



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

Propuesta de Tesis de Licenciatura

Carrera: Licenciatura en Ciencias de la Computación

Director: Dr. Diego Fernández Slezak, dfslezak@gmail.com

Estudiante: Tomás Ariel Pastore, pastoretomas96@gmail.com,

Nro. de libreta del estudiante: 266/15

Título tentativo de la tesis: 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.

Introducción

En casos de **epilepsia refractaria** a la medicación, la alternativa terapéutica más prometedora consiste en la **resección quirúrgica** de la zona epileptógena (**EZ**). Actualmente, 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. Los porcentajes de éxito de algunos tipos de epilepsia invitan a utilizar marcadores alternativos para localizar la EZ de manera más eficaz. 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 [8].

Un tipo de **biomarcadores interictales** considerados "goldstandard" de epilepsia son las **Spikes**. Se utilizan actualmente para guiar resecciones en contexto intra-operatorio, sin embargo, tienen muchas desventajas como biomarcador. Según [8], 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). Estos eventos son capturables mediante electroencefalografía (**EEG**), se encuentran bajo estudio desde hace 2 décadas, y especialmente en los últimos años se viene resaltando su potencial. 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 [8]. 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.

Una métrica que se considera útil para predecir qué sectores son epilépticos es la tasa de eventos por minuto, o **HFO rate**. Siguiendo el estado del arte de los HFOs, podríamos establecer una línea de corte diciendo que un electrodo corresponde a un sector epileptógeno si su HFO rate supera un umbral determinado como se hace referencia en [1], [2], [4]. Dichas investigaciones 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 razones 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)**. 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 [3], [5], [7], [8].

Metodología

En esta tesis de Licenciatura, desde el Laboratorio de Inteligencia Artificial Aplicada (LIAA) se trabajará en colaboración con la universidad de Thomas Jefferson, Filadelfia, Estados Unidos. El neurocientífico [Shennan Weiss](#), quien realiza investigación en el campo de los HFOs [6] [8], proveerá los datos correspondientes 92 exámenes de SEEG realizados en estado de sueño y validados por su equipo. Los datos se encuentran en una base de datos no relacional por documentos (MongoDB) y contienen una parametrización de la señal para los eventos y electrodos de cada examen.

Desde el LIAA, utilizaremos técnicas de aprendizaje automático supervisado para intentar distinguir y evaluar HFOs características de la SOZ, con el objetivo de mejorar su potencial como predictores de epilepsia refractaria. Para ello, nos proponemos primero analizar el corpus provisto segmentando los electrodos a estudiar por región neuroanatómica y tipo de HFO (como se sugiere en [8]). En segundo lugar, calcularemos estadísticos no paramétricos para comparar el HFO rate, duración, frecuencia pico y potencia pico de las HFOs en la SOZ y non-SOZ. Luego estableceremos un baseline utilizando el HFO rate para tipos y regiones de interés. Finalmente, entrenaremos algoritmos de aprendizaje supervisado utilizando las propiedades de las HFOs para clasificar HFOs características de la SOZ, y utilizaremos el clasificador como filtro para luego recalcular el HFO rate y compararlo con el baseline. Es decir, dado un tipo de HFO y una región neuroanatómica, buscaremos un filtro óptimo de pHFOs para conseguir aumentar la diferencia entre HFO rates dentro y fuera de la SOZ.

El **plazo** estimado de realización del proyecto en común acuerdo es de 1 año.

Bibliografía

- [1] 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.
- [2] Claire Haegelen, Piero Perucca, Claude Edouard Châtillon, Luciana Andrade-Valença, Rina Zelman, 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.
- [3] Engel J, Bragin A, Staba R, and Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Science*, 2009.
- [4] Jacobs J, Zijlmans M, and Zelman R et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. *Ann. Neurol.*, 2010.
- [5] Amiri M, Lina JM, Pizzo F, and Gotman J. High frequency oscillations and spikes: separating real hfos from false oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 2016.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.