ESTUDO DE BIOMARCADORES PARA PREDIÇÃO DE CRISES EPILÉPTICAS UTILIZANDO ECG

J. Pavei*, R. Walz**, J. L. B. Marques*

* Instituto de Engenharia Biomédica, Departamento de Engenharia Elétrica e Eletrônica.
** Centro de Neurociências Aplicadas, Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, Brasil
e-mail: jonatas.pavei@ieb.ufsc.br

Resumo: A Epilepsia é uma desordem neurológica que afeta fortemente o sistema nervoso autônomo. O sinal de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) reflete a regulação da frequência cardíaca pelo sistema nervoso autônomo, sendo uma medição das influências autonômicas. Neste trabalho, foram selecionados 6 pacientes com epilepsia do lobo temporal. O objetivo foi avaliar a possibilidade de desenvolvimento de biomarcadores para a predição de crises epilépticas, através de análises lineares (desvio padrão dos intervalos RR e raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças sucessivas dos intervalos RR) e não-lineares (Análise das Flutuações Depuradas de Tendências, Método de Poincaré, Entropia Aproximada e Entropia Amostral) do sinal de VFC. Foram observadas as dinâmicas de parâmetros lineares e não-lineares, e os resultados apresentaram possíveis padrões que podem embasar o desenvolvimento de biomarcadores.
Palavras-chave: Variabilidade de Frequência Cardíaca, Epilepsia, Sistema Nervoso Autônomo, Análise Não-Linear.

Abstract: *Epilepsy is a neurological disorder that strongly affects the autonomic nervous system. The heart rate variability (HRV) signal reflects the heart rate regulation by the autonomic nervous system and is a measure of autonomic influences. In this paper, 6 patients with temporal lobe epilepsy were selected. The goal was to evaluate the possibility of developing biomarkers for the prediction of epileptic seizures through linear (standard deviation of all NN intervals and square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals) and nonlinear analysis (detrended fluctuation analysis, Poincaré Plot Method, approximate entropy and sample entropy) of HRV signal. The dynamic behaviour of linear and non-linear parameters was observed and the results showed possible patterns that may base the future development of biomarkers.*
Keywords: *Heart Rate Variability, Epilepsy, Autonomic Nervous System, Nonlinear Analysis.*

Introdução

A Epilepsia é uma condição dinâmica caracterizada por vários tipos de crises e síndromes. É caracterizada por súbitas perturbações recorrentes e transitórias de percepção decorrentes da sincronização excessiva das redes neuronais corticais [1].

Embora haja tratamentos, 25% dos indivíduos com Epilepsia possuem crises não controláveis e imprevisíveis [2], e os mecanismos desencadeadores da crise são pouco conhecidos. Assim, existe um grande interesse no desenvolvimento de métodos automáticos para a predição de crises tanto para emitir alertas quanto para intervenções realimentadas que, futuramente, irão acarretar no desenvolvimento de dispositivos que incorporam algoritmos capazes de detectar precocemente estas crises e atuar de maneira à evitá-las.

A análise da atividade do sistema nervoso autônomo (SNA) pode ajudar a identificar e gerenciar a Epilepsia. Uma das medições que traz informações sobre o seu funcionamento é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC). De modo geral, a VFC é uma medição temporal da variação sucessiva de intervalos de um sinal de ECG e reflete a regulação da frequência cardíaca pelo SNA (ramos simpático e parassimpático) [3].

A maioria das técnicas atuais para a predição e detecção automática de Epilepsia, que são consideradas como o estado-da-arte, envolve transformações lineares e não-lineares de sinais de eletroencefalograma (EEG) e eletrocardiograma (ECG) para a detecção e predição das crises epilépticas. Estas técnicas utilizam sinais de EEG que refletem a atividade elétrica do cérebro. Porém, alguns estudos têm utilizado outros biomarcadores para a identificação precoce das crises epilépticas, em especial o ECG. Recentemente, relações entre os sinais de ECG e EEG têm sido estudadas para a utilização na detecção de crises epilépticas [2, 4]. Neste sentido, algoritmos complexos para a detecção de crises utilizando sinais de EEG e ECG têm trazido bons resultados, porém com excessiva complexidade, alto custo computacional, dificuldade na usabilidade pelos pacientes, entre outros [2, 5, 6]. Entretanto, trabalhos recentes têm investigado a relação dos parâmetros do sinal de ECG com as crises epilépticas, em especial os parâmetros derivados a partir da VFC [3, 7]. A VFC é um sinal não estacionário, no qual, sua variação pode conter indicadores de doenças, tais como a neuropatia diabética ou indicações sobre alguma disfunção cardíaca [8] e mesmo neurológica [3, 7]. Neste sentido, vários estudos têm explorado técnicas de análise deste sinal para a identificação de diversas patologias que podem

estar relacionadas ao SNA [3, 8, 9, 10]. Portanto, postula-se que a análise da VFC poderá ajudar a compreender não só o distúrbio fisiopatológico durante as crises, mas também ajudar a prever a ocorrência destas.

O objetivo deste trabalho é apresentar e discutir o potencial do desenvolvimento de biomarcadores a partir de análises não-lineares do sinal de VFC para a predição de crises epilépticas.

Materiais e métodos

Os sinais de ECG analisados foram adquiridos através de exames de vídeo-EEG. Para as análises utilizadas neste trabalho, foram selecionados 6 pacientes com epilepsia do lobo temporal. Destes pacientes, foram escolhidos registros de ECG de 60 minutos com pelo menos 1 crise.

O banco de dados utilizado foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (Protocolo 389020).

Os sinais de ECG foram filtrados com filtros *Butterworth* passa-baixa de 40Hz e passa-alta de 0.5Hz. Um algoritmo foi desenvolvido para identificar todos os intervalos RR e fornecer o sinal de VFC. O sinal de ECG foi dividido em janelas de 3 minutos com uma sobreposição deslizante de 20 segundos.

Foram utilizados métodos lineares: SDNN (desvio padrão dos intervalos RR), RMSSD (raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças sucessivas dos intervalos RR); e não-lineares: Análise das Flutuações Depuradas de Tendências (DFA), Método de Poincaré, Entropia Aproximada (ApEn) e Entropia Amostral (SampEn).

O sinal de VFC possui uma natureza não-linear e o uso de técnicas lineares podem não ser capazes de identificar padrões de variação anormais. Neste sentido, os métodos não-lineares têm sido cada vez mais utilizados para análises do sinal de VFC.

Estruturas fractais são encontradas em séries temporais biomédicas em um grande conjunto de fenômenos fisiológicos. As análises fractais são promissoras ferramentas de prognóstico e diagnóstico em processamento de sinais biomédicos. Assim, tem-se a análise DFA (*detrended fluctuation analysis*), proposta inicialmente por Peng et al. (1995), que se propõe a quantificar a correlação de curta e longa duração em séries temporais biológicas. A partir deste, calcula-se dois coeficientes, $\alpha 1$ e $\alpha 2$, que representam a correlação de curto e longo prazo, respectivamente, do sinal DFA.

Através do método de Poincaré [7], realiza-se a geração de um gráfico onde cada intervalo RR(n) é plotado sobre o intervalo subsequente RR(n-1). No gráfico resultante, o comprimento do eixo transversal (T) reflete a variabilidade dos batimentos, que está relacionado a predominância do sistema parassimpático. O comprimento do eixo longitudinal (L) reflete o comportamento geral do sinal VFC devido às influências de ambos sistemas, simpático e parassimpático. As medidas derivadas deste gráfico são chamados de índice cardiovagal (CVI = log[L × T]) e índice cardiosimpático (CSI = L/T) .

O cálculo da entropia tem por objetivo quantificar a regularidade e complexidade das séries temporais. A ApEn é um conjunto de medições da complexidade de um sistema estreitamente relacionado a entropia, que é facilmente aplicado para séries temporais biológicas. Entretanto, a análise estatística da ApEn pode levar a resultados inconsistentes [11].

A proposta desenvolvida por Richman et al. (2000) [11], o parâmetro SampEn, está mais estreitamente relacionada com a teoria de que a ApEn. A melhor precisão estatística tende a tornar esse método mais útil no estudo clínico e experimental de series temporais biológicas.

Análise dos Dados – Os sinais de VFC foram submetidos a análises lineares e não–lineares durante intervalos de 3 minutos. Estes intervalos foram implementados como janelas deslizantes que se deslocam a cada 20 segundos. A cada passo foram extraídos os pontos da VFC da janela estabelecida e então realizadas todas as análises propostas neste trabalho. Com os resultados, obteve-se curvas com as variações dos parâmetros (dinâmica dos biomarcadores) calculados para cada amostra do ECG.

Resultados

As marcações das crises nos exames de vídeo-EEG foram realizadas pelo neurologista associado ao projeto.

Análises Lineares – O RMSSD e o SDNN, em todos os casos analisados, tiveram uma diminuição segundos antes da crise (30-50s). Já no momento em que a crise inicia, observa-se um aumento em ambos os parâmetros (Figura 1).

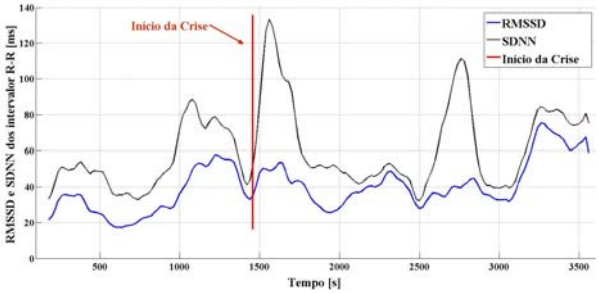

Figura 1: Sinais extraídos das análises RMSSD e SDNN do sinal de VFC. A linha vermelha apresenta o momento exato do início da crise.

Análises Não-lineares – Os valores de ApEn e SampEn tiveram variações significativas no momento pré-crise (Figura 2). Nota-se que o padrão da depressão durante a crise (2) se repete no momento pré-ictal (1). Essa característica foi identificada em todos os casos analisados (500s antes da crise). Em nenhum deles existe algum evento durante a realização do exame que explique tal comportamento. Assim, infere-se que seja efeito do momento pré-crise.

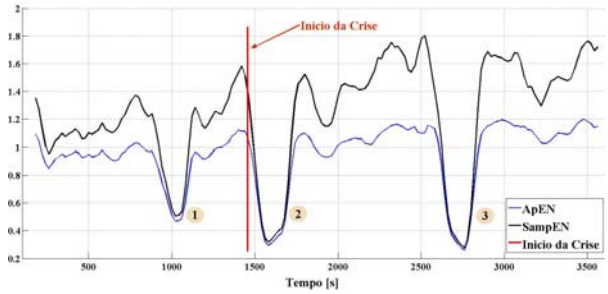

Figura 2: Sinais extraídos das análises ApEn e SampEn do sinal de VFC. A linha vermelha apresenta o momento exato do início da crise. O padrão identificado na fase ictal (2) é também identificado nas fases pré-ictal (1) e pós-ictal (3). No momento pré-crise o padrão foi identificado 500s antes.

Os gráficos com os parâmetros da análise DFA (Figura 3), α1 e α2, apresentaram, em todos os pacientes estudados, que a correlação de curta duração, α1, possui uma tendência de decréscimo no momento pré-crise, enquanto se mantém durante o período ictal. Em contrapartida, a correlação de longa duração, α2, não apresentou mudança significativa na maioria dos casos. Apenas em 33% dos casos esse parâmetro teve uma tendência crescente no momento pré-crise e também se mantendo constante no período ictal.

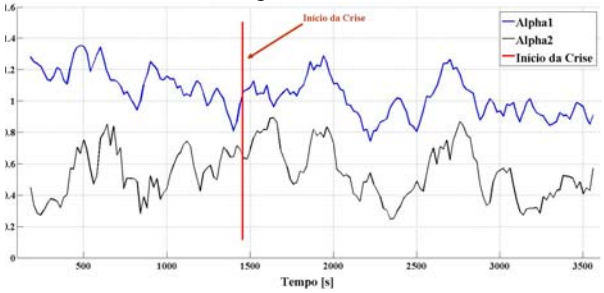

Figura 3: Sinais extraídos do cálculo parâmetros do sinal DFA, α1 e α2. A linha vermelha apresenta o momento exato do início da crise. Observa-se a tendência de queda do parâmetro α1, relacionado a correlação de curta duração e possivelmente à atividade parassimpática, antes da crise.

O parâmetro CSI possui uma diminuição no momento pré-crise. Porém, no momento em que ocorre a crise, a derivada desta curva é sempre crescente. Por outro lado, o CVI possui um aumento percentual em relação a sua linha de base nos momentos pré-ictal e ictal. Nota-se que 500s antes do início da crise se inicia o aumento gradativo do CVI (Figura 4).

Discussão

O estudo dos parâmetros oriundos de análises lineares e não-lineares do sinal VFC têm se intensificado nos últimos anos principalmente por seu grande potencial de desenvolvimento de biomarcadores para as mais diversas condições de saúde. O principal motivo se dá pela grande aceitabilidade da VFC como marcador quantitativo da ativação do SNA.

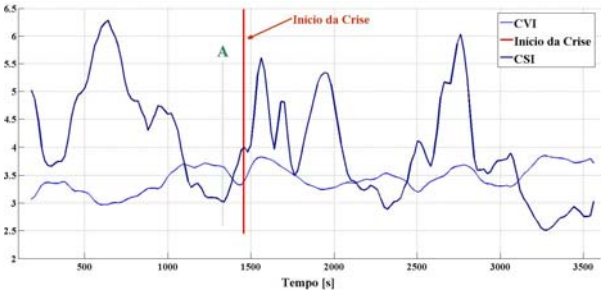

Figure 4: Sinais extraídos das análises CVI e CSI do sinal de VFC. A linha vermelha apresenta o momento exato do início da crise. Nota-se que em torno de 30s antes da crise (linha A) existe uma inversão dos valores CVI e CSI. Possivelmente um padrão pré-crise das vias simpática e parassimpática.

O SNA é fundamental para a manutenção da homeostase do corpo humano através da regulação da frequência cardíaca, respiração, digestão e reprodução. A resposta do SNA é determinado pelo balanço dos reflexos medulares e influências do córtex cerebral. Portanto, é notável que a Epilepsia envolva fortemente o SNA. Desta maneira, mudanças na VFC na fase pré-ictal podem trazer informações que torna possível o desenvolvimento de sistemas para a predição de crises epilépticas.

O parâmetro RMSSD, que é uma medida aceita para a atividade parassimpática, apresentou um aumento no momento pré-ictal. A queda no valor RMSSD se inicia ainda na fase pré-ictal, porém, de maneira gradual até a crise. A partir desse momento, ocorre uma subida brusca. Toichi et al. (1998) encontraram em suas análises que a atividade parassimpática decai rapidamente 30 segundos antes da crise, enquanto a atividade simpática aumenta exponencialmente no momento exato do início da crise [12]. A queda da atividade parassimpática é visível na gradual diminuição de RMSSD precedente à crise. Ainda não é claro o aumento do RMSSD antes do período ictal e sua gradual diminuição supracitada. É possível que possa existir um aumento na atividade parassimpática na fase pré-ictal com uma diminuição segundos antes da crise.

O parâmetro SDNN, diminui exatamente dentro do período apresentado por Toichi et al. (1998). Sugere-se que este decaimento seja reflexo da queda da atividade parassimpática.

Os parâmetros ApEn e SampEn apresentaram um comportamento semelhante em todos os casos analisados. Durante a fase ictal, ambos tiveram uma queda acentuada seguido do retorno a linha de base. O aumento da previsibilidade do sinal temporal VFC neste ponto se dá pelo aumento da atividade simpática juntamente com a diminuição da parassimpática, assim como apresentado por Ponnusamy et al. (2011). Nota-se que a queda se inicia momentos antes da crise, provavelmente devido ao início da queda da atividade parassimpática. O que chama atenção é a repetição deste comportamento, principalmente, no momento pré-crise. Nenhum evento foi observado que justificasse essa variação. Logo, esse comportamento pode estar associado a uma situação que quase se culminou em uma crise estabelecida. Estudos mais detalhados devem

ser realizados para melhor entender esse padrão de variação.

O parâmetro α1 do sinal DFA, relacionado a correlação de curta duração, apresentou uma tendência de queda no seu valor durante toda fase pré-crise. Uma possível explicação se dá pela diminuição da atividade parassimpática nesse período. Entretanto, os outros parâmetros aqui discutidos indicam um aumento vagal com a subsequente queda antes da crise. Portanto, α1 pode não representar com maiores detalhes a dinâmica da atividade vagal. A associação à atividade parassimpática está embasada em seus componentes de frequência, que são maiores que a simpática, portanto de mais curta duração.

O parâmetro α2, relacionado a correlação de longa duração, teve uma tendência de aumento no seu valor na fase pré-ictal em apenas 2 dos 6 casos analisados. Porém, em todos os casos houve um aumento no seu valor a partir do início da crise. Uma vez que a atividade simpática possui componentes de frequência menores que a vagal, portanto de mais longa duração, associa-se esse parâmetro a atividade simpática. Estudos mais detalhados devem ser realizados para ajudar no melhor entendimento deste comportamento na fase pré-crise.

Existe um aumento no valor de CVI na fase pré-ictal, porém seguida de uma queda segundos antes do início da crise. Uma possível explicação é o aumento da atividade parassimpática na pré-crise com sua queda gradual a partir de 30-50 segundos antes da crise. O parâmetro CSI apresentou ser muito sensível em todos os casos estudados. Todavia, nota-se que existe uma queda no seu valor na fase pré-ictal em relação aos níveis após o início da crise. Conforme também visto em outros parâmetros, pouco se pode concluir sobre a atividade simpática pré-crise, mas se observa o aumento de sua atividade no início da crise, indicado por CSI.

Conclusão

Este trabalho sugere que possa ser factível o desenvolvimento de biomarcadores para a predição de crises epilépticas a partir do sinal de VFC. Todas as análises realizadas apresentaram propostas de padrões das vias simpáticas e parassimpática durante os períodos pré-ictal e ictal. Entretanto, mais casos devem ser analisados, incluindo pacientes que tenham além da epilepsia problemas como hipertensão, diabetes ou obesidade. Também deverá ser considerado diversas condições como stress e outras variações dinâmicas no sistema nervoso autônomo a de fim de identificar se os padrões de crises e pré-crises se mantém. Portanto, estudos futuros com mais pacientes epilépticos devem ser realizados para explorar mais os padrões de atividade destas vias e fomentar o desenvolvimento de novos biomarcadores.

Agradecimentos

Os autores são gratos pelo suporte financeiro fornecido pelo CNPq-DF.

Referências

[1] Tzallas, A.T., Tsipouras, M.G., Tsalikakis, D.G., Karvounis, E.C., Astrakas, L., Konitsiotis, S., Tzaphlidou, M.: Automated epileptic seizure detection methods: A review study. In: Epilepsy: Histological, Electroencephalographic and Psychological Aspects. InTech (2012) 75-97.

[2] Valderrama, M., Alvarado, C., Nikolopoulos, S., Martinerie, J., Adam, C., Navarro, V., Quyen, M.L.V.: Identifying an increased risk of epileptic seizures using a multi-feature eeg-ecg classification. Biomedical Signal Processing and Control (2012).

[3] Ponnusamy, A., Marques, J.L., Reuber, M.: Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia (2012) 1314-1321.

[4] Nasehi, S., Pourghassem, H.: Seizure detection algorithms based on analysis of eeg and ecg signals: a survey. Neurophysiology 44 (2012) 174-186.

[5] Kheiri, F., Bragin, A., Engel, J.J., Joel: Non-linear classification of heart rate parameters as a biomarker for epileptogenesis. Epilepsy Research 100(1 - 2) (2012) 59 – 66

[6] Nasehi, S., Pourghassem, H.: Seizure detection algorithms based on analysis of eeg and ecg signals: a survey. Neurophysiology 44 (2012) 174–186

[7] Ponnusamy, A., Marques, J.L., Reuber, M.: Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: Potential and limitations. Epilepsy & Behavior 22(4) (2011) 685-691.

[8] Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C., Suri, J.: Heart rate variability: a review. Medical and Biological Engineering and Computing 44 (2006) 1031-1051.

[9] Faust, O., Acharya, U., Molinari, F., Chattopadhyay, S., Tamura, T.: Linear and non-linear analysis of cardiac health in diabetic subjects. Biomedical Signal Processing and Control 7(3) (2012) 295-302.

[10] Kunz, V., Borges, E., Coelho, R., Gubolino, L., Martins, L., Silva, E.: Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 45 (05 2012) 450 – 458.

[11] Joshua S. Richman, J. Randall Moorman.: Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology Jun 2000, 278(6) H2039-H2049.

[12] Toichi, M., Murai, T., Sengoku, A., & Miyoshi, K. 1998. Interictal change in cardiac autonomic function associated with EEG abnormalities and clinical symptoms: a longitudinal study following acute deterioration in two patients with temporal lobe epilepsy. Psychiatry and Clinical Neuro-sciences, 52, (5) 499-505.