancia próximos a cero entre las series temporales provenientes de los electrodos i y j implican un comportamiento aproximadamente sincrónico entre ambas. Por el contrario, cuanto más cerca del valor 1,4 es la distancia entre las series i y j , menos dependencia en el comportamiento entre ambas zonas corticales. Un ejemplo típico de una matriz de distancias entre los electrodos de la ECoG mostrados en la figura 1 es la que se muestra en la figura 2a. Toda la información de la red está contenida en esta matriz de distancias (o en su equivalente de correlaciones). La dinámica de la red cortical entonces estará dada por la evolución de la matriz de correlación a lo largo de las distintas ventanas temporales. Entre las distintas técnicas existentes para extraer y ordenar la información contenida en la ecuación 2, una de ellas es la construcción de una organización jerárquica [15] que permite clasificar las interacciones e individualizar las zonas de sincronización. En la figura 2b, puede observarse dicha organización en forma de dendograma. Rápidamente puede individualizarse un *cluster* de alta sincronización entre los electrodos M6-M7-M8-M11-M12, identificado por su profundidad (menor distancia) en el dendograma, el cual, por el contrario, es difícil de observar en la matriz de distancias, y es prácticamente imposible de detectar observando las señales en la figura 1. Puede observarse también cómo la conectividad funcional mostrada en el dendograma reproduce la conectividad anatómica a gran escala, dividiendo la zona de corteza lateral (electrodos M) de la zona de corteza entorrinal (electrodos T), una cuestión

que está siendo estudiada intensamente en estos momentos [24].

Una vez calculada la matriz de distancias o, equivalentemente, la matriz de correlaciones, y de la misma forma que se ha calculado el dendograma de la figura 2b, es posible obtener distintas caracterizaciones de la red cortical, haciendo uso de las herramientas provistas por la teoría de redes complejas [9].

En una primera aproximación, las caracterizaciones de una red pueden dividirse en dos grandes grupos: las medidas de centralidad y la estructura por comunidades. La idea detrás de la estructura por comunidades es estudiar cómo es la organización de la red en función de las subredes que existen dentro de ella. Existen diversos métodos para descubrir las comunidades existentes dentro de una red. Un ejemplo de detección de comunidades o *clusters* puede verse en la figura 3 de Herrera-Peco et al [15], donde se ha detectado la existencia de comunidades en la actividad neurofisiológica proveniente de registros de electroencefalograma y EFO. Por otro lado, las medidas de centralidad están orientadas a estudiar las características de los nodos, sus distribuciones estadísticas y su importancia dentro de la red. Existen diversas medidas de centralidad [9] y, en algunos casos, diversas formas de calcular una misma medida. En la figura 2 mostramos el resultado del cálculo de algunas medidas de centralidad para la manta cortical (Fig. 2c) y la tira mesial (Fig. 2d).

Intermediacidad (betweenness)

Esta medida caracteriza a cada nodo en una red de acuerdo con su facilidad para comunicar otros dos nodos cualesquiera de la red. A mayor cantidad de caminos que pasen por un nodo particular y que sirvan para unir otros dos nodos, mayor será el *betweenness* del nodo en cuestión. En la figura 2c y 2d puede observarse que los nodos ubicados en los electrodos M6 (cortical) y T7 (mesial) son los de valor más alto en lo referente al *betweenness*. Como se ha demostrado recientemente [12], existe una estrecha relación entre la escisión de los máximos de *betweenness*, estudiados para la frecuencia gamma, y un buen pronóstico postoperatorio.

Grado del minimum spanning tree (MST)

El *minimum spanning tree* (MST, o árbol de mínima expansión) es una simplificación de la red de interacciones. El MST es un árbol que no posee caminos cerrados, esto es, para ir de un nodo particular a otro cualquiera siempre existe un único camino. Puede observarse un MST para una red cortical como la estudiada en este trabajo en Ortega et al [25].

Se denomina grado de un nodo del MST al número de *links* o uniones que tiene dicho nodo con los demás. Por lo tanto, a mayor grado de un nodo en un MST, mayor importancia tendría dicho nodo en la red general. En la figura 2c puede observarse que el nodo sobre el electrodo M7 en la manta cortical es el de mayor conectividad en el MST equivalente, lo que podría implicar un papel fundamental de este nodo en la actividad cortical. Es importante también hacer referencia a que dicho nodo de máximo grado del MST se encuentra en forma contigua al máximo de *betweenness* calculado anteriormente, por lo que dicha región posee un alto grado de conectividad.

Sincronización local

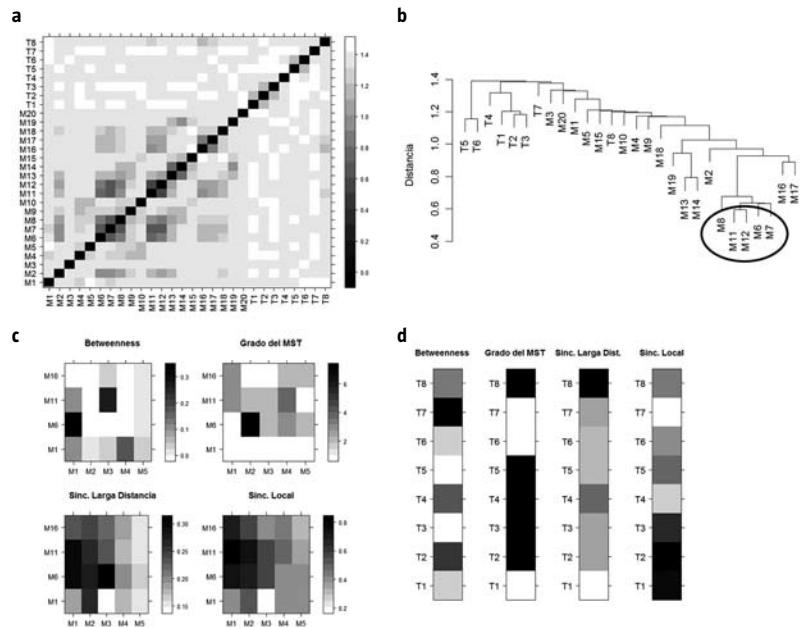
Se define la sincronización local de un determinado nodo [16] como la suma de las interacciones y correlaciones del mencionado nodo con sus vecinos más cercanos (primeros vecinos). A efectos de comparar la sincronización local entre distintos nodos, cualquiera que sea su ubicación en la manta o tira, la suma de interacciones se divide siempre por el grado (número de conexiones) del nodo. En la figura 2c puede observarse que la distribución de sincronización local posee un patrón más suave que las otras medidas de centralidad. El máximo para la sincronización local cortical está ubicado en el electrodo M11 y aparentemente toma valores menores para los vecinos, pero descendiendo en forma gradual. En el pasado, hemos mostrado [16] que los nodos de máxima sincronización local están fuertemente relacionados con la persistencia postoperatoria de las crisis, de tal forma que, cuando éstos son resecaos durante las cirugías, las crisis desaparecen; y, por el contrario, cuando no se quitan, las crisis postoperatorias continúan.

Sincronización de larga distancia

Una medida nueva que está aún por explorarse es la sincronización a larga distancia, que se define como la suma de todas las interacciones que posee un nodo determinado, exceptuando la de los vecinos más cercanos (primeros vecinos), y de la misma forma que para la sincronización local, dividiendo siempre por su conectividad local. De esta forma, la sincronización de larga distancia puede dar una idea la importancia que tiene un nodo en traer información lejana a una cierta región, por ejemplo, desde la zona mesial a la zona cortical.

En lo que resta del trabajo, nos centraremos sólo en una de las medidas de centralidad de la red, la sincronización local, que, como hemos mostrado en el

Figura 2. a) Matriz de distancias obtenida de la matriz de correlaciones calculadas con la ecuación 1 para una ventana temporal de 2.048 datos. Los electrodos de la manta están representados con la letra M y los de la tira mesial con la letra T; b) Dendograma obtenido a partir de la matriz de distancias; c) Distintas medidas de centralidad calculadas en la ventana temporal de 2.048 datos para la corteza lateral; d) Distintas medidas de centralidad calculadas en la ventana temporal de 2.048 datos para la tira mesial.



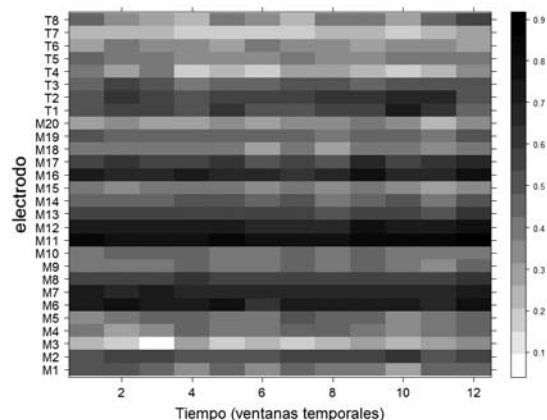
pasado [16,25], posee una importancia sobresaliente respecto a las otras medidas de centralidad, al menos cuando se estudian las señales en todo su espectro de bandas, en lugar de hacerlo por bandas [12], donde el *betweenness* aparece como una medida importante en la dinámica de las crisis.

Resultados

Clusters de actividad sincrónica

Cada registro ECoG ha sido dividido en ventanas temporales de 2.048 datos, que representan aproximadamente unos 10,24 s, de modo que se han utilizado unas 30 ventanas para cada paciente. En cada ventana temporal se ha calculado la matriz de correlación (ecuación 1). Usando la información de interacciones proporcionada por la matriz de correlaciones, hemos calculado la sincronización local para cada electrodo, tanto de la manta como de la tira. Un ejemplo de los valores obtenidos de sincronización local para cada electrodo es el muestra-

Figura 3. Variación temporal de la sincronización local a lo largo de todo el registro. Cada ventana temporal dura 10,38 s.



do en la figura 2c, 'sincronización local'. Como puede observarse en dicha figura, los valores de sincronización local no están distribuidos aleatoriamente, sino que, por el contrario, parecen estar agrupados en torno a ciertas posiciones. Puede observarse que el valor máximo de sincronización local se encuentra en el electrodo M11 y disminuye progresivamente en los electrodos vecinos. Esta observación nos ha llevado en el pasado a postular la existencia de *clusters* de sincronización local [16] en la corteza lateral del lóbulo temporal de los pacientes con ELT.

Con el objeto de profundizar más en las características de estos *clusters* de sincronización local, hemos estudiado la variabilidad temporal de estas zonas de sincronización local. Por ejemplo, en la figura 3 hemos dibujado el valor de la sincronización local para cada electrodo a lo largo de todo un registro de ECoG. Podemos observar que los valores de máxima sincronización local, en los electrodos M11 y M12, se mantienen más estables en el tiempo que los electrodos de baja sincronización local, como, por ejemplo, los electrodos M3 o T4. A efectos de cuantificar la estabilidad temporal de las zonas de alta sincronización local, hemos estudiado el comportamiento de los coeficientes de variación (CV) de la sincronización local en cada área cubierta por los electrodos. Se define un CV como la relación entre la desviación estándar (σ) de una variable y su valor medio (μ), de tal forma que $CV = \sigma/\mu$. Si calculamos el valor de la sincronización local para cada electrodo en cada ventana temporal, podremos defi-

nir el CV de la sincronización local para cada electrodo en todo el registro. Por ejemplo, en el caso de la figura 3, una vez calculados los CV para todo el registro de 12 ventanas y después de ordenarlos de menor a mayor, obtenemos el siguiente orden de CV: M11, M7, M12, M8, M16, M13, M14, M6, M19, M2, M10, T6, T3, M17, M9, M15, T2, T5, M20, M5, M18, T1, M4, M1, T7, T8, T4, M3; de esta forma, podemos ver que los electrodos de mayor sincronización local, como, por ejemplo, M11 y M12, se encuentran también entre los más estables. Es importante estudiar la estabilidad temporal de las zonas de alta sincronización local, ya que, como hemos mostrado en el pasado [16], estas zonas están íntimamente relacionadas con la aparición de las crisis postoperatorias en el caso de que estas zonas no hayan sido resecaadas durante la cirugía.

De acuerdo con lo anterior, hemos estudiado el CV de las zonas de sincronización local. En lugar de identificar las zonas de alta sincronización local, hemos identificado las zonas de menor CV, de tal forma que se pueda englobar en un solo número ambas propiedades: alta sincronización y mayor estabilidad temporal. En cada uno de los 20 registros ECoG provenientes de los pacientes de la tabla, hemos realizado el cálculo anterior y hemos identificado las posiciones de los primeros cinco mínimos de los CV para cada paciente.

En la figura 4 hemos representado la posición de los cinco primeros mínimos de CV para cada paciente de acuerdo con el siguiente esquema: en la figura 4a representamos las zonas de menor CV para la manta de 20 electrodos. En cada paciente, numerados de acuerdo con la tabla, hemos marcado la posición de los mínimos de CV, de acuerdo con la escala de colores. El primer mínimo de CV corresponde al rojo más intenso, hasta el quinto mínimo, que hemos coloreado en amarillo. También hemos marcado en gris las zonas resecaadas durante la cirugía. El electrodo M1 siempre está ubicado en la esquina inferior izquierda, y el electrodo M20 en la esquina superior derecha. De esta forma, por ejemplo, en el paciente A, el tejido resecaado durante la cirugía (gris) corresponde a los electrodos M6-M7-M8-M11-M12-M13-M16-M17-M18. En este mismo paciente, el mínimo de CV corresponde al electrodo M12, y el siguiente al M8.

De la misma forma, en la figura 4b se ha representado la ubicación de los mínimos de CV en los electrodos de la tira mesial. Asimismo, se ha marcado en gris el área que se ha resecaado durante la cirugía. También, con la misma escala de colores que en la figura 4a, se ha representado la posición de los mínimos de CV.

Figura 4. a) Manta: representación de los mínimos del coeficiente de variación de la sincronización local para cada uno de los pacientes de la tabla. La escala de colores representa desde el primer hasta el quinto mínimo. Los pacientes con resultado de la cirugía distinto de Engel I están enmarcados en azul. En gris se ha representado la zona reseçada durante la cirugía; b) Tira mesial: mismo tipo de representación que para la manta. *Figura en color en www.neurologia.com.*

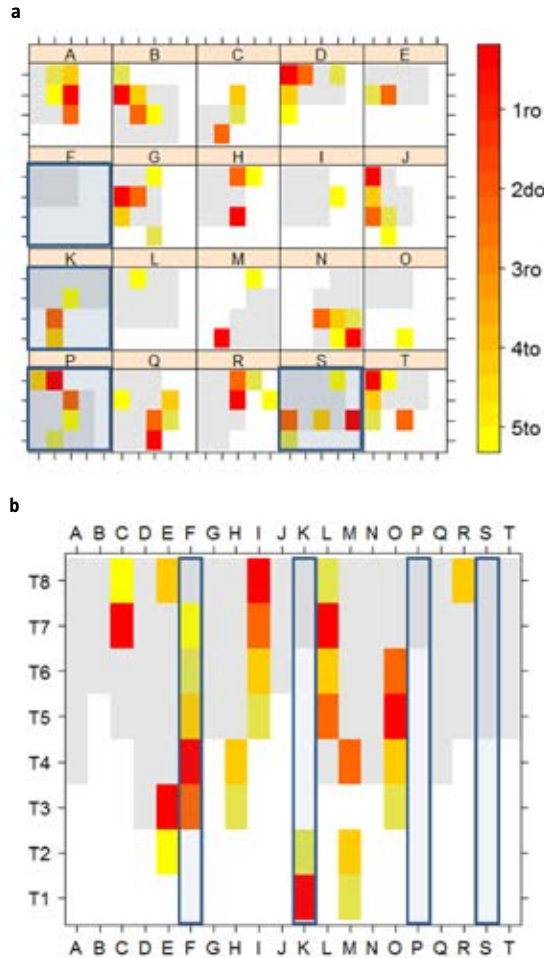


Tabla. Datos clínicos de los pacientes seleccionados.

Paciente	Sexo	Edad / Tiempo evolución (años)	Frecuencia	Video-EEG	RM	Cirugía / Resultado (1 año)
A	Hombre	41 / 11	Diaria	Mesial I	Normal	I RTAM / IB
B	Mujer	23 / 12	Diaria	Mesial D	Lateral DT lesión	D RTAM / IA
C	Mujer	48 / 32	Diaria	Mesial D	D EH	D RTAM / IA
D	Mujer	26 / 14	Diaria	Mesial I	Normal	I RTAM / IA
E	Mujer	22 / 22	Diaria	Mesial I	I atrofia	I RTAM / IA
F	Hombre	28 / 17	Diaria	Lateral I	Normal	I Cort / III
G	Hombre	44 / 29	Semanal	Mesial I	Normal	I RTAM / IA
H	Hombre	42 / 9	Mensual	Mesial D	I mesial alterado	I RTAM / IA
I	Hombre	23 / 22	Semanal	Mesial I	I EH	I RTAM / IC
J	Hombre	34 / 25	Semanal	Mesial I	I T AM tumor	I RTAM / IA
K	Mujer	48 / 32	Semanal	Mesial D	D EH	D RTAM / II
L	Mujer	32 / 30	Semanal	Mesial I	I EH	I RTAM / IA
M	Hombre	23 / 21	Diaria	Mesial I	I EH	I RTAM / IA
N	Mujer	41 / 38	Semanal	Mesial I	I EH (probable)	I RTAM / IA
O	Mujer	23 / 5	Diaria	Mesial D	D lesión tumoral	D RTAM / IA
P	Hombre	20 / 11	Semanal	Mesial I	Normal	I RTAM / III
Q	Mujer	30 / 16	Semanal	Mesial D	D EH	D RTAM / IA
R	Mujer	32 / 15	Diaria	Mesial I	Normal	I RTAM / IA
S ^a	Hombre	26 / 15	Semanal	Bilateral I > D	Normal	D RTAM / III
T ^a	Mujer	35 / 9	Semanal	Bilateral	D EH (probable)	D RTAM / I

^a Cirugía paliativa. I: izquierdo; D: derecho; T: temporal; H: esclerosis del hipocampo; AM: anteromesial; RTAM: resección temporal anterior medial.

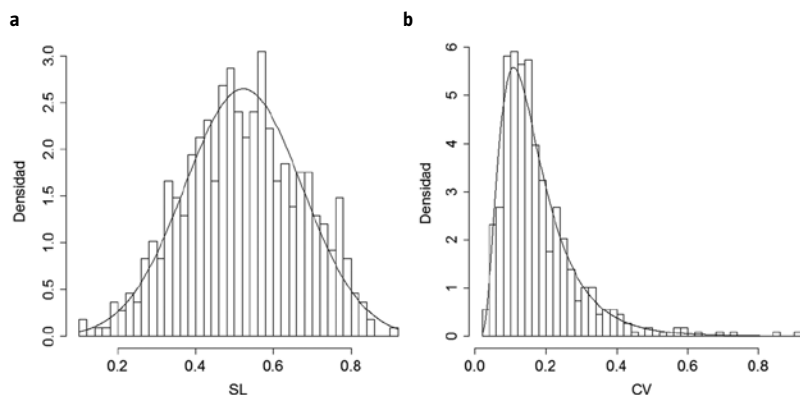
Por último, en la figura 4, aquellos pacientes que han resultado con un resultado de la cirugía distinto de Engel I, esto es, Engel II o Engel III, se han marcado en azul. Éstos son los pacientes F, K, P y S.

Como es fácil apreciar en la figura 4, las zonas con mínimos CV, coloreadas en rojo, están ubicadas dentro de las zonas reseçadas en la mayoría de los pacientes con un Engel I, estén éstas ubicadas en la corteza lateral o bien en la mesial. Tal es así en los casos A, B, C, D, E, G, H, I, J, L, M, N, O, Q, R y

T. Por el contrario, en los casos en los que la cirugía no ha conseguido eliminar las crisis, pacientes K, P y S, el máximo de CV no ha sido eliminado, éste está ubicado en la corteza lateral o en la mesial. Por otro lado, el paciente E, del que se ha eliminado el mínimo de CV, ha continuado con crisis postoperatorias y, por lo tanto, no puede explicarse dentro de este esquema.

Una cuestión importante a la hora de estudiar el papel de los CV de las zonas de sincronización lo-

Figura 5. a) Distribuciones empíricas (barras) de la sincronización local. Ajuste de una distribución normal (línea continua) con media = 0,5228 ($\pm 0,0064$) y desviación estándar = 0,1507 ($\pm 0,0045$); b) Distribuciones empíricas (barras) del coeficiente de variación de la sincronización local. Ajuste de una distribución *log-normal* (línea continua) con *log*-media = -1,904515 ($\pm 0,0242$) y *log*-desviación estándar = 0,562905 ($\pm 0,0171$).



cal es ver su distribución estadística. Con este objetivo, hemos reunido en un mismo grupo los valores de sincronización local de todos los pacientes, 28 valores para cada paciente multiplicado por 20 pacientes, obteniendo, por lo tanto, 560 valores. De la misma forma, hemos reunido en un mismo grupo los 560 valores de CV para toda la muestra de pacientes. La estimación de la distribución de probabilidad para cada caso puede observarse en la figura 5a y 5b. En ambos casos se ha ajustado la mejor distribución de probabilidad. En el caso de la sincronización local (Fig. 5a), el mejor ajuste corresponde a una distribución normal, con una bondad en el ajuste de Anderson-Darling de 0,6492742 (5%), con una media de 0,5228 ($\pm 0,0064$) y desviación estándar de 0,1507 ($\pm 0,0045$). Para el caso de los CV (Fig. 5b), el mejor ajuste, no obstante, corresponde a una distribución *log-normal*, con una bondad en el ajuste de Anderson-Darling de 0,3982014 (5%), *log*-media de -1,904515 ($\pm 0,0242$) y *log*-desviación estándar de 0,562905 ($\pm 0,0171$).

Discusión

En el presente trabajo se ha mostrado cómo, por medio del uso de la teoría de redes complejas en el análisis de registros de ECoG, es posible extraer información valiosa sobre la dinámica de la actividad cortical en pacientes con ELT. En particular, los resultados presentados demuestran la existencia de

zonas de alta sincronización local que, a su vez, mantienen esta característica en la forma más estable. Hemos mostrado que estas zonas estables de alta sincronización se relacionan con la aparición de las crisis postoperatorias, ya que, cuando éstas se resecan durante las cirugías, los pacientes quedan libres de crisis (es decir, con un grado funcional Engel I). Por el contrario, cuando estas zonas no son resecaadas durante las cirugías, los pacientes vuelven a tener nuevas crisis después de las cirugías, clasificados con Engel II, III o IV.

Más allá de la relación directa entre las zonas estables de alta sincronización y su relación con las crisis, los resultados presentados aquí muestran que existe una organización muy particular en la corteza, tanto lateral como mesial, en lo referente a la actividad eléctrica cortical. Cada electrodo de ECoG registra la actividad de campo medio de una o varias macrocolumnas y, por lo tanto, es el resultado del promedio de un número muy grande de corrientes iónicas de células piramidales. A este nivel, por lo tanto, es imposible teorizar sobre la conexión neuronal a partir de la información registrada por estos macroelectrodos. No obstante, la existencia de zonas de alta sincronización local, como hemos mostrado en el presente trabajo, implica la existencia de patrones de mayor conectividad. Por lo tanto, la existencia de estas zonas en distintas regiones implica una distribución de conectividades muy heterogénea, que también se ha descrito desde otros puntos de vista. Por ejemplo, estudios inmunohistoquímicos, genéticos y electrofisiológicos [26-28] han mostrado también una distribución heterogénea de distintas propiedades en pacientes con epilepsia. Por otro lado, en recientes simulaciones numéricas [29] se ha demostrado que la existencia de zonas de alta sincronización, conocidas como *hubs*, facilita la aparición de procesos de sincronización global [30], y que podría traducirse en las crisis clínicas. Resultados similares han sido publicados en células piramidales en mamíferos [31]. Interpretando nuestros resultados a la luz de estos hallazgos, es posible especular que la existencia de los clústeres de sincronización favorezca la aparición de un proceso de sincronización global en la red límbica que desembogue finalmente en las crisis clínicas. La resección de alguna de estas zonas, por lo tanto, disminuiría la facilidad de generación de las crisis.

Un punto importante que debe destacarse es la existencia de una distribución *log-normal* en los CV de las zonas de alta sincronización. La presencia de unas pocas zonas de alta sincronización, pero muy estables de acuerdo con sus bajos valores de CV, determina que estas zonas se mantengan aproxi-

madamente constantes en el tiempo. Esta estabilidad implicaría la permanencia de zonas que permiten comunicar rápidamente la actividad epileptógena entre zonas distantes. Muy recientemente, se ha mostrado [32] que la persistencia en el tiempo de ciertas zonas de alta conectividad podría producir un comportamiento conocido como de pequeño-mundo (*small-world*), que permite comunicar rápidamente información, fundamentalmente de actividad sincrónica, entre zonas lejanas y, por lo tanto, favorecería la aparición de las crisis.

En resumen, en el presente trabajo hemos mostrado la utilidad del análisis complejo de señales provenientes de ECoG, de la misma forma que lo hemos hecho anteriormente con los registros de EFO [15]. En el caso de los registros de EFO, el análisis complejo de las señales neurobiológicas nos ha permitido caracterizar la actividad cortical en comunidades, pudiendo diferenciar claramente el lado ipsilateral a las crisis del lado contralateral durante el período interictal. El uso de medidas de centralidad en redes complejas, que, junto con la detección de comunidades, forman las dos grandes áreas del análisis de redes complejas, nos ha permitido en el presente trabajo caracterizar la actividad cortical en el lado ipsilateral a las crisis en pacientes con ELT.

Bibliografía

- Dichter MA. Basic mechanisms of epilepsy: targets for therapeutic intervention. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 9): S2-6.
- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700.
- Bartolomei F, Wendling F, Bellanger J, Régis J, Chauvel P. Neural networks involved in temporal lobe seizures: a nonlinear regression analysis of SEEG signals interdependencies. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1746-60.
- Bartolomei F, Wendling F, Régis J, Gavaret M, Guye M, Chauvel P. Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 61: 89-104.
- Bertram EH, Xing-Zhang D, Mangan P, Fountain N, Rempe D. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998; 32: 194-205.
- Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002; 43: 219-27.
- 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.
- Albert R, Barabási AL. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys* 2002; 74: 47-97.
- Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang DH. Complex networks: structure and dynamics. *Phys Rep* 2006; 424: 175-308.
- Sporns O, Chialvo DR, Kaiser M, Hilgetag CC. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends Cogn Sci* 2004; 8: 418-25.
- Arenas A, Díaz-Guilera A, Kurths J, Moreno Y, Zhou CS. Synchronization in complex networks. *Phys Rep* 2008; 469: 93-153.
- Wille C, Worrell G, He B. Graph analysis of epileptogenic networks in human partial epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 84-93.
- Ponten SC, Douw L, Bartolomei F, Reijneveld JC, Stam CJ. Indications for network regularization during absence seizures: weighted and unweighted graph theoretical analyses. *Exp Neurol* 2009; 217: 197-204.
- Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Liao W, Chen Z, et al. Impaired perceptual networks in temporal lobe epilepsy revealed by resting fMRI. *J Neurol* 2009; 256: 1705-13.
- 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.
- Ortega GJ, Menendez 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.
- Wieser GH, Schwarz U. Topography of foramen ovale electrodes by 3D image reconstruction. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2053-6.
- Pastor J, Sola RG. Utility of foramen ovale electrodes in temporal lobe epilepsy surgery. *Recent Advances in Epilepsy, I Global Research Network, Kerala, India, 2008.*
- Rosow C, Manberg PJ. Bispectral index monitoring. *Anesthesiol Clin North Am* 2001; 19: 947-66.
- Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 22-33.
- Quián 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.
- Netoff TI, Schiff SJ. Decreased neuronal synchronization during experimental seizures. *J Neurosci* 2002; 22: 7297-307.
- Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RSJ. Time-dependent changes in effective connectivity measured with PET. *Hum Brain Mapp* 1993; 1: 69-80.
- Zhou C, Zemanova L, Zamora G, Hilgetag CC, Kurths J. Hierarchical organization unveiled by functional connectivity in complex brain networks. *Phys Rev Lett* 2006; 97: 238103.
- Ortega GJ, Sola RG, Pastor J. Complex network analysis of human ECoG data. *Neurosci Lett* 2008; 447: 129-33.
- Ferrer I, Oliver B, Russi A, Casas R, Rivera R. Parvalbumin and calbindin-D28k immunocytochemistry in human neocortical epileptic foci. *J Neurol Sci* 1994; 123: 18-25.
- Marco P, Sola RG, Pulido P, Aljarde MT, Sánchez A, Ramón y Cajal S, et al. Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. An immunocytochemical study. *Brain* 1996; 119: 1327-47.
- Menéndez de la Prida L, Benavides-Piccione R, Sola RG, Pozo MA. Electrophysiological properties of interneurons from intraoperative spiking areas of epileptic human temporal neocortex. *Neuroreport* 2002; 13: 1421-5.
- Morgan RJ, Soltesz I. Nonrandom connectivity of the epileptic dentate gyrus predicts a major role for neuronal hubs in seizures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 6179-84.
- Pastor J, Sola RG, Ortega GJ. Hyper-synchronization, de-synchronization, synchronization and seizures. In Stevanovic D, ed. *Epilepsy –histological, electroencephalographic and psychological aspects.* Rijeka, Croatia: InTech Europe; 2012. p. 117-44. URL: <http://www.intechopen.com>.
- Song S, Sjoström PJ, Reigl M, Nelson S, Chklovskii DB. Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. *PLoS Biol* 2005; 3: e68.
- Tang J, Scellato S, Musolesi M, Mascolo C, Latora V. Small-world behavior in time-varying graphs. *Phys Rev E* 2010; 81: 055101.

Significance of complex analysis of electrical activity in temporal lobe epilepsy: electrocorticography

Introduction. Locating and excising epileptogenic zones is the traditional treatment in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. Some patients, however, continue to suffer from attacks even after surgery. Therefore, new hypotheses must be formulated in order to account for the apparent shortcomings of correctly performed surgical procedures.

Aims. An approach that is not traditional in the field, namely complex networks, is used to attempt to show that modifying the properties of the limbic network can lead to the elimination of the attacks, regardless of the location of the epileptogenic zones.

Patients and methods. The intraoperative electrocorticographic recordings of 20 patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy were utilised in the study. An analysis of complex networks was used to study the local synchronisation activity in the lateral and mesial cortex of the temporal lobe and, essentially, the zones with the highest temporal stability were determined.

Results. Those cortical zones with higher synchronic activity are associated with a greater temporal stability and when these zones are excised during surgery, the patient no longer suffers any disabling attacks. In contrast, when these zones are not excised, the patient continues to have attacks in the post-operative period.

Conclusions. The findings support the hypothesis of the existence of a limbic network, which the lateral and mesial cortices of the temporal lobe are part of, and whose capacity to establish an overall synchronisation is affected when certain zones are removed.

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