

Dependencia de la duración de la actividad paroxística para el análisis de localización del foco epiléptico utilizando EEG-RMf: Primeros resultados

A.B. Solana¹, C. Maestu^{1a}, A. Castro¹, R. Bajo¹, M. Rios², J.M. Serratosa³, A. Marinas³, F. Fariñas⁴, J. A. Linera⁵, E. Alfayate⁵, F. del Pozo¹

¹ Centro de Tecnología Biomédica (CTB), UPM; ² Dpto. Psicología, UNED; ³ Unidad de Epilepsia, Fundación Hospital Jiménez Díaz; ⁴ Serv. Neurofisiología, Hospital de Móstoles; ⁵ Serv. Radiología, Fundación Reina Sofía-CIEN

^a Email de contacto: cmaestu@gbt.tfo.upm.es

Resumen

La adquisición simultánea de la señal EEG (electroencefalograma) y las imágenes de RMf (Resonancia Magnética funcional) permiten, de forma no invasiva, capturar tanto la respuesta hemodinámica del cerebro como la actividad eléctrica cerebral registrada sobre el cuero cabelludo [1].

El objetivo principal de este estudio pretende una primera aproximación a un protocolo de correlación de las señales EEG y RMf aplicado a la localización del foco epiléptico. Adicionalmente a la metodología de la técnica se presentan los resultados preliminares de localización de distintos focos epilépticos cuando se analiza la actividad paroxística de distinta duración, por separado, en un paciente diagnosticado de IGE (Idiopathic Generalized Epilepsy, epilepsia idiopática generalizada).

Palabras clave: EEG, RMf, BOLD, epilepsia, duración de la actividad paroxística.

1. Introducción

La combinación de los datos EEG y RMf proporciona la posibilidad de aunar la excelente resolución espacial de la RMf con la resolución temporal del orden del milisegundo del EEG. La utilización conjunta de estas técnicas, solo ha comenzado a considerarse en los últimos años debido a los diversos retos tecnológicos a resolver para conseguir la combinación de ambos métodos. Los problemas más importantes se deben al fenómeno de la inducción electromagnética [2] que introduce artefactos ruidosos en la señal EEG registrada en el interior del escáner de RM y que requieren de algoritmos complejos de filtrado de señal que permitan recuperar la señal EEG, subyacente de baja amplitud.

Una de las aplicaciones más interesantes de esta combinación de técnicas es el estudio de la actividad ictal e interictal en pacientes con epilepsia [1]. Estos trabajos difieren de la mayoría de las aplicaciones realizadas con RMf ya que el estímulo se genera internamente de forma aleatoria, infrecuente y con una duración limitada (raramente superior a 10 segundos). En los resultados presentados, por diversos autores, se han analizado las imágenes de RMf utilizando fundamentalmente la técnica BOLD. Algunos hallazgos indican que determinadas epilepsias diagnosticadas como focales presentan otros focos cuando se analiza la respuesta hemodinámica de las

crisis [3]. Otros resultados indican que, en pacientes con epilepsia IGE, se presentan activaciones en zonas dispersas y en el tálamo [4]. También se ha intentado relacionar la aparición de un mayor número de espigas epilépticas con la detección de una activación BOLD más significativa [5], o comprobar si los distintos tipos de espigas epileptiformes producían activaciones diferentes, sin obtener ningún dato concluyente [6].

La actividad paroxística puede ser caracterizada usando su morfología, su frecuencia de aparición, sus consecuencias clínicas, y también, analizando su duración. En este sentido, algunos autores han analizado la respuesta hemodinámica a la actividad interictal de los pacientes en función de su morfología [7]. Otros estudios han evaluado la inclusión del parámetro de duración de los eventos epileptogénicos en los modelos de las funciones de respuesta hemodinámica de la actividad paroxística, donde se observa que, en general, los resultados son mejores cuando se introduce el parámetro, duración de la actividad paroxística, en el análisis estadístico [5].

2. Materiales y métodos

2.1. Paciente

El paciente reclutado para este estudio fue seleccionado por el Departamento de Neurología del Hospital Fundación Jiménez Díaz y presentaba actividad interictal muy frecuente en los registros EEG rutinarios y carecía de indicios lesionales en imágenes de RM anatómicas previas al estudio. Basándose en la semiología clínica y en los hallazgos previos en el EEG, el paciente fue diagnosticado de epilepsia idiopática generalizada (IGE). En evaluaciones anteriores de EEG y Vídeo-EEG de larga duración, se identificaron crisis de ausencias, tónicas, mioclónicas y tónico-clónicas. Desde la Unidad de Epilepsia de la Fundación Jiménez Díaz se indicaba la posibilidad de inicio de las crisis en el lóbulo frontal.

El estudio realizado contó con la aprobación del comité local de ética y con el consentimiento por escrito del paciente según las regulaciones del Departamento de Neurología del Hospital Jiménez Díaz de Madrid y la Fundación CIEN.

2.2. Adquisición de datos

Los datos EEG se adquirieron usando un amplificador Brain Amp MR EEG, el software Brain Vision Recorder y un casco de electrodos BrainCap compuesto por 30 electrodos Ag/AgCl situados según el sistema 10/20 con impedancias de $5K\Omega$ y 2 electrodos poligráficos con impedancias de terminación de $15 K\Omega$ para registro del electrocardiograma (colocado en la espalda del paciente) y del electrooculograma (EOG). El electrodo de referencia del casco se situó en la línea media del cráneo entre Fz y Cz. El sistema BrainAmp permite una frecuencia de muestreo de 5KHz e incorpora filtros hardware que limitan el rango de frecuencias de la señal que se registra entre 0,016-250 Hz por defecto. El equipo es totalmente compatible con el escáner de RM. El paciente fue situado en el interior de la RM con el casco EEG conectado al amplificador situado junto al escáner. Los datos fueron enviados a través de fibra óptica desde la sala de RM hasta la sala de control en la que un ordenador registra las señales EEG recibidas a través del software Brain Vision Recorder y los sincroniza con cada TR de la RM (el comienzo de la adquisición de un volumen completo) a través del trigger de ésta.

Los datos de RM se obtuvieron con un escáner RM General Electric 3.0T. Se utilizó una secuencia de Eco de gradiente SPGR potenciada en T1 para la obtención de las imágenes 3D de alta resolución (espesor de rodaja = 1mm, matriz 260x260, tiempo de preparación = 650 ms, TE = 4,2 ms, TR = 9,2 ms, ángulo slip = 12° , volumen completo con 156 rodajas). Las imágenes funcionales se adquirieron mediante una secuencia EPI multirodaja (espesor de rodaja = 3mm, matriz 96x96, tiempo de preparación = 3 s, TE mínimo, TR = 3 s, ángulo flip = 90° , volumen completo con 36 rodajas). Con el fin de disminuir el impacto de los artefactos de gradiente, hay que tener en cuenta que el valor del TR de la secuencia funcional debe ser múltiplo del periodo del reloj de muestreo del EEG [8].

2.3. Preprocesado EEG

Las señales EEG registradas en las sesiones de RM se postprocesaron utilizando el software Brain Vision Analyzer. Estos datos se encontraban fuertemente contaminados por dos artefactos principales de magnitud muy superior a la actividad eléctrica de interés.

El mayor de los artefactos se produce por los gradientes de campo magnético variables en el tiempo de la secuencia RMf, que generan una diferencia de potencial entre los tejidos conductores del cuerpo humano y los cables del sistema de registro EEG. A este fenómeno se le denomina artefacto de gradiente o de imagen [1] y puede tener una amplitud del orden de varios milivoltios, haciendo que la señal EEG sea totalmente irreconocible. El segundo, se debe al movimiento pulsátil de las arterias en el cuero cabelludo que da lugar a una fuerza electromotriz en los electrodos y cables del sistema de registro en frecuencias de aproximadamente 10 Hz o inferiores. Este artefacto se denomina artefacto de pulso o balistocardiograma [8], y se encuentra presente incluso en ausencia de secuencias de pulsos de RM, es decir, se produce simplemente por el efecto del campo magnético estático B_0 .

Dentro de los algoritmos de eliminación de ruido, las principales soluciones al problema de los artefactos producidos por el sistema de RM están basados en la identificación de la morfología temporal del ruido electromagnético [9] o en distintos algoritmos de filtrado basados en ICA o PCA [10]. Sin embargo, por el momento el problema de la eliminación del ruido no se encuentra totalmente solucionado.

Uno de los procedimientos más extendidos para la supresión de artefactos consiste en la eliminación del ruido de gradiente mediante el método de substracción por plantilla propuesto por Allen [9], seguido por un submuestreo de 500 Hz y un filtrado paso banda 1-50 Hz. Posteriormente, se elimina el balistocardiograma, en nuestro caso, utilizando ICA [10]. En la Figura 1 se pueden observar 6 segundos de registro EEG donde se puede identificar una actividad paroxística de 2 segundos de duración.

Cabe destacar que el objetivo principal del análisis de la señal EEG consiste en la identificación de los instantes de comienzo y final de cada evento de actividad epileptiforme para poder analizar la actividad hemodinámica en la misma unidad temporal mediante el registro RM. Los distintos algoritmos de eliminación de artefactos presentan dos problemas principales: por un lado, la posibilidad de generar señales espurias identificables erróneamente como eventos paroxísticos y,

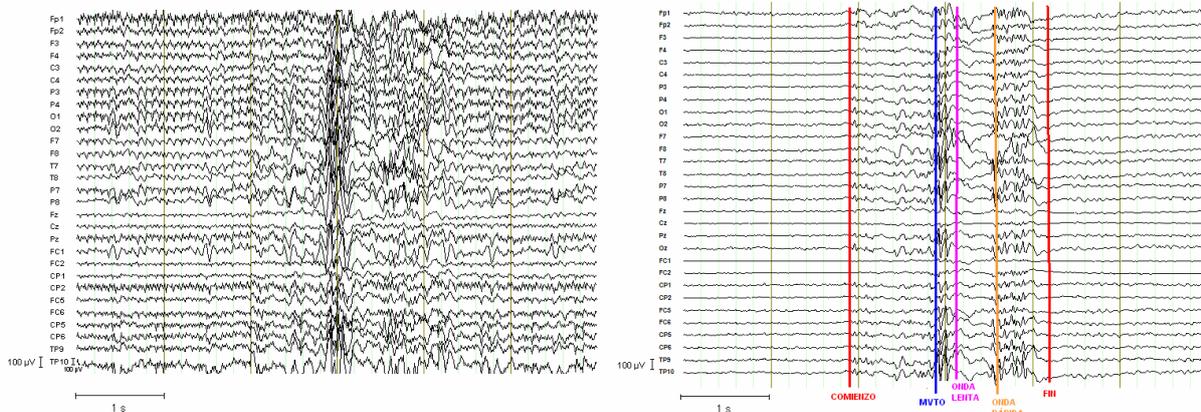


Figura 1. Ejemplo de actividad paroxística de 2 segundos antes ser procesada (izqda), y tras la eliminación de los artefactos de gradiente y de pulso (dcha).

hecho podría resultar decisivo en los estudios EEG-RMf aplicados a la epilepsia.

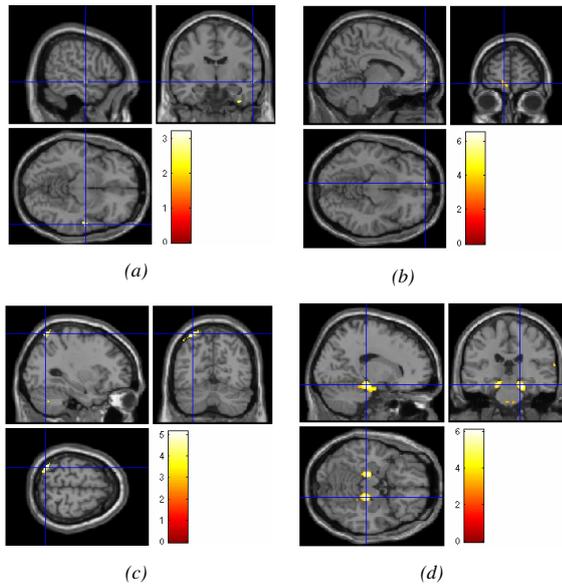


Figura 4. Mapas estadísticos generados tras dividir la actividad paroxística detectada en el EEG en función de su duración: 1,5 segundos (a) lóbulo temporal derecho; 2 segundos (b) lóbulo frontal izquierdo; 3 segundos (c) lóbulo parietal izquierdo y 4 segundos (d) tálamo y lóbulo temporal derecho.

4. Discusión

Tras realizar el análisis de las respuestas hemodinámicas correspondientes a distintas duraciones de actividad paroxística en un mismo sujeto, la inclusión de este parámetro en los estudios EEG-RMf de epilepsia es promisoría puesto que, tal y como se observa en la Figura 4, agrupando la actividad paroxística en función de su duración, se obtienen distintas localizaciones del foco de tales eventos epileptiformes. Además, dos de esas localizaciones coinciden con sospechas clínicas indicadas con anterioridad: 1) En el último diagnóstico del paciente se sospechaba que el paciente sufría crisis del lóbulo frontal, lo que corresponde con las localizaciones obtenidas en el análisis del grupo de actividad epileptiforme de duración 2 segundos, 2) por otro lado, la localización encontrada para el grupo de duración 4 segundos de actividad corresponde con el primer diagnóstico clínico del paciente en el que se indicaba que podía padecer crisis epilépticas bilaterales.

La influencia de la duración de las crisis se presenta en estudios neurofisiológicos básicos donde este parámetro se incluye como un factor de modulación de la señal epileptogénica [11]. También se han encontrado resultados de la dependencia de la duración de la actividad ictal en estudios de RMf por perfusión y difusión [12].

Sin embargo, estos resultados son preliminares y deberán ser corroborados a través de un estudio en una población de sujetos epilépticos superior para establecer

conclusiones fiables sobre el desarrollo de este nuevo concepto en los análisis futuros EEG-fMRI y poder incluirlo dentro del protocolo diagnóstico en epilepsia.

Agradecimientos

Los autores querrían agradecer a la Fundación CIEN, a la Fundación Jiménez Díaz, al Centro de Investigación en red Ciber-BBN y al Programa de grupos de Biociencias de la Comunidad de Madrid MADR.IB su contribución al estudio.

Referencias

- [1] Ritter P, Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience* 30, 823-838, 2006.
- [2] Lemieux L, Allen PJ, Franconi F, Symms MR, Fish R. Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magnetic Resonance in Medicine* 38, 943-952, 1997.
- [3] Federico P, Archer JS, Abbott DF. Cortical/subcortical BOLD changes associated with epileptic discharges: an EEG-fMRI study at 3 T. *Neurology* 64:1125-1130, 2005.
- [4] Hamandi K, Salek-Haddadi A, Laufs H, Liston A, Friston K, Fish DR, Duncan JS, Lemieux L. EEG-fMRI of idiopathic and secondarily generalized epilepsies. *NeuroImage* 31, 1700-1710, 2006.
- [5] Bagshaw AP, Hawco C, Bénar CG, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F, Pike GB, Gotman J. Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged burst of interictal epileptiform activity. *Neuroimage* 24, 1099-1112, 2005.
- [6] Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K, Merschhemk M, Liston A, Friston K, Duncan JS, Fish DR, Lemieux L. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: An EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain Research* 1088, 128-166, 2006.
- [7] Liston AD, De Munck JC, Hamandi K, Laufs H, Ossenblok P, Duncan JS, Lemieux L. Analysis of EEG-fMRI data in focal epilepsy based on automated spike classification and signal space projection. *Neuroimage* 31, 1015-1024, 2006.
- [8] Mullinger KJ, Morgan PS, Bowtell RW. Improved artifact correction for combined electroencephalography/functional MRI by means of synchronization and use of vectorcardiogram recordings. *J Magn Reson Imaging*. 27(3):607-16, 2008.
- [9] Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 12, 230-239, 2000.
- [10] Srivastava G, Crottaz-Herbette S, Lau KM, Glover GH, Menon V. ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *NeuroImage* 24, 50-60, 2005.
- [11] Lea PM, Sarvey JM. Modulation of epileptiform burst frequency by the metabotropic glutamate receptor subtype mGluR3. *Epilepsy Research* 53 207-215, 2003.
- [12] Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek, Hennerici M, Gass A. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 128, 1369-1376, 2005.