



Universidad de Los Andes

# Estudio de las alteraciones del sueño en pacientes epilépticos a partir de señales EEG.

Cécile Gauthier

Asesor:

Mario Valderrama

Bogotá, Colombia

2013

Indice

1. Introducción
2. Marco Teórico
  - a. Sueño.
  - b. Relación sueño y epilepsia.
3. Materiales y métodos
  - a. Pacientes y señales
  - b. Selección de estados NREM
  - c. Métodos de procesamiento
  - d. Método de validación estadística
4. Resultados
  - a. Análisis cuantitativo de diferentes parámetros NREM
    - i. Cantidad de sueño NREM
    - ii. Descriptores en el tiempo
    - iii. Descriptores en frecuencia
  - b. Relación entre crisis diurnas-nocturnas-diurnas
  - c. Influencia de la actividad epiléptica inter-ictal durante el sueño NREM
5. Conclusiones
6. Discusión
7. Referencias.

## 1. Introducción

El sueño se asocia con procesos funcionales muy importantes. Estos pueden ser físicos, como síntesis proteica, plasticidad sináptica, o cognitivos, como consolidación de la memoria y aprendizaje [1]. Muchos de estos se dan durante el sueño NREM (no REM rapid eye movement), particularmente en las etapas de ondas lentas ( $\sim 0.3 - 4$  Hz) donde se presenta una sincronización global de neuronas corticales [2]. Así, alteraciones de sueño relacionadas con trastornos cerebrales como la epilepsia y la depresión podrían estar implicadas en deficiencias de procesos funcionales. La epilepsia en particular es un desorden neuronal crónico que afecta entre el 1% y el 3% de la población mundial [3]. Diferentes evidencias han mostrado una relación entre sueño y epilepsia. El sueño modula la expresión de las crisis, así como la presencia de descargas interictales epileptiformes [4] y a su vez la epilepsia influencia la organización y eficiencia del sueño, así como el nivel de alerta durante la vigilia, además que su tratamiento puede mejorar o empeorar los desórdenes del sueño [4]. Se ha observado por ejemplo que la privación del sueño por más de 24 horas es un activador de crisis para el 18% al 24% de pacientes [5] y por el contrario tratar los desórdenes del sueño contribuye al control de la epilepsia [4]. Durante el sueño NREM existe una sincronización neuronal debido a la actividad sináptica coordinada, muchos síndromes de epilepsia ocurren casi exclusivamente en NREM, así como un aumento en la actividad epileptiforme [6], lo cual es debido a una mayor excitabilidad neuronal entre las neuronas de los circuitos tálamo-corticales, permitiendo una mayor difusión de las actividades focales [7]. Al tener un sueño alterado, los pacientes presentan deficiencias en su vida cotidiana que pueden incluir disminución en su rendimiento académico y laboral o hipersensibilidad a factores físicos y emocionales, lo que lleva a aumentar el cuadro de depresión que a su vez afecta la calidad del sueño. Por esta razón, actualmente existe un gran interés en estudiar la relación entre sueño y epilepsia y particularmente determinar si la actividad epiléptica podría ser modulada o reducida por un mejoramiento de la calidad del sueño, lo cual, permitiría no solamente encontrar tratamientos alternativos sino también mejorar enormemente la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

El objetivo de este trabajo es por lo tanto estudiar diferencias en el sueño NREM entre sujetos de control y pacientes epilépticos a través del análisis de diversos parámetros estimados de las señales de EEG y de diferencias presentes entre el grupo de pacientes epilépticos. Se busca igualmente determinar diferencias entre las noches de pacientes con y sin crisis, con el fin de estudiar relaciones entre el sueño y la incidencia de crisis epilépticas.

## **2. Marco Teórico**

### **a. Sueño.**

El sueño es una actividad fisiológica particular en la que se observan variaciones en la actividad cerebral características de diferentes estados siendo las más significativas REM y NREM. Estos se presentan cíclicamente entre 4 y 5 veces en la noche y pueden durar entre 90 y 100 minutos cada una.

La primera clasificación se realizó gracias a la observación ya que durante el sueño REM se ve el movimiento de los ojos, en la actualidad se utilizan el análisis de las variaciones en las señales electrofisiológicas:

- EEG: diferencias en la actividad cerebral, en NREM hay una presencia de husos del sueño, complejos K y actividad de ondas lentas, en REM es similar a la vigilia.
- ECG: arritmia respiratoria debida a la respiración profunda durante NREM y en REM parecido a la vigilia.
- EMG: tono muscular muy bajo en REM, para no actuar los sueños.
- EOG: Movimiento de los ojos en REM

Durante el sueño el organismo realiza diferentes funciones durante el sueño, algunas físicas como síntesis proteica, otras cognitivas, como la consolidación de la memoria y el aprendizaje, estas se realizan durante el sueño NREM, particularmente durante la actividad de ondas lentas debido a la actividad sináptica coordinada por los circuitos tálamo corticales. Durante este estado se presenta una sincronización entre la actividad en el hipocampo y el neocortex que llevan a la consolidación de la memoria.

Afectar cualquier etapa de sueño afecta las funciones que modula, por esta razón es tan importante identificar las alteraciones que se producen en el sueño en pacientes epilépticos.

### **b. Relación sueño y epilepsia.**

Desde la antigüedad se sabe que existe una relación entre el sueño y la epilepsia particularmente por la existencia de crisis exclusivamente nocturnas, se pensaba que era debido a un menor control mental que permitía la influencia sobrenatural o divina. Ahora se sabe que es una relación bilateral:

El sueño afecta la epilepsia:

En la expresión de las crisis, ya que se puede relacionar el ciclo del sueño con la incidencia de las crisis, que se presentan más comúnmente 1 a 2 horas antes de despertar y al inicio del sueño. Mientras que las crisis psicogénicas no epilépticas no se dan nunca en el sueño y tienen muy baja incidencia nocturna.

La privación del sueño es un activador de crisis en muchos casos (18-24%). Es tan común que se usa como método diagnóstico, para determinar si la persona es epiléptica se priva de sueño y se hace un EEG.

Se ha determinado que el tratamiento de los desórdenes del sueño disminuye la frecuencia de las crisis. Existen síndromes epilépticos exclusivos del sueño NREM, El 21% de las crisis son exclusivamente nocturnas, 42% son solo diurnas y el 37% son difusas.

El estado NREM es un facilitador de actividad epileptiforme y de crisis, al igual que las transiciones de estados. Mientras que en REM es un inhibidor.

La epilepsia afecta el sueño:

Esto es intuitivo en pacientes que tienen crisis en la noche pero también pasa con los que tienen crisis en el día, el impacto es mayor cuando son crisis generalizadas y mayor aun cuando son epilepsias difusas.

La organización y eficiencia del sueño cambian en pacientes epilépticos, se detectan alteraciones en la frecuencia de husos del sueño y de complejos K, Aumento en la latencia inicial, la persona se demora en dormirse, se han observado, aumento del número de despertares, del cambio de fases y disminución de la duración del estado REM.

El tratamiento de la crisis puede mejorar o empeorar los desórdenes, según el tipo de fármaco y de epilepsia que se padezca.

Se detecta un aumento de la actividad epileptiforme durante NREM. La actividad en alta frecuencia se ve más comúnmente durante esta etapa.

Hay un factor importante que se debe tener en cuenta, los epilépticos tienden a tener desordenes de sueño como síndrome de piernas inquietas, hipersomnolencia y apneas, incluso hay quienes asocian las crisis con la hipoxia de la apnea.

Existen relaciones entre el sueño y la epilepsia, pero se conoce poco.

### 3. Materiales y métodos

#### a. Pacientes y señales

Para realizar este análisis partimos de una base de datos de pacientes epilépticos:

<b>Pacientes</b>	<b>Registros</b>				
<b>38402</b>	38400102	38401102	38402102		
<b>44202</b>	44200102	44201102	44202102	44203102	
<b>54802</b>	54800102	54801102	54802102		
<b>58302</b>	58300102	58301102	58302102	58303102	58304102
<b>59002</b>	59000102	59001102			
<b>62002</b>	62000102	62001102	62002102		
<b>63502</b>	63500102				
<b>81802</b>	81800102	81801102	81802102		
<b>91602</b>	91600102	91601102	91602102	91603102	
<b>92202</b>	92200102	92201102			
<b>95802</b>	95800102	95801102	95802102		
<b>107302</b>	107300102	107301102	107302102	107303102	107304102
<b>107702</b>	107700102	107701102			
<b>107802</b>	107800102	107801102	107802102		
<b>108402</b>	108400102	108401102	108402102		
<b>109602</b>	109600102				
<b>112502</b>	112500102	112501102	112502102	112503102	112504102
<b>114602</b>	114600102				
<b>115002</b>	115000102				
<b>132502</b>	132501102	132501102			

*Tabla 1 Base de datos inicial*

De estos pacientes se seleccionaron aquellos que presentaban electrodos superficiales, de modo a poder realizar comparaciones con sujetos de control. También tuvimos que escoger pacientes que tuvieran noches sin crisis eso nos llevó a trabajar con menos pacientes. Finalmente para este análisis se utilizaron dos grupos de pacientes: un grupo de sujetos de control (n=7) y un grupo de pacientes epilépticos (n=7).

Pacientes	Noche 1	Noche 2
<b>58302</b>	58302102_0048-0057	58302102_0073-0081
<b>59002</b>	59001102_0100-0108	59001102_0125-0133
<b>62002</b>	62001102_0054-0062	62001102_0078-0086
<b>95802</b>	95802102_0012-0020	95802102_0036-0045
<b>107302</b>	107301102_0033-0042	107304102_0007-0017
<b>109602</b>	109600102_0034-0043	109600102_0107-0116
<b>112502</b>	112502102_0009-0019	112504102_0015-0024
<b>1</b>	001N10001-10009	001N70001-70009
<b>2</b>	002N10001-10009	002N70001-70009
<b>3</b>	003N10001-10009	003N70001-70009
<b>4</b>	004N10001-10009	004N70001-70009
<b>5</b>	005N10001-10009	005N70001-70009
<b>6</b>	006N10001-10009	006N70001-70009
<b>7</b>	007N10001-10009	007N70001-70008

*Tabla 2. Pacientes seleccionados.*

Los sujetos pertenecientes al grupo de control se registraron con técnicas estándares de polisomnografía, las cuales incluyen el registro de electrodos de EEG dentro del sistema 10-20, electrodos de electrooculografía (EOG) y electrodos de electromiografía (EMG). Todas las noches fueron revisadas y clasificadas por expertos utilizando el método R&K [8]. Los pacientes epilépticos (edad media: 27 años, edad mínima: 11, edad máxima: 47) fueron registrados en ambientes clínicos controlados durante una exploración relacionada con la epilepsia. Todos los pacientes fueron registrados con electrodos de EEG intracraneales adicionalmente a los electrodos de EEG superficiales dentro del sistema 10-20, EOG y EMG. La tabla 1 presenta la información clínica asociada con cada paciente epiléptico. Con el objetivo de realizar la selección de estados de sueños para los pacientes epilépticos, se realizó un análisis en tiempo frecuencia tomando como referencia

el electrodo C3, con el fin de separar visualmente los estados NREM. La clasificación se basó principalmente en la presencia de husos del sueño y actividad lenta como se muestra en la figura 1.

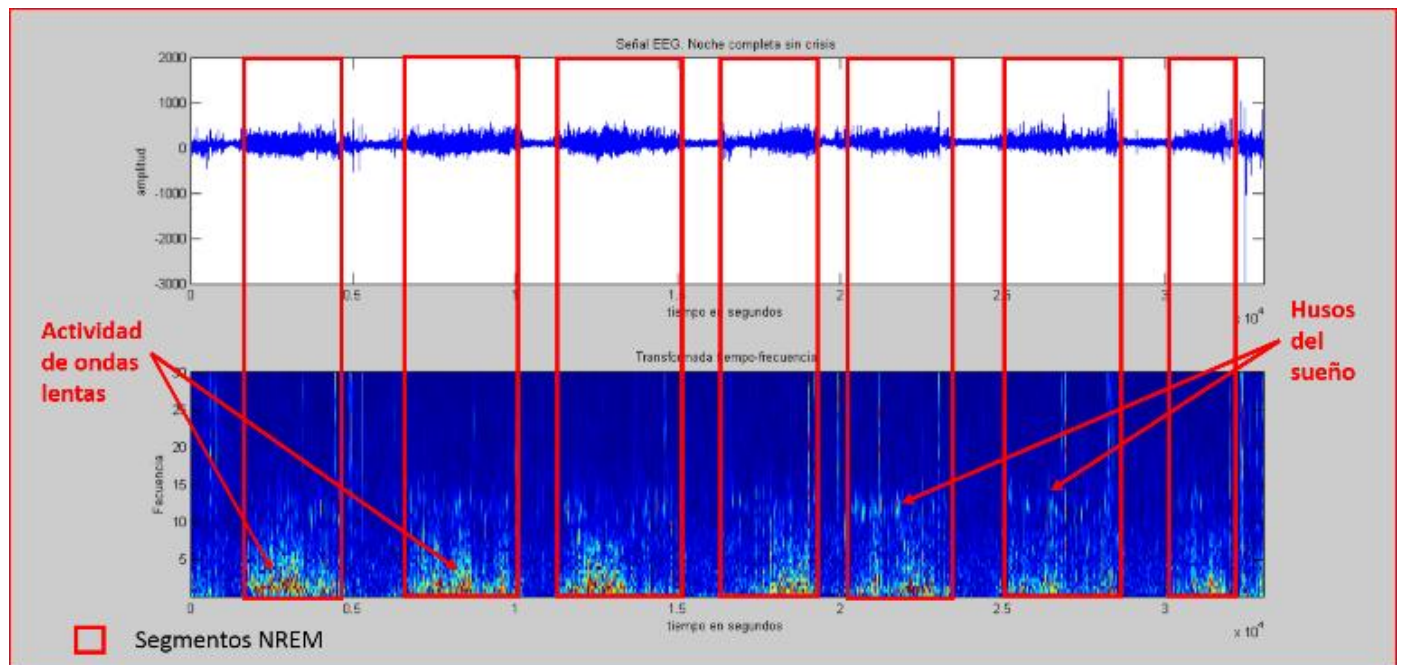


Figura 1. La Señal de arriba corresponde al registro EEG de la noche completa. La señal de abajo corresponde a la transformada tiempo-frecuencia, que permite ver en el tiempo la actividad en las diferentes bandas de frecuencia según su intensidad en color, cuando es cercano al azul es baja y alta cuando es roja. Se pueden ver la presencia de husos del sueño y de actividad de ondas lentas que nos lleva a seleccionar los segmentos NREM marcados por los cuadros rojos.

Paciente	Género	Edad	Etiología	Foco	Histología
58302	F	22	Malformación Tumor	tll	Displasia focal cortical
59002	M	18	Malformación	tbl tll tbr	Displasia focal cortical
62002	M	42	Malformación	tlr	Displasia focal cortical
81802	F	27	Esclerosis hipocampal	t-l	Desconocido



95802	F	14	Desconocido	t-l tll	Desconocido
107302	F	47	Esclerosis hipocampal	tmr tlr	Esclerosis hipocampal
109602	F	32	Malformación, Esclerosis hipocampal	tml	Esclerosis hipocampal
112502	F	11	Malformación, Esclerosis hipocampal	tmr	Desconocido

Tabla 3. Características de los pacientes epilépticos. Donde tll: temporal lateral izquierdo, tlr: temporal lateral derecho, t-l:temporal izquierdo, tmr: temporal mesial derecho y tml: temporal mesial izquierdo.

Para ambos grupos se seleccionaron y clasificaron dos noches que presentaran claros episodios de sueño NREM (figura 2). Para el grupo de pacientes epilépticos se escogieron noches sin crisis y adicionalmente se excluyeron aquellas que presentaban actividades excesivas patológicas o artificios de origen desconocido (figura 2).

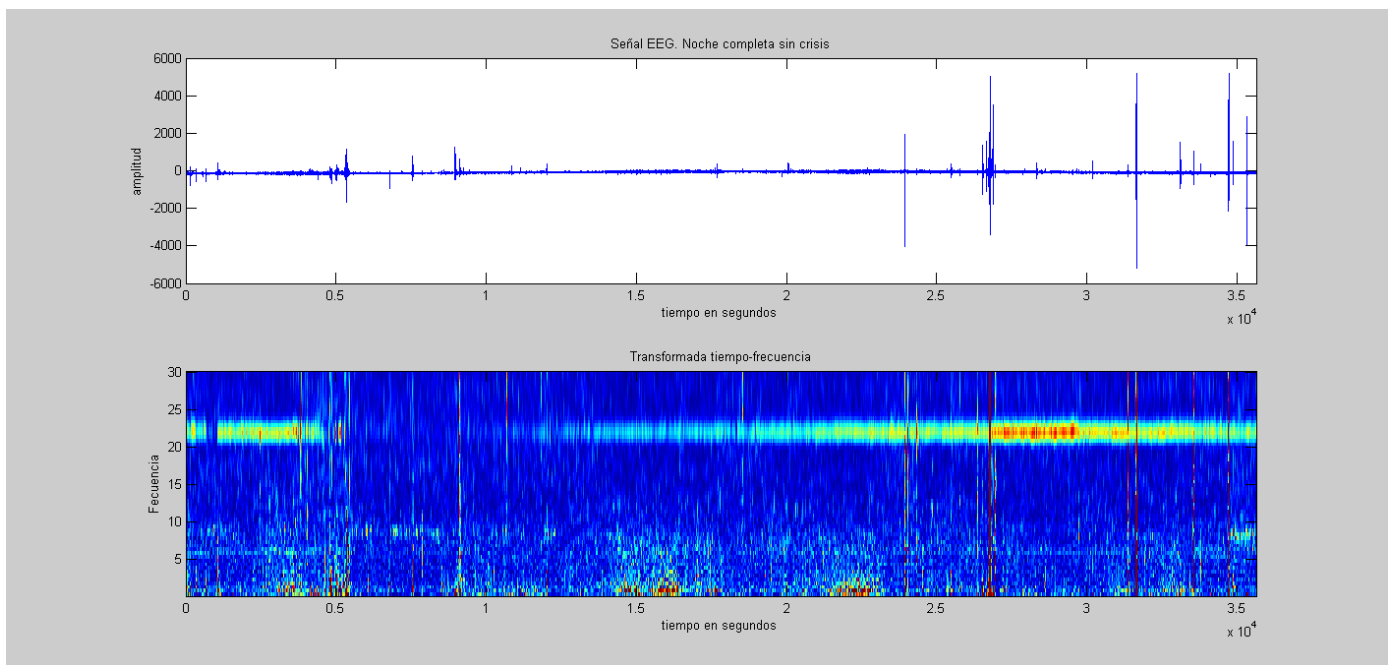


Figura 2 Señal EEG noche completa. Actividad a los 23 Hz, posiblemente debida a un artificio.

Con el objetivo de estudiar la incidencia de la actividad epiléptica inter-ictal en el sueño NREM, se escogieron, para la mayoría de los pacientes epilépticos (n=6), dos noches adicionales que presentan actividades ictales, limitando el análisis a aquellos electrodos que estuvieran asociados con la presencia de espigas o “spikes” inter-ictales (3 electros por pacientes).

Pacientes	Electrodos														
58302	TLA 1	TLA 3	TLB 7	TLB 8	TB A1	HL_ 3	HL_ 5	HL_ 6	HL_ 9						
59002	G_B 5	BLB 1	HL_ 1	HR_ 1											
62002	HR_ 5	TLA 2	TLB 2												
81802	G_A 5	G_B 2	G_B 4	G_C 7	TB A3										
95802	G_C 5	G_D 8	G_E 2	G_E 3	G_E 6	G_F 8	G_ G3	G_ H1	G_H 8	TB B2	TBC 1	TB C2	TB D2	OP L5	
107302	HL A1	HL B1	TPR 1												
108402															
109602	G_C 4	G_C 6	G_ D1	G_D 3	G_D 4	G_ D7	HL_ 3	HL_ 7	TB A3	TB C1	HR A2				
112502	TBB 1	TBB 3	TB C5	TB D1	TLA 2	TL A3	TLB 1	TLB 2	TLC 8	HR1 2					

Tabla 4. Pacientes seleccionados para el estudio intracraneal.

## b. Selección de estados NREM

Como se mencionó anteriormente, la selección de los intervalos de sueño NREM para los pacientes epilépticos se realizó a través de una detección visual de periodos dominados por una clara actividad de

ondas lentas característica de este estado de sueño. Para este análisis visual se usó una transformada en tiempo-frecuencia realizada a través de una transformada Gabor implementada con una ventana gaussiana real modulada en frecuencia [9].

### c. Métodos de procesamiento

Con el propósito de caracterizar las diferentes actividades del sueño NREM entre sujetos de control y pacientes epilépticos, diferentes medidas fueron extraídas de las señales EEG en el dominio del tiempo y frecuencia tal como se observa en la tabla 2. Para el cómputo de estos parámetros se usaron ventanas consecutivas no superpuestas de 5 segundos. Todos los análisis se realizaron a través del programa Matlab® (The Mathworks, USA).

Dominio	Análisis
Tiempo	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Duración de los distintos estados de sueño.</li> <li>. Descriptores estadísticos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Media</li> <li>- Mediana</li> <li>- Varianza</li> <li>- Asimetría</li> <li>- Curtosis</li> <li>- Desviación estándar.</li> </ul> </li> </ul>
Frecuencia	<ul style="list-style-type: none"> <li>. Potencia en las diferentes bandas de frecuencia               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Delta: 0.4 – 4 Hz</li> <li>- Teta: 4-8 Hz</li> <li>- Alfa: 8-12 Hz</li> <li>- Husos del sueño: 12-18 Hz</li> <li>- Beta: 18-30 Hz</li> </ul> </li> <li>. En cada banda se utilizan dos métodos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodograma de Welch. .</li> <li>- <math>P = \sum v^2</math></li> </ul> </li> </ul>

Tabla 5. Medidas extraídas en las señales de los pacientes.

De manera general, la actividad frecuencial en las diferentes bandas presentadas en la tabla 2, se realizó de las siguientes dos formas:

- Para determinar la potencia en cada banda, primero se filtró la señal utilizando un filtro digital pasabanda de respuesta infinita al impulso (IIR) tipo Chebychev II. Se dividió la señal EEG de la noche completa en ventanas, para cada una se calcula la potencia en cada banda de frecuencia utilizando la fórmula  $P=1/T \sum v^2$ , donde T corresponde al tamaño de la ventana, teniendo así la medida de potencia absoluta. Se obtiene también una medida relativa dividiendo por el valor de la suma de potencia de todas las bandas en cada ventana particular.
- La densidad espectral de potencia se calcula utilizando el método de Welch para cada ventana de cinco segundos. Esta divide los datos en ocho segmentos superpuestos, cada segmento se trata como una ventana de hamming, con una superposición del 50%. Para cada segmento se calcula el periodograma, los cuales se promedian para producir la densidad espectral de potencia final. Se divide la señal resultante en segmentos según las frecuencias límites de cada banda y se suman todos los valores que la componen, se obtiene así un valor absoluto. También se calcula el valor relativo dividiendo por el valor total de la suma en todas las bandas de frecuencia.

Durante el análisis de las señales intracraneales utilizamos los métodos utilizados en el dominio de la frecuencia en bandas de alta frecuencia:

- Potencia en las diferentes bandas de frecuencia 30 a 120Hz
- Ripples: 120 a 220Hz
- Fast ripples: 220 a 400Hz

Estas actividades de alta frecuencia se han relacionado con la localización del foco epiléptico.

#### d. Método de validación estadística

Con el fin de determinar diferencias significativas de los diferentes parámetros medidos entre los dos grupos de sujetos se utiliza un “test de permutación” o “test de randomización” [10], el cual es un método no paramétrico ampliamente utilizado en el análisis de datos electrofisiológicos. En la mayoría de los casos las pruebas clínicas no se realizan con muestras aleatorias [11], este método diseñado por Pitman provee un método valioso para probar que un experimento con muestreo no aleatorio es significativo [12], tiene la ventaja de dar resultados acertados con pocos pacientes [13] y se ha probado ser muy efectivo en estudios con

señales EEG [14]. La idea principal es generar un vector con todos los datos observados en dos poblaciones diferentes de manera ordenada, se conoce la diferencia de las medias y de las medianas entre las dos poblaciones. Si al permutar un número significativo de veces este vector el valor de las medias y las medianas respectivas difieren a los valores observados previamente, podemos concluir que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las poblaciones (figura 3).

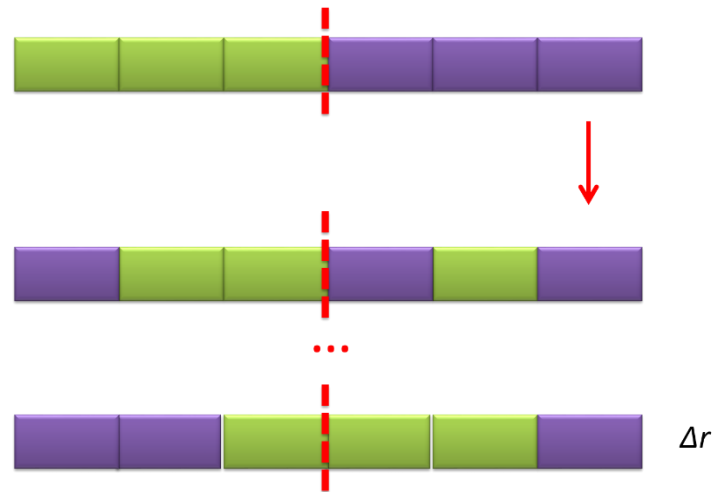


Figura 3. Ejemplo del test de permutación.

Algoritmo del test de permutación o randomización [16]:

- Se calculan las diferencias entre la media de los datos observados,  $D_{obs}$ .
- Se crea un vector de  $m+n$  observaciones. ( $m$  para una muestra y  $n$  para la otra)
- Se selecciona aleatoriamente una cantidad de datos de uno de las dos muestras con  $m$  datos asignados a la muestra 1 y  $n$  datos a la muestra 2.
- Se permutan las  $m+n$  observaciones entre las dos muestras de modo que hayan  $m$  observaciones para la muestra 1 y  $n$  para el 2. El número de posibilidades es combinatorio  $(m+n, n)$ .
- Para muestras pequeñas es necesario obtener todas las permutaciones posibles, para las muestras grandes se pueden realizar con un número aleatorio.
- Para cada permutación de los datos se calcula la diferencia entre la media de cada tratamiento, llamada  $D$ .
- Se computa el valor  $p$ , como la proporción de  $D$  mayor o igual a  $D_{obs}$ .
- Si el valor  $p$  es menor o igual a un umbral determinado, podemos definir que son diferentes con significancia estadística.

- En este caso el umbral utilizado es de 0,01.

#### 4. Resultados

##### a. Análisis cuantitativo de diferentes parámetros NREM

##### i. Cantidad de sueño NREM

Con el fin de determinar si de manera general hay una diferencia entre la duración de los periodos de sueño NREM entre los sujetos de control y los pacientes epilépticos, se determinó el porcentaje de sueño NREM para cada una de las noches analizadas. Este porcentaje fue definido como 48.78% en pacientes epilépticos y 73.77% en pacientes de control. En la figura 3 se puede apreciar que existe una diferencia significativa ( $p < 0.01$ ) entre ambos grupos de sujetos, corroborando que de manera global los sujetos de control pasan más tiempo en sueño NREM que el grupo epiléptico.

Pacientes epilépticos	Porcentaje NREM de la noche 1	Porcentaje NREM de la noche 2	Pacientes de control	Porcentaje NREM de la noche 1	Porcentaje NREM de la noche 2
58302	44,61	45,73	1	74,06	71,37
59002	73,52	57,67	2	71,2	60,46
62002	51,99	42,85	3	77,98	71,29
95802	73,85	56,03	4	63,16	70,46
107302	18,02	41	5	73,55	75,93
109602	49,17	15,18	6	77,82	80,88
112502	59,5	53,17	7	81,58	83,08
<b>Media</b>	52,95	44,52	<b>Media</b>	74,19	73,35
<b>Mediana</b>	51,99	45,73	<b>Mediana</b>	74,06	71,37

Tabla 6. Duración periodod NREM

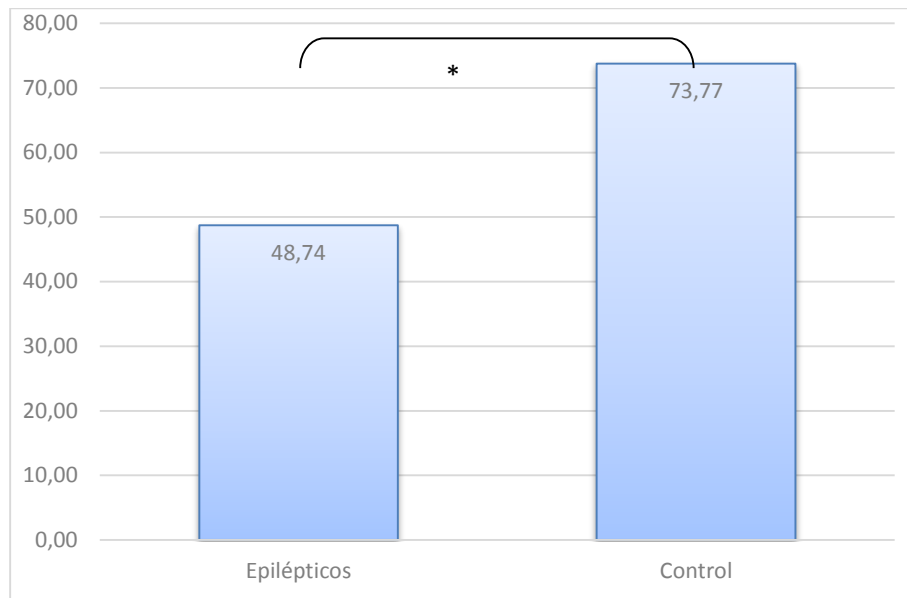


Figura 4 Porcentaje de sueño NREM en pacientes epilépticos y de control.

ii. Análisis en el tiempo y frecuencia

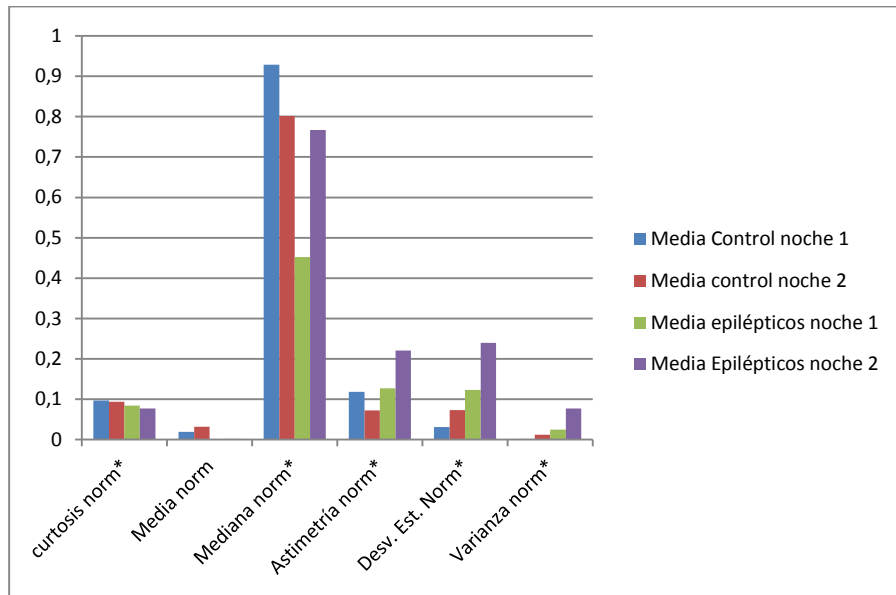
Se observa que el porcentaje de sueño NREM es diferente. Para determinar si el comportamiento de la señal EEG durante este periodo es diferente entre grupos, se profundizó el análisis extrayendo los diferentes descriptores de la señal a través del análisis por ventanas descrito en la sección de “Materiales y Métodos”. Este procedimiento se realizó para cada paciente y de manera conjunta se compararon los resultados obtenidos en los sujetos de control y los pacientes epilépticos. Los descriptores que resultaron diferentes de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) se marcan con un asterisco en la leyenda. Estos resultados se presentan en las figuras 4 a 10. Los resultados generales se presentan en la tabla 7:

Descriptor	Control	epileptic			Control	Epileptic		
	mean	mean	Mean dif	stat sig	median	median	median dif	stat sig
Pow alpha abs	47,7679	15,2887	32,4792*	99,9	36,2995	12,5495	23,7500*	99,9
Pow alpha rel	0,0699	0,0342	0,0357*	99,9	0,0516	0,0232	0,0284*	99,9
Pwelch alpha abs	228,3264	77,6304	150,6961*	99,9	175,8357	63,6557	112,1800*	99,9
Pwelch alpha rel	0,0759	0,0391	0,0368*	99,9	0,0567	0,0269	0,0297*	99,9
Pow betha abs	8,1514	3,7014	4,4500*	99,9	6,5382	3,5725	2,9657*	99,9

Pow betha rel	0,0163	0,0102	0,0061*	99,9	0,0090	0,0054	0,0037*	99,9
Pwelch betha abs	41,2265	18,5486	22,6780*	99,9	32,7902	17,8296	14,9606*	99,9
Pwelch betha rel	0,0183	0,0116	0,0068*	99,9	0,0102	0,0061	0,0041*	99,9
Pow delta abs	1253,0907	915,5660	337,5246*	99,9	558,3540	404,6974	153,6566*	99,9
Pow delta rel	0,7270	0,8228	0,0958*	99,9	0,7478	0,8572	0,1095*	99,9
Pwelch delta abs	5612,6913	3748,6767	1864,0146*	99,9	2419,4326	1700,4157	719,0169*	99,9
Pwelch delta rel	0,7235	0,8197	0,0962*	99,9	0,7457	0,8549	0,1092*	99,9
Pow tetha abs	125,3259	62,8013	62,5246*	99,9	97,3602	44,5860	52,7742*	99,9
Pow tetha rel	0,1413	0,1027	0,0386*	99,9	0,1309	0,0852	0,0457*	99,9
Pwelch tetha abs	603,2823	291,1684	312,1139*	99,9	459,1419	207,7186	251,4233*	99,9
Pwelch tetha rel	0,1517	0,1097	0,0419*	99,9	0,1395	0,0917	0,0479*	99,9
Pow SS abs	28,9495	11,5185	17,4310*	99,9	22,3781	9,9775	12,4006*	99,9
Pow SS rel	0,0454	0,0300	0,0154*	99,9	0,0312	0,0175	0,0137*	99,9
Pwelch SS abs	5612,6913	3748,6767	1864,0146*	99,9	2419,4326	1700,4157	719,0169*	99,9
Pwelch SS rel	0,0502	0,0333	0,0169*	99,9	0,0343	0,0196	0,0147*	99,9
Mean abs	0,0008	0,0009	0,0001		0,0203	0,0209	0,0006	
Mean norm	0,0007	0,0010	0,0003		0,0202	0,0208	0,0006	
Median abs	2785,0287	1450,3008	1334,7278*	99,9	749,2603	481,2343	268,0259*	99,9
Median norm	0,0074	0,0497	0,0423*	99,9	0,0005	0,0120	0,0115*	99,9
Variance abs	-0,0021	0,1303	0,1324*	99,9	-0,0091	0,0725	0,0816*	99,9
Variance norm	-0,1174	-0,1794	0,0621*	99,9	-0,1167	-0,1988	0,0821*	99,9
Skew abs	3,5817	3,2501	0,3316*	99,9	3,2929	3,0857	0,2072*	99,9
Skew norm	0,1538	0,1310	0,0228*	99,9	0,1435	0,1266	0,0169*	99,9
Curtosis abs	0,0928	-0,6354	0,7282*	99,9	-0,0318	-0,6616	0,6298*	99,9
Curtosis norm	0,1546	-0,7325	0,8871*	99,9	-0,0008	-0,6770	0,6762*	99,9
Standar dev. abs	33,8758	29,2910	4,5849*	99,9	27,3726	21,9371	5,4356*	99,9
Estándar dev. norm	0,0485	0,1631	0,1146*	99,9	0,0222	0,1096	0,0874*	99,9

Tabla 7. Resultados del analisis en tiempo y frecuencia.





*Figura 5 Medias de los descriptores estadísticos normalizados. Se encuentra diferencias significativas para cada uno de ellos, excepto para la media.*

En la figura 4 se muestran las medias de los descriptores estadísticos normalizados, las medianas y los resultados absolutos de estos descriptores al igual que las diferencias significativas, estas, y todas las que se presentan a continuación se probaron significativas utilizando el test de permutación con un alfa de 0.01 y 1000 permutaciones.

En la figura 5 se ve el comportamiento de las medias de las potencias absolutas en las distintas bandas de frecuencias. Al realizar este procedimiento para las medianas, se observa que el comportamiento es muy similar (figura 6). Los histogramas de este descriptor en particular se encuentran en la figura 8, se identifican diferencias que se comprueban con el test de permutación.

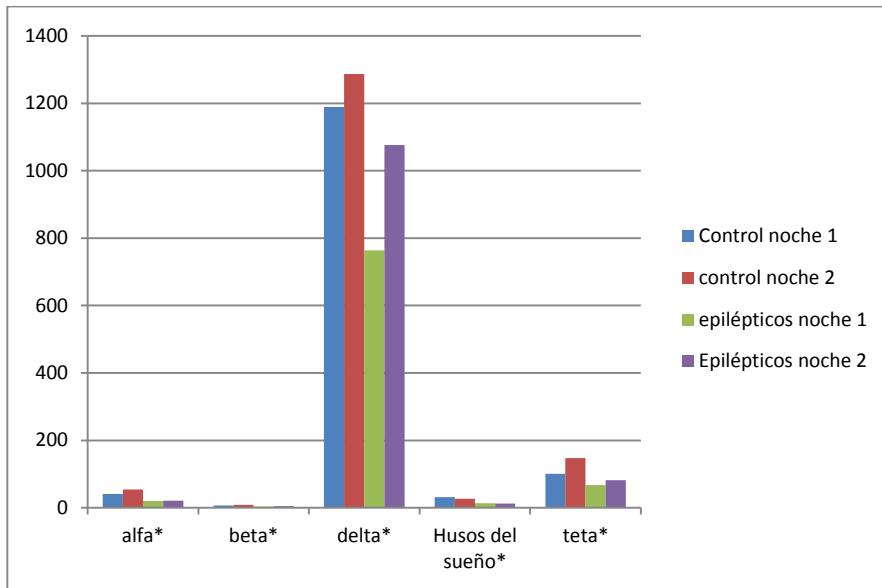


Figura 6. Medias de las potencias absolutas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.

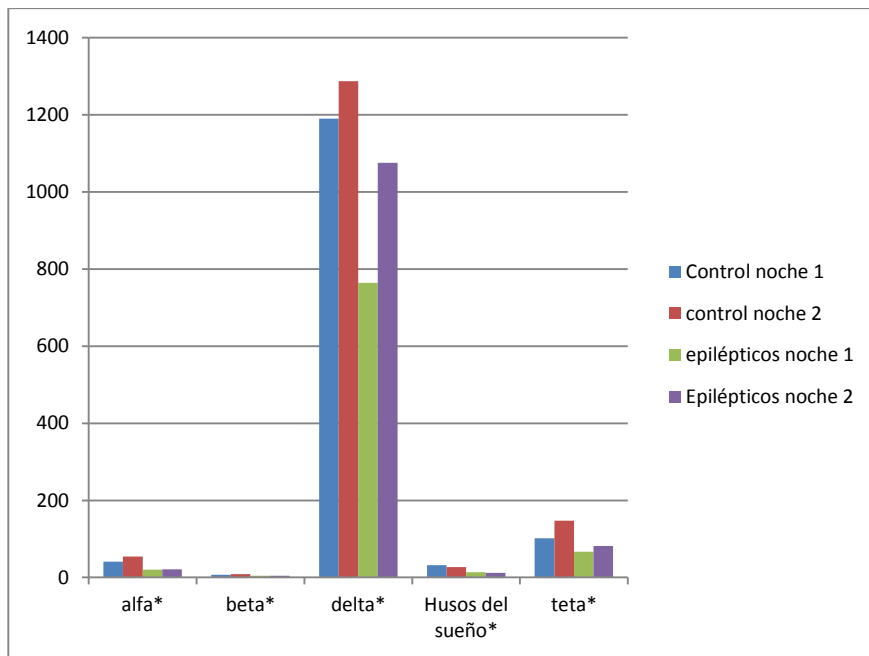
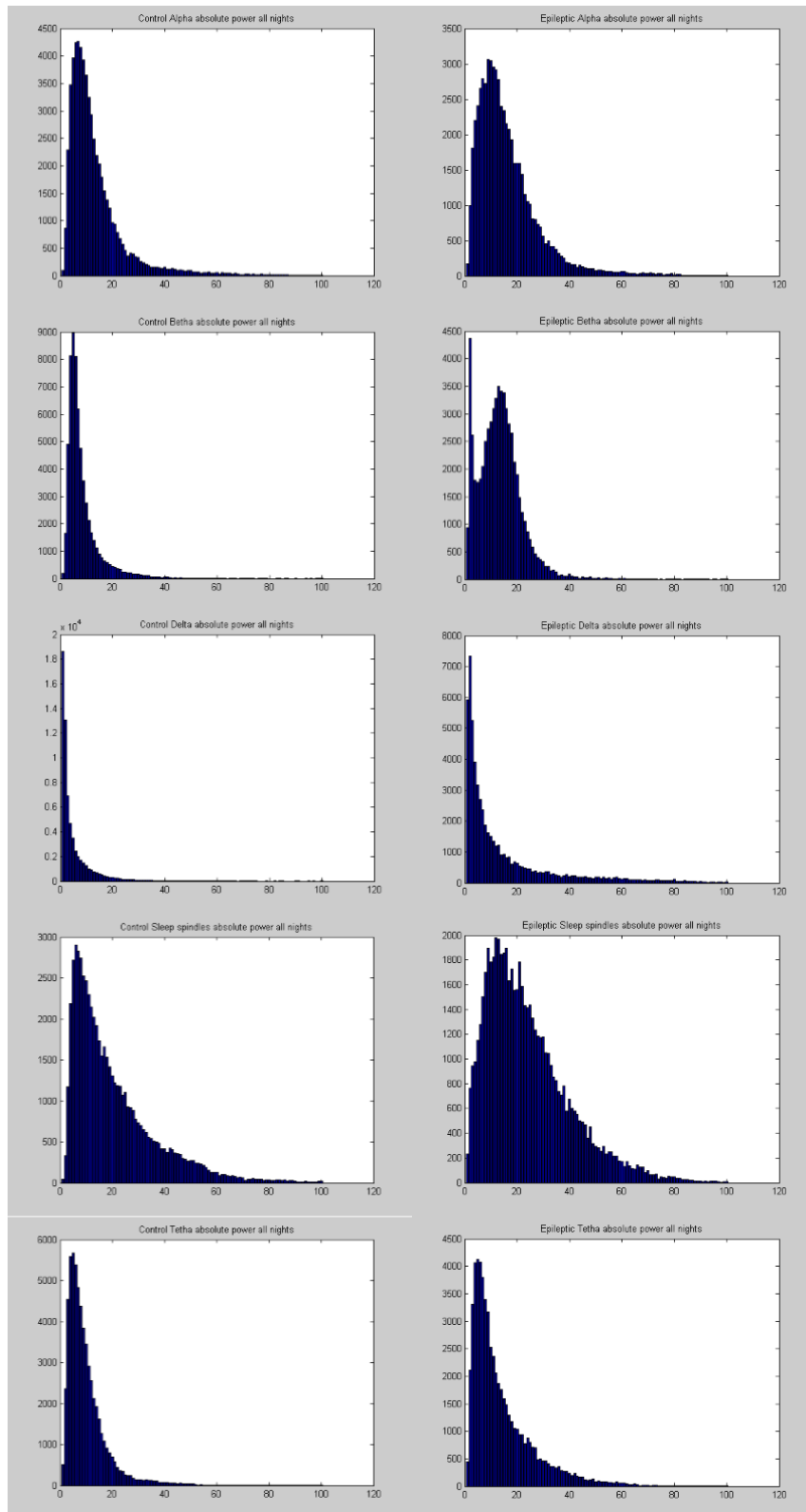


Figura 7. Medianas de las potencias absolutas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.

De manera general las medias y las medianas se comportan de manera similar, cuando existe una diferencia significativa para la media, también existe para la mediana.



*Figura 8. Histogramas de la potencia absoluta en todas las bandas de frecuencia. A la izquierda se encontrarán los histogramas de los pacientes de control y a la derecha de los epilépticos. De arriba hacia abajo vemos las bandas, alfa, beta, delta, los husos del sueño y teta.*

Se presentan también los resultados relativos de la potencia en las diferentes bandas, como los resultados utilizando el método de Welch (figuras 9 a 11).

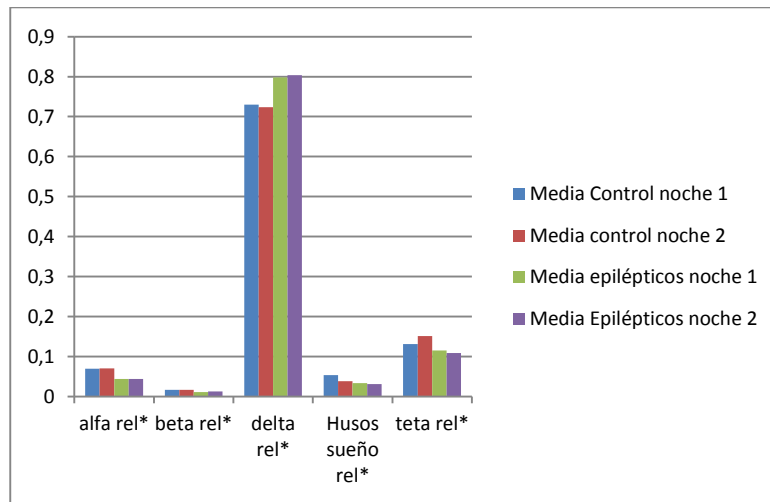


Figura 9. Medias de las potencias relativas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.

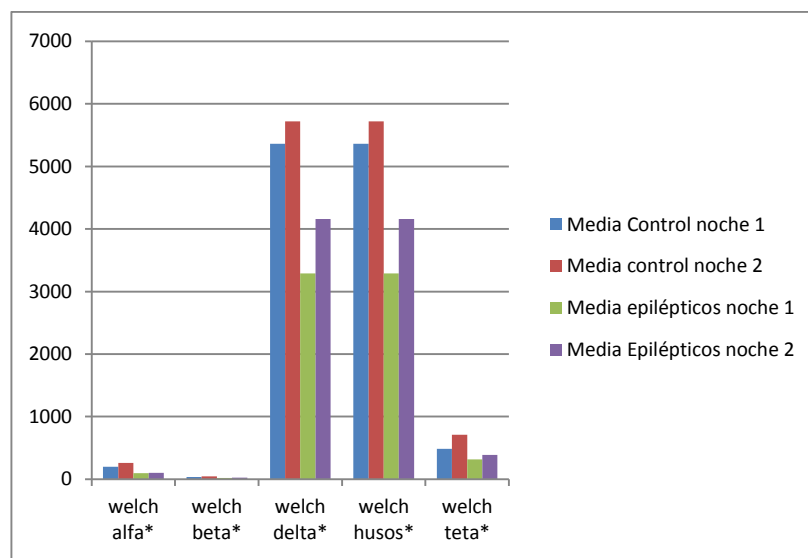


Figura 10. Medias de las densidades de potencia absolutas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.

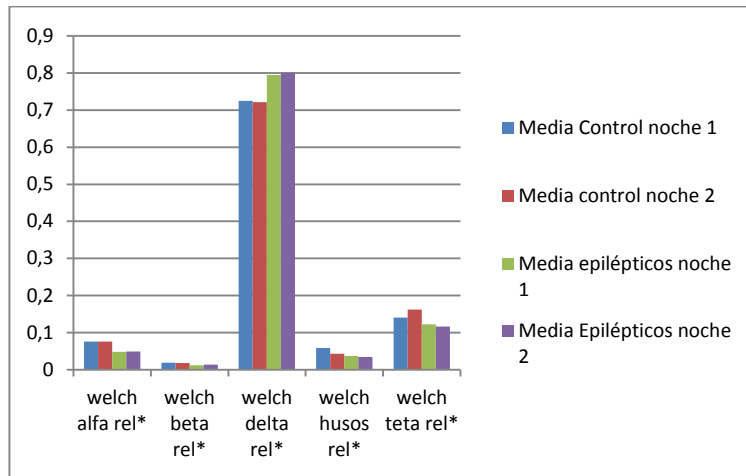


Figura 11. Medias de las densidades de potencia relativas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.

Se puede observar que existen diferencias significativas en la actividad frecuencial.

### b. Relación entre crisis diurnas-nocturnas-diurnas

Con el objetivo estudiar la influencia entre el número de crisis diurnas sobre la presencia de crisis nocturnas y viceversa, se analizaron 47 pares día-noche, noche-día presentados en la tabla 8.

paciente	día	noche siguiente
58302	3	0
	2	1
	3	1
	6	0
	4	0
	3	0
59002	2	1
	1	0
	0	0
	0	0
	0	0
	1	4
	0	0

	0	0
	1	3
	0	0
62002	1	0
	0	0
	0	3
	0	1
	1	1
95802	1	0
	0	0
	0	0
	2	0
	1	0
	1	5
	2	4
107302	1	0
	5	0
	1	0
	4	0
	4	0
	2	0
	1	0
	0	0
	0	0
	0	2
109602	2	0
	2	9
	4	0
	1	0
112502	1	2
	3	2
	4	0
	1	0
	1	0

*Tabla 8. Pares día-noche*

Se obtuvieron las correlaciones entre ellas las cuales se presentan en las figuras 14 y 15. Estas correlaciones resultaron sin embargo ser no significativas (día-noche:  $\text{correl}=-0.0462$ ,  $p=0.7576$ ; noche-día:  $\text{correl}=0.1918$ ,  $p=0.2357$ ) indicando que la presencia de crisis en una diurnas y nocturnas no estaban relacionadas en los datos analizados.

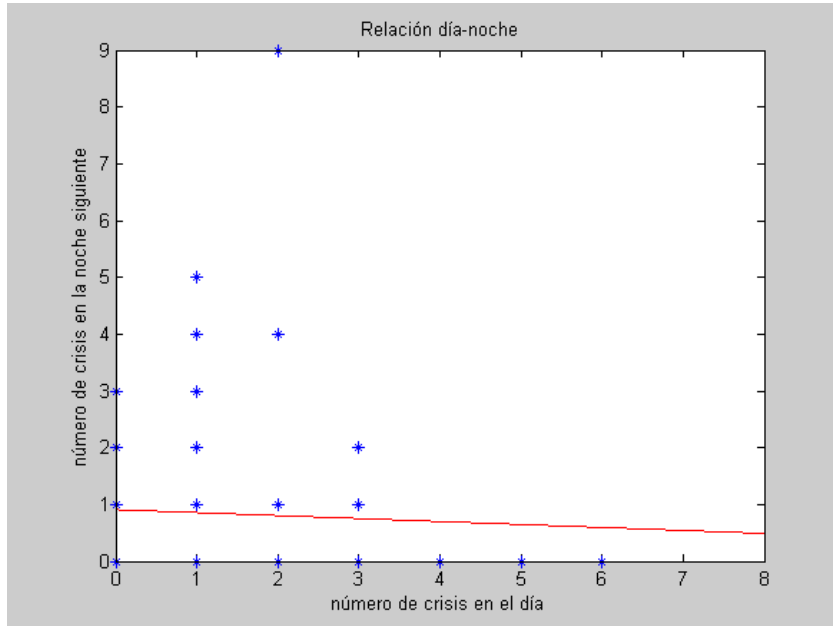


Figura 12. Relación número de crisis en el día y en su noche siguiente.

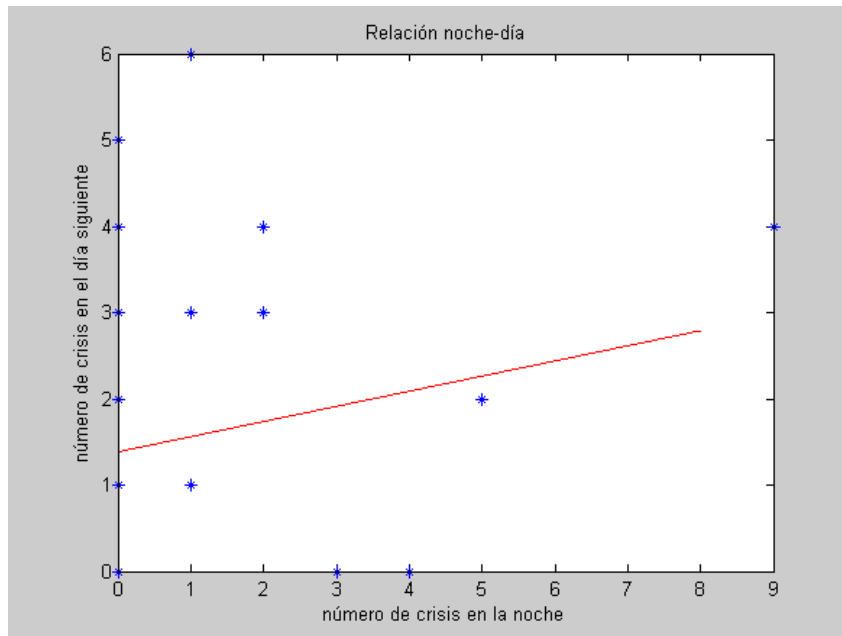


Figura 13. Relación número de crisis en la noche y en su día siguiente.

### c. Influencia de la actividad epiléptica inter-ictal durante el sueño NREM

Con el fin de estudiar la influencia de la actividad epiléptica inter-ictal específica durante el sueño NREM, se analizaron, para el grupo de pacientes epilépticos, comparaciones de actividades de alta frecuencia entre noches con presencia de crisis y noches sin crisis para un conjunto de electrodos intracraneales asociados con espigas epilépticas. Se escogió analizar actividades de alta frecuencia que pueden contener además de espigas, eventos de ripples (~ 120-220 Hz) o fast-ripples (~ 220-400 Hz), dados que éstos han sido asociados a actividades de origen epiléptico [15]. De esta forma, el análisis se centró en las siguientes tres bandas espectrales, de 30 a 120 Hz, de 120 a 220 Hz y de 220 a 400 Hz, para las cuales se compararon las potencias absolutas y relativas. Los resultados correspondientes se presentan en las figuras 11 a 14. La mediciones se presentan en la tabla 9.

Descriptor	Con crisis	Sin crisis			Con crisis	Sin crisis		
	mean	mean	Mean dif	stat sig	median	median	median dif	stat sig
Pow 30-120 abs	2873,8375	3077,9356	204,0980*	99,9	1690,5614	1876,1744	185,6130*	99,9
Pow 30-120 rel	0,9105	0,9150	0,0045*	99,9	0,9404	0,9346	0,0058*	99,9
Pwelch 30-120 abs	2873,8979	3078,0261	204,1282*	99,9	1690,6117	1876,1786	185,5669*	99,9
Pwelch 30-120 rel	0,9105	0,9150	0,0045*	99,9	0,9404	0,9346	0,0058*	99,9
Pow 120-220 abs	201,6649	295,2413	93,5764*	99,9	66,7699	95,0113	28,2414*	99,9
Pow 120-220 rel	0,0583	0,0561	0,0022*	99,9	0,0360	0,0383	0,0023*	99,9
Pwelch 120-220 abs	102,9796	136,5009	33,5213*	99,9	59,4758	77,7450	18,2691*	99,9
Pwelch 120-220 rel	0,0583	0,0561	0,0022*	99,9	0,0360	0,0383	0,0023*	99,9
Pow 220-400 abs	60,9613	74,7881	13,8268*	99,9	28,5496	29,8825	1,3330*	99,9
Pow 220-400 rel	0,0312	0,0290	0,0023*	99,9	0,0222	0,0232	0,0010*	99,9
Pwelch 220-400 abs	60,9613	74,7881	13,8268*	99,9	28,5496	29,8825	1,3330*	99,9
Pwelch 220-400 rel	0,0312	0,0290	0,0023*	99,9	0,0222	0,0232	0,0010*	99,9



Tabla 9. Resultado del análisis en frecuencia de las señales intracraneales.

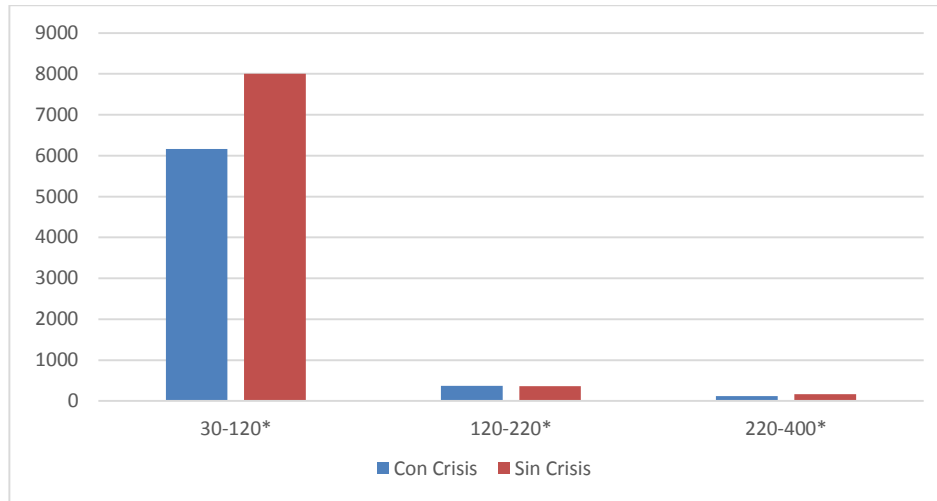


Figura 14 En la figura se observan las medias de las potencias absolutas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.

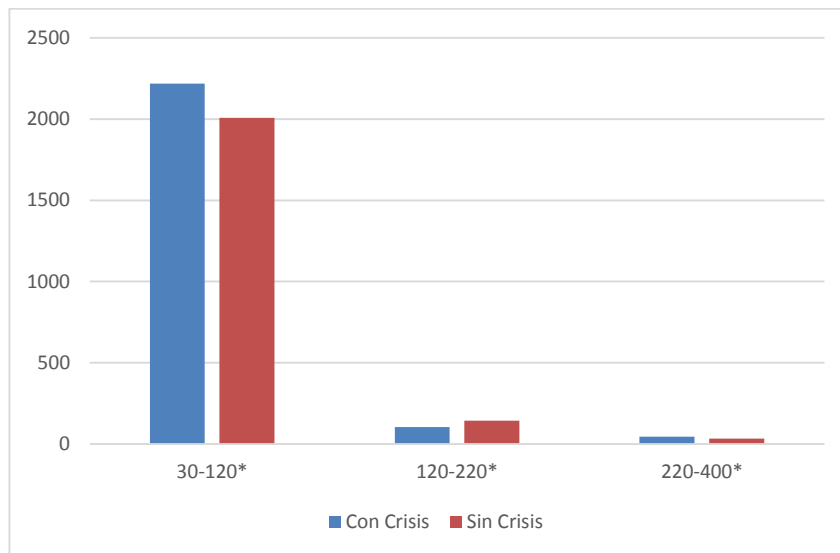
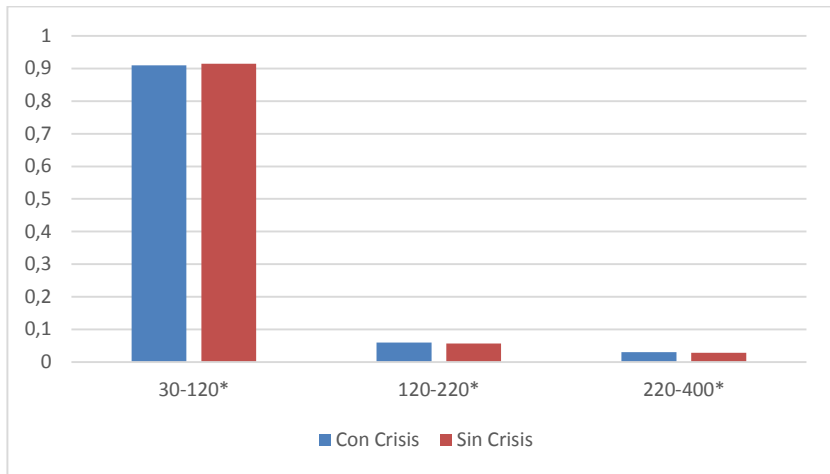
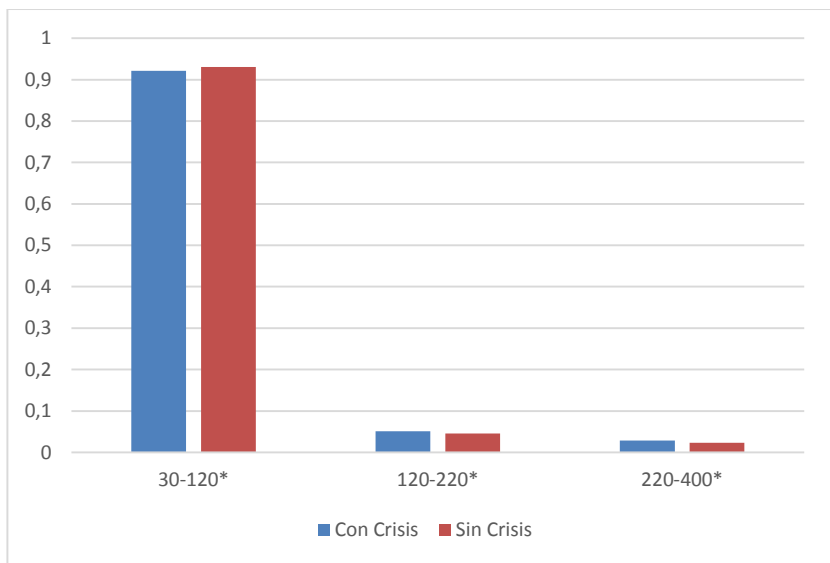


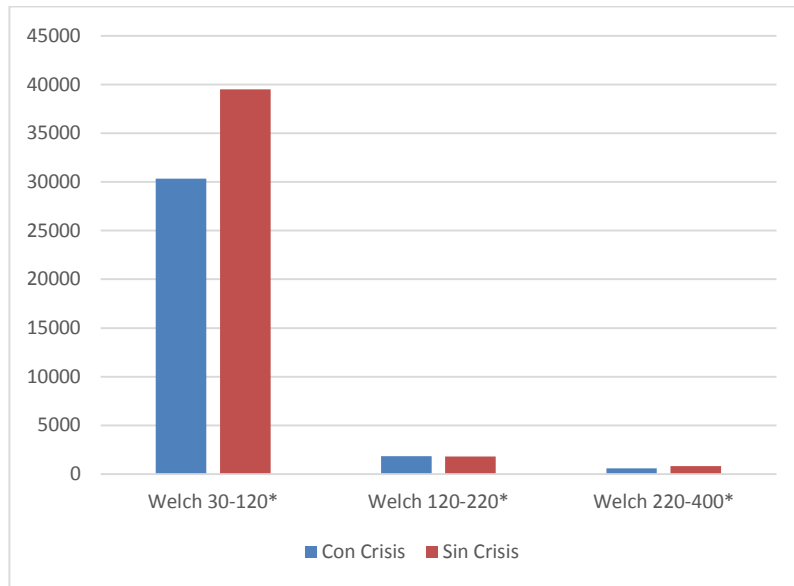
Figura 15 Medianas de las potencias absolutas en cada banda de frecuencia.. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.



*Figura 16 En la figura se observan las medias de las potencias relativas en cada banda de frecuencia.. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.*



*Figura 17 Medianas de las potencias relativas en cada banda de frecuencia.. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.*



*Figura 18 Medias de las densidades de potencia absolutas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.*

Para este descriptor se muestran los histogramas en la figura 16.

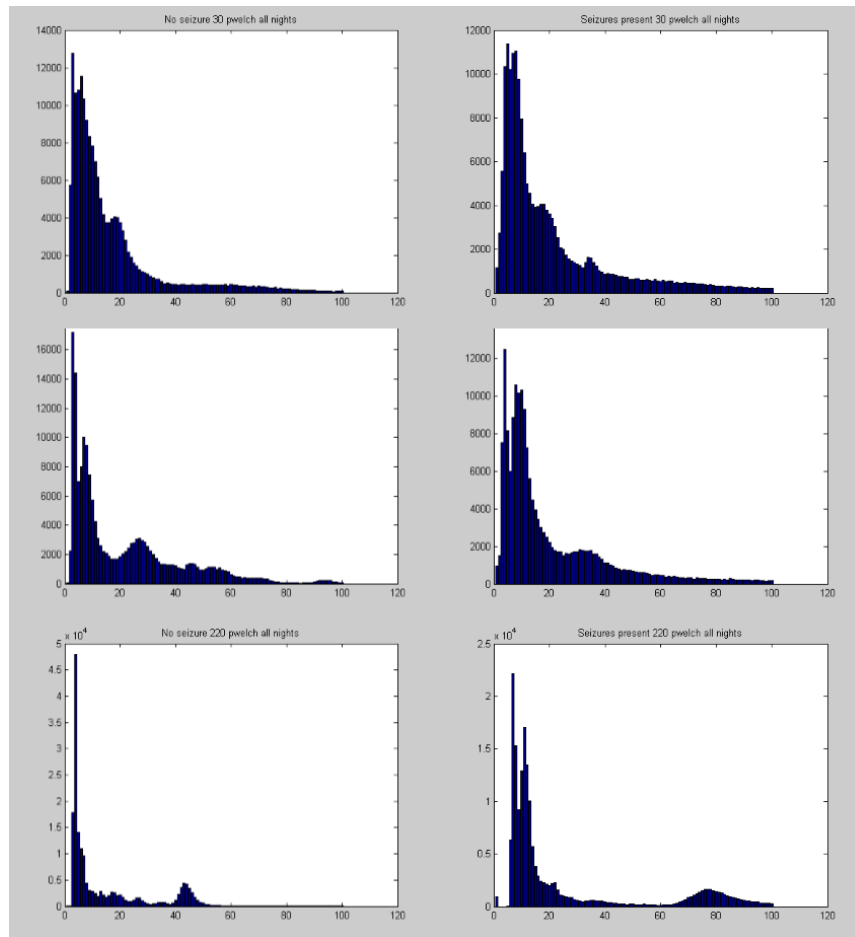


Figura 19. Histogramas de las densidades de potencia absolutas para las diferentes bandas de frecuencia analizadas. A la izquierda se encontrarán los histogramas de las noches sin crisis y a la derecha de las noches con crisis. De arriba hacia abajo vemos las bandas, 30-120 Hz, 120-220 Hz y 220-400 Hz.

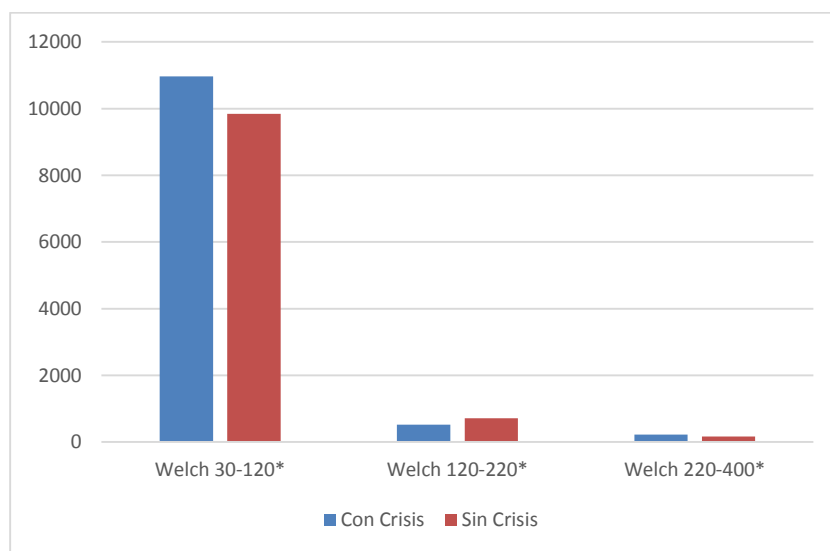
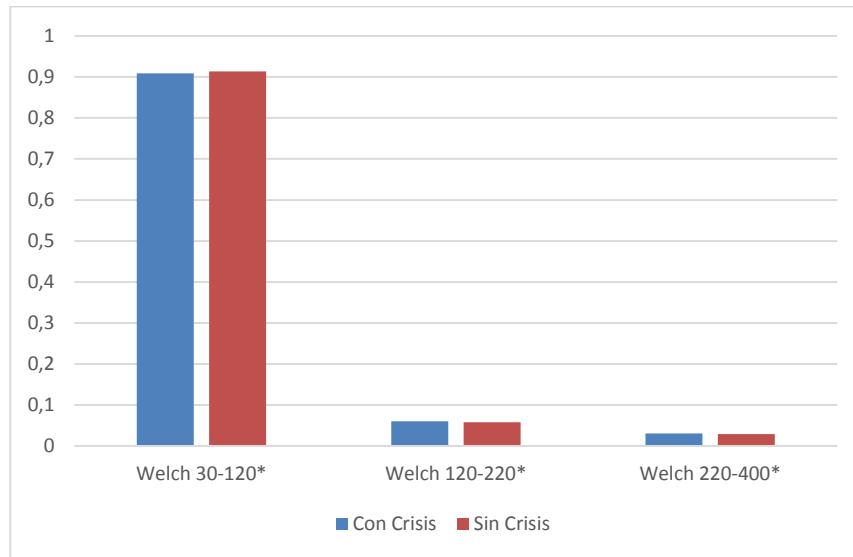
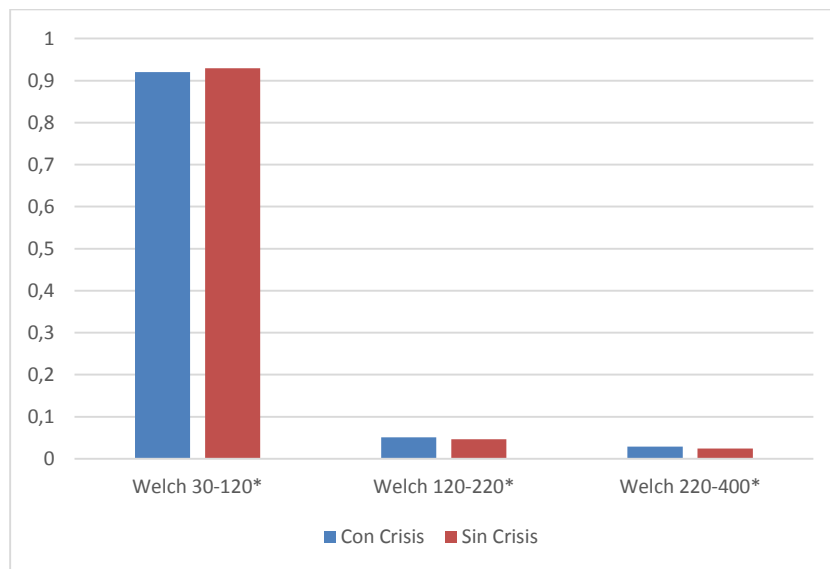


Figura 20 Medianas de las densidades de potencia absolutas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.



*Figura 21 Medias de las densidades de potencia relativas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.*



*Figura 22 Medias de las densidades de potencia relativas en cada banda de frecuencia. Para este descriptor se encuentran diferencias significativas entre las dos poblaciones en todos los casos.*

Se puede ver que existen diferencias entre las actividades en las diferentes bandas de frecuencia entre los registros de las noches con crisis y las noches sin crisis.

## 5. Conclusiones

Se encuentran diferencias en diferentes parámetros entre el sueño NREM de pacientes epilépticos y el de pacientes de control. Se ve cómo la epilepsia influye en la organización del sueño al disminuir la cantidad de sueño NREM en estos pacientes. La eficiencia del sueño NREM también cambia ya que la actividad en las bandas de frecuencia difiere de los pacientes de control. Aunque aquí se encuentra un resultado interesante, aunque el valor absoluto es menor en los pacientes epilépticos, es decir la densidad de ondas lentas es menor, el valor relativo es mayor en los pacientes epilépticos, se podría inferir un mayor “esfuerzo” para generar estas ondas.

No se observa relación entre el número de crisis nocturnas y el número de crisis diurnas.

Se encuentran diferencias en la actividad en altas frecuencias entre las noches donde se presentó una crisis y las noches en las que no, el resultado es el que se esperaba ya que la actividad es mayor las noches que se presentan las crisis.

## 6. Discusión

Se implementó una metodología que permite observar alteraciones, estadísticamente comprobables, en la arquitectura del sueño, alteraciones que pueden implicar afecciones en la salud y calidad de vida de los pacientes, las cuales pueden estar igualmente ligadas a síntomas de depresión. Se sabe además que una gran población de pacientes epilépticos sufre de depresión, entre el 5% y el 10% de la población mundial padece de depresión [16], mientras que entre el 10% y 20% de los pacientes epilépticos controlados y entre el 40% y el 60% de los pacientes refractarios han reportado casos de depresión tanto permanentes como dependientes de las crisis [1]. Esto se debe a diferentes motivos, la reacción psicológica a padecer y tratar una enfermedad crónica, efectos de la medicación (especialmente barbituratos) que afectan el balance químico cerebral, la causa de la epilepsia, malformaciones, heridas o ACV entre otros y finalmente la epilepsia como tal. Las diferencias encontradas sugieren así un cambio en la estructura del sueño en pacientes epilépticos que podría estar asociada tanto a la causa como a la consecuencia de condiciones patológicas neuronales como la epilepsia y la depresión. Este estudio abre así un espacio para un estudio más profundo que pueda determinar los efectos de tratar las alteraciones en el sueño o la depresión en la epilepsia y su incidencia en el número de crisis.

## 7. Referencias.

- [1] Kwan SY, “Sleep in patients with epilepsy”. Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. National Yang-Ming University School of Medicine, Taipei, Taiwan.
- [2] Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. [Publicado en línea el 4 de enero de 2010] Disponible en [www.nature.com/reviews/neuro](http://www.nature.com/reviews/neuro)
- [3] Mahowald, Mark W.; Schenck, Carlos H. Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Lippincott Williams & Wilkins. Sleep Disorders, 2nd Edition, 2008.
- [4] B. Malow. “The interaction between sleep and epilepsy”. *Epilepsia*, 48 (Suppl.9):36-38. 2007
- [5] C.Viteri. “Epilepsia y Sueño” *An. Sist. Sanit. Navar.* Vol. 30, Suplemento 1, 2007
- [6] B. Pascuala, A. Santa Cruzb, S. Soler Algarrac, M. Cambraa, A. Salas Redondoa, E. Gómez Ciuranaa y P. Rubio Sáncheza “ La relación sueño-epilepsia”. *Vigilia.sueño* 19 (1) pag 15-24. 2007.
- [7] B. Malow “Sleep and Epilepsy” *Neurologic clinics* 23. 1127-1147 (2005)
- [8] Rechtschaffen A, Kales A, eds. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, 1968.
- [9] Mallat S (1999) *A Wavelet Tour of Signal Processing*. Academic Press; 2 edition.
- [10] F. Butar J. Park “Permutation tests for comparing two populations”
- [11] J. Hooton. “Randomization tests: statistics for experimenters”. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 35 pag 43-51. 1991.
- [12] T. Nichols A. Holmes. “Nonparametric Permutation Tests for functional neuroimaging: A primer with examples”. *Human Brain Mapping* 15 (p 1-25). 2001
- [13] E. Edgington B. Bland. “Randomization tests: application to single-cell and other single unit neuroscience experiments”. *Journal of neuroscience method*, 47 pag 169-177. 1993
- [14] E.Marias R. Oostenveld. “Parametric statistical testing of EEG and MED data”. *Journal of neuroscience methods* 164 p. 177-190. 2007.
- [15] M. Le Van Quyen, I. Khalilov, Y Ben-Ari. “The dark side of high frequency oscillations in the developing brain”. *TRENDS in Neurosciences* Vol. 29 N0.7. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com). 2006
- [16] P. Andrade, L Noblesse, Y. Temel, I Ackermans, et all. “Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic review” *Acta Neurochir* 152:565-577, 2010
- [17] k. Sušmáková” human sleep and sleep EEG” measurement science review, volume 4, section 2,pag, 59-74, 2004
- [18] K. Erina, K. Yousuke and W. Kajiro, “Sleep Stage Estimation by non-invasive Bio-measurement”,

System Control Engineering Department, Faculty of Engineering, Hosei University, 2006. Tokyo, Japan.

- [19] Nunes ML, Ferri R, Arzimanoglou A, Curzi L, Appel CC, Costa da Costa J. Sleep organization in children with partial refractory epilepsy. *J Child Neurol* 2003;18(11):763–6
- [20] Vaughn BV, D' Cruz OF. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol* 2004;24(3):301–13.
- [21] Bazil CW, Castro LH, Walczak TS. Reduction of rapid eye movement sleep by diurnal and nocturnal seizures in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* ;57(3):363–8.2000
- [22] Sanjeev V Kothare, Joseph Kaleyias. Sleep and epilepsy in children and adolescents
- [23] Division of Epilepsy & Clinical Neurophysiology, *Sleep Medicine* 11 674–685 (2010)
- [24] NYU Langone Medical center. Comprehensive epilepsy center. <http://epilepsy.med.nyu.edu/living-with-epilepsy/related-disorders/depression-and-epilepsy>
- [25] M.C. Cano-Lozano, L.Espinosa-Fernández, E. Miró, G.Buela-Casal “Una revision de las alteraciones del sueño en la depresión.” *Revista Neurologica* 2003; 36 (4): (366-375) 2003
- [26] Christopher P. Derry, Susan Duncan. “Review. Sleep and epilepsy”. *Epilepsy & Behavior* 26 (2013) 394–404
- [27] D. Meissner, C. Alvarado-Rojas, M. Le Van Quyen, M.A. Valderrama. “Slow wave comparative analysis during non-REM sleep stages for normal subjects and epileptic patients.”