



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE COMPUTACIÓN

# Diferencias neuroanatómicas en la tasa y propiedades de las oscilaciones de alta frecuencia, el rol de la seizure-onset zone y aplicaciones en machine learning

Tesis presentada para optar al título de Licenciado en Ciencias de la Computación

Tomás Ariel Pastore

Director: Dr. Diego Fernández Slezak

Buenos Aires, 2021

## RESUMEN

En casos de *epilepsia refractaria* a la medicación, la alternativa terapéutica más prometedora consiste en la resección quirúrgica de la zona epileptógena (EZ). El marcador "gold standard" para la identificación de la EZ es conocido como seizure-onset zone (SOZ), es decir, la zona en donde se originan las crisis. Las oscilaciones de alta frecuencia (HFOs) son eventos capturables mediante electroencefalografía (EEG), su utilidad como *biomarcadores interictales* de epilepsia se encuentra bajo estudio. Investigaciones previas indican que sectores epileptógenos registran una mayor tasa de eventos por minuto (HFO rate). Sin embargo, existen limitaciones que deben ser resueltas para poder establecer a las HFOs como biomarcadores estándar en el contexto clínico. Una de las principales reside en que estos eventos también pueden ser observados en regiones sanas del cerebro, interviniendo en la cognición normal. Más aún, no se conoce un método para distinguir completamente las HFOs fisiológicas de las patológicas (pHFOs). Esta tesis tuvo como objetivo evaluar si, aplicando técnicas de *aprendizaje automático*, es posible distinguir HFOs características de la SOZ, mejorando así su potencial como predictores de ésta.

Se utilizaron datos de HFOs registradas en 35 estéreo-electroencefalogramas (SEEGs) realizados a pacientes con *epilepsia refractaria*. Se generaron curvas ROC para clasificar los electrodos en la SOZ utilizando HFO rates, restringiendo distintos tipos de HFOs y regiones neuroanatómicas. Se calcularon estadísticos no paramétricos para comparar las propiedades de las HFO (duración, frecuencia, potencia) en la SOZ y non-SOZ. Posteriormente, se implementaron técnicas de aprendizaje automático utilizando las propiedades para predecir la SOZ, se filtraron los eventos para distintos umbrales de FPR del clasificador y se recalcularon las curvas ROC del HFO rate filtrado para compararlo con el original. Utilizando la SOZ como marcador subrogado de la EZ, la hipótesis fue que un *filtro* óptimo conseguiría aumentar la diferencia entre HFO rates dentro y fuera de la SOZ.

El HFO rate resultó estadísticamente mayor en la SOZ y su rendimiento como predictor varió significativamente según el tipo y región, destacándose para los tipos superpuestos con Spikes. Las Fast Ripples on Spikes resultaron tener estadísticamente mayor frecuencia en la SOZ en el lóbulo frontal, y las Fast Ripples on Oscillations en el sistema límbico, pero en su conjunto las propiedades fallaron en la tarea de identificar efectivamente la SOZ mediante técnicas de aprendizaje automático.

Se concluyó que utilizando este corpus el impacto producido por los filtros de los clasificadores automáticos no resulta en una mejora significativa del estado del arte del HFO rate. Sin embargo, cabe mencionar que se podría mejorar la potencia del estudio utilizando otras propiedades, aumentando la cantidad de pacientes y utilizando únicamente aquellos con libertad de crisis confirmada luego de la operación (ya que estamos utilizando a la SOZ como marcador subrogado de la EZ). Con respecto a las propiedades una gran limitación que enfrentamos fue que nuestro conjunto de datos consistía en una parametrización de la señal y de pocas propiedades, un trabajo futuro podría implementar modelos que tomen como input la señal cruda, de donde posiblemente pueda extraerse mucha más información.

**Palabras clave:** *epilepsia refractaria*, EZ, SOZ, *biomarcadores interictales*, HFOs, HFO rate, pHFOs, *aprendizaje automático*, ROC.

## ABSTRACT

In cases of medication-refractory epilepsy, the most promising therapeutic alternative is surgical resection of the epileptogenic zone (EZ). The "gold standard" marker for the identification of the EZ is known as the seizure-onset zone (SOZ), i.e. the zone where seizures originate. High-frequency oscillations (HFOs) are events that can be captured by electroencephalography (EEG), and their usefulness as interictal biomarkers of epilepsy is under study. Previous research indicates that epileptogenic sectors record a higher rate of events per minute (HFO rate). However, there are limitations that need to be resolved in order to establish HFOs as standard biomarkers in the clinical setting. One of the main ones lies in the fact that these events can also be observed in healthy brain regions, interfering with normal cognition. Moreover, there is no known method to fully distinguish physiological from pathological HFOs (pHFOs). This thesis aimed to evaluate whether, by applying machine learning techniques, it is possible to distinguish HFOs characteristic of SOZ, thus improving their potential as predictors of SOZ.

We used data from HFOs recorded in 35 stereo-electroencephalograms (SEEGs) performed in patients with refractory epilepsy. ROC curves were generated to classify electrodes in the SOZ using HFO rates, restricting different types of HFOs and neuroanatomical regions. Nonparametric statistics were calculated to compare HFO properties (duration, frequency, power) in the SOZ and non-SOZ. Subsequently, machine learning techniques were implemented using the properties to predict the SOZ, events were filtered for different FPR thresholds of the classifier, and ROC curves of the filtered HFO rate were recalculated to compare with the original. Using the SOZ as a surrogate marker of the EZ, the hypothesis was that an optimal *filter* would succeed in increasing the difference between HFO rates inside and outside the SOZ.

The HFO rate was found to be statistically higher in the SOZ and its performance as a predictor varied significantly by type and region, being better for types with Spikes. Fast Ripples on Spikes were found to have statistically higher frequency in the SOZ in the frontal lobe, and FRonO in the Límbic system, but as a whole this set of properties failed the task of effectively identifying the SOZ using machine learning techniques.

It was concluded that using this corpus the impact produced by the automatic classifier filters does not result in a significant improvement of the state of the art HFO rate. However, it is worth mentioning that the power of the study could be improved by increasing the number of patients and using only those with confirmed seizure freedom after surgery (since we are using SOZ as a surrogate marker of EZ). One limitation we faced was that our dataset consisted of a parameterization of the signal and few features, future work could implement models that take the raw signal as input, from which much more information could possibly be extracted.

**Keywords:** *refractory epilepsy, EZ, SOZ, interictal biomarkers, HFOs, HFO rate, pHFOs, machine learning, ROC.*

## Índice general

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
1.1.	Epilepsia	1
1.2.	Electroencefalografía	7
1.3.	Objetivos e Hipótesis	11
<b>2</b>	<b>Materiales y Métodos</b>	<b>13</b>
2.1.	Corpus	13
2.2.	Tests estadísticos	17
2.3.	Aprendizaje Automático	18
2.4.	Software	19
<b>3</b>	<b>Desarrollo</b>	<b>20</b>
3.1.	Selección y dimensión de los datos	20
3.2.	Predicción de la SOZ mediante HFO rates: Baselines ROCs	23
3.2.1.	Todo el cerebro	24
3.2.2.	Localizado: Lóbulos, Hipocampo y Amígdala.	25
3.3.	Comparación del HFO rate y Propiedades en la SOZ/NSOZ	28
3.3.1.	HFO rate	30
3.3.2.	Propiedades	34
3.4.	Clasificación de HFOs mediante aprendizaje automático	39
<b>4</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>42</b>
	Bibliografía	43

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Epilepsia

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes. Está fuertemente relacionada a problemas de sincronización en la actividad eléctrica cerebral y afecta a todas las edades. Se estima que el 1.2 % de la población mundial la padece. Se consensuó llamarla “enfermedad” en el año 2014 (antes se hablaba de trastorno o desorden), tras el artículo “A practical clinical definition of epilepsy” [1].

Se habla de epilepsia a partir de la segunda convulsión espontánea. Una convulsión o crisis epiléptica es un evento súbito, caracterizado por actividad neuronal anormal y excesiva o bien sincrónica en el cerebro. Cabe mencionar que la frecuencia de las convulsiones puede variar desde menos de una al año hasta varias al día.

En cuanto a su clasificación clínica, las convulsiones que afectan a una zona concreta, lóbulo particular, o un hemisferio, usualmente se llaman *focales* o *parciales*, mientras que las *generalizadas* son aquellas que afectan a ambos hemisferios. A su vez, se les denomina *simples* si no afectan la conciencia y *complejas* cuando si lo hacen.

**Características de las crisis:** Los *episodios* pueden ser desde muy breves, de ausencia o contracciones musculares, hasta convulsiones prolongadas y graves. Las características varían y dependen de en qué parte del cerebro comienza la alteración y cómo se propaga. Ocurren síntomas temporales, como pérdida del conocimiento o la conciencia, y alteraciones del movimiento, de los sentidos (incluyendo visión, audición y gusto), estado de ánimo u otras funciones cognitivas.

**Epilepsia refractaria:** Se estima que entre 60 y 70 % de los casos de epilepsia pueden ser controlados mediante medicación por neurólogos especialistas, sin embargo, el 30 a 40 % restante no responde al tratamiento farmacológico <sup>1</sup>. Entre el 5 y el 10 % de esta población logra controlar las convulsiones cambiando o aumentando la medicación <sup>2</sup>. Caso contrario, cuando siguen ocurriendo tras probar varias medicaciones recetadas de forma correcta, ya se habla de *epilepsia refractaria*.

El tratamiento alternativo de preferencia en este punto es la cirugía. En algunos tipos de epilepsia (generalmente las focales) se consigue la libertad total de las crisis o se mejora la calidad de vida considerablemente en hasta un 80 % de los casos. Por ejemplo la probabilidad de libertad de convulsiones para pacientes tratados por epilepsia refractaria focal del lóbulo temporal es aproximadamente 80 %. Sin embargo, para pacientes con epilepsia del lóbulo frontal, la libertad de crisis sólo se alcanza en la mitad de los pacientes que pasan por la cirugía, lo que destaca la necesidad de mejorar los procedimientos para poder planear una cirugía efectiva [16].

---

<sup>1</sup> Artículos en PubMed

<sup>2</sup> Epilepsy.com

**Planeamiento quirúrgico. ¿Qué es la SOZ?:** La cirugía consiste en la resección quirúrgica de la zona epileptógena (EZ). Sin embargo, ninguna herramienta de diagnóstico actual permite delimitar directamente la EZ, por lo que se la estima mediante un complejo proceso. El equipo médico realiza una variada gama de estudios entre los que se pueden incluir: tomografías computadas (CT), resonancias magnéticas (MRI), electroencefalogramas (EEG, iEEG, SEEG) y magnetoencefalogramas (MEG). Nuestro trabajo se focalizó particularmente en uno de ellos, el SEEG, que es un tipo de EEG intracraneal que se detalla más adelante en esta misma sección.

Localizar las regiones epileptógenas para la posterior resección de las mismas requiere una precisa localización de la **seizure-onset zone (SOZ)**, es decir, la zona en donde se originan las crisis. En algunos casos, cuando los EEG clásicos de cuero cabelludo (como el ilustrado en la figura 1.1) sugieren un área específica del cerebro como foco epiléptico, y los estudios de imágenes (MRI, CT, etc) y otros datos prequirúrgicos concuerdan en la localización del foco, puede no ser necesaria la utilización de electrodos intracraneales.



Fig. 1.1: Ilustración de un EEG clásico utilizando electrodos externos. El paciente se coloca una especie de gorro con electrodos por encima de su cuero cabelludo. Este procedimiento tiene la ventaja de no ser invasivo, a cambio ofrece una menor relación señal a ruido que al utilizar electrodos intracraneales (imagen extraída de [flickr](#), un sitio de contenido libre para uso no comercial)

Sin embargo, en la mayoría de los casos, estos estudios no son concluyentes y se requiere de electrodos intracraneales para una localización más precisa de la SOZ. En estos casos los mismos electrodos utilizados para monitorear la actividad eléctrica cerebral usualmente se utilizan para enviar estímulos eléctricos con el objetivo de interrumpir la función de regiones específicas y así comprobar si son responsables de funciones esenciales como el habla o el movimiento.

Si se sospecha que el foco está en la superficie cerebral pueden utilizarse electrodos subdurales, procedimiento denominado electrocorticografía (ECoG), lo cual ofrece una buena **resolución espacial** en la superficie. El examen consiste en colocar tiras o grillas de electrodos sobre la superficie de la corteza cerebral. La figura 1.2 ilustra una ECoG.

Por el contrario, si se asume que el foco epileptógeno se ubica en regiones cerebrales

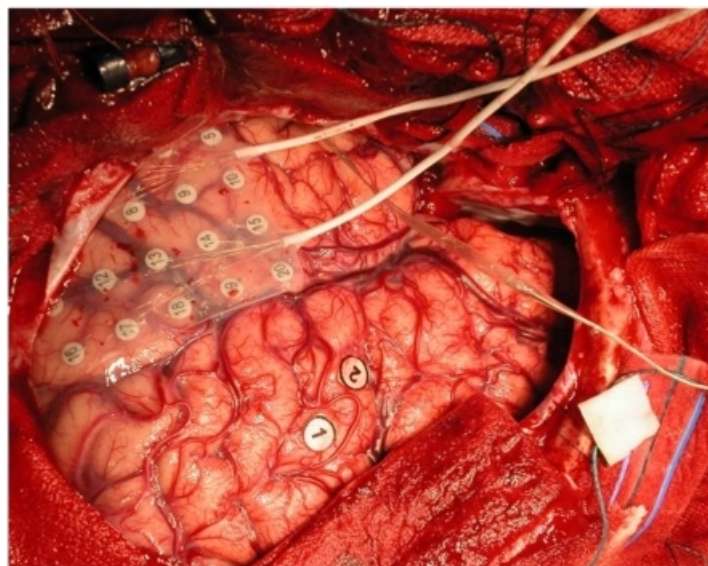


Fig. 1.2: Esta figura ilustra un procedimiento de registro neo-cortical intra-operatorio, en el cual se utilizó una grilla de 4X5 electrodos subdurales (distancia entre electrodos: 1 cm) directamente sobre la corteza del temporal lateral (cubriendo T1-T3), luego de realizar una craneotomía. Imagen extraída de [wikimedia commons](#), un sitio de contenido libre para uso no comercial

profundas, se suele utilizar SEEG (estéreo EEG). El SEEG consiste en la implantación de electrodos profundos, que son finos como agujas, estereotácticamente (con la ayuda de una máquina y coordenadas precalculadas que garantizan una implantación precisa y adecuada de regiones profundas y específicas del cerebro). Esto aumenta considerablemente la **resolución espacial** ya que contempla regiones del cerebro inalcanzables con una ECoG y ofrece una baja tasa de complicaciones (0.5 - 5 %). Para minimizar las posibilidades de sangrado, se realizan MRI previas y se acompaña el procedimiento con una angiografía intraoperatoria para visualizar los vasos sanguíneos en simultaneo. A su vez, cabe destacar que el dolor post operatorio es mucho menor utilizando SEEG, así como el riesgo de infección <sup>3</sup>. La figura 1.3 ilustra un SEEG.

No obstante, los bajos porcentajes de éxito para algunos tipos de epilepsia sugieren que el enfoque clínico actual debe ser mejorado. Un problema que conlleva utilizar únicamente la SOZ es que el submuestreo temporal (estudios de poco tiempo) puede resultar en una detección incompleta de los sitios epileptógenos. Una posible solución a este problema es incorporar **biomarcadores interictales** del tejido epileptógeno (eventos que ocurren entre convulsiones).

---

<sup>3</sup> [epilepsy.com](#)



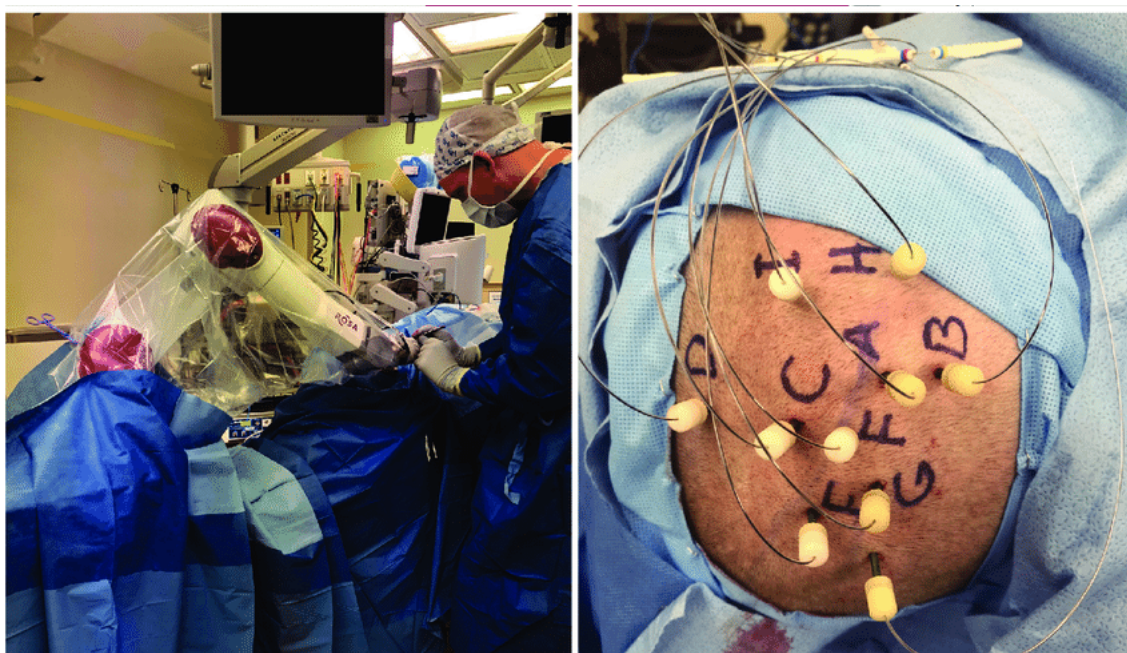


Fig. 1.3: Como ilustra la figura el Stereo-EEG sólo requiere pequeñas (2.5-mm) perforaciones en el cráneo utilizando máquinas de última tecnología, lo que explica el hecho de que se considere menos invasivo y conlleve menos riesgos que la ECoG (que como mencionamos en 1.2 requiere una craneotomía). En la imagen de la izquierda se ve un asistente estereotáctico robótico, realizando un plan de SEEG bitemporal para un paciente cuya ECoG (utilización de electrodos subdurales) bitemporal previa había fallado en localizar la SOZ adecuadamente. En la imagen de la derecha se observan los electrodos una vez implantados. Imagen extraída de [researchgate.net](https://www.researchgate.net), bajo [licencia CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) Autores: Tomlinson, Samuel & Buch, Vivek & Armstrong, Dallas & Kennedy, Benjamin. (2019). Stereoelectroencephalography in Pediatric Epilepsy Surgery. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. 62. 302-312. 10.3340/jkns.2019.0015.

**Spikes, HFOs y HFO rate:** Un tipo de biomarcadores interictales considerados “gold standard” de epilepsia son las Spikes. Se utilizan actualmente para guiar resecciones en contexto intra-operatorio, sin embargo, tienen muchas desventajas como biomarcador. Según [16] las Spikes pueden resultar relativamente poco específicas y a veces incluso pueden tener baja sensibilidad.

Otro tipo de biomarcadores interictales son las oscilaciones de alta frecuencia (HFOs), ráfagas breves (15-100 ms) de energía con contenido espectral en el rango (80-600 Hz). Las HFOs se subclasifican en Ripples (80-200 Hz) y Fast Ripples (200-600 Hz) de acuerdo a su frecuencia, y usualmente los primeros son considerados de mayor sensibilidad pero menor especificidad que los Fast Ripples [16].

A su vez, tanto las Ripples como las Fast Ripples pueden ocurrir superpuestas con una Spike o en el fondo del EEG, lo que se denomina Ripple (o Fast Ripple) on Spike y Ripple (o Fast Ripple) on Oscillation, respectivamente. De aquí en adelante en el trabajo se hace referencia a estos 4 tipos de HFOs presentes en la base de datos usando los acrónimos (RonS, RonO, FRonS, FRonO).

Por último, cómo menciona en la sección siguiente (1.2), más relacionada a la señal del EEG, las HFOs pueden ocurrir superpuestas con distintas bandas oscilatorias conocidas



como por ejemplo con ondas slow, delta, theta y spindles. Las HFOs se encuentran bajo estudio desde hace 2 décadas, y especialmente en los últimos años se resaltó su potencial como biomarcadores de epilepsia [16].

Una métrica que se considera útil para predecir qué sectores son epilépticos es la tasa de eventos por minuto, en el caso de las HFOs es llamada **HFO rate**. Por ejemplo: Podríamos establecer una línea de corte diciendo que un electrodo corresponde a un sector epiléptico si su HFO rate supera un umbral determinado como se hace referencia en [2], [4], y [6].

Tanto los Spikes como las HFOs son eventos capturables mediante electroencefalografía (EEG) y pueden visualizarse mediante software específico. Particularmente, el software utilizado por el equipo médico para validar las detecciones de HFOs se llama [Brainquick](#). Las figuras 1.4, 1.5 y 1.6 se corresponden a capturas de pantalla dentro de Brainquick, y ejemplifican la visualización de un Spike, un Ripple y un Fast Ripple respectivamente, para la posterior validación por parte del equipo médico. En este proyecto se trabajó con registros de electroencefalogramas intracraneales, particularmente, obtenidos a partir de estéreo-electroencefalografías (SEEG).

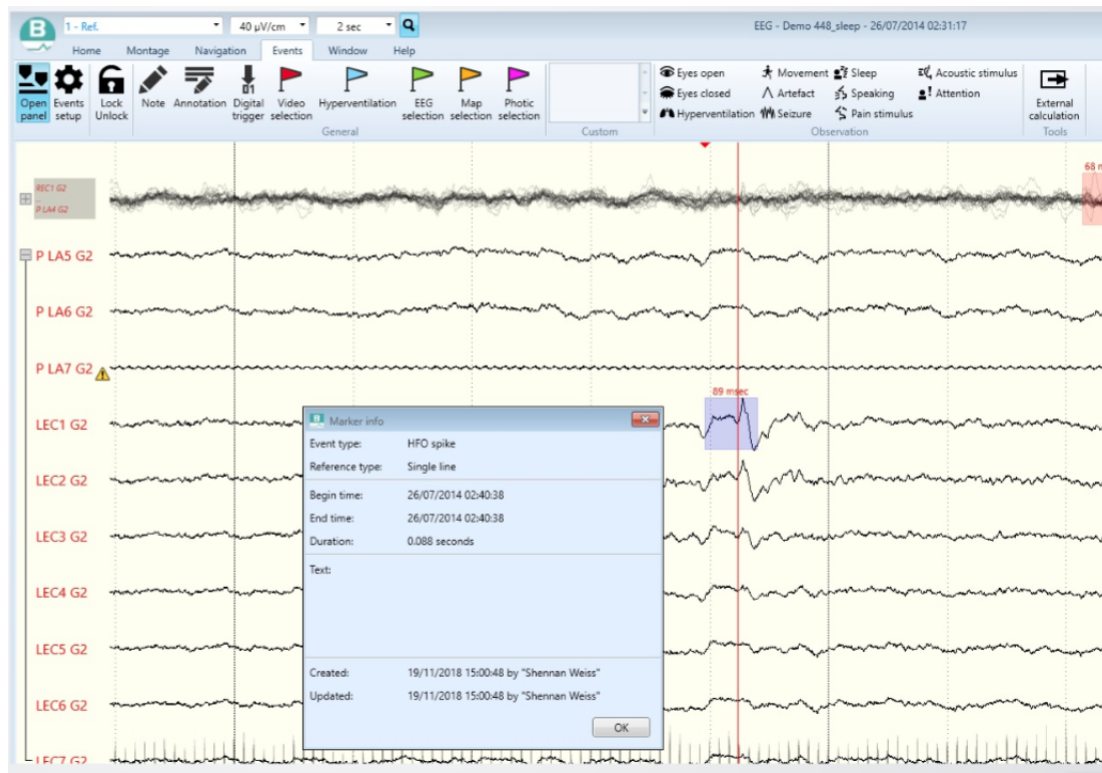


Fig. 1.4: Captura de pantalla dentro de Brainquick ejemplificando la forma de un Spike (resultado en color azul)

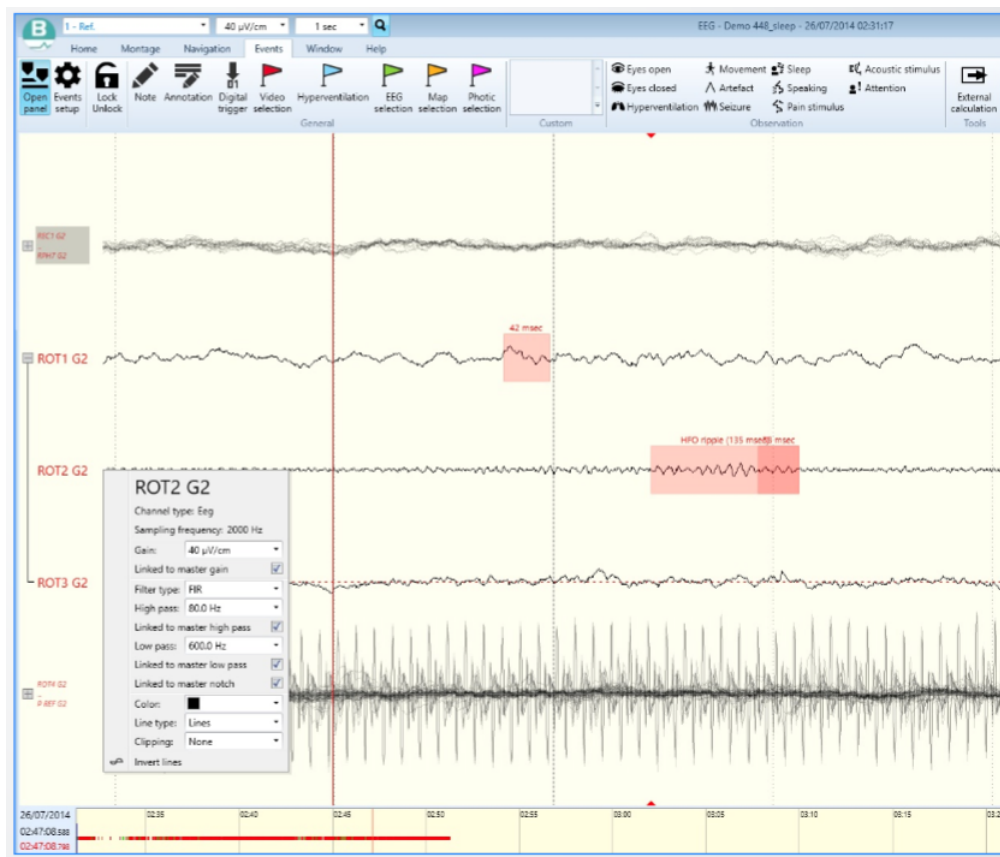


Fig. 1.5: Captura de pantalla dentro de Brainquick ejemplificando la forma de un Ripple (resaltado en color rojo)

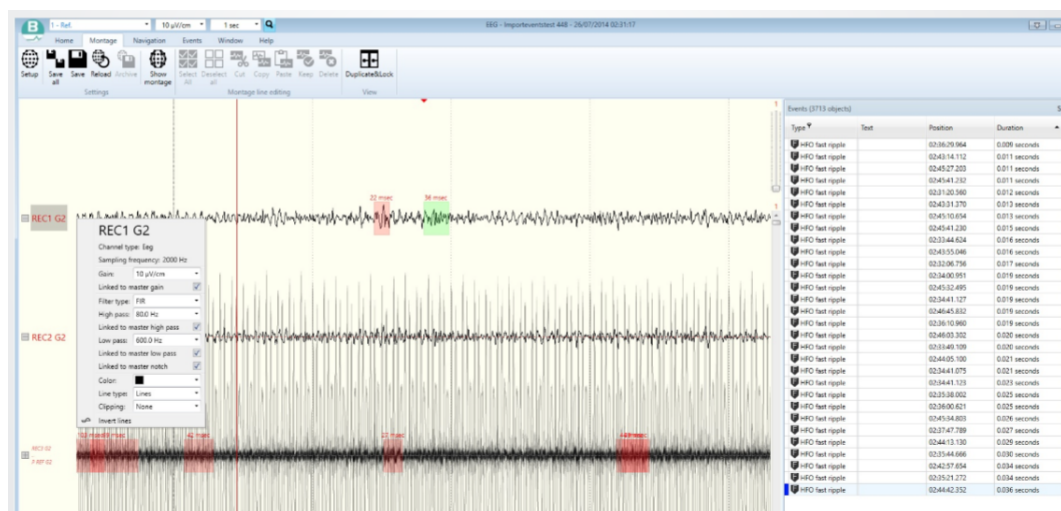


Fig. 1.6: Captura de pantalla dentro de Brainquick ejemplificando la forma de un Fast Ripple (resaltado en color verde)

## 1.2. Electroencefalografía

La señal de un EEG es el voltaje asociado a la corriente resultante de la actividad neuronal en la corteza cerebral. El estudio registra actividad eléctrica espontánea del cerebro a lo largo de un período de tiempo.

Algunas de las técnicas más comunes para el análisis de la señal son: potenciales evocados por eventos, análisis del espectro y estudios de conectividad entre regiones cerebrales. Brevemente, el primero estudia los cambios en el potencial eléctrico asociado a un evento, tales como apretar un botón o recibir algún estímulo. El segundo es el que está aplicado en nuestros datos, estudia el rango de frecuencias en las que se transmite la información y la morfología de la señal. Las distintas frecuencias están relacionadas entre otras cosas, a distintos estados de conciencia. En tercer lugar, los estudios de conectividad analizan cómo distintas partes del cerebro interactúan, qué regiones del cerebro se comportan de manera sincronizada o no.

El EEG es una herramienta muy valiosa para la investigación y diagnóstico de este tipo de señales, ya que es uno de los pocos estudios que ofrecen resolución temporal en el rango de los milisegundos.

**Origen de la señal y potenciales de acción:** Un cerebro adulto promedio pesa alrededor de 3 lbs (1.35 kg). La corteza cerebral está compuesta por aproximadamente  $10^{11}$  neuronas con  $10^{15}$  espacios sinápticos. Para poder interpretar cómo viaja la información dentro del cerebro es útil definir el concepto de **potencial de acción**.

Nuestro sistema nervioso está formado por neuronas que se comunican entre sí a través de los espacios sinápticos. Se llama **potenciales de acción (PA)** a los impulsos nerviosos que transmiten las neuronas. Estos se desplazan gracias al flujo de iones que entran y salen a través de los canales proteicos que posee la membrana celular. Neurotransmisores se encargan de excitar o inhibir el potencial de acción hacia la post-sináptica. Estos procesos fisiológicos se ilustran brevemente en la figura 1.7. Se dice que en las crisis epilépticas se produce un “cambio de despolarización paroxístico” en grupos de neuronas que se sincronizan entre ellas y envían un gran grupo de impulsos eléctricos de forma repetida (paroxísticas). Puede ser un exceso de excitación o déficit de inhibición.

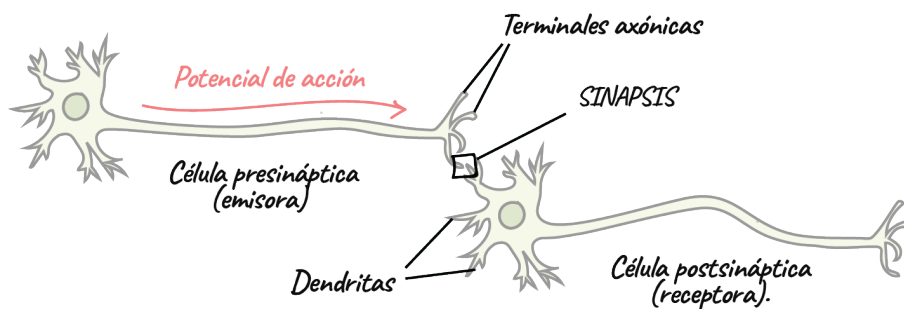


Fig. 1.7: Esquema general del proceso químico y eléctrico neuronal. Fuente: [khanacademy.org](https://www.khanacademy.org)

**Artefactos:** Los artefactos son alteraciones de la señal del EEG no provenientes de la propia actividad cerebral, es decir, ruido indeseado. Pueden tener diversos orígenes. Una clasificación simple los categoriza en:

- **Artefactos internos:** Generados por el paciente. Algunos se dan continua y periódicamente, la respiración o el pulso, mientras que otros ocurren puntualmente, como los artefactos oculares y los musculares.
- **Artefactos externos:** Son producto del sistema de medición. Pueden manifestarse por ejemplo debido a una mala calibración de los aparatos, por interferencias eléctricas, o por el desplazamiento de electrodos (ya sea por sudor, mala colocación, etc).

**Ondas cerebrales y Acoplamiento de Amplitud de Fase (PAC):** La información en el cerebro se transmite codificada en distintas bandas de frecuencias <sup>4</sup>. Las bandas oscilatorias clásicas como Slow, Delta ( $\delta$ ), Theta ( $\theta$ ), Alpha ( $\alpha$ ), Beta ( $\beta$ ) y Gamma ( $\gamma$ ), tienen una duración extendida, de cientos de ciclos. Por el contrario, las HFOs son eventos que ocurren sólo por unos cuantos ciclos. Su duración es del orden de decenas de milisegundos, es por ello que son capturables únicamente en estudios de alta resolución temporal como el EEG.

Las HFOs pueden suceder acopladas con estas bandas oscilatorias. Dada una HFO superpuesta con una banda de oscilatoria, llamamos Acoplamiento de Amplitud de Fase (PAC), conocido más por su nombre en inglés Phase Amplitud Coupling, al ángulo que describe en qué parte de la onda en dicha frecuencia ocurrió el evento [11].

La convención que se utilizó en este trabajo para los rangos de frecuencia es la siguiente:

- **Slow:** Pueden suceder acopladas con Ripples on Oscillations y Fast Ripples on Oscillations. Como subclasificación de las ondas Delta, se vinculan al sueño profundo, encontrándose relacionadas con el descanso y reparación de los tejidos nerviosos. Abarcan el rango de frecuencias que va de 0.5 a 2 Hz.
- **Delta:** Las ondas Delta ( $\delta$ ) son las siguientes, consideradas en el rango de 2 a 4 HZ.
- **Theta:** Las ondas Theta ( $\Theta$ ) se observan al igual que las alfa cuando estamos relajados, pero en este caso son más frecuentes en momentos en que además de relajados estamos somnolientos, siendo el tipo de onda más predominante durante la fase dos del sueño no REM. Comprenden el rango de frecuencias que va de 4 a 8 HZ.
- **Spindles:** A diferencia de las ondas Beta ( $\beta$ ), que suelen reflejar la realización de un esfuerzo mental intenso, y aparecen generalmente mientras estamos despiertos, o bien durante el sueño REM oscilando entre los 15 a 25 Hz, los Spindles únicamente suceden durante las etapas 2 y 3 de sueño, también compartiendo el rango de frecuencias comprendido entre 16 a 24 HZ. Pueden suceder acoplados con RonO o Fast RonO.
- **Gamma:** Por arriba de los 25Hz se define la banda Gamma ( $\gamma$ ). Esta banda está asociada con actividad cerebral producida en tareas de alta demanda cognitiva.

El diagrama 1.8 resume de manera concisa la información central de nuestro caso de estudio.

<sup>4</sup> Anatomically-realistic 3D brain visualization depicting real-time source-localized activity (power and "effective" connectivity) from EEG (electroencephalographic) signals. Each color represents source power and connectivity in a different frequency band (theta, alpha, beta, gamma).

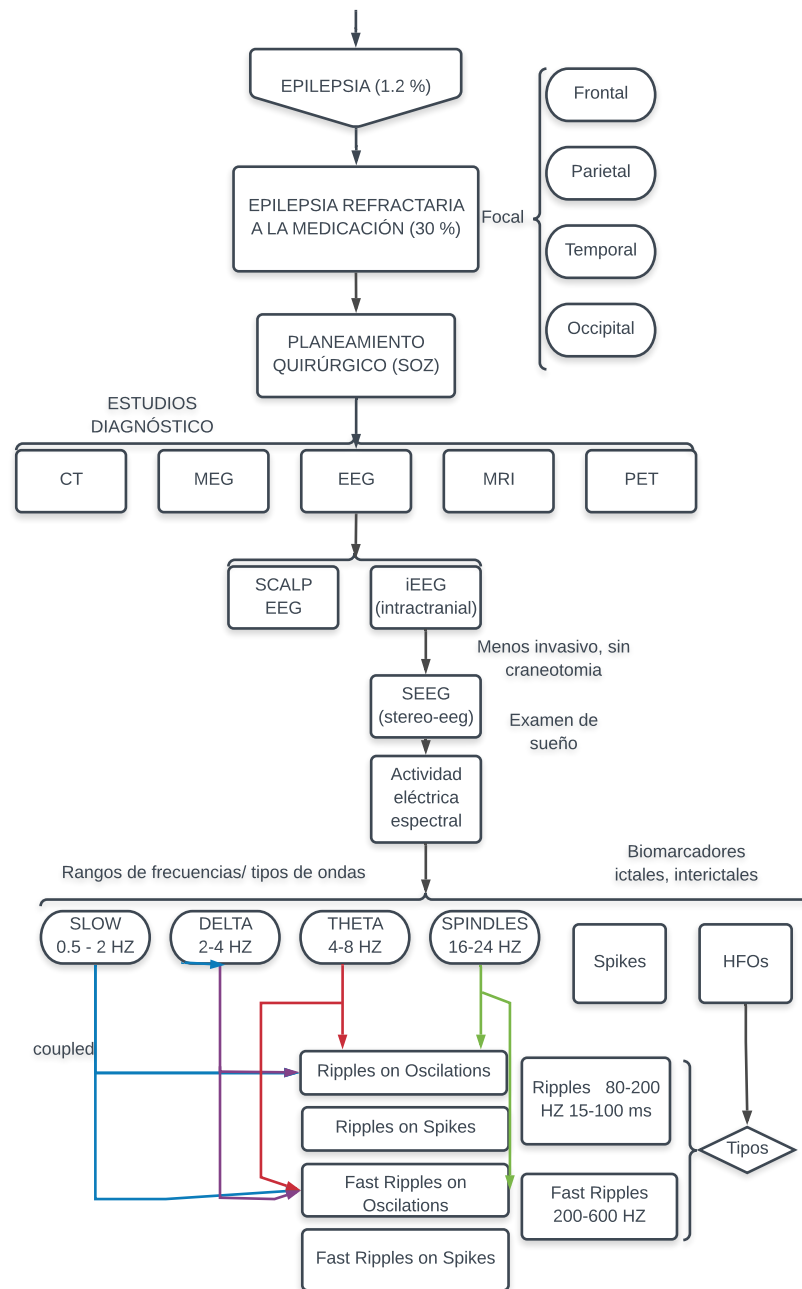


Fig. 1.8: Cuadro sinóptico que resume el problema vinculado a la epilepsia refractaria y el origen del dataset a utilizar. Aproximadamente un 1.2 % de la población mundial padece de algún tipo de epilepsia. Aproximadamente el 30 % de ellos no pueden ser tratados mediante medicamentos anticonvulsivos. Habitualmente se realizan diversos estudios de diagnóstico, nosotros trabajamos con uno particular llamado SEEG. Básicamente el procedimiento consiste en realizar pequeños agujeros en el cráneo del paciente e introducir electrodos para poder capturar la actividad eléctrica cerebral con una mejor relación señal a ruido y mayor resolución espacial que la ofrecida por el EEG no invasivo. La información en el cerebro se clasifica en bandas de frecuencia y las HFOs y Spikes son eventos que pueden acoplarse según su tipo a las diversas bandas de frecuencia (Slow, Delta, Theta, Spindle).

**Localización neuroanatómica:** La corteza cerebral, puede ser dividida de forma macroscópica en los lóbulos Frontal, Parietal, Temporal, Occipital, Límbico y la Ínsula, como ilustra la figura 1.9. También podríamos utilizar otra clasificación con mayor resolución y partir al cerebro en regiones más pequeñas. Si quisiéramos aún más resolución, podríamos utilizar coordenadas en el espacio tridimensional. Debido a que para el tratamiento quirúrgico de epilepsia refractaria resulta esencial la precisa ubicación de las regiones neuroanatómicas que originan las crisis, usualmente la ubicación de los electrodos suelen mapearse a coordenadas mediante estudios de imágenes como la resonancia magnética. A su vez, se pueden agregar tags de distintas granularidades etiquetando las regiones. Por ejemplo, los datos a utilizar contienen etiquetas para los lóbulos principales (granularidad 2), etiquetas de mayor granularidad, como por ejemplo ‘Parahippocampal gyrus’ (granularidad 3) o ‘Hippocampus’ (granularidad 5), y coordenadas en el [MNI space](#).

Entre las regiones cerebrales de estudio e interés cabe mencionar al Hipocampo, que pertenece al conjunto de zonas sub-corticales que conforman el sistema límbico, y se ubican en el Lóbulo Temporal Mesial. Esta área está entre otras cosas relacionada a la fijación de memoria durante estados de sueño.

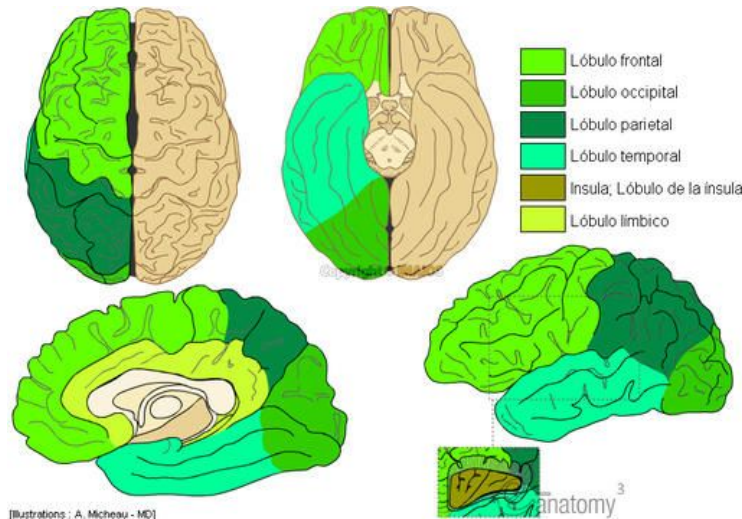


Fig. 1.9: Ejemplo de una posible clasificación para distintas regiones neuroanatómicas del cerebro utilizando los lóbulos principales. En el trabajo hacemos referencia a esta clasificación como loc 2, correspondiéndose el 2 a un nivel de granularidad. El lóbulo frontal está ubicado en la parte anterior de cada hemisferio cerebral. Es anterior al lóbulo parietal y superior al Temporal. Además el lóbulo frontal se encarga del sistema motor y se relaciona con el razonamiento, planificación y centro emocional (Stuss et al.,1992). La parte izquierda del lóbulo frontal controla movimientos de la parte derecha de nuestro cuerpo y viceversa. El lóbulo Parietal se ubica posterior al Frontal y contiene las áreas sensoriales que reciben impulsos relacionados a la regulación de temperatura, tacto, dolor, presión (Blakemore and Frith, 2005). A su vez, está involucrado en la orientación espacial corporal. El lóbulo Parietal derecho recibe sensaciones del lado izquierdo del cuerpo y viceversa. El lóbulo Temporal está localizado debajo de la fisura silviana en ambos hemisferios. Contiene los centros auditivos primarios. El lóbulo Occipital, por su parte, se ubica inferior al Parietal y Temporal. Contiene la corteza visual primaria. [Fuente de la imagen](#).



### 1.3. Objetivos e Hipótesis

Estudios anteriores resaltan la importancia de las HFOs como biomarcadores de epilepsia. Particularmente, investigaciones previas señalaron que los sectores epileptógenos registran una mayor tasa de eventos por minuto (HFO rate) [2] [4] [6]. Sin embargo, existen cuestiones que deben ser resueltas para poder establecer a las HFOs como biomarcadores estándar en el contexto clínico. Una de las principales reside en que estos eventos también pueden ser observados en regiones sanas del cerebro, interviniendo en la cognición normal. Más aún, no se conoce un método para distinguir completamente las HFOs fisiológicos de los patológicos (pHFOs) [5], [8], [14], [16]. Tal distinción tiene una influencia considerable en el campo de investigación de las HFOs y resulta fundamental para revelar su verdadero potencial relacionado a la epilepsia.

Por consiguiente, en esta tesis nos planteamos los siguientes **objetivos**:

#### Objetivo General:

- Utilizar técnicas de **aprendizaje automático supervisado** para distinguir y evaluar HFOs características de la SOZ, mejorando así su potencial como predictores de epilepsia refractaria.

#### Objetivos específicos:

1. Detallar las dimensiones de los datos a utilizar en función de la región neuroanatómica y tipo de evento
2. Generar curvas ROC para clasificar los electrodos en la SOZ utilizando HFO rates en función de la región neuroanatómica y tipo de evento
3. Calcular estadísticos no paramétricos (Mann-Whitney, Kolmogorov-Smirnov) para comparar el HFO rate, duración, frecuencia pico y potencia pico en la SOZ y non-SOZ
4. Entrenar modelos de aprendizaje automático supervisado utilizando las propiedades de las HFOs para clasificar HFOs características de la SOZ
5. Filtrar los eventos en los electrodos utilizando distintos umbrales de FPR del clasificador y evaluar el impacto en el rendimiento en relación al HFO rate original

El diagrama 1.10 resume los conceptos claves recién descriptos.

**Hipótesis:** La hipótesis fue que un *filtro* óptimo conseguiría aumentar la diferencia entre HFO rates dentro y fuera de la SOZ.



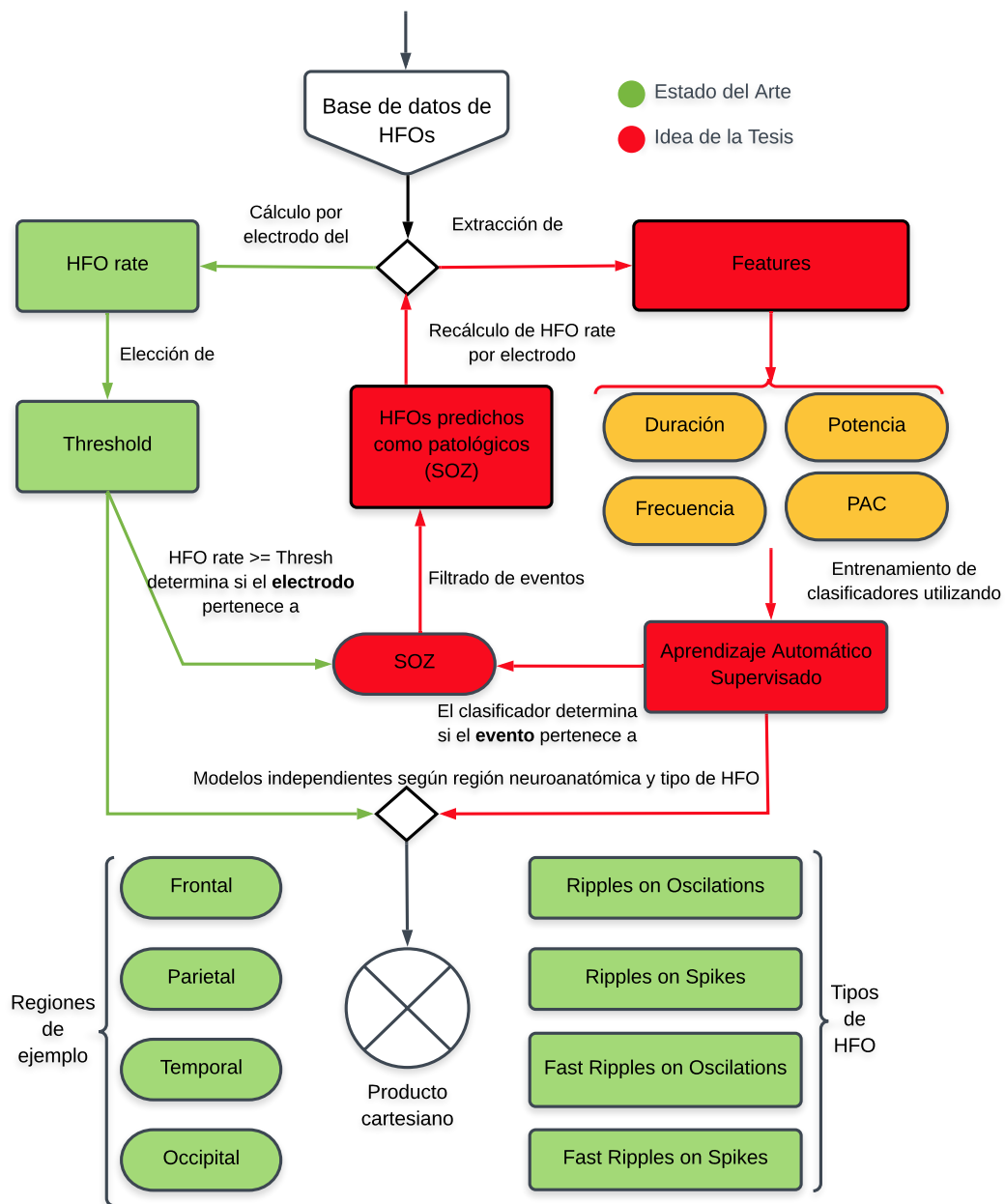


Fig. 1.10: El cuadro sinóptico ilustra, siguiendo las líneas verdes, el estado del arte para la predicción de la SOZ utilizando HFOs. Para una **región neuroanatómica** y **tipo de HFO** determinada se calcula la cantidad de eventos por minuto (HFO rate) y se establece un umbral (threshold), si el HFO rate de un electrodo supera dicho threshold el **electrodo** es considerado perteneciente a la SOZ. Por otro lado, siguiendo las líneas rojas se presenta la idea aplicada en la tesis. Se entrenan clasificadores empleando técnicas de **aprendizaje automático** haciendo uso de las propiedades de las HFOs (**duración, potencia, frecuencia, PAC**), para predecir si el **evento** pertenece a un electrodo en la SOZ o no. El objetivo de la clasificación es posteriormente **recalcular el HFO rate** sobre la distribución predicha como SOZ, y evaluar el impacto en el rendimiento de la métrica. Utilizando la SOZ como marcador subrogado de la EZ, la hipótesis fue que un **filtro** óptimo conseguiría aumentar la diferencia entre HFO rates dentro y fuera de la SOZ.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. Corpus

Los datos fueron provistos y validados por el equipo del neurocientífico [Shennan Weiss](#) quien realiza investigación en el campo de los HFOs y es el experto de dominio que fue consultado durante el trabajo [10], [13] y [16]. El dataset completo cuenta con 91 exámenes de SEEG en estado de sueño, sin embargo, se decidió utilizar para el trabajo únicamente los que tuvieran anotados los datos correspondientes a la localización neuroanatómica de los electrodos y una tasa de muestreo de 2000 hz. Ya que como se sugiere en [16] el rendimiento de los HFOs varia en función del tipo y región neuroanatómica. Además como se especifica en la sección 3.7 al realizar histogramas de la frecuencia de las HFOs notamos que ciertos exámenes estaban fuertemente contaminados con artefactos de interferencia eléctrica, por lo que se los descartó <sup>1</sup>.

**Pacientes** Los estudios utilizados corresponden a pacientes que sufrieron monitoreo intracraneal mediante electrodos profundos para localizar la seizure onset zone. 15 de ellos se registraron entre 2014 y 2018 en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), y los 20 restantes entre 2016 y 2018 en la Universidad de Thomas Jefferson (TJU), Filadelfia. El criterio de inclusión fue al menos una noche de registro intracraneal muestreado a 2000 HZ y un mínimo de 4 horas de registro iEEG no REM libre de crisis. Los pacientes se sometieron a una resonancia magnética (MRI) pre-quirúrgica y a la implantación estereotáctica de electrodos profundos, como también a una tomografía computada (CT) para localizar los electrodos luego de la implantación. Todos los pacientes dieron consentimiento verbal y por escrito previo a su participación en esta investigación, la cual fue aprobada por los procesos institucionales correspondientes en ambas UCLA Y TJU. La seizure onset zone (SOZ) fue definida como el tejido cerebral comprendido por electrodos intracraneales que capturaron el comienzo de una crisis. Fue determinada mediante inspección visual de registros iEEG como parte de la rutina clínica que comprende la evaluación para la resección quirúrgica en un montaje bipolar. Si el comienzo del periodo ictal no era evidente en ambos electrodos, dicho electrodo no fue considerado parte de la SOZ.

---

<sup>1</sup> Se consideraron algoritmos de aprendizaje automático no supervisado como K-means y DbSCAN, interpolación (alrededor de las dos frecuencias que contenían artefactos, 180 Hz y 300 Hz) para corregir estos artefactos, pero finalmente se optó por continuar con los 35 exámenes restantes que aún ofrecían una buena cantidad de datos (3500 electrodos, 15 % de ellos etiquetados como SOZ, y aproximadamente 980.000 eventos)

**Localización de electrodos** Se realizaron resonancias magnéticas ponderadas T1 y T2 para cada paciente previamente a la implantación de electrodos. Se utilizó [FreeSurfer](#) para construir la superficie cerebral y las parcelaciones corticales de acuerdo al atlas de Desikan-Killiany para cada sujeto.

**Registros EEG y selección de segmentos** iEEG clínicos (0.1-600HZ; 2000 muestras por segundo) fueron registrados por 7 a 15 electrodos profundos utilizando un sistema de monitoreo a largo plazo Nihon-Kohden JE-120 de 256 canales (Nihon-Kohden America, Foothill Ranch, CA, U.S.A.) para los registros de sueño. Estos últimos fueron confirmados con video-EEG. No se realizó electrooculografía (EOG) ni electromiografía (EMG) concurrentemente. La señal de referencia utilizada para los registros correspondientes a UCLA fue un electrodo de tipo scalp Fz. En cuanto a los de TJU, la señal de referencia utilizada fue la sustracción bipolar de los electrodos #5 Y #6 que es lo predeterminado para amplificadores Nihon Kohden Je-120.

**Procesamiento de la señal** La señal fue procesada por el equipo de Shennan. En resumen el detector de HFO reduce la actividad muscular y artefactos conocidos en registros iEEG utilizando un algoritmo basado análisis de componentes independientes (ICA). Luego de aplicar dicho métodos, los Ripples y los Fast Ripples fueron detectados en los montajes referencial y bipolar. La selección del montaje estuvo basada fundamentalmente en la caja de conexiones de Nihon Kohden. Las HFOs fueron detectadas por contacto utilizando un detector de Hilbert, en el cual se aplicaron filtros pasa banda de respuesta simétrica de impulso finito (FIR), (80-250 HZ) y (250-600 Hz) para Ripples y Fast Ripples respectivamente.

**Base de datos:** La información provista para el trabajo consiste en una parametrización de la señal original, es decir que no contamos con la señal cruda sino con eventos discretos (HFOs) y sus propiedades (duración, frecuencia, potencia) ya extraídos y validados provenientes de la misma. Los datos se encuentran representados en una base de datos no relacional por documentos de [MongoDB](#). Se divide en dos colecciones de documentos: Electrodos y HFOs. Los documentos tienen embebida la información asociada a tres entidades de interés: Paciente, Electrodo y Evento. El diagrama [2.1](#) resume la información que nos aportan los documentos de ambas colecciones. A continuación, se resume el significado de atributos que se observan en el diagrama.

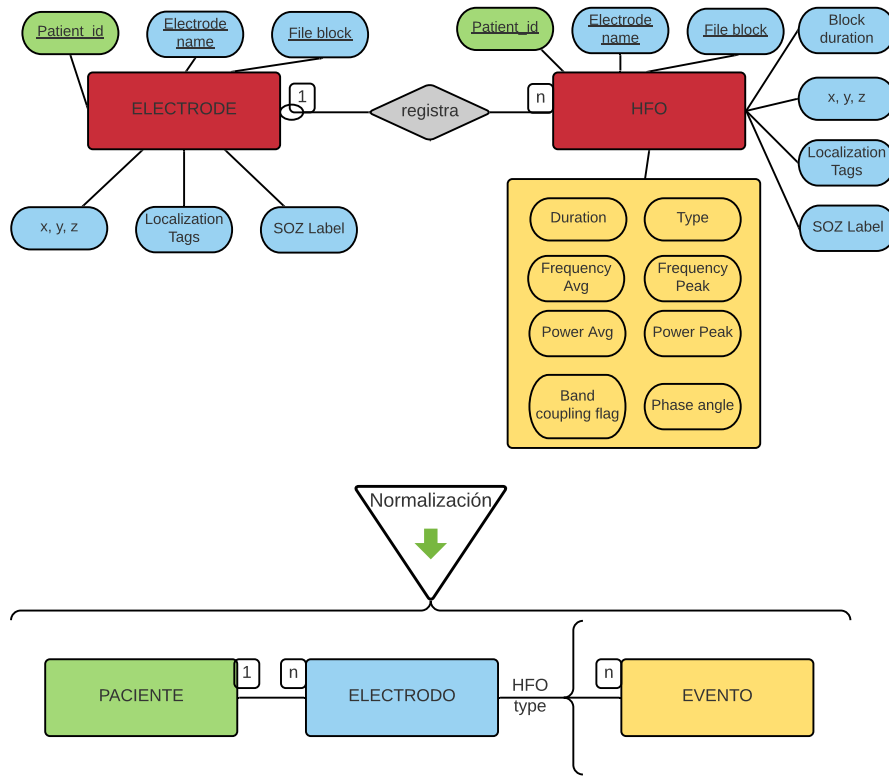


Fig. 2.1: Diagrama de documentos de la base no relacional de MongoDB. Los rectángulos rojos representan las entidades de los documentos de las colecciones desnormalizadas, mientras que la parte inferior de la imagen representa la normalización que realizamos en memoria: Paciente, Electrodo, Evento, tras resolver cualquier inconsistencia entre información asociada a la misma tripla de los atributos que se observan subrayados: (patient\_id, electrode\_name, file\_block). Particularmente, documentos con la misma tripla deben coincidir en su localización y etiqueta de SOZ. Observar que esta tripla de atributos permiten la identificación única del bloque (cuya discriminación resulta fundamental para el cálculo preciso del HFO rate). Se resaltan en color también los atributos de cada documento según en la normalización correspondan al Paciente (verde), Electrodo (celeste) o al Evento (amarillo). Notar que el bloque es un atributo del electrodo y no del paciente (del iEEG) ya que algunos bloques de electrodos particulares fueron eliminados por el equipo médico por poseer artefactos.

- **Patient\_id**: Es simplemente un código de examen anónimo en tipo string. Lo usamos como identificador para poder separar por paciente al crear los conjuntos de entrenamiento, test y validación.
- **File\_block**: Los exámenes de EEG fueron analizados en bloques de tiempo de forma paralela. Este atributo contiene el número relativo de bloque.
- **Block\_duration**: Duración del bloque en segundos.
- **Electrode\_name**: Nombre del electrodo.
- **x, y, z**: Coordenadas neuroanatómicas en relación al MNI Space.

- **loc\_i**: Para  $i$  en 1, 2, 3, 4, 5, son tags asociados a regiones neuroanatómicas de acuerdo a un atlas cerebral conocido (MNI space). La  $i$  está asociada a granularidad, a mayor granularidad, más específica es la región. Un ejemplo de loc2 es “Temporal Lobe” como se ilustra en 1.9 y un ejemplo de loc5 es “Hippocampus”.
- **SOZ Label**: '1' si el electrodo registró el comienzo de una convulsión durante el examen (pertenece a la SOZ) '0' si no.
- **Duration**: Duración de un evento en segundos.
- **Type**: String de id numérico referido a la categoría del evento '1': 'RonO', '2': 'RonS', '3': 'Spikes', '4': 'Fast RonO', '5': 'Fast RonS', '6': 'Sharp Spikes'
- **Frequency Avg**: Frecuencia promedio.
- **Frequency Peak**: Pico de frecuencia.
- **Power Avg**: Densidad de potencia promedio.
- **Power Peak**: Pico de densidad de potencia.
- **Band coupling flag**: Un **booleano** para las distintas bandas del espectro mencionadas en la sección 1.2 (Slow,  $\delta$ ,  $\theta$ , spindles), informando si el evento sucedió acoplado con actividad en la banda de frecuencia correspondiente.
- **Phase angle**: Ángulo de acoplamiento de amplitud de fase para distintas bandas oscilatorias del espectro mencionadas en la sección 1.2 (Slow,  $\delta$ ,  $\theta$ , spindles).

**Normalización** Como ilustra la parte inferior del diagrama 2.1 se normalizaron los datos en memoria solucionando las inconsistencias que había entre entradas asociadas al mismo par (paciente, electrodo). Se representaron los datos mediante la siguiente estructura:

- Un **Paciente** tiene un id y un conjunto de electrodos
- Un **Electrodo** tiene un nombre, información asociada a los bloques del examen (ya que algunos bloques de algunos electrodos fueron eliminados por poseer artefactos musculares), coordenadas, tags de localización, un flag de si pertenece a la SOZ, y un diccionario con los eventos de cada tipo.
- Un **Evento** es esencialmente un diccionario con los atributos del electrodo y los propios como type, duration, freq\_pk, freq\_av, power\_pk, power\_av y phase\_angle

## 2.2. Tests estadísticos

Para comparar los rates, frecuencia pico, duración y potencia pico de los distintos tipos de HFOs en la SOZ y NSOZ utilizamos los tests de Mann-Whitney y Kolmogorov Smirnov implementados por la librería scipy de Python.

**Kolmogorov-Smirnov** El test de Kolmogorov-Smirnov testea si dos distribuciones arbitrarias son iguales. Puede ser utilizado para comparar dos distribuciones empíricas de datos, o para comparar una distribución empírica con otra de referencia (conocida). Está basado en la comparación de las funciones de distribución acumulada (CDFs). Una CDF de una variable aleatoria  $X$  es la probabilidad de que la variable sea menor o igual a algún valor. Precisamente, es una función  $F$  tal que

$$F(a) = P(X \leq a) \quad (2.1)$$

Al hablar de datos, es útil mirar empíricamente las CDFs<sup>2</sup>:

$$F_n(a) = \frac{\sum_{i=1}^n \mathbb{1}(x_i < a)}{n} \quad (2.2)$$

Si quisiéramos comparar dos CDFs,  $F^1$  y  $F^2$ .  $F^1$  y  $F^2$  pueden provenir de distribuciones conocidas o empíricas. El test de Kolmogorov-Smirnov computa el estadístico  $D_n$ :

$$D_n = \max_x |F_n^1(x) - F_n^2(x)| \quad (2.3)$$

Es decir compara las dos CDFs mirando el punto máximo de discrepancia, como ilustra la figura 2.2. El criterio para comparar por igualdad entonces es comparar el estadístico  $D_n$  con 0 (si  $D_n$  es significativamente mayor a 0 y cercano a 1, entonces podríamos concluir que las distribuciones difieren). A su vez, es importante destacar que el test es sensible a cualquier diferencia en la forma de las distribuciones, dos distribuciones con la misma media pero una diferencia significativa en las formas produciría un valor alto para  $D_n$ .

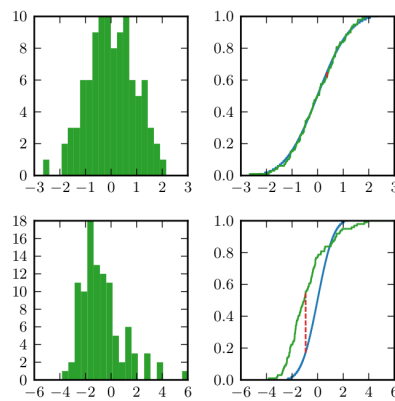


Fig. 2.2: Imagen que ilustra el test de Kolmogorov-Smirnov. En la columna izquierda vemos dos histogramas de color verde con las distribuciones a comparar, mientras que en la columna derecha se señala la máxima diferencia entre CDFs con una línea roja. [Fuente de la imagen.](#)

<sup>2</sup> Recordar que  $\mathbb{1}$  es una función que retorna 1 si el argumento es verdadero y 0 si es falso.

**Mann-Whitney U test** El Test U de Mann-Whitney no es necesariamente pareado. Su hipótesis nula es que los dos grupos tienen la misma distribución, mientras que la hipótesis alternativa plantea que uno de los grupos tiene mayores (o menores) valores. Computar el estadístico U es simple:

1. Combinar todas las observaciones y rankearlas de mayor a menor o menor a mayor, es indiferente.
2. Sumar los ranks para las observaciones en el primer grupo y llamarlo  $R_1$ .
3. Contar el numero de observaciones en el grupo y llamarlo  $n_1$ .
4. Computar  $U_1 = R_1 - \frac{n_1(n_1+1)}{2}$
5. Computar  $U_2$  de forma análoga
6. Definir al estadístico U como  $U = \min(U_1, U_2)$

U tiene una distribución conocida. Si  $n_1$  y  $n_2$  son razonablemente grandes, está ‘aproximadamente’ normalmente distribuida con media  $n_1 n_2 / 2$  bajo la hipótesis nula. Si las dos medianas son muy diferentes U va a tomar un valor cercano a 0. Por otro lado, si son muy similares, U tenderá a  $n_1 n_2 / 2$ . Ya que:

- Si los valores de la primera muestra fueran mayores que los valores de la segunda, entonces  $R_1 = n_1(n_1+1)/2$  este es el mínimo valor posible para  $R_1$ .  $U_1$  sería entonces igual a 0.
- Si los ranks entre los dos grupos no fueran tan diferentes, entonces  $U_1$  tomaría valores cercanos a  $U_2$ . Con un poco de manipulación algebraica, se puede ver que la suma  $U_1 + U_2$  siempre será  $n_1 n_2$ . Si ambas fueran iguales, entonces ambas estarían cerca de la mitad de este valor, es decir  $n_1 n_2 / 2$ .

### 2.3. Aprendizaje Automático

Se utilizaron algoritmos implementados en la librería Scikit-learn. Particularmente probamos con regresión logística, stochastic gradient descent, svm, y algunos algoritmos de boosting sobre árboles (XGBoost, AdaBoost), sin embargo, debido a la cantidad de modelos y dimensiones a probar (biomarcadores y regiones cerebrales) terminamos escogiendo regresión logística y SGD para correr de forma general todas las regiones finales a testear. El tiempo de cómputo resultó un factor importante debido a la cantidad de modelos. SGD era el sugerido por sklearn en muchos casos según la cantidad de datos y clasificación del problema, mientras que regresión logística es un modelo estándar de clasificación fácil de interpretar y también cumple con el requisito de tener un tiempo de computo aceptable. Se consultó como bibliografía de referencia ‘An Introduction to Statistical Learning – with Applications in R Springer Texts in Statistics. Springer, New York, 2013.’ [7] e ‘Introduction to Machine Learning with Python: A Guide for Data Scientists O’Reilly Media, 2016’ ([9]). Para entrenar el modelo utilizamos técnicas de validación cruzada como grouped K-fold y bootstrapping. Para evaluar el modelo utilizamos matrices de confusión, curvas ROC, el área y área parcial bajo la curva ROC (AUC y pAUC). El pAUC resulta útil cuando se quiere enfatizar la importancia de las especificidades altas del clasificador, cómo sucede en nuestro caso de uso, ya que un falso positivo implica clasificar una región cerebral sana como candidata a ser reseçada.



## 2.4. Software

Se desarrolló un programa en lenguaje **Python** para analizar los datos. El código se encuentra disponible para descargar desde un [repositorio](#) en Gitlab del LIAA.

La semántica de módulos principales es la siguiente:

- **main**: Punto de entrada del programa. Simplemente llama al Driver del programa.
- **driver**: Una interfaz básica que toma por parámetro el índice en la lista de experimentos y corre el experimento correspondiente con los parámetros que fueron utilizados.
- **conf**: Constantes, variables globales, paths, parámetros de configuración.
- **patient**: La clase Paciente.
- **electrode**: La clase Electrodo.
- **event**: La clase Evento.
- **db\_parsing**: Se encarga de la entrada salida entre la base de datos de MongoDB y Python, normaliza los datos llevándolos a un modelo de datos consistente basado en las 3 entidades mencionadas en la sección anterior (2.1) y lo filtra respecto a variables de control como por ejemplo restringir a una región cerebral determinada, o que los datos tengan coordenadas espaciales anotadas y tengan un sampling rate determinado.
- **stats**: Calcula los estadísticos no paramétricos.
- **soz\_predictor**: Se encarga del análisis del HFO rate como predictor de la SOZ para las diversas regiones neuroanatómicas y distintos tipos de HFOs, lo cual es nuestro baseline. Se graficaron curvas ROC para visualizar el rendimiento.
- **ml\_hfo\_classifier**: Implementa modelos de aprendizaje automático para clasificar eventos pertenecientes a la SOZ/NSOZ. Se utilizó la librería sklearn de Python.

### Requerimientos de memoria para correr los experimentos

- **RAM**: Se recomienda tener al menos 16 GB de memoria disponibles. Se priorizó optimizar el tiempo de ejecución minimizando la cantidad de llamados a la base de datos.
- **Disco**: El comprimido de mongo db correspondiente al dataset pesa 1 GB.

### 3. DESARROLLO

#### 3.1. Selección y dimensión de los datos

Como primer paso se implementó un módulo de Python responsable de traducir las respuestas de la base de datos al modelo normalizado en memoria presentado anteriormente en 2.1. En el modelo en memoria, un paciente contiene electrodos y estos a su vez contienen eventos de distinto tipo (RonO, RonS, FRonO, FRonS, Spikes). Este módulo también cumplió el rol de chequear y corregir inconsistencias entre distintas entradas referidas al mismo par (paciente, electrodo). Para esto resultó de utilidad la herramienta gráfica [MongoDB Compass](#), que permite visualizar resumidamente el esquema de los documentos de una colección, sus tipos y distribuciones. Nos ayudó por ejemplo dando un panorama general utilizando muestras. Entre otras cosas se observó que algunos campos tenían entradas con distinto tipo de datos, el porcentaje de las clases en campos binarios y el porcentaje de atributos en NULL (faltantes) para todo campo a utilizar. En cuanto al tiempo de ejecución no resultó un punto particularmente relevante, se agregó índices en la base de datos para los campos patient\_id, electrode, type, loc2, loc3, loc5 y intraop para optimizar las consultas más necesitadas.

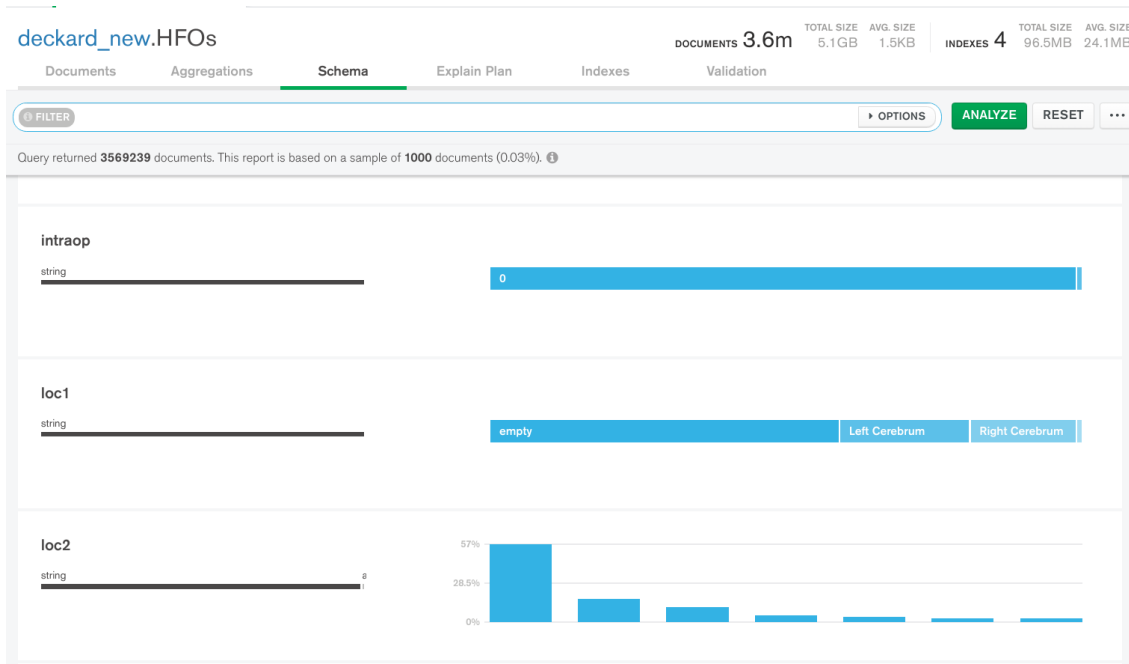


Fig. 3.1: Captura de pantalla de la interfaz de [MongoDB Compass](#). En la sección Schema se informan datos útiles realizando muestreo (de tamaño configurable) de la colección HFOs. Por ejemplo, para una muestra de tan solo 1000 documentos se observó que el 1 % eran eventos pertenecientes a exámenes intraoperatorios, al aumentar el tamaño de la muestra este número fue tendiendo a 2 %.

La base de datos provista cuenta con 115 exámenes, 24 pertenecen a procedimientos intraoperatorios por lo que los descartó para quedarnos únicamente con los que habían sido realizados en estado de sueño. De los 91 exámenes restantes, se decidió descartar 34 exámenes ya que carecían de las anotaciones para los campos de localización y coordenadas espaciales  $x,y,z$ . Por otro lado, en la sección 3.3, se fundamenta la decisión de descartar otros 22 exámenes ya que como muestran las figuras relacionadas a la frecuencia promedio de las HFOs, estos exámenes están fuertemente contaminados por artefactos de interferencia eléctrica (1.2), además algunos de esos 22 exámenes habían sido realizados con una tasa de muestreo de 1000 Hz por lo que por el [teorema de muestreo de Nyquist](#) las frecuencias mayores a 500 Hz no serían capturables (recordar que el rango de frecuencia de las HFOs se extiende hasta 600 Hz). Se consideraron soluciones (detalladas en 3.3) para limpiar estos artefactos, pero finalmente se optó por continuar con los 35 exámenes restantes (3500 electrodos, 15 % de ellos etiquetados como SOZ, y aproximadamente 980.000 eventos). Por consiguiente, se decidió trabajar con 35 exámenes completamente anotados (localización, coordenadas espaciales, etc), realizados a una tasa de muestreo de 2000 Hz. La información asociada a la obtención de los datos se encuentra en la sección 2.1.

**Segmentación según región neuroanatómica** Trabajos anteriores remarcan la importancia de realizar un análisis discriminado en función de la región neuroanatómica [16]. Es por ello que ese fue nuestro siguiente paso, a partir de los tags de localización y para cada tipo de HFO. Se seleccionaron las siguientes regiones a comparar: Todo el cerebro, Lóbulos (Temporal, Frontal, Límbico, Occipital, Parietal), el Hipocampo y la Amígdala. El criterio fue tener un modelo general (todo el cerebro), un mapa cerebral con una granularidad un poco mayor y por último focalizar en dos regiones relevantes según la bibliografía como lo son el Hipocampo y la Amígdala. Por ejemplo, se sabe que el Hipocampo está asociado a la consolidación de memoria durante el sueño o descanso, sería de gran utilidad poder separar actividad epiléptica de la fisiológica en esta región [12], [15]. Para estas 8 regiones se calculó el número de pacientes, el número de pacientes con epilepsia, el número de electrodos y porcentaje de ellos en la SOZ, y el número de eventos por tipo. Dicha información se muestra en la tabla 3.1.

Location	#Patients	#SOZ Patients	#Elec	PSE	#Fast RonO	#Fast RonS	#RonO	#RonS	#Spikes
Whole Brain	35	35	3502	14.73	44067	7951	843540	63138	16386
Frontal Lobe	30	12	794	11.34	7186	262	184461	7194	1586
Limbic Lobe	35	25	870	21.26	13939	6207	253548	34592	11029
Occipital Lobe	15	5	111	19.82	1732	135	91324	1599	512
Parietal Lobe	25	8	302	15.89	5739	670	129723	8944	821
Temporal Lobe	32	22	999	15.12	8409	486	109646	8399	1838
Amygdala	23	11	89	37.08	1401	905	41128	4395	1240
Hippocampus	28	16	123	42.28	4180	3588	114776	20044	7252

Tab. 3.1: Tabla 1: Distribución de Electrodos, Tasa de muestreo de la SOZ y número de eventos detectados por localización neuroanatómica. Abreviaciones: PSE: porcentaje de electrodos SOZ, RonO: ripple on oscillation, RonS, ripple on spike, fRonO: fast ripple on oscillation, fRonS: fast ripple on spike.

**Resultados:** En todo el cerebro los 35 exámenes suman 3502 electrodos etiquetados. De esos 3502 electrodos sólo cerca del 15 % fueron etiquetados como SOZ (registraron el comienzo de una convulsión). Los Ripples fueron más frecuentes que los Fast Ripples. Para el tipo Ripples on Oscillations (que ocurren aisladas en el EEG) se registró el máximo en cantidad de eventos (850K aproximadamente), le siguieron en frecuencia las Ripples superpuestas con Spikes (63K). Las Fast Ripples on Oscillations también sucedieron de manera más frecuente en comparación con las Fast Ripples superpuestas con Spikes, aunque la ocurrencia en comparación con las Ripples (80-200 Hz) fue mucho menor. Se registraron 44067 FRonO y 7951 FRonS, lo que nos sugirió que quizás no tendríamos suficientes datos para el tipo FRonS pero si para el resto de los tipos. Por último, se registraron 16386 Spikes.

Segmentando los datos a un nivel más granular, utilizando las etiquetas de lóbulos principales, observamos que al menos 30 de los 35 exámenes tienen electrodos en el Temporal, Mesial Temporal (Límbico) y el Frontal, y al menos 12 registraron actividad en la SOZ. La región con menos datos es el lóbulo Occipital con 15 exámenes y sólo 5 con electrodos SOZ. El hecho de que las Ripples son más frecuentes que las Fast Ripples se mantuvo para regiones más localizadas. La proporción máxima de electrodos SOZ en esta granularidad resultó ser de 21.26 % para el lóbulo Límbico (temporal mesial) seguida por el Occipital (19.82 %) aunque, como se puede apreciar en la tabla, en esta región hay menos cantidad de datos. Los lóbulos Temporal y Parietal tienen sólo 15 % (aproximadamente) de sus electrodos etiquetados como SOZ. También cabe mencionar que en el temporal mesial la cantidad de eventos fue mucho mayor que en el resto de las regiones. Este resultado ya había sido observado anteriormente en la literatura [16] y también se vio reflejada en granularidades mayores, mirando el Giro Parahippocampal (Parahippocampal Gyrus), Hipocampo y Amígdala. El Giro Hipocampal registró de hecho casi todas las FRonS. Por último, para el Hipocampo, tenemos 28 exámenes, 16 con etiquetas SOZ, #123 electrodos, 42 % de los electrodos etiquetados como SOZ. Para la Amígdala tenemos un poco menos de datos que en el hipocampo, pero la tendencia en cantidad de eventos por biomarcador se observó similar.

### 3.2. Predicción de la SOZ mediante HFO rates: Baselines ROCs

El siguiente paso fue definir el método para calcular el **HFO rate** para un tipo de evento. Como se mencionó anteriormente los exámenes están divididos en bloques de tiempo (generalmente de 10 minutos), por lo que el HFO rate de un *electrodo* se calculó como el promedio entre el rate de los bloques correspondientes. En este sentido el hecho de que la base fuera por [documentos](#) fue una ventaja ya que algunos bloques muy contaminados de artefactos habían sido limpiados previamente y no fueron considerados en el promedio.

Para cada tipo de evento y región seleccionados en 3.1, definimos el **baseline** utilizando el HFO rate como predictor de la SOZ y graficamos las curvas ROC asociadas. Como la clasificación de electrodos requiere tener alta especificidad, graficamos las curvas parciales hasta 0.2 de FPR y calculamos el pAUC en 95 % de especificidad realizando bootstrapping, observando la media e intervalo de confianza de 95 %. Más precisamente:

Dadas una región cerebral **R** y un tipo de evento **T**:

1. Se formó el conjunto de electrodos E asociados R (contemplando sólo los 35 pacientes mencionados en 3.1)
2. Se cargó en cada electrodo de E los eventos registrados de tipo T
3. Se calculó para cada electrodo el rate de T
4. Se construyeron curvas ROC donde la variable a predecir era si el electrodo era SOZ y el predictor era el event rate
5. Se calculó el pAUC a 0.95 de especificidad 1000 veces realizando resampling con reposición, se ordenaron los scores y se seleccionó los percentiles correspondientes a un intervalo de confianza de 95 %.

### 3.2.1. Todo el cerebro

Como muestra la figura 3.2, sin restringir la región neuroanatómica, a una especificidad ideal de 95 % los marcadores no mostraron un gran rendimiento y se diferencian a partir del segundo decimal en términos de pAUC. El mejor resultó ser RonS con una media de pAUC 0.594 entre las 1000 iteraciones del bootstrapping. En la subfigura con zoom a 0.2 de FPR podemos ver que comienza a notarse una pequeña diferencia a favor de los tipos superpuestos con Spikes para una especificidad cercana a 85 %. Esto se corresponde con la literatura ya que como mencionamos anteriormente, los tipos con Spikes se consideran en general más específicos pero menos sensibles que los RonO o Fast RonO.

Como observación, considerando que las leyendas se muestran ordenadas en forma decreciente, se observó que los tipos de mayor rendimiento obtuvieron intervalos con mayor varianza, como muestra la tabla 3.1 esto se corresponde con que los tipos con Spikes poseen mucha menos frecuencia de aparición y por lo tanto hay una cantidad mucho menor de electrodos que involucran a dichos biomarcadores. Bajo el mismo argumento, se puede observar que la curva correspondiente a RonO (azul) es la única que encontró umbrales más permisivos (FPR más alto), ya que para el resto de los marcadores hay muchos electrodos con HFO rate igual a 0 y este es el umbral más bajo posible. Por lo tanto la única forma de incluir dichos electrodos en el TPR se correspondería con un FPR igual a 1. Específicamente, la proporción de electrodos con al menos un evento para cada tipo es: 11.53 %, 21.24 %, 30.4 %, 41.68 %, 69.28 % para Fast RonS, Spikes, RonS, Fast RonO, RonO, respectivamente. Observando nuevamente la figura 3.2, se puede apreciar que los biomarcadores alcanzaron este plateau en su curva de forma inversamente proporcional a estos porcentajes.

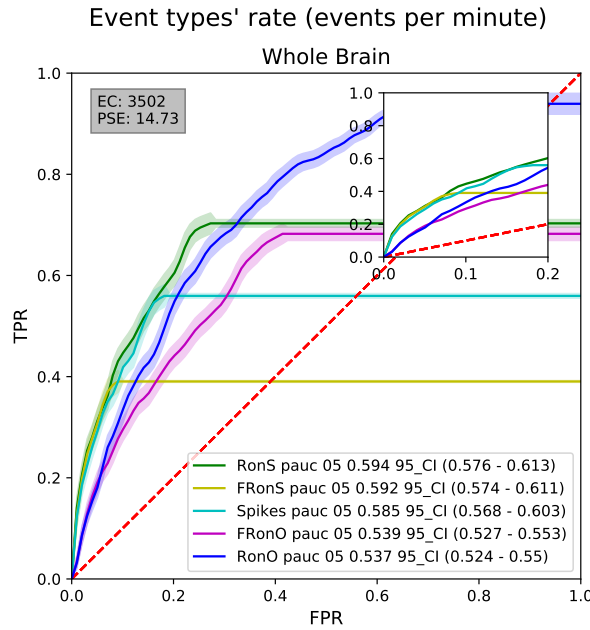


Fig. 3.2: Curvas ROC asociadas al baseline HFO rate abarcando electrodos de todo el cerebro para predecir la SOZ. PSE es el porcentaje de electrodos SOZ. EC hace referencia a electrode count (cantidad de electrodos). La leyenda informa la media de pAUC a 0.95 de FPR obtenida tras 1000 iteraciones de bootstrapping, ordenados de forma decreciente, junto con sus respectivos intervalos de confianza de 95 %.

### 3.2.2. Localizado: Lóbulos, Hipocampo y Amígdala.

Repetimos el procedimiento restringiendo a los distintos lóbulos, hipocampo y amígdala. A continuación de presentan las curvas ROC correspondientes. Observar que se decidió mostrar la porción de la curva relevante para nuestro problema, hasta 0.2 de FPR. Es decir, lo que en la figura anterior 3.2 se muestra como zoom en subfigura. Asimismo, recordar que evaluamos el rendimiento de los marcadores mediante el pAUC a 0.05 de FPR (95 % de especificidad).

En las figuras 3.3, 3.4 y 3.5 nuevamente se puede observar que en general los tipos de HFOs superpuestas con Spikes resultaron tener mejor rendimiento (pAUC 0.05). Más específicamente, las Ripple on Spikes (RonS) fueron las mejores en el temporal (pAUC 0.551), el lóbulo Límbico (pAUC 0.609) y el Hipocampo (pAUC 0.599), mientras que las Fast Ripples on Spikes resultaron primeras en el lóbulo Frontal (pAUC 0.611) y la Amígdala (pAUC 0.62).

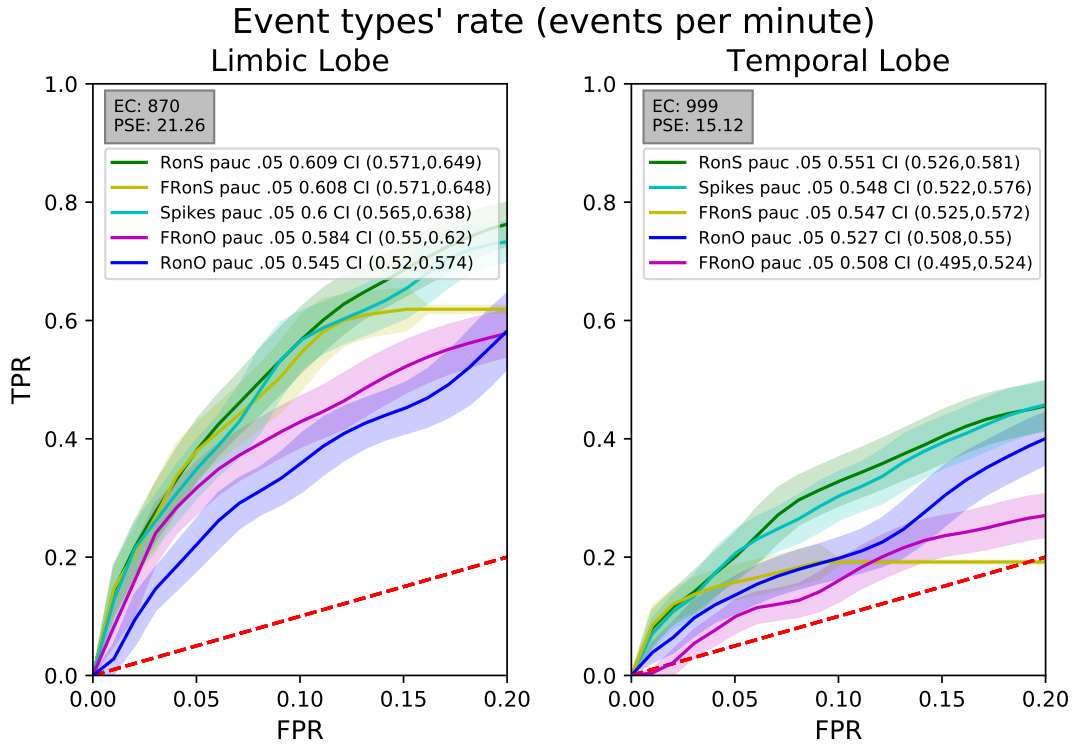


Fig. 3.3: Curvas pROC acotadas hasta 0.2 de FPR asociadas al baseline HFO rate en el lóbulo límbico y temporal, para predecir electrodos en la SOZ.



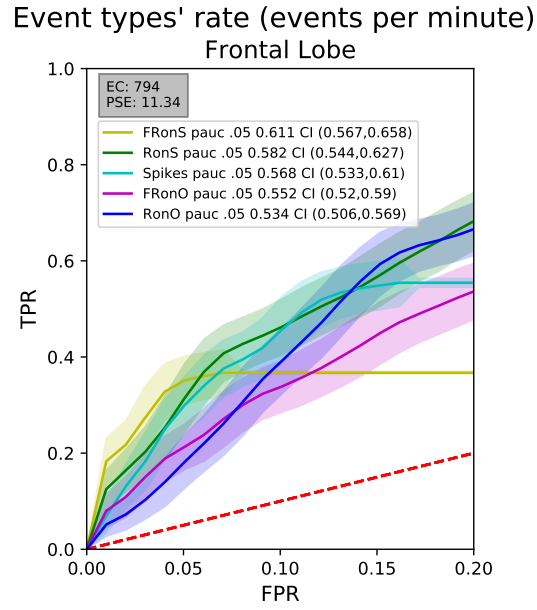


Fig. 3.4: Curva ROC correspondiente al baseline HFO rate en el lóbulo frontal para predecir electrodos en la SOZ.

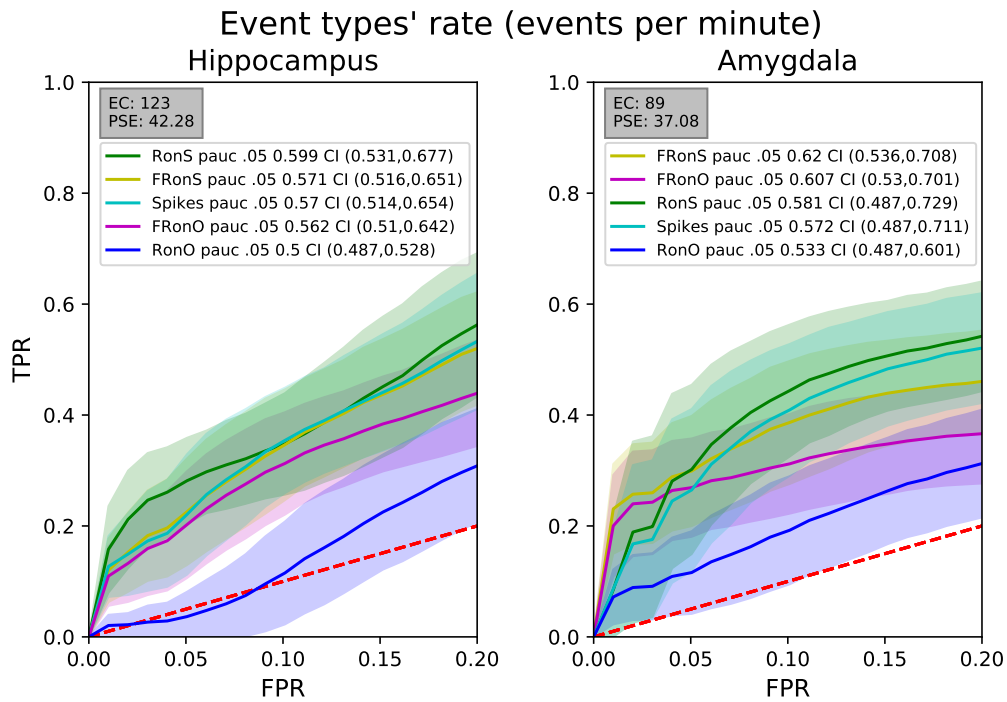


Fig. 3.5: Curvas pROC a 0.2 de FPR asociadas al baseline HFO rate en localizaciones de granularidad 5 para predecir electrodos en la SOZ.

Cabe destacar que las Fast Ripples invirtieron su orden de rendimiento con las RonS observando el lóbulo Límbico y la Amígdala (la cual forma parte del sistema límbico). Por ejemplo, las Fast RonO obtuvieron en pAUC una media de 0.584 en todo el lóbulo Límbico y mejoraron a 0.607 en la Amígdala, mientras que el rendimiento de las RonS disminuyó. Esto es relevante porque sugiere que hay sectores más específicos donde quizás FRonO sea útil. Sin embargo, y mirando los intervalos de confianza, no hay que olvidar que estas regiones más específicas obtuvieron mayor varianza debido a un tamaño de muestra más pequeño, sería útil como trabajo futuro probar si esto se mantiene con un mayor tamaño de muestra para la Amígdala.

Finalmente, en el lóbulo Parietal y Occipital (3.6) podemos ver gran varianza y bajo rendimiento en los intervalos de confianza, esto se corresponde con el hecho de que en esas regiones contábamos con poca cantidad de datos. Sin embargo cabe destacar que el lóbulo Parietal es la única región donde los Fast RonO obtuvieron la media más alta (pAUC 0.561), lo que motiva a comprobar si esto se mantiene en corpus de mayor tamaño.

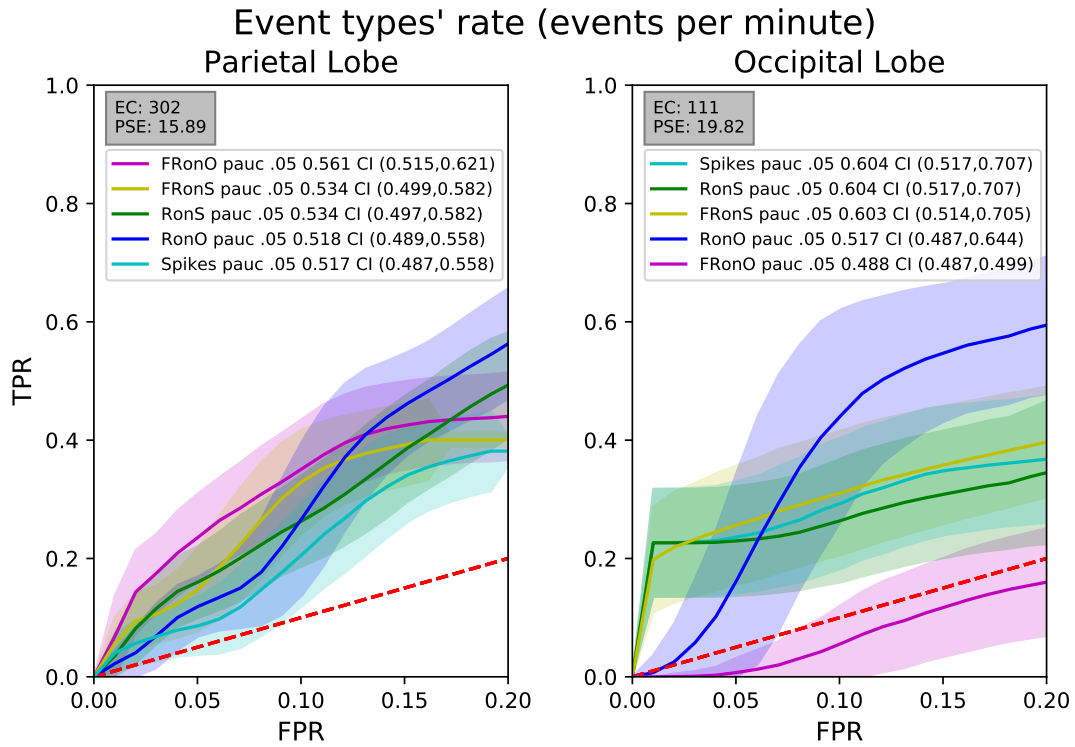


Fig. 3.6: Curvas ROC asociadas al baseline HFO rate en el lóbulo Parietal y Occipital, para predecir electrodos en la SOZ.

Este experimento nos permitió establecer un baseline para cada tipo y región y entender más detalladamente su rendimiento según la zona. Utilizando la métrica que se encuentra en el estado del arte (HFO rate), pudimos comprobar que el rendimiento de las distintas HFOs varía notablemente según la región neuroanatómica, y que en general los tipos superpuestos con Spikes obtienen un mayor pAUC a 95 % de especificidad. A su vez, pudimos observar que los Fast Ripples son mejores en ciertas zonas más específicas, pero que generalmente poseen mayor varianza debido a su baja ocurrencia.

### 3.3. Comparación del HFO rate y Propiedades en la SOZ/NSOZ

Como mencionamos en 1.3, estudios anteriores demostraron mayores tasas de eventos por minuto dentro de la **SOZ**. En esta sección:

1. Comparamos las distribuciones SOZ VS NSOZ del **HFO rate** para las 4 tipos de HFO y las Spikes, en las regiones cerebrales seleccionadas en 3.1 para comprobar que el HFO rate tiende a ser mayor en la SOZ. Para ello, calculamos los estadísticos no paramétricos descriptos en 2.2 y graficamos violín plots.
2. Se realizó un procedimiento análogo para comparar la duración, frecuencia pico y potencia pico en dichas regiones y las 4 tipos de HFOs. Estas features serían luego las utilizadas para los modelos de aprendizaje automático.

**Artefactos:** Cabe destacar que un principio se intentó utilizar los datos de los 57 exámenes que tenían localización anotada, pero al graficar los histogramas de la frecuencia de los eventos notamos que había algunos exámenes muy contaminados con artefactos eléctricos (ilustrados en 3.8 y 3.7) que resultó no trivial limpiar, por lo que se definió descartar esos exámenes y utilizar los 35 limpios, que se corresponden con los histogramas ilustrados en 3.9. Se consideraron algoritmos de aprendizaje automático no supervisado como K-means y Dbscan, e interpolación (alrededor de las dos frecuencias contaminadas, 180 Hz y 300 Hz) como posibles soluciones.

RonO frequency peak - SOZ vs NSOZ

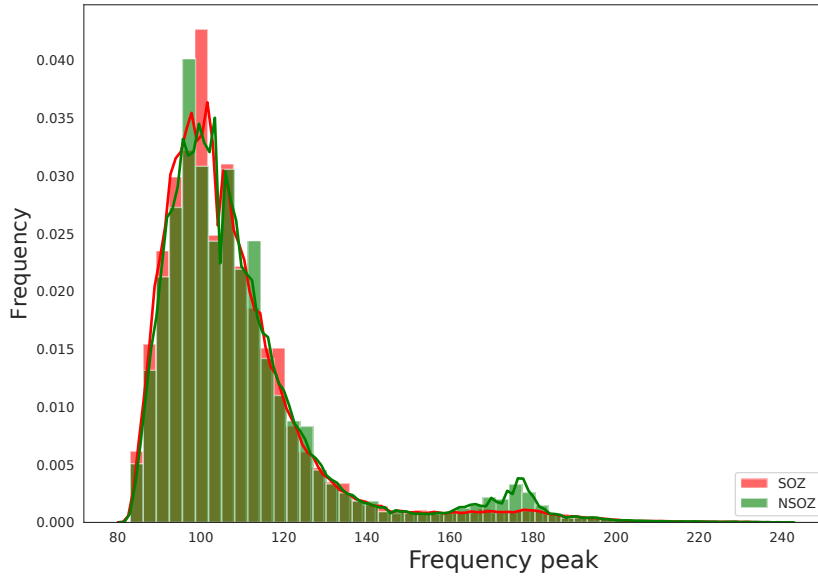


Fig. 3.7: Histograma de frecuencia para Ripples on Oscillations (80-200 Hz). Se ve claramente un outlier en 180 Hz, que asumimos proveniente de interferencia eléctrica.

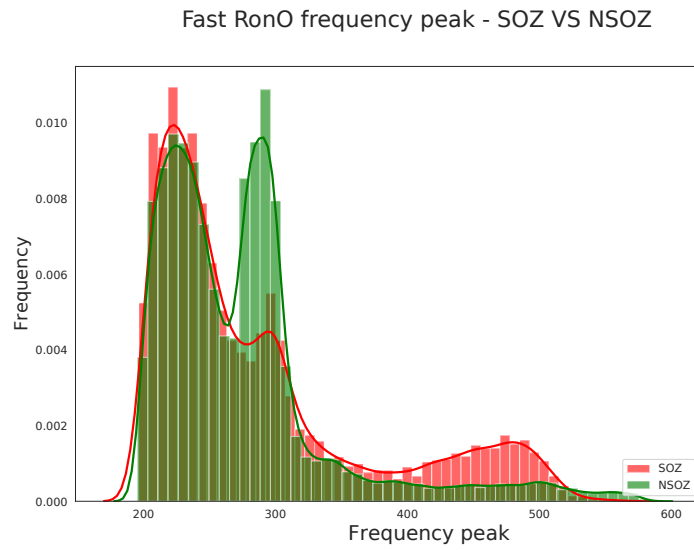


Fig. 3.8: Histogramas de frecuencia para Fast Ripples on Oscillations (200-600 Hz). Se ve claramente un outlier en 300 Hz, que asumimos proveniente de interferencia eléctrica.

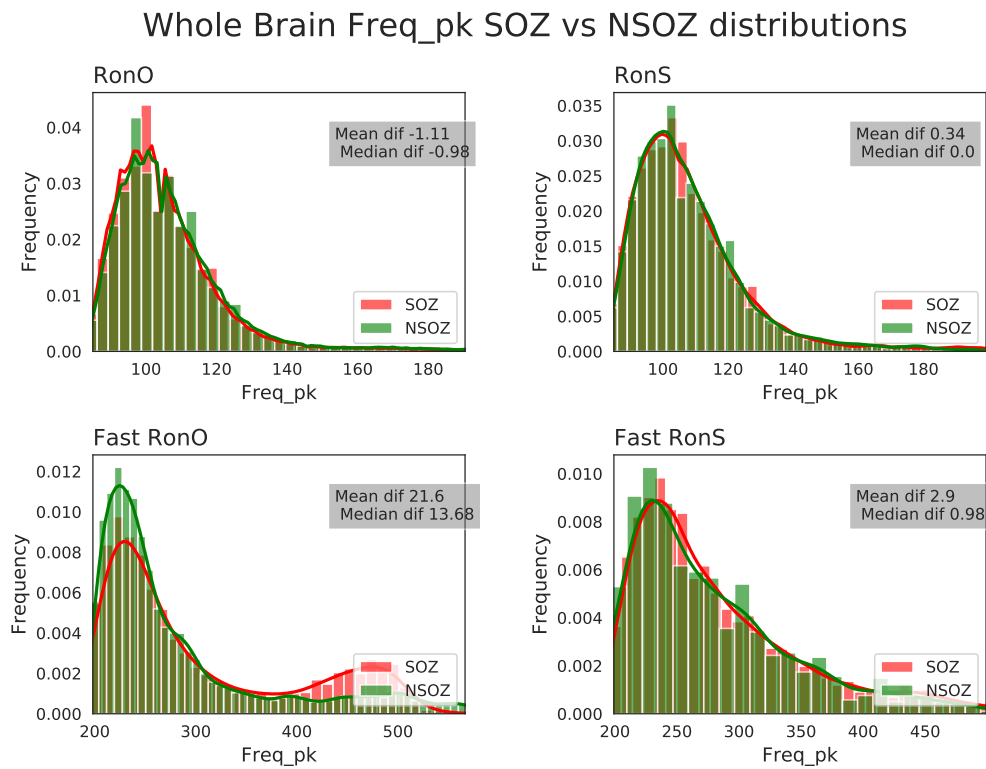


Fig. 3.9: Histogramas de frecuencia pico luego de sacar a los exámenes de pacientes con tasa de muestreo de 1 kHz y los contaminados con artefactos eléctricos.

### 3.3.1. HFO rate

**RonO:** La media y mediana resultaron mayores en la soz que la non-soz en todas las regiones, con una mayor diferencia en los lóbulos que en el hipocampo y amígdala. Esto también podemos observarlo rápidamente en la figura 3.10. Con respecto a los tests no paramétricos (Kolmogorov y Mann-Whitney), en el Hipocampo y Amígdala no se alcanzó significancia estadística ( $p$  valor  $>0.05$ ), mientras que en el lóbulo occipital se alcanzó de forma ajustada como sugieren los colores de la tabla 3.14. Sin embargo, para el resto de las regiones (lóbulos y todo el cerebro) sí obtuvimos un  $p$ -valor  $p < 1e^{-2}$ . El máximo  $D$  (estadístico de Kolmogorov-Smirnov) se observó en el lóbulo frontal ( $D = .51$ ,  $p$ -val =  $141e^{-15}$ ). Los resultados completos se encuentran en la tabla 3.14.

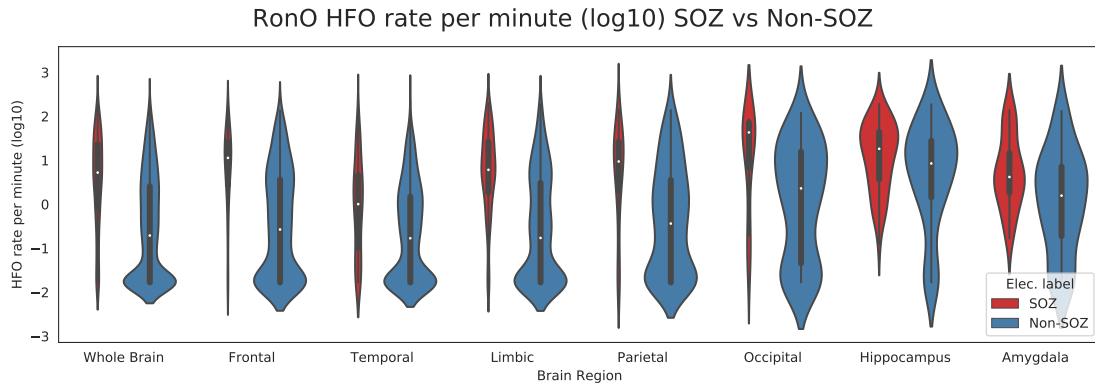


Fig. 3.10: Violín plots del RonO rate por región.

**FRonO:** Para este tipo también la media y mediana resultaron mayores en la soz que la non-soz en todas las regiones como sugiere la figura 3.11. En cuanto a los tests no paramétricos, la Amígdala y los lóbulos temporal y occipital no alcanzaron significancia estadística ( $p$ -valor  $p < 1e^{-2}$ ). El resto de las regiones sí alcanzaron significancia estadística en ambos tests, las mayores diferencias se observaron en el lóbulo límbico ( $p$ -val- $D$   $7,21e^{-21}$ ,  $D$  .41,  $p$ -val- $U$   $4,11e^{-29}$ ,  $U$  32170.5) y el lóbulo frontal ( $p$ -val- $D$   $3,35e^{-11}$ ,  $D$  .39,  $p$ -val- $U$   $2,37e^{-14}$ ,  $U$  17975.5). Para interpretar específicamente la  $U$  del test de Mann-Whitney  $n1$  y  $n2$  pueden ser deducidos de la tabla 3.1 a partir del número de electrodos y el porcentaje de electrodos en la soz (PSE). Como se explicó en la sección 2.2, que el numero  $U$  esté más cerca de 0 que de  $n1*n2/2$  implica que los números de una de las distribuciones son mayores que los de la otra. Por ejemplo en estos dos casos  $U$  obtuvo un valor ubicado aproximadamente en la mitad del rango  $[0, n1*n2/2]$

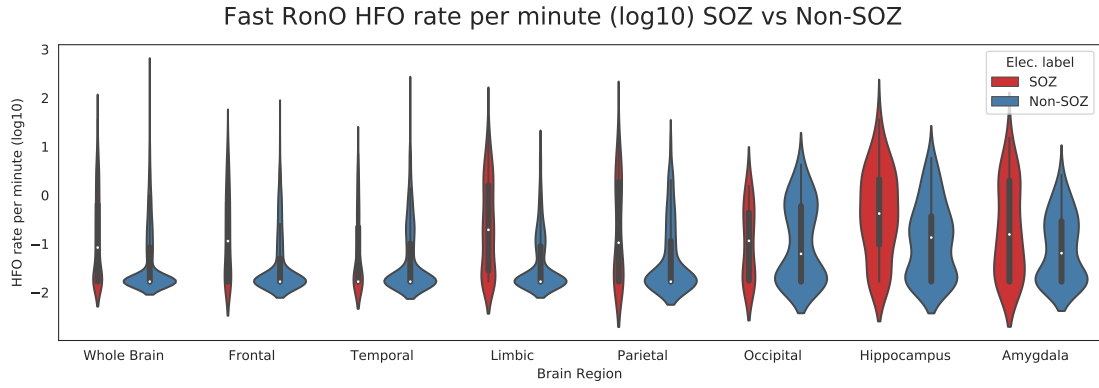


Fig. 3.11: Violín plots del Fast RonO rate por región.

**RonS:** Recordando la tabla de dimensiones presentada en 3.1 y la figura 3.12, observamos que en los lóbulos las distribuciones están centradas en 0 exceptuando el lóbulo límbico, que muestra una bimodalidad en la SOZ. Esto también se condice con el hecho de que en los baselines el rendimiento de RonS alcanzó su máximo en el lóbulo límbico. Por otro lado en el Hipocampo y Amígdala se observó bimodalidad en ambas soz y non-soz. A su vez, los tests todas las regiones obtuvieron un p-valor  $p < 1e^{-4}$ . En la tabla 3.14 podemos ver que el límbico obtuvo el mayor D entre lóbulos ( $D = 0.57$ ) y el Hipocampo ( $D = 0.44$ ) tuvo mayor D que la Amígdala ( $D = 0.4$ ).

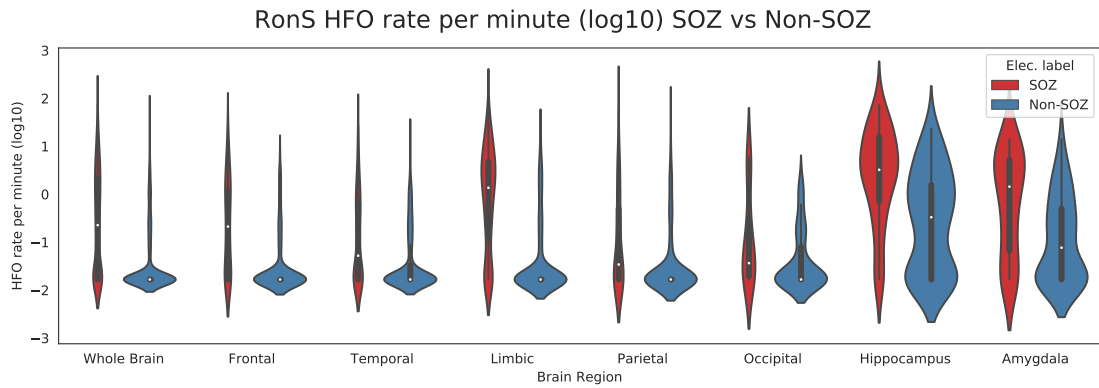


Fig. 3.12: Violín plots del RonS rate por región.

**FRonS y Spikes:** En estos tipos se observó un comportamiento análogo al de RonS. FRonS obtuvo un D máximo de 0.49 en el lóbulo límbico con un p-valor significativo. En la tabla 3.14 podemos ver que todas las regiones obtuvieron un p-valor significativo exceptuando los lóbulos temporal y occipital y la amígdala.

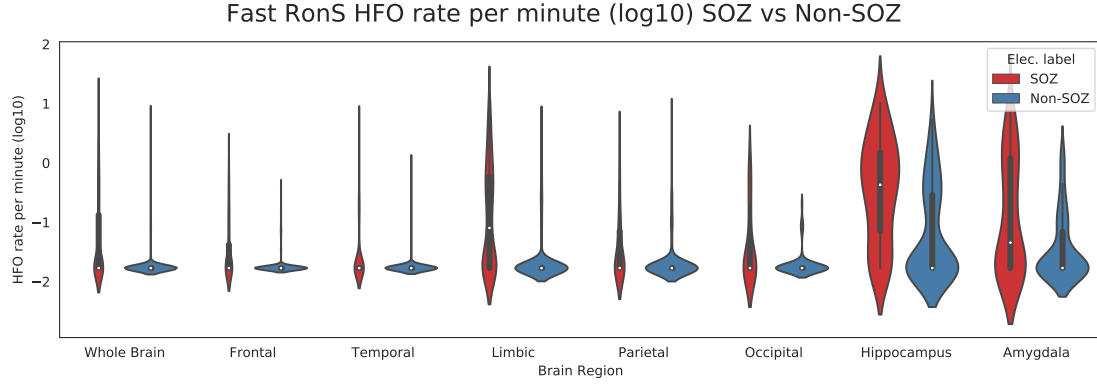


Fig. 3.13: Violín plots del FRonS rate por región.

Como **conclusión** de esta sección, pudimos comprobar que en todas las regiones y tipos la mediana y media en la soz tiende a ser mayor que en la non-soz. A su vez, hallar p-valores no significativos para ciertos tipos y regiones nos permitió descartar algunas combinaciones para facilitar los análisis posteriores (menos regiones a probar). Asimismo, en las regiones y tipos que obtuvimos significancia, obtuvimos una prueba estadística de que las distribuciones que queremos separar por HFO rate efectivamente pertenecen a distribuciones distintas. Lo cual es motivador recordando que queremos aplicar aprendizaje automático supervisado utilizando estas categorías para separar eventos en la SOZ de la non-SOZ.



Location	HFO type	D	d_p-val	U	u_p-val
Whole Brain	Fast RonO	0.29	2.67e-32	510508	1.01e-42
Frontal Lobe	Fast RonO	0.39	3.35e-11	17975.5	2.37e-14
Temporal Lobe	Fast RonO	0.11	1.07e-01	56869	6.79e-03
Limbic Lobe	Fast RonO	0.41	7.21e-21	32170.5	4.11e-29
Parietal Lobe	Fast RonO	0.3	1.74e-03	4132.5	9.86e-05
Occipital Lobe	Fast RonO	0.12	1.00e+00	950	4.56e-01
Hippocampus	Fast RonO	0.3	8.77e-03	1199	6.90e-04
Amygdala	Fast RonO	0.26	1.27e-01	713.5	4.47e-02
Whole Brain	Fast RonS	0.31	5.29e-36	528769	3.68e-94
Frontal Lobe	Fast RonS	0.31	7.78e-07	21901.5	5.77e-26
Temporal Lobe	Fast RonS	0.12	6.11e-02	57095.5	1.58e-06
Limbic Lobe	Fast RonS	0.49	6.68e-31	31473.5	3.36e-48
Parietal Lobe	Fast RonS	0.26	9.67e-03	4542	2.44e-06
Occipital Lobe	Fast RonS	0.23	3.11e-01	740.5	2.40e-03
Hippocampus	Fast RonS	0.44	1.49e-05	973.5	3.05e-06
Amygdala	Fast RonS	0.35	1.31e-02	640	4.14e-03
Whole Brain	RonO	0.39	6.21e-58	385561.5	1.17e-75
Frontal Lobe	RonO	0.51	1.41e-15	12656	7.98e-21
Temporal Lobe	RonO	0.26	7.87e-08	43230	5.12e-11
Limbic Lobe	RonO	0.49	4.45e-30	26486	1.28e-34
Parietal Lobe	RonO	0.45	9.39e-08	3204	1.59e-07
Occipital Lobe	RonO	0.46	1.20e-03	500	3.31e-04
Hippocampus	RonO	0.17	3.38e-01	1509.5	5.55e-02
Amygdala	RonO	0.29	6.46e-02	643	1.21e-02
Whole Brain	RonS	0.45	8.94e-78	385476	4.35e-110
Frontal Lobe	RonS	0.52	1.41e-15	14168.5	4.40e-27
Temporal Lobe	RonS	0.32	5.31e-12	41511.5	3.64e-17
Limbic Lobe	RonS	0.57	3.72e-41	22776	2.81e-54
Parietal Lobe	RonS	0.34	2.53e-04	4152.5	4.93e-06
Occipital Lobe	RonS	0.4	6.79e-03	604	1.66e-03
Hippocampus	RonS	0.44	1.32e-05	937	2.76e-06
Amygdala	RonS	0.4	2.96e-03	536.5	6.24e-04
Whole Brain	Spikes	0.39	3.59e-58	453383.5	3.74e-97
Frontal Lobe	Spikes	0.41	1.77e-12	18294.5	1.03e-23
Temporal Lobe	Spikes	0.27	1.74e-08	45924	6.51e-15
Limbic Lobe	Spikes	0.55	2.00e-38	26308.5	3.56e-52
Parietal Lobe	Spikes	0.21	6.72e-02	4902	5.98e-04
Occipital Lobe	Spikes	0.24	2.57e-01	770	3.40e-02
Hippocampus	Spikes	0.48	1.39e-06	1010	1.26e-05
Amygdala	Spikes	0.37	6.38e-03	554	5.61e-04

Fig. 3.14: Resultados de los tests no paramétricos para el HFO rate: Kolmogorov-Smirnov (D) y Mann-Whitney (U) tests. Ref: marrón: pval <0.01 (\*), amarillo: pval <0.001 (\*\*), verde: pval <0.0001 (\*\*\*). pvalores corregidos con FDR aplicado a la cantidad de tests realizados.

### 3.3.2. Propiedades

Con respecto a la frecuencia pico, podemos observar en la tabla 3.16 que ambos tipos de Ripples obtuvieron o bien un D muy bajo ( $D < 0.05$ ) o bien un p-valor no significativo ( $p < 0.05$ ). Por el contrario, para los Fast Ripples se encontró significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Particularmente para FronS, se obtuvo un D alto para el Frontal, Temporal, Hipocampo y Amígdala (0.36, 0.25, 0.19, 0.11) respectivamente. Cabe destacar por otro lado que Fast RonO obtuvo significancia estadística en el lóbulo límbico con un D de 0.19 y p-valor  $3.93e^{-89}$  (ver tabla 3.16), en los gráficos de violín 3.15 puede verse que hay una bimodalidad importante para la SOZ en el lóbulo límbico y también en el frontal. Sin embargo de estos dos sólo en el lóbulo límbico el p valor fue significativo. En el resto de las regiones el test sugiere que la propiedad de frecuencia pico puede hacer poco para ayudarnos en nuestra tarea de diferenciar los eventos de la soz de los eventos en la non-soz.

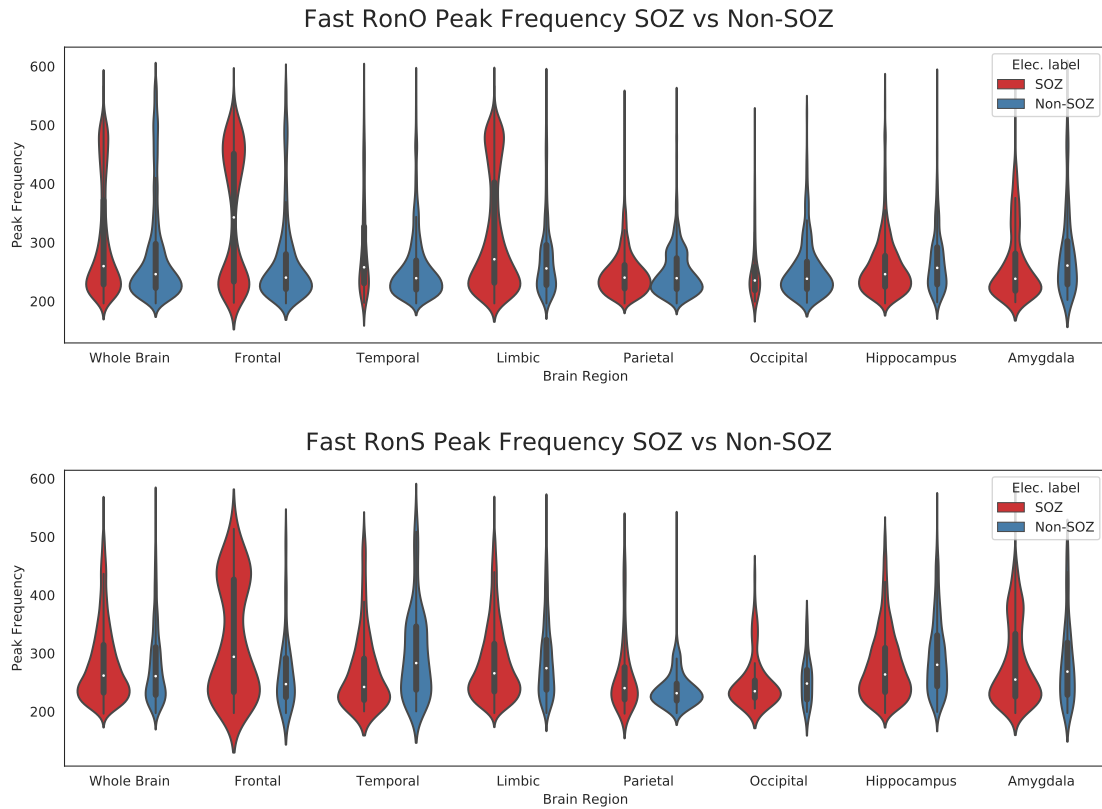


Fig. 3.15: Violín plots de la frecuencia pico de las Fast Ripples por región.

Para la potencia pico, al igual que en el caso de la frecuencia, ambos tipos de Ripples obtuvieron o bien un D muy bajo ( $D < 0.05$ ) o bien un p-valor no significativo ( $p < 0.05$ ). Se observó un D alto para las HFOs superpuestas con Spikes (RonS .65 y FRonS .38) en el Occipital, pero recordemos que en la tabla de dimensiones 3.1 vimos que tenemos registrados muy pocos eventos en estos dos casos. Dentro de los Fast Ripples, observando la tabla 3.17 sólo destacamos como relevante Fast RonO en el lóbulo límbico que alcanzó significancia estadística, aunque con un D bajo de 0.15, y en la amígdala (D 0.24).

Por último, para la duración los resultados de los tests estadísticos en la tabla 3.18 nuevamente mostraron p valores mucho más pequeños para las Ripples, y más que nada para las RonO (lo cual es esperable debido a que hay mucha cantidad de este tipo de evento). Sin embargo los valores de D son muy bajos y cercanos a 0, lo que sugiere que la duración no servirá mucho para separar Ripples. Nuevamente podemos mencionar aisladamente como región tentativa a probar FRonO en el lóbulo límbico, que obtuvo significancia y un D de 0.15.

Como **conclusión** de este experimento, pudimos observar que basados en los tests estadísticos los Fast RonO en el lóbulo límbico y Frontal deberían tender a tener mejores resultados en los modelos de aprendizaje automático, ya que obtuvimos significancia estadística y estadísticos D,U relevantes. Mientras que los Ripples obtuvieron p-valores significativos pero con estadísticos D muy bajos y U muy altos (cerca de  $n_1 \cdot n_2 / 2$ ), lo que nos sugirió que estas propiedades no aportarían mucho en el trabajo de diferenciar actividad de la SOZ.

Location	HFO type	D	d_p-val	U	u_p-val
Whole Brain	Fast RonO	0.11	1.95e-111	203410498	3.92e-118
Frontal Lobe	Fast RonO	0.39	1.00e+00	3809997.5	7.11e-151
Temporal Lobe	Fast RonO	0.2	1.00e+00	3618062.5	2.45e-41
Limbic Lobe	Fast RonO	0.19	3.93e-89	15974429	5.72e-51
Parietal Lobe	Fast RonO	0.08	1.00e+00	4051671.5	1.76e-01
Occipital Lobe	Fast RonO	0.09	4.92e-02	203246	1.58e-01
Hippocampus	Fast RonO	0.11	5.76e-09	1481313.5	3.95e-10
Amygdala	Fast RonO	0.19	2.20e-08	154236	1.74e-08
Whole Brain	Fast RonS	0.04	1.00e+00	6233746	3.40e-02
Frontal Lobe	Fast RonS	0.36	6.14e-06	4421	7.04e-05
Temporal Lobe	Fast RonS	0.25	7.71e-07	23169	6.31e-08
Limbic Lobe	Fast RonS	0.07	1.00e+00	3219365.5	3.67e-04
Parietal Lobe	Fast RonS	0.17	3.67e-04	40951	8.69e-05
Occipital Lobe	Fast RonS	0.25	1.76e-01	1153	2.48e-01
Hippocampus	Fast RonS	0.13	6.24e-11	1088216	5.42e-13
Amygdala	Fast RonS	0.1	1.32e-01	68437	3.27e-01
Whole Brain	RonO	0.03	2.35e-165	80342627551	1.51e-251
Frontal Lobe	RonO	0.02	3.63e-15	3557333319	1.11e-01
Temporal Lobe	RonO	0.09	8.38e-178	1232489200	3.93e-296
Limbic Lobe	RonO	0.05	2.95e-112	7539924578	6.26e-150
Parietal Lobe	RonO	0.05	5.44e-63	1732910999.5	1.94e-76
Occipital Lobe	RonO	0.04	1.73e-25	971930877.5	7.36e-32
Hippocampus	RonO	0.11	5.86e-282	1404235493.5	0.00e+00
Amygdala	RonO	0.05	8.63e-26	194880174.5	3.17e-39
Whole Brain	RonS	0.01	2.39e-01	469549057	4.33e-01
Frontal Lobe	RonS	0.12	1.00e+00	5342285	9.82e-24
Temporal Lobe	RonS	0.08	1.00e+00	9742792.5	3.35e-03
Limbic Lobe	RonS	0.02	9.28e-03	109982869	7.36e-02
Parietal Lobe	RonS	0.18	1.00e+00	7683429.5	3.03e-67
Occipital Lobe	RonS	0.18	1.62e-09	246140	2.10e-03
Hippocampus	RonS	0.05	1.34e-07	34469007	4.50e-05
Amygdala	RonS	0.08	1.79e-01	1987518.5	2.21e-06

Fig. 3.16: Resultados de los tests no paramétricos para la frecuencia pico: Kolmogorov-Smirnov (D) y Mann-Whitney (U) tests. Ref: marrón: pval <0.01 (\*), amarillo: pval <0.001 (\*\*), verde: pval <0.0001 (\*\*\*). pvalores corregidos con FDR aplicado a la cantidad de tests realizados.

Location	HFO type	D	d_p-val	U	u_p-val
Whole Brain	Fast RonO	0.08	3.24e-65	210965188	2.09e-67
Frontal Lobe	Fast RonO	0.17	1.00e+00	4888611.5	1.63e-41
Temporal Lobe	Fast RonO	0.08	1.00e+00	4676062	3.27e-01
Limbic Lobe	Fast RonO	0.15	1.66e-50	15540102.5	2.68e-65
Parietal Lobe	Fast RonO	0.09	1.00e+00	3887770	2.25e-04
Occipital Lobe	Fast RonO	0.11	6.38e-03	202865	1.47e-01
Hippocampus	Fast RonO	0.07	2.63e-03	1636875	5.27e-02
Amygdala	Fast RonO	0.24	1.40e-13	138141	1.10e-15
Whole Brain	Fast RonS	0.11	1.00e+00	5708850.5	2.88e-14
Frontal Lobe	Fast RonS	0.18	9.54e-02	5778	9.91e-02
Temporal Lobe	Fast RonS	0.19	3.63e-04	28386	1.41e-02
Limbic Lobe	Fast RonS	0.1	1.00e+00	3108954	7.98e-08
Parietal Lobe	Fast RonS	0.21	3.32e-06	35853	1.62e-09
Occipital Lobe	Fast RonS	0.38	8.94e-03	928	2.41e-02
Hippocampus	Fast RonS	0.06	3.01e-02	1261389	1.85e-01
Amygdala	Fast RonS	0.1	8.05e-02	63570	2.72e-02
Whole Brain	RonO	0.09	0.00e+00	74097838159	0.00e+00
Frontal Lobe	RonO	0.08	1.34e-220	3196411771	1.79e-279
Temporal Lobe	RonO	0.17	0.00e+00	1138976823.5	0.00e+00
Limbic Lobe	RonO	0.07	7.06e-246	7397446772	1.65e-250
Parietal Lobe	RonO	0.05	2.04e-60	1793758402.5	5.41e-19
Occipital Lobe	RonO	0.05	2.61e-42	990610176	2.27e-12
Hippocampus	RonO	0.13	0.00e+00	1486617873	3.37e-171
Amygdala	RonO	0.15	7.29e-207	178281831.5	2.66e-159
Whole Brain	RonS	0.15	2.62e-294	379195175	0.00e+00
Frontal Lobe	RonS	0.18	1.00e+00	4835477	6.75e-57
Temporal Lobe	RonS	0.31	1.00e+00	6283130	7.53e-210
Limbic Lobe	RonS	0.1	1.95e-51	99272764	3.37e-50
Parietal Lobe	RonS	0.35	1.00e+00	5661914	3.72e-254
Occipital Lobe	RonS	0.65	1.36e-123	85974	5.54e-105
Hippocampus	RonS	0.16	3.55e-80	29946084	3.04e-65
Amygdala	RonS	0.21	6.62e-37	1704350	5.43e-32

Fig. 3.17: Resultados de los tests no paramétricos para la potencia pico: Kolmogorov-Smirnov (D) y Mann-Whitney (U) tests. Ref: marrón: pval <0.01 (\*), amarillo: pval <0.001 (\*\*), verde: pval <0.0001 (\*\*\*). pvalores corregidos con FDR aplicado a la cantidad de tests realizados.

Location	HFO type	D	d_p-val	U	u_p-val
Whole Brain	Fast RonO	0.11	1.17e-103	217030418	3.69e-37
Frontal Lobe	Fast RonO	0.16	1.00e+00	5980354	2.73e-01
Temporal Lobe	Fast RonO	0.04	1.00e+00	4624912	1.43e-01
Limbic Lobe	Fast RonO	0.15	1.51e-50	17018913	7.11e-24
Parietal Lobe	Fast RonO	0.19	1.00e+00	3167818	2.45e-51
Occipital Lobe	Fast RonO	0.07	1.95e-01	200725	9.52e-02
Hippocampus	Fast RonO	0.1	2.82e-07	1465620	1.99e-11
Amygdala	Fast RonO	0.09	2.23e-02	177472	2.04e-02
Whole Brain	Fast RonS	0.03	1.00e+00	6296757	1.25e-01
Frontal Lobe	Fast RonS	0.26	2.98e-03	5325	1.67e-02
Temporal Lobe	Fast RonS	0.17	1.94e-03	26552	5.43e-04
Limbic Lobe	Fast RonS	0.04	1.00e+00	3353259	1.25e-01
Parietal Lobe	Fast RonS	0.09	2.25e-01	49252	3.87e-01
Occipital Lobe	Fast RonS	0.34	2.68e-02	877	1.15e-02
Hippocampus	Fast RonS	0.07	5.76e-03	1277606	3.77e-01
Amygdala	Fast RonS	0.14	8.94e-03	63201	2.10e-02
Whole Brain	RonO	0.03	9.78e-141	81227986898	3.87e-146
Frontal Lobe	RonO	0.1	0.00e+00	3183864897	3.00e-298
Temporal Lobe	RonO	0.05	3.92e-51	1341418734	1.45e-56
Limbic Lobe	RonO	0.05	8.23e-140	7478911707	9.83e-190
Parietal Lobe	RonO	0.03	4.71e-23	1800450113	4.13e-15
Occipital Lobe	RonO	0.02	2.04e-05	1011669188	5.89e-02
Hippocampus	RonO	0.06	3.88e-87	1518220120	9.17e-110
Amygdala	RonO	0.05	1.33e-23	199869807	3.31e-19
Whole Brain	RonS	0.07	1.43e-58	442525099	6.66e-35
Frontal Lobe	RonS	0.05	1.00e+00	6169346	3.47e-01
Temporal Lobe	RonS	0.09	1.00e+00	9787900	9.36e-03
Limbic Lobe	RonS	0.06	4.12e-20	103939297	1.04e-19
Parietal Lobe	RonS	0.06	1.00e+00	9620793	1.12e-01
Occipital Lobe	RonS	0.09	9.35e-03	247450	3.35e-03
Hippocampus	RonS	0.06	2.57e-11	33734436	7.33e-10
Amygdala	RonS	0.14	4.90e-16	1821890	9.66e-19

Fig. 3.18: Resultados de los tests no paramétricos para la duración: Kolmogorov-Smirnov (D) y Mann-Whitney (U) tests

### 3.4. Clasificación de HFOs mediante aprendizaje automático

Finalmente se implementaron clasificadores de HFOs utilizando los algoritmos de aprendizaje automático justificados en la sección 2.3, es decir, SGD y regresión logística. Se corrió para las regiones: Todo el cerebro, lóbulo frontal y límbico, e Hipocampo; y para las 4 tipos de HFO un clasificador basado en regresión logística y otro en SGD. Luego para la combinación (región, hfo type) seleccionada como óptima se utilizó SGD para hacer fine tuning (grid search basado en 3.19) y se validó contra el baseline de un set de validación separado previamente de forma aleatoria.

```
sgd_grid = {
    'loss': ['log'],
    'penalty': ['l2'],
    'alpha': [1e-4, 1e-2, 1e0],
    'max_iter': [1000, 2000], # number of epochs
    'class_weight': [{1: .6, 0: .4},
                     {1: .7, 0: .3},
                     None],
    'shuffle': [False],
    'learning_rate': ['optimal'],
    'n_jobs': [-1],
}
```

Fig. 3.19: SGD fine-tuning grid.

Cabe mencionar que el armado de los conjuntos de pacientes que conformarían el grupo de validación, entrenamiento y test no fue trivial ya que observaciones de un mismo paciente nunca deberían pertenecer a test y train en una misma iteración. Se utilizó un algoritmo similar a la implementación GroupShuffleSplit de la librería sklearn, realizamos bootstrapping agrupado por paciente y ponderado por la proporción de la SOZ en la región dada. Esto fue para evitar la eventualidad de validar sólo con una clase, ya que generalmente la predominancia de una clase es significativa sobre la otra. De esta manera evitamos compartir datos del mismo sujeto en entrenamiento y test y mantuvimos relativamente el porcentaje entre las clases de la muestra total en cada iteración.

Para entrenar utilizamos principalmente la función `cross_validate` de sklearn. Como features probamos incluir además de la duración, frecuencia pico y potencia pico, a la potencia y frecuencia promedio y al seno y coseno de los ángulos de acoplamiento de fase, pero estas no impactaron de forma significativa en la performance de la clasificación por lo cuál se prefirió presentar los resultados utilizando sólo la duración, frecuencia y potencia pico, ya que fueron las features estudiadas en los análisis estadísticos. No poseer la señal cruda claramente resultó una limitación a nivel calidad de datos para el modelo. Para medir la performance del modelo utilizamos métricas como las curvas ROC, pAUC, recall, precisión y miramos la matriz de confusión. Al tener originalmente una tendencia a mayor rate en la SOZ, nuestro objetivo fue buscar mantener más falsos positivos que falsos negativos, de manera de aumentar esa diferencia.



Para realizar la validación, dada una región R y un tipo de HFO T, separamos aleatoriamente el 30 % de los pacientes que registraron eventos de tipo T en R. Se tomó independientemente 30 % de los pacientes con cerebro sano en R y 30 % de los que habían registrado alguna convulsión en R. Los identificadores de los pacientes fueron elegidos de forma aleatoria si era la primera vez que se calculaban para R y T fijos, luego guardados en disco para persistir la selección, quedando así el complemento de los pacientes disponibles para entrenar y testear el modelo con crossvalidation. Luego de obtener los mejores parámetros para SGD en el finetuning se comparó el baseline HFO rate con las curvas de hfo rate resultantes tras filtrar los electrodos bajo distintos umbrales de FPR, entre ellos el índice de Youden.

**Resultados:** En la mayoría de las regiones y tipos la performance de la clasificación no tuvo un impactó significativo en la tarea de mejorar el baseline HFO rate. Las propiedades no permitieron separar de manera eficaz las clases, obteniéndose muchos más FN que FP (justo lo que queremos evitar). Esto llevó a que en general para las Fast Ripples, los electrodos se vaciaran de eventos, llevando los HFO rates a 0 e imposibilitando distinguir la SOZ mediante el rate. Sin embargo, cabe destacar que observamos una leve mejora del baseline en casos excepcionales como RonS en el Hipocampo (como ilustra la figura 3.21) y Fast RonO en el lóbulo límbico. Esta última combinación avaló los resultados de los tests estadísticos, que mostraron diferencias en favor de utilizar este tipo y región. En este casos se logró mantener más FP que FN, lo que impactó en una mejora sutil de la curva de baseline (azul) al aplicar los filtros, como ilustra las figura 3.20. Se puede ver que en pAUC 0.05 la curva correspondiente al índice de Youden como threshold obtuvo el mayor rendimiento (media de pauc 0.57), mejorando al baseline (curva azul).

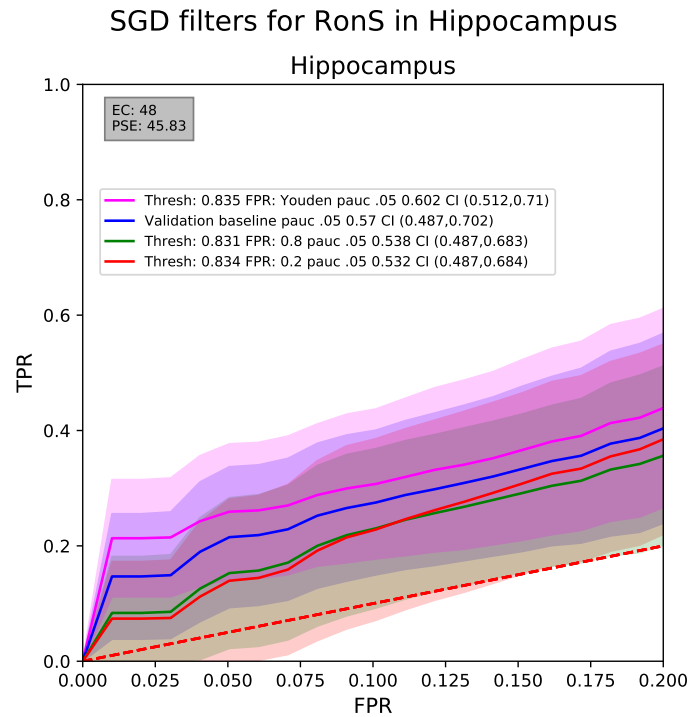


Fig. 3.20: Curvas ROC del set de validación utilizando filtros de SGD.

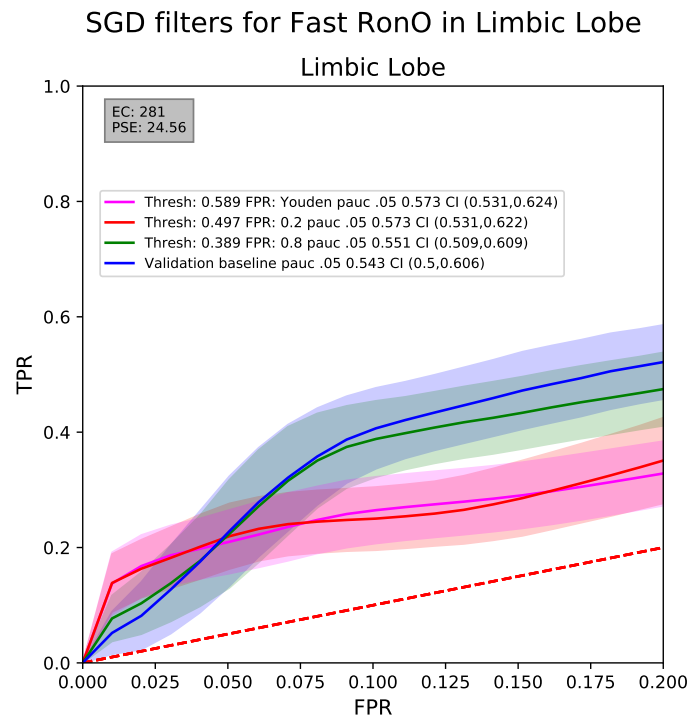


Fig. 3.21: Curvas ROC del set de validación utilizando filtros de SGD.

## 4. CONCLUSIONES

La identificación de la zona epileptógena en el contexto de epilepsia refractaria es un problema complejo y tiene actualmente muchas oportunidades de mejora. Basados en trabajos anteriores ([5], [8], [14], [16]) nos propusimos estudiar el potencial de las HFOs como predictores de epilepsia.

Primero, en la sección 3.1 segmentamos nuestros datos a nivel neuroanatómico y por tipo de evento. Las frecuencias encontradas según los tipos y regiones se correspondieron con resultados mencionados en la literatura. En la sección 3.2 definimos el baseline a superar utilizando curvas ROC y pAUC en 0.95. El rendimiento varió significativamente según el tipo y región. En general, para especificidades altas, las HFOs superpuestas con Spikes (RonS y FRonS) resultaron tener un rendimiento mejor que las ripples on oscillations, siendo las FRonS más específicas, aunque menos sensibles que las RonS. Algunos tipos resultaron únicamente buenos en ciertas regiones por lo que esta segmentación resulta relevante para trabajos futuros. El pAUC resultó de gran utilidad para ver más claramente la parte relevante de la curva y comparar los resultados de una manera concisa. En la sección 3.3.1 pudimos reproducir el hecho de que el HFO rate es estadísticamente superior en la SOZ.

Luego estudiamos las distribuciones de las propiedades principales de las HFOs con las que contábamos para comprender cómo los modelos podrían eventualmente identificar la SOZ. Principalmente destacamos las diferencias en las propiedades de las Fast Ripples on Oscillations en el lóbulo límbico, que sugirieron que podrían ayudar en la clasificación.

Finalmente, en la sección 3.4 vimos que al implementar los clasificadores, en general la duración, frecuencia y potencia pico no resultaron propiedades muy efectivas para identificar HFOs correspondientes a la SOZ mediante aprendizaje automático. Sin embargo, logramos mejorar el baseline sutilmente para algunos casos excepcionales como Fast RonO en el sistema Límbico (combinación que había resultado relevante en los tests estadísticos) y para RonS en el Hipocampo, que contaba con un buen baseline.

Como trabajo futuro, considero como oportunidad repetir el estudio con una mayor cantidad de datos y otras propiedades de la señal. De hecho el no contar con la señal cruda, sino con una parametrización de la misma, fue una gran limitación en la búsqueda de un modelo más eficiente. Una alternativa, podría ser utilizar la señal cruda como input de un red neuronal como se sugiere en Xu Gaowei et al, [3].

## Bibliografía

- [1] Robert S Fisher 1, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J Helen Cross, Christian E Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A French, Mike Glynn, Dale C Hesdorffer, B I Lee, Gary W Mathern, Solomon L Moshé, Emilio Perucca, Ingrid E Scheffer, Torbjörn Tomson, Masako Watanabe, and Samuel Wiebe. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014.
- [2] Tommaso Fedele, Maryse Van, Sergey Burnos, Willemiek Zweiphenning, Maryse van’t Klooster, Sergey Burnos, Willemiek Zweiphenning, Nicole van Klink, Frans Leijten, Maeike Zijlmans, and Johannes Sarnthein. Automatic detection of high frequency oscillations during epilepsy surgery predicts seizure outcome. *Clinical Neurophysiology*, 2016.
- [3] Xu Gaowei, Ren Tianhe, Chen Yu, and Che Wenliang. A one-dimensional cnn-lstm model for epileptic seizure recognition using eeg signal analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 2020.
- [4] Claire Haegelen, Piero Perucca, Claude Edouard Châtillon, Luciana Andrade-Valença, Rina Zelmann, Julia Jacobs, D. Louis Collins, François Dubeau, André Olivier, and Jean Gotman. High-frequency oscillations, extent of surgical resection, and surgical outcome in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013.
- [5] Engel J, Bragin A, Staba R, and Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Science*, 2009.
- [6] Jacobs J, Zijlmans M, and Zelmann R et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann. Neurol.*, 2010.
- [7] James, Gareth, Witten, Daniela, Hastie, Trevor, Tibshirani, and Robert. *An Introduction to Statistical Learning – with Applications in R*, volume 103 of *Springer Texts in Statistics*. Springer, New York, 2013.
- [8] Amiri M, Lina JM, Pizzo F, and Gotman J. High frequency oscillations and spikes: separating real hfos from false oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 2016.
- [9] Müller, A.C., and S. Guido. *Introduction to Machine Learning with Python: A Guide for Data Scientists*. O’Reilly Media, 2016.
- [10] Shimamoto S, Waldman ZJ, and Orosz I et al. Utilization of independent component analysis for accurate pathological ripple detection in intracranial eeg recordings recorded extra- and intra-operatively. *Clinical Neurophysiology*, 2018.
- [11] Inkyung Song, Iren Orosz, Inna Chervoneva, Zachary J. Waldman, Itzhak Fried, Chengyuan Wu, Ashwini Sharan, Noriko Salamon, Richard Gorniak, Sandra Dewar, Anatol Bragin, Jerome Engel Jr, Michael R. Sperling, Richard Staba, and Shennan A. Weiss. Bimodal coupling of ripples and slower oscillations during sleep in patients with focal epilepsy. *Frontiers*, 2020.

- 
- [12] Richard J Staba, Charles L Wilson, Anatol Bragin, Itzhak Fried, , and Jerome Engel. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *Journal of neurophysiology*, 2002.
- [13] Zachary J. Waldman, Shoichi Shimamoto, Inkyung Song, Iren Orosz, Anatol Bragin, Itzhak Fried, Jerome Engel Jr., Richard Staba, Michael R. Sperling, and Shennan A. Weiss. A method for the topographical identification and quantification of high frequency oscillations in intracranial electroencephalography recordings. *Clinical Neurophysiology*, 2018.
- [14] Shuang Wang, Irene Z. Wang, Juan C. Bulacio, John C. Mosher, Jorge Gonzalez-Martinez, Andreas V. Alexopoulos, Imad M. Najm, , and Norman K. So. Ripple classification helps to localize the seizure-onset zone in neocortical epilepsy. *Epilepsia*, 2013.
- [15] Shennan A. Weiss, Inkyung Song, Mei Leng, Tomás Pastore, Diego Slezak, Zachary Waldman, Iren Orosz, Richard Gorniak, Mustafa Donmez, Ashwini Sharan, Chengyuan W, Itzak Fried, Michael R. Sperling, Anatol Bragin, Jerome Engel, Yuval Nir, and Richard Staba. Ripples have distinct spectral properties and phase-amplitude coupling with slow waves, but indistinct unit firing, in human epileptogenic hippocampus. *Science*, 2020.
- [16] Shennan A Weiss\*, Zachary Waldman, Federico Raimondo, Diego Slezak, Mustafa Donmez, Gregory Worrell, Anatol Bragin, Jerome Engel, Richard Staba, and Michael Sperling. Localizing epileptogenic regions using high-frequency oscillations and machine learning. *Future Medicine*, 2019.