



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Caracterización del Patrón Espacio-
Temporal de los Husos de Sueño Lentos
y Rápidos en el Hipocampo, la Amígdala
y la Neocorteza en Humanos.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN NEUROCIENCIAS
P R E S E N T A:

IVÁN DE JESÚS ABREGO ISLAS



DIRECTORA DE TESIS:
DRA. ZEIDY MUÑOZ TORRES
CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

| | |
|--|-----------|
| Resumen..... | V |
| Introducción..... | VI |
| 1. Marco Teórico..... | 1 |
| 1.1 Capítulo 1: Sueño..... | 1 |
| 1.1.1 Antecedentes históricos..... | 1 |
| 1.1.2 Funciones del Sueño..... | 2 |
| 1.1.3 Etapas del Sueño: Aspectos básicos, neurofisiología y neuroanatomía..... | 3 |
| 1.2 Capítulo 2: Husos de Sueño..... | 7 |
| 1.2.1 Generación de los Husos de Sueño..... | 7 |
| 1.2.2 Funciones de los Husos de Sueño..... | 7 |
| 1.2.3 Husos de sueño lentos y rápidos..... | 8 |
| 1.3 Capítulo 3: Husos de Sueño y Patologías..... | 10 |
| 1.3.1 Esquizofrenia..... | 11 |
| 1.3.2 Apnea de Sueño..... | 11 |
| 1.4 Capítulo 4: Husos de Sueño y Epilepsia..... | 12 |
| 2. Planteamiento del problema..... | 15 |
| 2.1 Justificación..... | 15 |
| 2.2 Hipótesis..... | 15 |
| 2.3 Objetivo General..... | 15 |
| 2.4 Objetivos Específicos..... | 15 |
| 3. Metodología..... | 16 |
| 3.1 Sujetos..... | 16 |
| 3.2 Condición epiléptica de los pacientes y controles del estudio..... | 16 |
| 3.3 Registros Intracraneales [iEEG]..... | 16 |
| 3.4 Registros Polisomnográficos [PSG] y EEG..... | 16 |
| 3.5 Preprocesamiento de las señales de EEG e iEEG..... | 17 |
| 3.6 Detección de Husos de Sueño..... | 17 |
| 3.7 Análisis de Husos de Sueño..... | 18 |
| 3.8 Transformada de Wavelets Continuos..... | 18 |
| 3.9 Espectro Global de Wavelet..... | 19 |
| 3.10 Estadística..... | 19 |
| 3.10.1 Estadística basada en prueba <i>t de student</i> y <i>bootstrap</i> | 20 |

| | |
|---|-----------|
| 3.10.2 Estadística no paramétrica frecuencia a frecuencia..... | 21 |
| 3.11 Estimación de densidad por kernel. | 21 |
| 4. Resultados. | 23 |
| 4.1 Duraciones. | 23 |
| 4.2 Densidades. | 28 |
| 4.3 Tiempo-frecuencia..... | 29 |
| 5. Discusión. | 37 |
| 5.1 Duraciones. | 37 |
| 5.2 Densidades. | 39 |
| 5.3 Tiempo-frecuencia..... | 39 |
| 5.4 Implicaciones. | 44 |
| 6. Conclusión. | 47 |
| 7. Referencias..... | 48 |

Agradecimientos

Principalmente a Zeidy, por su paciencia y enseñanzas. Sin tu guía esto no hubiera sido posible. A mis sinodales: Dr. Rubén Fossión, Dra. Ana Paula Rivera, Dra. Matilde Valencia y Dr. Fructuoso Ayala por sus valiosos comentarios y sugerencias.

A mi familia: mi mamá, mi papá, mi hermana y mi hermano, por su apoyo y su cariño incondicionales. Los amo.

A Samantha, por todo su amor y por creer en mí.

A mis amigas de la carrera: Momo, Pola y Arenski, sin ustedes no estaría donde estoy.

A mis compañeros y compañeras del laboratorio: Fer, Brenda, Rafa, Denisse y Ulises por todo su apoyo y por su amistad.

Este trabajo fue apoyado por el Hospital General de México: proyecto DI/12/403/04/003, por PAPII-UNAM: IA100522, y por CONACYT: 263377.

Caracterización del Patrón Espacio-Temporal de los Husos de Sueño Lentos y Rápidos en el Hipocampo, la Amígdala y la Neocorteza en Humanos.

Resumen.

Los husos de sueño son ondas en forma de ráfaga corta de actividad electroencefalográfica [EEG], ubicados dentro de la banda de frecuencia sigma, dentro de la cual se les clasifica como husos de sueño lentos o rápidos. En humanos, conforman un rasgo distintivo del sueño sin movimientos oculares rápidos en su segunda etapa. Dada su participación en diversos procesos fisiológicos, incluyendo consolidación de memoria, plasticidad, maduración cortical y regulación del ciclo sueño-vigilia, resulta que no se ha alcanzado un consenso generalizado sobre su papel fisiológico específico. Usando datos de EEG y EEG intracraneal de regiones subcorticales de pacientes humanos diagnosticados con epilepsia resistente a fármacos, se realizó un análisis interregional e interhemisférico de las propiedades básicas de los husos de sueño en corteza, amígdala, e hipocampo, con el objetivo de describir diferencias entre husos de sueño subcorticales y superficiales, así como entre husos de sueño detectados en el hemisferio conteniendo el foco epiléptico y el hemisferio sin foco. Los resultados principales indican un incremento en la duración de husos, acompañada con un incremento en la potencia de husos detectados en el hemisferio epiléptico. Por otra parte, se reportan resultados contradictorios con lo descrito en la literatura, pues se encontraron señales parecidas a husos de sueño en la amígdala, región que anteriormente se consideraba inalcanzable para este tipo de oscilación. Se concluye que las propiedades básicas de los husos de sueño, principalmente su duración y su potencia espectral, se pueden ver afectadas por redes epilépticas capaces de perturbar las redes tálamo-corticales necesarias para la generación de los husos. Finalmente, se propone que, al evaluar indistintamente a ambos tipos de husos, es principalmente la dinámica de los husos de sueño rápidos la que domina la señal, encubriendo las propiedades de los husos de sueño lentos.

Introducción.

Los husos de sueño son ondas en forma de ráfaga corta de actividad electroencefalográfica, con una duración que va desde los 0.5 hasta los 3 segundos (Fernandez and Lüthi, 2020). Ubicadas dentro de la banda de frecuencia sigma [9-16 Hz], conforman un rasgo distintivo del sueño mamífero, específicamente del sueño sin movimientos oculares rápidos [NMOR] en su segunda etapa [N2], aunque también se les puede detectar en menor medida durante su tercera etapa [N3] (Cox *et al.*, 2017; Steriade, 2003; Andrillon *et al.*, 2011; De Gennaro and Ferrara, 2003; Fernandez and Lüthi, 2020; Purcell *et al.*, 2017). Es posible encontrar señales comparables en todas las especies de mamíferos evaluadas hasta el momento (Andrillon *et al.*, 2011), sugiriendo que juegan un papel biológicamente conservado y relacionado con el sueño.

La importancia en su estudio radica en su posible papel en extensos procesos fisiológicos, que incluyen consolidación de la memoria (Antony *et al.*, 2019; Cairney *et al.*, 2018), plasticidad neuronal (Dickey *et al.*, 2021), mantenimiento del sueño (Lüthi, 2014; De Gennaro and Ferrara, 2003), desarrollo y maduración cortical (Clemens *et al.*, 2007; Khazipov *et al.*, 2004; D'Atri *et al.*, 2018), regulación del estado de vigilia (Destexhe and Sejnowski, 2002), entre otras (Fernandez and Lüthi, 2020). A pesar de haber sido descritos por Berger en 1933, viendo su término formalmente acuñado por Loomis en 1935 y haber sido ampliamente estudiados desde entonces, resulta complicado establecer su rol fisiológico específico dada su participación en múltiples procesos (De Gennaro and Ferrara, 2003).

Ahora bien, para continuar la discusión sobre otras posibles implicaciones funcionales de los husos de sueño en procesos fisiológicos, es necesario introducir la diferenciación que se ha hecho entre 2 tipos de husos: husos lentos [9-12 Hz] y husos rápidos [12-16 Hz]. El papel diferencial entre ambos tipos de husos no ha terminado de ser identificado. Por lo tanto, una caracterización de los dos tipos de husos de sueño en neocorteza y estructuras subcorticales podría arrojar luz acerca de su papel fisiológico y diferencias funcionales.

Es importante mencionar que los husos están espacialmente restringidos a ciertas áreas cerebrales de acuerdo a su origen talámico (Giaquinto, 1973). Se extienden de manera consistente con las proyecciones talámicas hacia distintas regiones, principalmente neocorticales y, en menor medida, hacia el hipocampo (Cox *et al.*, 2017; Andrillon *et al.*, 2011; Fernandez and Lüthi, 2020). Se les puede, aunque en menor grado en el lóbulo occipital y la amígdala, lo cual se ha sugerido, obedece a las escasas proyecciones talámicas a dichas áreas (Andrillon *et al.*, 2011; Giaquinto, 1973).

Si bien la detección de husos de sueño en otras regiones resulta contraintuitiva, en el presente trabajo proponemos que, a través del registro a profundidad en la amígdala del lóbulo temporal, se pueden observar husos de sueño. Dado el papel de los husos de sueño en procesos de consolidación de memoria (Cairney *et al.*, 2018), a primera vista parecería que la amígdala no juega ningún papel que se pueda ver relacionado con los husos de sueño. Esto porque el papel más reportado en la literatura sobre amígdala y consolidación de memoria incluye su participación en memorias emocionales durante el sueño MOR (Hutchison and Rathore, 2015). No obstante, un cuerpo de literatura creciente sugiere que la amígdala también podría estar participando en procesos de consolidación de memorias emocionales dependientes de la etapa NMOR (Girardeau, Inema and Buzsáki, 2017). Incluso, los husos de sueño han sido asociados con la facilitación de tareas emocionales (Kaestner, Wixted and Mednick, 2013). Más aún, el antecedente directo del presente trabajo reporta un incremento de

potencia en la amígdala en la banda de frecuencia sigma durante la etapa NMOR, respecto a la etapa MOR y la vigilia (Muñoz-Torres *et al.*, 2018).

Estas observaciones ponen en duda los reportes en la literatura que indican la escasa detección de husos en la amígdala durante la etapa NMOR del sueño y sugieren que la amígdala juega un papel en consolidación de memorias emocionales dependiente de dicha etapa. En el presente estudio se explorará la posibilidad de que los husos de sueño efectivamente registrarse a nivel amigdalino.

Finalmente, es importante destacar que el presente estudio se realizó con datos obtenidos a partir de pacientes diagnosticados con epilepsia resistente a fármacos. A pesar de que ya se han descrito asociaciones entre la epilepsia y los husos de sueño (Halász and Szűcs, 2020; Holden *et al.*, 2021; Seneviratne, Cook and D'Souza, 2016), la pregunta principal no surge a partir de estas. Más bien, se consideran más relevantes los resultados que indican la posible detección de husos de sueño en la amígdala. No obstante, se discuten ampliamente las implicaciones intrínsecas de la condición epiléptica de los pacientes sobre los resultados obtenidos.

1. Marco Teórico.

1.1 Capítulo 1: Sueño.

1.1.1 Antecedentes históricos.

Durante siglos, el sueño ha sido objeto de asombro para los estudiosos interesados en develar los misterios de la mente. Y es que representa un eje central en la vida del sujeto: por ejemplo, los humanos pasamos aproximadamente 1/3 de toda nuestra vida durmiendo. Así, es imposible que no surjan preguntas y posibles explicaciones relativas a los procesos mentales relativos al sueño. Dichas interrogantes y sus réplicas no son exclusivas a la edad moderna; desde la edad antigua y hasta después de finalizada la edad media, el sueño fue considerado como un estado intermedio entre la vida y la muerte (Parmeggiani, 2008). Recordemos por ejemplo la mitología griega, específicamente la fábula de *Hipnos* y *Tánatos*: hermanos gemelos que personificaban a la muerte y al sueño, respectivamente. Según los poetas griegos, durante la noche se libraba una batalla entre ambos personajes y el resultado de ésta definía el estado de reversibilidad del sueño de los mortales. Más adelante, en época del Imperio Romano, se intentó darle un argumento científico al mito. Así, se pensaba que el sueño era ocasionado cuando el sistema sanguíneo no irrigaba adecuadamente al cerebro. Si la sangre no regresaba, el sueño se hacía irreversible. Es decir, la persona moría, indicando que *Tánatos* habría ganado la batalla contra su hermano (Díaz, Botero and Palacios, 2019).

Cercano a esto, existía otra filosofía interpretativa sobre el sueño, En este contexto, el sueño, y particularmente las ensoñaciones, contenían cierta “espiritualidad” (Parmeggiani, 2008). Esto era una creencia común en varias culturas. Se pensaba que los sueños podían representar visiones sobre el futuro, se podían tener “visitas” de personas ya fallecidas, y podían ocurrir eventos extraordinarios y escenarios que involucran al sujeto, fueran éstos realistas o no. Incluso se ha reportado que a través de los sueños se puede encontrar la solución a problemas que inquietan a la persona durante el día. Un ejemplo ampliamente conocido sobre este fenómeno es la experiencia del químico orgánico alemán August Kekulé, quien reporta haber descubierto la estructura molecular del benceno durante un sueño (Paulson *et al.*, 2017). El problema con esta interpretación de los sueños [y el sueño en general] es que se dio bajo la influencia del contexto cultural, social y religioso de cada civilización o académico interesado en el tema. Más aún, el sueño, así como muchos otros ámbitos del conocimiento, vio su estudio iniciado con una falta de métodos e instrumentos adecuados para la validación experimental objetiva.

No fue hasta la segunda mitad del siglo XIX que se inició formalmente con la investigación científica referida al sueño. E incluso entonces, los primeros estudios eran únicamente descriptivos, y reportaban el cambio de variables fisiológicas en comparación con la vigilia. Ejemplos de esto son las mediciones de temperatura corporal y presión sanguínea arterial, siendo que ambas disminuyen durante el sueño. Muchos de estos primeros estudios fueron llevados a cabo en animales, y poco se sabía sobre los aspectos clínicos del sueño en humanos, nuevamente debido a la carencia de instrumentación apropiada (Parmeggiani, 2008). Parte de este obstáculo fue eliminado con el innovador trabajo de Berger en 1929: la medición de señales eléctricas cerebrales con galvanómetros conectados a electrodos colocados sobre el cuero cabelludo de humanos, técnica a la cual nombró “*Elektrenkephalogramm*” [Electroencefalograma; EEG]. El trabajo de Berger revolucionó por completo la investigación neurocientífica en humanos saludables. Esto fue debido a que identificó por primera vez una curva continua de fluctuaciones continuas provenientes del cerebro humano, en donde se podían identificar dos formas de ondas. Estas formas de ondas fueron etiquetadas por Berger como los ritmos “*alfa*” y “*beta*” (Berger, 1933), y en la actualidad sabemos que las fluctuaciones

registradas son un reflejo de actividad neuronal poblacional oscilatoria. Sin embargo, en su reporte, Berger hizo hincapié en la necesidad de recopilar más evidencia experimental para poder identificar el origen anatómico, o “fuente” de las oscilaciones (Herrmann *et al.*, 2016). Las primeras observaciones del estudio de Berger concernían a cambios en las señales eléctricas ocasionados por procesos mentales superiores como la atención (Berger, 1933). Pero más adelante se reconoció el potencial de la aplicabilidad del EEG en otros procesos cerebrales, siendo el sueño uno de los más destacados. Tanto fue el impacto del EEG en el estudio del sueño, que rápidamente se convirtió en el estándar de oro para su investigación, hecho que se mantiene hasta la actualidad, a casi un siglo de la invención de la técnica (Peter-Derex, 2021). Específicamente para el análisis del sueño, se realizaron estudios de EEG en conjunto con la medición de otras variables fisiológicas, como lo son la frecuencia cardíaca [electrocardiograma, EKG], el movimiento muscular [electromiograma, EMG], el flujo de aire, la saturación de oxígeno, y los movimientos oculares [electrooculograma, EOG], entre otras. El registro simultáneo de estas variables recibió el nombre de polisomnografía [PSG], estudio ampliamente utilizado en los trabajos clínicos y de investigación del sueño (Bloch, 1997).

Así, los estudios de PSG facilitaron avances en el campo de estudio del sueño, así como la creación de reglas específicas para calificarlo. A continuación, serán discutidos algunos de estos avances con gran relevancia para el presente trabajo, pero se recomienda revisar el manual de la Academia Americana de Medicina del Sueño para una publicación más general sobre aspectos clínicos del sueño (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007).

1.1.2 Funciones del Sueño.

Hasta ahora hemos revisado aspectos históricos sobre la evolución del estudio del sueño, pero poco se ha hablado sobre el sueño tal cual. Una vez que se dejó atrás la idea que colocaba al sueño como un estado intermedio entre la vida y la muerte, el sueño llegó a ser calificado simplemente como “la ausencia de vigilia”, sin funciones reales o necesarias para la vida. Y poco a poco, diferentes estudios desmintieron estos ideales (Parmeggiani, 2008). Actualmente, sabemos que el sueño mamífero es un estado fisiológico evolutivamente conservado en el que participan múltiples sistemas y en el que ocurren procesos neurológicos, metabólicos, bioquímicos y endocrinos, necesarios para mantener en condiciones óptimas los estados físico y mental del individuo. Para hablar sobre las funciones del sueño es importante revisar los aspectos biológicos y evolutivos. En este contexto, el sueño, un proceso tan importante para la vida, podría parecer contradictorio o incompatible con la vida, pues durante el sueño, los animales no pueden comer, moverse, reproducirse o escapar de sus depredadores. No obstante, el sueño se ha mantenido a pesar de estar sujeto a millones de años de cambios propiciados por la evolución de las especies. Y esto es cierto no solo para los mamíferos: no tenemos evidencia de que absolutamente todos los animales conocidos tengan un proceso fisiológico parecido al del sueño humano, pero sí existe evidencia de procesos similares en al menos 6 de los 36 filos o *phyla* conocidos: Cordados, Artrópodos, Nemátodos, Moluscos, Plelmintos y Cnidarios (Anafi, Kayser and Raizen, 2019). Esto, en conjunto con los trabajos de privación del sueño, sugiere no solo que existió un ancestro evolutivo en común, sino también que el sueño cumple una función vital y biológicamente conservada, necesaria para mantener la homeostasis en diferentes sistemas.

A grandes rasgos, el sueño mamífero se ha encontrado correlacionado con varios procesos: una función energética restauradora, procesos de sinaptogénesis y maduración cortical, regulación hormonal, refuerzo del sistema inmune, plasticidad neuronal, consolidación y reforzamiento de memorias, remoción de productos neurotóxicos, termorregulación y procesos metabólicos (Krueger *et al.*, 2016). Claro que estas funciones no son las mismas en todas las especies identificadas con un

proceso de sueño, pero se ha encontrado equivalencia en los procesos de acuerdo con la especie estudiada. Más aún, se ha reportado que existen componentes bioquímicos y mecanismos celulares en común (Anafi, Kayser and Raizen, 2019). Por ejemplo, la melatonina promueve el sueño en aves, peces, medusas, platelmintos y mamíferos. De manera similar, la privación total del sueño conduce a estrés celular que se manifiesta de manera distinta en humanos, ratas, ratones, frutas de la mosca y platelmintos. Aunque inicialmente el estrés celular se manifiesta de manera distinta, los experimentos de privación de sueño reportan que la falta de sueño ocasiona afectaciones en tejidos neurales y no neurales, lo que a su vez provoca un fallo multisistémico y eventualmente la muerte (Krueger *et al.*, 2016). Así, el sueño puede ser definido como un proceso necesario, más que como uno espontáneo, cuyas funciones son similares o por lo menos equivalentes en todos los animales con un estado fisiológico similar.

1.1.3 Etapas del Sueño: Aspectos básicos, neurofisiología y neuroanatomía.

Ya establecimos que los animales, incluidos los humanos, necesitamos dormir. Esto nos permite continuar con la discusión sobre el estudio del sueño mamífero, particularmente el sueño humano. Retomemos la importancia de los estudios de PSG para los estudios clínicos concentrados en el sueño humano. Poco a poco se entendió que el sueño es un estado fisiológico cerebral bastante complejo. En este caso nos referimos a “complejidad” como la falta de estaticidad. Es decir que, el sueño, y más específicamente, la actividad eléctrica cerebral registrada durante el sueño, no se mantiene invariable a lo largo de la noche. Más bien obedecen a un sistema dinámico, con características cambiantes en función del tiempo. Así, y para facilitar su estudio, el sueño humano fue dividido en varios estadios o *etapas*, asociados con distintos niveles de actividad muscular y diferentes patrones característicos identificables en las señales de EEG. En el presente trabajo se manejará la clasificación más reciente, de acuerdo con el manual ya mencionado (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007).

Una vez establecido que el sueño representa un estado fisiológico completamente distinto al observado durante la vigilia, podemos decir que el “cerebro despierto” es diferente al “cerebro dormido”. La transición de un estado al otro está regulada por la inhibición mutua de circuitos promotores del sueño y la vigilia. Esto se encuentra regulado principalmente por procesos circadianos, estableciendo patrón conocido como **ciclo sueño-vigilia**. Pero, como ya se mencionó, el sueño no es un proceso lineal, sino uno cambiante. Recordemos que las señales de EEG no eran las únicas variables fisiológicas registradas durante los estudios de PSG. Fue precisamente durante un estudio de PSG realizado en 1953, que se descubrió una variable notablemente cambiante durante el sueño. Se trata de la medición de los movimientos oculares, determinados mediante EOG. Esto eventualmente llevó a la división del sueño en dos estados distintos: sueño con movimientos oculares rápidos [MOR] y sueño sin movimientos oculares rápidos [NMOR], términos acuñados por Aserinsky y Kleitman (1953). Adicional a esto, el sueño NMOR fue subdividido en 3 etapas, etiquetadas como sueño NMOR 1-3, y abreviadas como N1, N2 y N3, respectivamente (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007). A continuación, se presenta un breve resumen de los aspectos característicos de cada etapa.

Antes de continuar con la discusión sobre etapas de sueño, es necesario introducir algunos conceptos clave de terminología del EEG, los cuales serán manejados en el presente trabajo. Las ondas o señales de EEG, así como muchas otras señales físicas, se describen principalmente en términos de **amplitud**, **fase** y **frecuencia** (Cohen, 2014). La fase indica si la oscilación inicia en una cresta, un valle o algún punto intermedio, generalmente reportada como un ángulo. La amplitud hace referencia al máximo

de magnitud alcanzado por una onda en un tiempo determinado [fig. 1]. La frecuencia indica el número de ciclos completados por una onda en una ventana de tiempo de un segundo, por lo tanto, medida en ciclos por segundo o Hertz [Hz]. A pesar de no ser los únicos parámetros importantes de una onda, serán los más relevantes para la discusión.

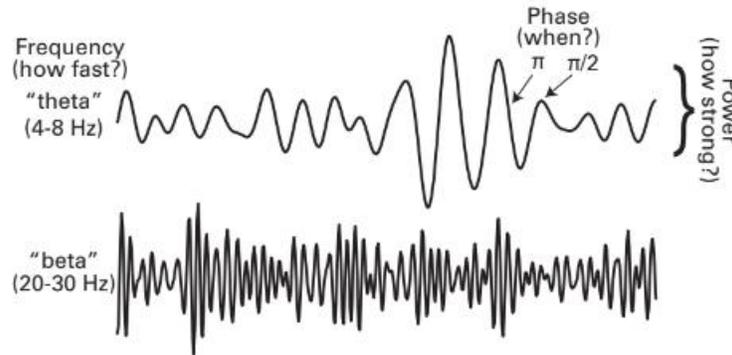


Figura 1: representación visual de la amplitud, la frecuencia y la fase de una onda (Cohen, 2014).

Adicional a esto, se introduce el concepto de **bandas de frecuencia**. También llamados ritmos, los primeros descubiertos fueron descritos por Berger como los ritmos *alfa* y *beta* cerebrales. A la fecha, se han descritos más bandas, caracterizadas por el rango de frecuencias en el que las señales de EEG oscilan, así como por los procesos a los que se les asocian. Las bandas de frecuencia clásicas son:

- Delta: 0.1 – 3.5 Hz.
- Theta: 3.5 – 8 Hz.
- Alfa: 8 – 13 Hz.
- Beta: 13 – 30 Hz.
- Gamma: >30 Hz.

Adicionalmente se ha descrito a la banda Sigma, ubicada entre los 9 y 16 Hz. Este rango de frecuencia se sobrelapa con la banda alfa y en menor medida con beta. No obstante, en vez de clasificar a los husos de sueño dentro de alguna de estas bandas clásicas, se definió a la banda sigma como una banda separada y específica para estos. Las diferencias entre sigma y alfa incluyen sus etapas características [vigilia, N1 y REM para alfa; N2 y N3 para sigma], los procesos a los que son asociadas [atención, sueño paradójico, etc. para alfa; husos de sueño para sigma], y su población neuronal generadora [alfa de origen mayoritariamente occipital, sigma de origen talámico] (Dumermuth *et al.*, 1983; Dijk, 1995; Zazio *et al.*, 2022; Xie, Kaiser and Cichy, 2020). Cabe aclarar que los husos de sueño son eventos muy localizados en el tiempo, con una duración de entre 0.5 y 3 segundos (Lüthi, 2014). Esto a diferencia de ritmos como alfa o beta, los cuales pueden ser calificados como señales continuas debido su mantenimiento en periodos de tiempo extensos. En conjunto, esto nos permite entender los aspectos básicos necesarios para calificar cada etapa del sueño como tal (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007):

Vigilia [V]: o simplemente el “estar despierto”, se entiende como cualquier momento en que el sujeto no está dormido. Caracterizado por un alto tono muscular. En el EEG se observan principalmente ondas beta y gamma, dependiendo de la tarea realizada o el estado general del sujeto. Por ejemplo, durante tareas cognitivamente demandantes se observa ritmo gamma. Durante procesos de atención o alerta se observa ritmo beta. Otro signo característico de esta etapa es la detección de ritmo alfa al cerrar los ojos, el cual desaparece por completo al abrirlos o requerir salir de un estado de relajación.

El Sistema Reticular Activador Ascendente [SRAA], descrito en la década de 1940 por Moruzzi (Moruzzi and Magoun, 1949) es una serie de estructuras que trabajan en conjunto para estimular sistemas específicos que promueven la vigilia utilizando distintos neurotransmisores [NTs]. Entre las estructuras que forman parte de SRAA y sus NTs asociados con vigilia encontramos: Acetilcolina [ACh], sintetizada y liberada en núcleos del tallo cerebral, tal y como el núcleo pedunculopontino y el núcleo laterodorsal, entre otros; Norepinefrina/Noradrenalina [NE], en núcleos del tallo cerebral y locus coeruleus; Histamina [HA], núcleo tuberomamilar en hipotálamo posterior; Serotonina [5-HT], en el núcleo del raquí dorsal. El SRAA inicia en la formación reticular, hace relevo en los núcleos recién descritos, y posteriormente llega a núcleos del tálamo desde donde se puede alcanzar a toda la corteza para mantener o inducir un estado de vigilia.

Sueño NMOR: se recalcan hipótesis (Gallopín *et al.*, 2000; Lazarus *et al.*, 2013) indican que los núcleos del hipotálamo anterior como lo son el área preóptica ventro lateral y medial, del núcleo accumbens y del núcleo reticular del tálamo [NRT], contienen neuronas GABAérgicas que inhiben de manera sostenida y coordinada a los múltiples sistemas excitadores relacionados con la vigilia, induciendo así el sueño.

Desde N1 hasta N3, los ritmos de EEG se detectan consistentemente con menor frecuencia y mayor amplitud. De igual manera, en cada etapa disminuyen el tono muscular, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca. Esto indica un estado fisiológico que cambia desde un sueño ligero [N1 y N2] hasta un sueño profundo [N3]. No obstante, existen particularidades del EEG en cada etapa que nos permiten diferenciarlas (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007):

N1: etapa de transición, de corta duración. Se suele observar ritmo alfa siendo sustituido por ritmo theta. Se pueden presentar ondas agudas del vertex, una pequeña [<0.5 s] descarga en forma de pico seguida de una larga onda negativa que destaca de la actividad de fondo por su incrementada amplitud. Son más grandes justamente sobre el vertex, lo que les da su nombre.

N2: de particular importancia para el presente estudio, se observa ritmo theta y está caracterizada por la aparición de complejos K y **husos de sueño**. Los complejos K son un elemento distinguible en el EEG debido a su gran amplitud, definidos como una onda negativa inmediatamente seguida de un componente positivo con duración mayor o igual a 0.5 s. En conjunto, estos elementos tienen un papel de protección, siendo que aparecen de manera consistente con los estímulos externos, inhibiéndolos y manteniendo el sueño. Así, ambos elementos se correlacionan con mayor cantidad de sueño en esta etapa y median la transición hacia etapas de sueño más profundo (Lüthi, 2014). Los husos de sueño son el eje principal del presente trabajo y por lo tanto serán discutidos a fondo en el siguiente apartado.

N3: también conocido como sueño profundo o sueño de ondas lentas, se observa principalmente ritmo delta, y se detectan, en menor medida, husos de sueño y complejos K. Caracterizado por una baja frecuencia [ritmo delta] pero una gran amplitud [>75 milivolts, mV]. Es considerada una etapa de sueño reparadora en la que ocurre el repostaje energético y la remoción de productos neurotóxicos, entre otros (Krueger *et al.*, 2016).

Sueño MOR: la característica que le otorga su nombre es la aparición de movimientos oculares rápidos detectados mediante EOG. En el EEG comparte ciertas características con la vigilia, por lo que suele ser llamado “sueño paradójico”, pues al ver únicamente las señales cerebrales, podría parecer que el sujeto está despierto. Sin embargo, existen otras características clave para diferenciarlo. Se detectan ritmos rápidos como beta y gamma, y en ocasiones se detectan ritmos como theta y alfa, pero es un estado de atonía muscular en el que Dement y Kleitman reportaron en 1957 que ocurren

las ensoñaciones complejas (Mathis, 1995). También se pueden detectar ondas “en diente de sierra”, un tipo de actividad de baja frecuencia [2-6 Hz] con forma triangular o serrada a veces, pero no siempre, precede a una ráfaga de movimientos oculares. Se piensa que está inducido por neuronas glutamatérgicas y colinérgicas ubicadas en el núcleo tegmental sublaterodorsal [SLD] del puente (Fort, Bassetti and Luppi, 2009). Se ha demostrado que estas neuronas excitan a neuronas GABAérgicas y glicinérgicas en el núcleo del Rafé Magno y en núcleos reticulares, que a su vez inhiben a las motoneuronas para inducir el estado de atonía muscular (Boissard *et al.*, 2003). Adicional a esto, las neuronas excitadoras del SLD proyectan hacia tálamo desde donde se juega un papel para la activación cortical característica del sueño MOR (Fort, Bassetti and Luppi, 2009). Neuronas del hipotálamo lateral que producen hormona concentradora de melanina inhiben a los núcleos excitadores relacionados con la vigilia. Así mismo, se ha observado que el *locus coeruleus* [LC] juega un papel promotor de la vigilia e inhibidor de MOR. Esto se logra mediante proyecciones orexinérgicas/hipocretinérgicas desde el hipotálamo tuberal que activan al LC, y esto ocasiona desincronización cortical que precede la transición hacia la vigilia (Schwartz *et al.*, 2016). Estas estructuras recién descritas conforman al sistema MOR-on / MOR-off, que se inhiben mutuamente, permitiendo así un ciclo en el estado fisiológico que permite oscilar entre sueño MOR y NMOR durante la noche. Cabe destacar que durante la fase de sueño MOR, el cerebro exhibe un patrón de EEG desincronizado, indicando un estado cortical activo (Harris, 2005). El caso contrario se observa durante el sueño NMOR, donde el estado cortical es fundamentalmente sincronizado, indicando un decremento en la actividad (Harris, 2005).

En conjunto, cada etapa forma parte importante de la macroarquitectura del sueño. En sujetos jóvenes y adultos saludables, es común observar la progresión de vigilia a N1, N2, N3 y finalmente REM para completar un ciclo, con duración aproximada de 90 minutos (Li, Vitiello and Gooneratne, 2018). Así, durante una noche de sueño de 8 hr, se completarían entre 4 y 6 ciclos. Es importante aclarar que la transición de una etapa a otra no está determinada perfectamente por el orden recién mencionado en el que ocurre una transición clara hacia etapas de sueño más profundas. Como se muestra en la figura 2 [izquierda], puede ocurrir una transición desde sueño NMOR hacia sueño MOR o vigilia, y viceversa (Swihart *et al.*, 2008). Incluso se puede alcanzar el sueño MOR directamente desde la vigilia, sin pasar por sueño NMOR, aunque esto solo ocurre en un trastorno del sueño conocido como narcolepsia (Mahoney *et al.*, 2019). En la figura 2 [derecha] se muestran 3 ejemplos [A, B, C] de cómo se puede distribuir el tiempo de sueño entre estas etapas, figura conocida como hipnograma.

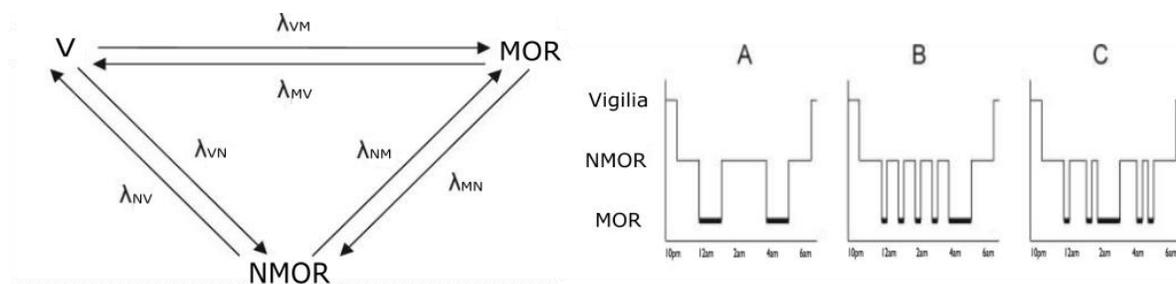


Figura 2: Posibles transiciones entre vigilia y etapas de sueño [izquierda]. El término λ_{pq} indica la posibilidad de una transición desde la etapa p hasta la etapa q [M: sueño MOR, N: sueño NMOR, V; vigilia]. Tres hipnogramas hipotéticos [A, B, C] que muestran distintas distribuciones de las etapas de sueño entre las distintas etapas de sueño. Modificado de Swihart, 2008.

1.2 Capítulo 2: Husos de Sueño.

1.2.1 Generación de los Husos de Sueño.

Los husos de sueño son ondas en forma de ráfaga corta de actividad electroencefalográfica, con una duración que va desde los 0.5 hasta los 3 segundos en humanos (Fernandez and Lüthi, 2020). Ubicadas dentro de la banda de frecuencia sigma [9-16 Hz], conforman un rasgo distintivo del sueño mamífero, específicamente del sueño sin movimientos oculares rápidos [NMOR] en su segunda etapa [N2] y en menor medida, en su tercera etapa [N3] (Cox *et al.*, 2017; Steriade, 2003; Andrillon *et al.*, 2011; De Gennaro and Ferrara, 2003; Fernandez and Lüthi, 2020; Purcell *et al.*, 2017). Es posible encontrar señales comparables en todas las especies de mamíferos evaluadas hasta el momento (Andrillon *et al.*, 2011), sugiriendo que juegan un papel biológicamente conservado y relacionado con el sueño. Se les ha correlacionado con mantenimiento y mayor duración del sueño y mayor resiliencia ante perturbaciones externas (Fernandez and Lüthi, 2020).

Inicialmente los husos de sueño se generan por acción de una red cortico-talámica que actúa a manera de ciclo. Conforme la actividad observada durante la vigilia disminuye, neuronas GABAérgicas inhibitorias del NRT que actúan a manera de marcapasos; disminuyen su potencial de reposo y tienden a despolarizarse rápidamente, generando ráfagas de actividad rítmica. Estas ráfagas inducen potenciales postsinápticos inhibitorios [IPSPs] en neuronas talamocorticales, lo que a su vez desinhibe una corriente transitoria de Calcio [Ca^{2+}], promoviendo la generación de potenciales postsinápticos excitadores [EPSPs] que se transfieren a neuronas corticales. Dichas neuronas completan el ciclo de ida y vuelta, al excitar neuronas tanto talamocorticales como del NRT, repitiendo el proceso recién descrito y finalmente ocasionando que las neuronas corticales oscilen a las frecuencias de husos de sueño (Schönauer and Pöhlchen, 2018; Steriade, 2003). Este proceso eventualmente desencadena en la generación de husos de sueño, los cuales podemos detectar mediante el EEG en zonas corticales (De Gennaro and Ferrara, 2003).

Sin embargo, no todas las regiones corticales y subcorticales tienen las conexiones necesarias para estimular la red cortico-talámica necesaria para el mantenimiento de husos. Así, se ha encontrado que, en regiones corticales fuertemente conectadas con el tálamo, como lo son regiones frontales y centroparietales se detectan abundantes husos (Andrillon *et al.*, 2011). Por el contrario, en regiones de menor proyección recíproca tálamo-cortical, se encuentra una disminución en la cantidad de husos detectados. Entre estas zonas podemos encontrar regiones corticales como lo son los lóbulos occipitales; y regiones subcorticales, como el hipocampo, el giro parahipocámpico y la amígdala (Andrillon *et al.*, 2011; Cox *et al.*, 2017; Steriade, 2003). Aunque se generan inicialmente en el tálamo, se considera que una vez alcanzado el nivel neocortical, la propagación de los husos de sueño hacia distintas regiones puede ocurrir de manera sistémica. Dicho proceso es independiente del tálamo y se encuentra controlado por la acción sincrónica de la neocorteza (Steriade, 2003). Conociendo los aspectos básicos de la generación y distribución topográfica de los husos, podemos comenzar la discusión sobre su papel fisiológico.

1.2.2 Funciones de los Husos de Sueño.

Es precisamente al querer discutir la función de los husos de sueño que nos encontramos con la justificación para seguir profundizando en su estudio. Debido a la diversidad de procesos en los que participan, podemos ver que no se ha podido llegar a un consenso generalizado sobre su papel fisiológico.

Diversos estudios han encontrado correlación entre la aparición de los husos de sueño y numerosos procesos. De entrada, son usados como marcador para identificar a la etapa N2 del sueño. También se les detecta, en menor medida, durante la etapa N3 (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007) durante los estudios de PSG. Bajo este ámbito, se considera que sirven como reguladores del estado de vigilia, siendo que conforme se pasa a etapas más profundas del sueño, la densidad de husos [número de husos por minuto], así como su frecuencia, disminuyen (Andrillon *et al.*, 2011). Así mismo, se ha encontrado que juegan un papel de mantenimiento del sueño al aumentar la resiliencia ante estímulos externos. Es decir, ante la llegada de un estímulo externo la información sensorial es capaz de hacer el relevo necesario en tálamo y llegar hasta la corteza sensorial primaria encargada de su codificación. Una vez ahí, es un huso de sueño precedido por un complejo K el encargado de limitar la propagación de dicha información hacia otras áreas corticales de procesamiento, provocando que la respuesta cerebral ante los estímulos externos disminuya (De Gennaro and Ferrara, 2003; Fernandez and Lüthi, 2020; Lüthi, 2014). Así, los husos de sueño en conjunto con los complejos K elevan el umbral necesario para que el estímulo interrumpa la etapa N2 y suprimen la respuesta conductual ante estímulos sensoriales (Lüthi, 2014)

Adicionalmente, se ha encontrado que los husos de sueño participan en la consolidación de memoria. En la noche subsecuente a un periodo de aprendizaje, se observa un incremento en la densidad de husos (Gais *et al.*, 2002). Así, diferentes estudios revelan que los husos de sueño median un diálogo sincronizado y bidireccional entre estructuras corticales y subcorticales, principalmente entre corteza e hipocampo. Se ha propuesto que este diálogo mediado por los husos de sueño estabilizaría la representación de memorias en la neocorteza (Schönauer and Pöhlchen, 2018; Cairney *et al.*, 2018; Antony *et al.*, 2019). Dentro del mismo campo, se ha encontrado que los husos de sueño participan en la plasticidad sináptica. Un estudio reciente (Dickey *et al.*, 2021) reporta que los husos de sueño parecen organizar los patrones de disparos neuronales que podrían proveer las condiciones necesarias para procesos plásticos durante el sueño NMOR.

Otro proceso en el que se han visto involucrados los husos de sueño es el de desarrollo cerebral. Descritos como ráfagas de husos neonatales (Lindemann *et al.*), se ha propuesto que participan en procesos plásticos propios del refinamiento de redes neuronales en el cerebro humano en desarrollo (Lindemann *et al.*, 2016). Por último, se ha sugerido que los husos de sueño podrían funcionar como un biomarcador de capacidades generales de aprendizaje, dado que reflejan una eficiente conectividad entre el tálamo y la corteza, necesaria para el procesamiento sensorial (Schönauer and Pöhlchen, 2018). Por lo tanto, se ha propuesto que los husos de sueño podrían servir como un “índice fisiológico de la inteligencia” (Fogel and Smith, 2011).

Así, podemos ver que diferentes estudios revelan una correlación entre los husos de sueño y numerosos procesos fisiológicos, por lo que resulta complicado declarar conclusiones sobre sus funciones específicas.

1.2.3 Husos de sueño lentos y rápidos.

La dificultad al querer discutir las funciones de los husos de sueño únicamente se incrementa al introducir la diferenciación hecha entre dos tipos de husos: los husos de sueño lentos [9-12 Hz] y los husos de sueño rápidos [12-16 Hz].

La principal distinción entre estos, encargada de diferenciar entre lentos y rápidos, es la frecuencia asociada. Los husos lentos oscilan entre 9 y 12 Hz, mientras que los husos rápidos fluctúan entre 12 y 16 Hz (Cox *et al.*, 2017). Dichos límites varían de estudio a estudio, e incluso entre sujetos, pero en

el presente proyecto se manejarán de esa manera. A la fecha, son pocos los estudios que apuntan específicamente hacia diferencias precisas entre ambos tipos de husos (Cox *et al.*, 2017; Mölle *et al.*, 2011; Nishida, Nakashima and Nishikawa, 2014; Zygierevicz *et al.*, 1999). En consecuencia, no se ha establecido si tienen un papel funcional diferente (Cox *et al.*, 2017). A continuación, se presenta una breve revisión de la literatura que resume a manera de tabla las principales similitudes y diferencias entre ambos tipos de husos.

Tabla 1: Similitudes y diferencias entre husos de sueño lentos y rápidos. Cada número indica una referencia, enlistadas a continuación. 1: (Cox et al., 2017 2019; Cox et al., 2019), 2: (Andrillon et al., 2011), 3: (Nishida, Nakashima and Nishikawa, 2014); 4: (Clemens et al., 2007), 5: (Mölle et al., 2011), 6: (Zygierevicz et al., 1999).

| Característica | Husos Lentos | Husos Rápidos |
|---|-----------------|------------------------------|
| Rango de actividad. [1, 2, 3] | 9 – 12 Hz. | 12 – 16 Hz. |
| Ubicación topológica predominante. [1, 2, 3] | Lóbulo frontal. | Regiones central y parietal. |
| Fase del sueño con mayor densidad de husos. [1] | N2. | N2. |
| Sincronización con el estado al alta [<i>up-state</i>] despolarizante de ondas lentas. [4, 5] | No. | Sí. |
| Sincronización con el estado a la baja [<i>down-state</i>] hiperpolarizante de ondas lentas. [4, 5] | Sí. | No. |
| Mayor probabilidad de preceder al otro tipo de huso. [5, 6] | No. | Sí. |

Entre estas características encontramos una particularmente interesante, el acoplamiento temporal entre ondas lentas y husos de sueño. Las ondas lentas, denominadas así por su baja frecuencia, se describen comúnmente en la banda de frecuencia delta [0.1 – 3.5 Hz]. Se caracterizan por su baja frecuencia, pero gran amplitud [mayor a 75 mV], y constituyen gran parte de la actividad electroencefalográfica registrada durante la etapa N3 del sueño, también conocida como sueño de ondas lentas [SOL]. Debido a su gran amplitud, dentro de las ondas lentas es posible identificar dos componentes: 1) un estado al alta [*up-state*], de amplitud positiva, provocado por una gran despolarización en las células generadoras del ritmo delta; 2) un estado a la baja [*down-state*], de amplitud negativa, estimulado por hiperpolarización celular. Se ha reportado (Clemens *et al.*, 2007) que preferentemente durante el SOL, los husos de sueño pueden generarse temporalmente acoplados a las ondas lentas, específicamente ocurriendo durante el estado a la alta. Este fenómeno ha sido ampliamente estudiado (Mölle *et al.*, 2011; Yordanova *et al.*, 2017; McConnell *et al.*, 2021), y a grandes rasgos, se reporta que los husos rápidos suelen acoplarse más comúnmente con el estado al alta de la onda lenta, mientras que los husos lentos se sincronizan con el estado a la baja. Adicionalmente, se reporta (Clemens *et al.*, 2007; Cox *et al.*, 2017; Cairney *et al.*, 2018) que este fenómeno de acoplamiento no ocurre únicamente entre las ondas lentas y los husos de sueño, sino que también participa un tercer tipo de grafo-elemento conocido como *ripples*. Se trata de un tipo de actividad oscilatoria de alta frecuencia [110-200 Hz], proveniente del hipocampo (Buzsáki, 2015). Se

ha demostrado que los *ripples* hipocampales [RHs] comúnmente ocurren de manera alineada en tiempo y en fase con los husos de sueño, con mayor probabilidad de ocurrir al final del estado a la alta de la onda lenta (Sirota *et al.*, 2003). Este mecanismo de sincronización apoya las propuestas que indican que la interacción entre estos 3 elementos es necesaria para la transmisión de información entre el hipocampo y la neocorteza. El mecanismo propuesto es que los husos de sueño pueden alcanzar el hipocampo mediante proyecciones neocorticales-entorrinales (Sullivan *et al.*, 2014). Posteriormente, este huso puede desencadenar la generación de un RH, el cual a su vez puede redireccionarse de vuelta hacia las mismas neuronas que iniciaron el diálogo, prolongando a los husos de sueño (Buzsáki, 2015). Esto constituye un mecanismo bidireccional de transmisión de información entre el hipocampo y la neocorteza durante el sueño, respaldando así las hipótesis que indican que los husos de sueño, los RHs y las ondas lentas establecen una tríada de elementos que participan activamente en procesos subyacentes a la consolidación de memoria a nivel de sistemas (Schönauer and Pöhlchen, 2018; Cairney *et al.*, 2018; Antony *et al.*, 2019; Buzsáki, 2015). Adicionalmente, considerando que el proceso de sincronización recién descrito parece ocurrir de manera específica durante el estado al alta de la onda lenta tanto como con husos de sueño como con RHs, las observaciones indican que son los husos de sueño rápido los candidatos más factibles a estar correlacionados con la consolidación de memoria (Cairney *et al.*, 2018).

Finalmente, otra posible diferencia característica reside en los estudios que sugieren que, de entrada, ambos tipos de husos surgen a partir de dos generadores celulares distintos (Zygierevicz *et al.*, 1999; Merica, 2000). Algunos estudios (Steriade, 2003) indican que los husos lentos surgen a partir de hiperpolarizaciones de gran duración [100-150 ms], mientras que los husos rápidos por hiperpolarizaciones relativamente más cortas [70-100 ms]. Así, se piensa que las neuronas capaces de hiperpolarizarse durante el tiempo necesario para dar lugar a husos lentos proyectan de manera más anterior, hasta lóbulos frontales. Por el contrario, las neuronas que no logran alcanzar estos tiempos de hiperpolarización son aquellas capaces de generar husos rápidos y por lo tanto cuentan con proyecciones más restringidas, hasta niveles centroparietales. Existen estudios (Andrillon *et al.*, 2011; Guillery and Harting, 2003) que apoyan esta idea, sugiriendo que la generación de ambos tipos de husos podría estar reflejando distintos niveles de organización topográfica entre el núcleo reticular talámico, y otras regiones talámicas que proyectan de manera distinta a regiones neocorticales.

Por lo tanto, se considera que en el núcleo reticular talámico existen dos poblaciones distintas capaces de generar tipos de husos, siendo la diferencia fundamental entre ellas, los tiempos de hiperpolarización que son capaces de generar. Esto, aunado con las proyecciones de núcleos talámicos hacia zonas corticales, da lugar a dos tipos distintos de husos y sus características diferencias topográficas.

1.3 Capítulo 3: Husos de Sueño y Patologías.

Es necesario discutir brevemente las afectaciones que pueden sufrir los husos de sueño ante las perturbaciones generadas por desórdenes neurológicos y/o neuropsiquiátricos. Al ser un fenómeno relacionado con el sueño, se pueden ver afectados por cualquier trastorno del sueño o ciertas morbilidades que afecten al sistema nervioso. A manera de resumen, podemos citar una revisión de la literatura propia de los husos de sueño (Fernandez and Lüthi, 2020), la cual nos indica que entre los desórdenes que afectan la amplitud de los husos de sueño se encuentra la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Costello y la epilepsia. El mismo estudio nos indica las enfermedades que modifican la densidad de husos, entre las que podemos encontrar el

síndrome de Mulvihill-Smith, la esquizofrenia, Alzheimer, Parkinson, trastornos del neurodesarrollo con malformación, autismo y enfermedad de Huntington.

1.3.1 Esquizofrenia.

De manera particular, entre los desórdenes que afectan las propiedades de los husos de sueño que han sido más reportados en la literatura, podemos encontrar la apnea de sueño (Kang *et al.*, 2021), la esquizofrenia (Ferrarelli, 2021) y la epilepsia. Por ejemplo, diversos estudios han descrito una disminución en la densidad de husos de sueño durante el sueño espontáneo de pacientes con esquizofrenia (Sprecher, Ferrarelli and Benca, 2015; Cosgrave, Wulff and Gehrman, 2018; Ferrarelli, 2020). Incluso se ha propuesto que las alteraciones de los husos de sueño relacionadas con la esquizofrenia podrían venir codificadas a nivel genético, pues existe un estudio (D'Agostino *et al.*, 2018) que demuestra una disminución en la amplitud de los husos de sueño en parientes de primer grado de pacientes esquizofrénicos. Por lo tanto, se sugiere que los husos de sueño podrían representar un endofenotipo de la esquizofrenia que podría ser usado como biomarcador del progreso de la enfermedad (D'Agostino *et al.*, 2018). De manera adicional, diferentes estudios reportan que las alteraciones de pacientes esquizofrénicos en oscilaciones del sueño no son exclusivas de los husos de sueño. Se ha encontrado que las ondas lentas igualmente se alteran durante esta patología (Sprecher, Ferrarelli and Benca, 2015; Castelnovo *et al.*, 2018). Finalmente, estas alteraciones tanto en husos de sueño como en ondas lentas afectan al fenómeno de sincronización entre ambos elementos, el cual, como ya se discutió, forma parte de un sistema de comunicación entre corteza y estructuras subcorticales subyacente a la consolidación de memoria (Antony *et al.*, 2019). Así, pacientes con esquizofrenia muestran, entre sus síntomas neuropsiquiátricos, una alteración en la arquitectura del sueño que finalmente resulta en una perturbación en los sistemas de plasticidad y memoria (Ferrarelli, 2021; Manoach and Stickgold, 2019; Mylonas *et al.*, 2020).

1.3.2 Apnea de Sueño.

Otra patología relacionada con los husos de sueño es la apnea de sueño. La apnea de sueño es un desorden de respiración relacionado con el sueño caracterizado por episodios espontáneos de obstrucción completa o parcial de la vía aérea superior durante el sueño. Se ha sugerido que la apnea de sueño puede estar afectando a los husos de sueño y, por lo tanto, los sistemas de memoria dependientes de ellos, simplemente al ocasionar una interrupción en el ciclo de sueño. Es decir, es común que al presentarse un episodio de obstrucción de la vía aérea, se interrumpa la etapa de sueño correspondiente para pasar brevemente a un estado de vigilia. Así, pacientes con apnea del sueño presentan un sueño fragmentado y alteraciones en los sistemas de memoria, probablemente debido a la interrupción del sueño durante la etapa N2, rica en husos de sueño (Ahuja *et al.*, 2018). Otros estudios sugieren que las propiedades de los husos de sueño en pacientes con apnea se ven afectadas en una manera no tan directa. Un estudio reciente (Kang *et al.*, 2021; Muñoz-Torres *et al.*, 2018) reporta una disminución en la magnitud de la banda de potencia sigma, es decir, la banda de frecuencia correspondiente a los husos de sueño, en el EEG de pacientes con apnea obstructiva. Un resultado similar reportado en otros estudios (Parker *et al.*, 2022; Mohammadi *et al.*, 2021) indica una disminución en la densidad de husos de sueño, menor duración de estos, así como un aumento en su amplitud, en casos severos de pacientes con apnea obstructiva. En esta misma línea, se ha demostrado la eficacia del tratamiento de presión positiva continua en las vías respiratorias, denominada CPAP en la disminución de los síntomas. El tratamiento con CPAP resulta eficaz en el incremento de la

densidad de husos, así como el incremento de la saturación de oxígeno durante el sueño (Yetkin and Aydogan, 2018).

Así, podemos ver que tanto la esquizofrenia como la apnea de sueño son estados en los que se reporta una disminución en la densidad de husos de sueño que usualmente viene acompañada con alteraciones en los sistemas de memoria de los pacientes. Sin embargo, queda abierto a discusión si estas alteraciones surgen directamente a partir de la disminución en la densidad de husos, o si resultan de un fenómeno distinto que implica principalmente la calidad y cantidad de ciclos de sueño completados por los pacientes.

1.4 Capítulo 4: Husos de Sueño y Epilepsia.

Finalmente, y de especial importancia para el presente proyecto, se discutirá brevemente la relación existente entre la epilepsia y los husos de sueño. Se presenta una primera definición de la epilepsia, siendo esta un trastorno neurológico principalmente caracterizado por la aparición involuntaria e incontrolable de convulsiones tónico-clónicas (Beghi, Giussani and Sander, 2015). No obstante, en esta definición únicamente se abarca un tipo de epilepsia. Para una definición más completa, podemos presentar aquella propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia [ILAE]: “La epilepsia es una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Al menos dos crisis no provocadas [o reflejas] con >24 h de separación.
2. Una crisis no provocada [o refleja] y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia [al menos el 60 %] tras la aparición de dos crisis no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia” (Fisher *et al.*, 2014). Cabe mencionar que no todos los tipos de epilepsia manifiestan convulsiones, así como no todos los tipos de convulsiones están necesariamente ocasionados por un síndrome epiléptico, como lo son las convulsiones febriles (Manford, 2017). Así, resulta más útil discutir la clasificación más reciente de epilepsia (Pack, 2019), igualmente propuesta por la ILAE (Fisher *et al.*, 2014). La epilepsia se clasifica operacionalmente en función de la propagación de la actividad eléctrica aberrante. Es decir, se clasifica en crisis focales [las cuales se mantienen en una zona o región cerebral determinada] y crisis generalizadas [las cuales se propagan a diferentes regiones, incluso pudiendo alcanzar toda la corteza]. Adicionalmente a la clasificación de focal o generalizada, se describe un tercer tipo en el que se desconoce el tipo de ataque, denominadas tal cual como de “ataque desconocido” (Pack, 2019).

Aunado a esto entra una subclasificación que toma en cuenta la naturaleza de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Esto quiere decir que, ya sea focal, generalizada, o desconocida, la crisis se puede clasificar como motora o no motora. Finalmente, cada subclasificación engloba distintos tipos de epilepsia, etiquetados de acuerdo con especificidades de los síntomas (Pack, 2019), las cuales no serán discutidas a fondo en el presente estudio.

A la fecha, existen varios estudios que describieron asociaciones entre el cerebro epiléptico y los husos de sueño. Uno de estos estudios indica que tanto los husos de sueño como los complejos K pueden ocurrir de manera sincronizada con descargas epilépticas, denominados complejos K epileptiformes y husos de sueño epileptiformes (Seneviratne, Cook and D’Souza, 2016). Apoyando esta idea, un estudio reciente (Holden *et al.*, 2021) reporta que, en un modelo animal de traumatismo craneoencefálico agudo, la lesión se correlaciona con el desarrollo de actividades epilépticas y con la interrupción de los husos de sueño. Hablando sobre un tipo específico de epilepsia, conocido como crisis de ausencia, existe un estudio interesante. La crisis de ausencia es un tipo de ataque no motor generalizado, que suele presentarse en mayor medida durante la infancia (Kessler and McGinnis, 2019). Se ha descrito como de inicio repentino, con interrupción de las actividades, mirada fija y

asociada con un perfil electroencefalográfico de punta-onda lenta [*spike-wave complexes*] de 2-4 Hz (Guilhoto, 2017). En otras palabras, es un tipo de epilepsia que, en vez de estar caracterizada por síntomas motores, se presenta como un tipo de desconexión sensorial de los estímulos externos (Barone, van Putten and Visser, 2020). Se reporta que, en este tipo de epilepsia, son precisamente los husos de sueño los que funcionan como precursor para este tipo de actividad epileptiforme en forma de una onda puntiaguda (Halász and Szűcs, 2020). Así mismo, el estudio presenta datos indicando que pacientes epilépticos presentan un aumento tanto en el número de descargas epilépticas como en la gravedad de su propagación durante la etapa N2 de sueño, en la cual encontramos la mayoría de los husos de sueño. También se menciona que en otro tipo de epilepsia conocida como epilepsia mesio-temporal, son los *ripples* hipocampales los que evolucionan hasta conformar las oscilaciones disfuncionales epilépticas (Halász and Szűcs, 2020). Podemos ver que existe una asociación clara entre los husos de sueño y la epilepsia, especialmente al considerar las especificidades neuroanatómicas y neurofisiológicas de ambos elementos.

Otra característica de la epilepsia que resulta importante discutir para el desarrollo del proyecto es aquella conocida como epilepsia resistente a fármacos [ERF]. Es un proceso de evolución de la epilepsia que se desarrolla en aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia (Łukawski and Czuczwar, 2021; Cascino and Brinkmann, 2021). A diferencia de la clasificación presentada anteriormente, este tipo de epilepsia no se etiqueta de acuerdo con su generación o a la naturaleza de sus síntomas. En cambio, y como su nombre lo indica, es un tipo de epilepsia cuyas manifestaciones clínicas no logran controlarse mediante medicamentos antiepilépticos (Löscher *et al.*, 2020). Para ser clasificada como tal, los pacientes con ERF deben pasar por dos esquemas de medicamentos antiepilépticos, ya sea como monoterapias o en combinación, que estén diseñados para alcanzar la ausencia de convulsiones pero que resulten fallidos en lograrlo (Yoo and Panov, 2019). Los pacientes que presentan ERF tienen un riesgo incrementado de padecer muerte prematura, heridas, y disfunción psicosocial, lo que ocasiona que tengan una calidad de vida disminuida (Löscher *et al.*, 2020). Por lo tanto, actualmente existe gran interés en investigación concerniente en desarrollar terapias alternativas para pacientes con ERF. Una de las alternativas que mejores resultados ofrece es que los pacientes se sometan a neurocirugía enfocada en la resección de la región cerebral conteniendo el foco epiléptico (Dwivedi *et al.*, 2017; Sheng *et al.*, 2018). Se trata de un método bastante invasivo el cual puede resultar en déficits neurológicos anticipados debido al área cerebral removida. Sin embargo, los pacientes con ERF que se someten a este tratamiento alcanzan una ausencia de convulsiones que eventualmente resulta en mejoramiento en los síntomas físicos y de comportamiento, así como en la calidad de vida, comparando con pacientes que continuaron únicamente con el tratamiento basado en fármacos (Dwivedi *et al.*, 2017).

Así, podemos discutir el caso específico de la ERF cuyo foco epiléptico se localiza en el lóbulo temporal medial. Junto con la epilepsia secundaria a lesiones cerebrales, es considerada como una de las epilepsias en las que, mediante neurocirugía, es más factible alcanzar la ausencia de convulsiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Cascino and Brinkmann, 2021). Aunque existe evidencia clínica que indica que los pacientes que pasan por neurocirugía para controlar este tipo de epilepsia pueden ver afectadas en cierto grado sus capacidades de toma de decisiones (Von Siebenthal *et al.*, 2017), se considera que en ciertos casos la neurocirugía resulta efectiva para controlar este tipo de ERF y no debería ser considerada como un “último recurso” debido al carácter progresivo de la enfermedad (Cascino and Brinkmann, 2021). Son pocos los estudios que estudian las propiedades de los husos de sueño bajo esta condición epiléptica en específico. Algunos ejemplos de estudios que conjuntan la ERF y los husos de sueño en humanos son los trabajos de Andrillon y colaboradores (Andrillon *et al.*, 2011) y Cox y colaboradores (Cox *et al.*, 2019). No obstante, de estos, el trabajo de Cox no era específico a husos de sueño, sino que se abarcaron varios tipos de oscilaciones. El estudio de Andrillon y colaboradores sí fue específico a husos de sueño, pero, al igual que en el estudio de Cox, no se menciona cuál fue la localización del foco epiléptico de los pacientes. Cabe mencionar

que en ninguno de los dos estudios ya mencionados se les retiran los medicamentos antiepilépticos a los pacientes durante los estudios de electroencefalografía. Así, podemos ver que la literatura respecto a este tipo específico de ERF y su efecto en las propiedades de los husos de sueño es escasa.

Los datos utilizados para el desarrollo del presente proyecto provienen de pacientes que padecen ERF y se sometieron a estudios de fMRI y PSG para identificar el foco epiléptico y evaluar la posibilidad de someterse a neurocirugía para la resección de este (Muñoz-Torres *et al.*, 2018). Dentro de los estudios de PSG, se decidió llevar a cabo la colocación de electrodos intracraneales [iEEG] ubicados en el eje amígdalo-hipocampal, con el objetivo de identificar el hemisferio en el cual se ubicaba el foco epiléptico. Esto permitió la obtención de datos de iEEG humano de amígdala e hipocampo los cuales son difíciles de adquirir bajo paradigmas experimentales comunes, como ya se mostró en la poca cantidad de literatura similar disponible. Adicionalmente y de manera simultánea, se llevaron a cabo los registros superficiales de EEG. Finalmente, esto nos otorgó la posibilidad de realizar investigación novedosa concerniente a los husos de sueño en el cerebro epiléptico, cuyos resultados se expondrán a lo largo del presente trabajo.

2. Planteamiento del problema.

2.1 Justificación.

Podemos resumir el posible papel de los husos de sueño en los siguientes campos: desarrollo y maduración cortical (Khazipov *et al.*, 2004; D'Atri *et al.*, 2018), memoria y plasticidad (Cox *et al.*, 2020a; Dickey *et al.*, 2021) y regulación del estado de vigilia (Steriade, 2003; Destexhe and Sejnowski, 2002; Fernandez and Lüthi, 2020). En consecuencia, resulta complicado establecer el rol fisiológico específico de los husos de sueño, dado que no podemos hablar de una única función. Dicha problemática únicamente se ve incrementada al introducir la diferenciación entre husos de sueño lentos y rápidos, dado que existen estudios que agrupan a ambos tipos de husos indistintamente. Por lo tanto, una caracterización de los dos tipos de husos de sueño en neocorteza y estructuras subcorticales podría arrojar luz acerca de su relación con otros circuitos y diferencias electrofisiológicas que podrían sustentar diferencias funcionales. Adicionalmente, en el presente estudio se le otorga especial interés a la información de estructuras subcorticales: hipocampo y amígdala. Se considera estos datos otorgan un aporte más preciso y novedoso al conocimiento concerniente a los husos de sueño, y el sueño en general. Esto debido a la gran resolución espacial y temporal que acompañan a la técnica. No obstante, los estudios de iEEG son escasos debido a la dificultad metodológica que presenta su adquisición en sujetos humanos, ya que deben ser obtenidos mediante técnicas invasivas secundarias a la condición epiléptica de los pacientes. Al fin y al cabo, son pocos los estudios que cuentan con bases de datos consistentes de horas de registros de iEEG humano proveniente de la amígdala y el hipocampo.

2.2 Hipótesis.

Si las estructuras subcorticales, ya sea por sí mismas, o en su interacción con la neocorteza, juegan un papel importante en la diferenciación entre husos lentos y rápidos, entonces se debería de encontrar información significativa respecto a diferencias en sus propiedades del dominio del tiempo y de la frecuencia. Adicionalmente, se deberían encontrar diferencias regionales principalmente entre estructuras subcorticales y corticales, que no surjan exclusivamente a partir de la condición epiléptica de los pacientes.

2.3 Objetivo General.

Caracterizar el patrón espacio-temporal asociado a los husos de sueño y la actividad sigma en el hipocampo, la amígdala y la neocorteza en pacientes con epilepsia candidatos a neurocirugía.

2.4 Objetivos Específicos.

- Comparar la densidad y duración de los husos de sueño entre la amígdala, el hipocampo y la neocorteza en pacientes con epilepsia.
- Obtener y comparar la potencia espectral de los husos de sueño en las tres regiones.
- Comparar la densidad, duración, distribución y potencia espectral de los husos de sueño lentos y rápidos, teniendo en cuenta la localización del foco epiléptico de los pacientes y por lo tanto comparando entre hemisferios cerebrales.

3. Metodología.

3.1 Sujetos.

Cuatro pacientes [3 mujeres, 1 hombre, rango de edades 19-40 años] diagnosticados con epilepsia del lóbulo temporal medial resistente a medicamentos, candidatos a una primera neurocirugía. Los pacientes fueron elegidos para el procedimiento debido a que mediante estudios no invasivos no se logró identificar el foco epiléptico, además de que poseían los criterios de inclusión para colocar electrodos en el lóbulo temporal medial bilateral, abarcando el hipocampo y la amígdala como procedimiento prequirúrgico. La necesidad para la implantación de electrodos intracraneales surge a partir de la gran resolución temporal de la técnica, imprescindible para la ubicación del foco epiléptico debido a la velocidad de propagación de actividad aberrante (Mathon *et al.*, 2015). El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México [número de registro ID/12/403/04/003], y todos los pacientes firmaron una carta de consentimiento informado en concordancia con la Convención de Helsinki. Como resultados de una fase inicial de pruebas, incluyendo historia clínica, semiología de las convulsiones, electroencefalografía [EEG], imagenología por resonancia magnética [MRI], imagenología por resonancia magnética funcional [fMRI] y baterías neuropsiquiátricas y neuropsicológicas. Como se reporta en un estudio previo (Muñoz-Torres *et al.*, 2018), ninguno de los pacientes presentó depresión mayor, morbilidad psiquiátrica, desregulaciones emocionales severas o historial de desórdenes del sueño.

3.2 Condición epiléptica de los pacientes y controles del estudio.

Debido a la naturaleza invasiva de la técnica de iEEG, resulta imposible adquirir datos similares provenientes de sujetos control saludables. Por lo tanto, los principales resultados del estudio serán contrastados entre los hemisferios izquierdo y derecho de los sujetos. Para los cuatro pacientes, se detectó al hemisferio derecho como el hemisferio que contiene el foco iniciador de actividad epiléptica aberrante. Por lo tanto, el hemisferio izquierdo “saludable” servirá como control a lo largo del estudio.

3.3 Registros Intracraneales [iEEG].

La actividad en el eje amígdalo-hipocámpico fue registrada continuamente durante una noche de sueño espontáneo mediante electrodos tubulares octopolares con contactos de platino en forma de anillo separados por distancia de centro a centro de 7mm [AD-TECH, Racine, WI], colocados estereotácticamente usando la técnica occipital parasagital. Todos los registros fueron referenciados al lóbulo de la oreja ipsilateral. La localización específica de los electrodos fue determinada por el neurocirujano, basado en MRI posterior a la implantación de electrodos intracraneales. Tanto el hipocampo como la amígdala fueron registrados porque son una de las localizaciones más frecuentes de focos mediales.

3.4 Registros Polisomnográficos [PSG] y EEG.

De manera simultánea al iEEG, se llevaron a cabo registros polisomnográficos que incluyeron 17 derivaciones de EEG [Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz y Pz], mientras que P3 y P4 fueron excluidos debido a su proximidad con la entrada de los electrodos

profundos. Las derivaciones fueron colocadas en concordancia con el sistema internacional 10-20 [fig. 3]. También se registró el electrooculograma [EOG] y el electromiograma [EMG] de los músculos de la barbilla. Los registros se realizaron durante el sueño nocturno espontáneo [sin privación de sueño durante la vigilia previa] y fueron tomados usando un polígrafo del sistema portable de EEG Comet-PLUS, modelo AS40- PLUS, en un cuarto a prueba de sonido en el ala de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México. La administración de medicamentos antiepilépticos fue suspendida durante el estudio, lo que requirió la ocurrencia espontánea de convulsiones que afectó la calidad del sueño de los pacientes. Esto también ocasionó la introducción de artefactos y épocas contaminadas que después fueron eliminadas del registro. Todas las señales fueron digitalizadas y almacenadas en computadora mediante un convertidor análogo a digital con resolución de 16 bits a un rango de muestreo de 400 Hz. La cantidad de sueño [únicamente etapa N2] de cada sujeto fue aproximadamente la siguiente: 89, 21, 25 y 69 min.

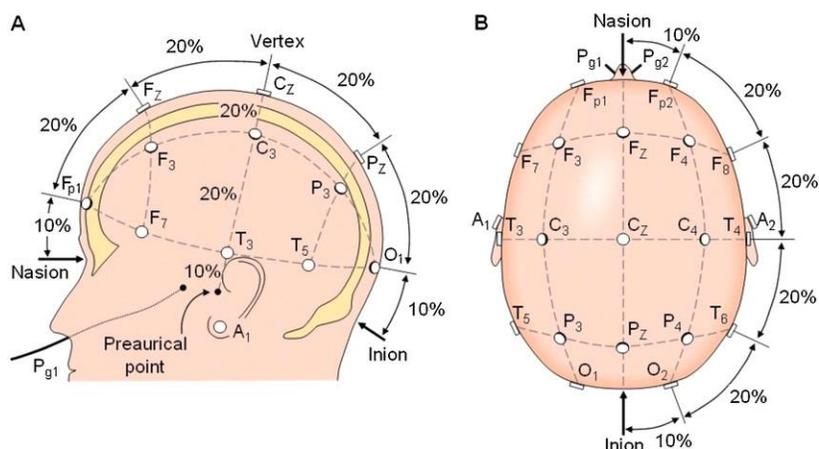


Figura 3: sistema internacional 10-20 para la colocación de electrodos de EEG (Khalighi et al.).

3.5 Preprocesamiento de las señales de EEG e iEEG.

Se aplicó análisis de componentes independientes [ICA, por sus siglas en inglés] para remover los artefactos oculares y cardíacos (Delorme, Sejnowski and Makeig, 2007; Jung *et al.*, 2000). Las etapas de sueño fueron clasificadas de acuerdo con el criterio estándar del AASM *Scoring Manual for Sleep and Associated Events* (Iber and American Academy of Sleep Medicine., 2007). La frecuencia de muestreo fue reducida de 400 Hz a 250 Hz, con la finalidad de reducir el tiempo de procesamiento. Cada etapa de sueño fue clasificada y extraída para su posterior análisis. Los segmentos conteniendo artefactos y/o actividad epiléptica en un canal específico o en un grupo de canales fueron eliminados del análisis.

3.6 Detección de Husos de Sueño.

Para la detección de husos se utilizó, con adaptaciones, el método presentado por Ferrarelli y colaboradores en 2007. Los datos EEG fueron filtrados usando un filtro de paso de banda de impulso finito de fase cero en la banda de sigma [9-16 Hz]. En su investigación, Ferrarelli y colaboradores establecieron el rango de filtrado entre 12 y 15 Hz, acorde a los límites de la banda de actividad sigma, donde efectivamente se encuentran la mayoría de los husos de sueño. No obstante, en estudios posteriores (Cox *et al.*, 2017) se estableció que los husos lentos y rápidos en realidad oscilan entre

los 9–12 Hz y 12–16 Hz, respectivamente. Por lo tanto, en el presente proyecto se fijará el rango de filtrado entre 9 y 16 Hz. Posteriormente se define como serie de tiempo para cada canal a la amplitud relativa a la media de la señal filtrada rectificada. Esta amplitud media permitirá definir un umbral; si una fluctuación de amplitud excede dicho umbral, entonces será considerada como huso de sueño. Así, se puede identificar el inicio [primer momento en que se atraviesa el umbral superior], el pico de amplitud [el máximo local de las amplitudes por encima del umbral] y el final [primer momento después del pico en que se pasó el umbral inferior] del huso de sueño, siendo este proceso realizado sobre la envolvente de la señal. Los umbrales inferior y superior fueron fijados a 2 y 8 veces la amplitud promedio, respectivamente (Ferrarelli *et al.*, 2007). Todos los pasos del preprocesamiento, así como estos primeros pasos del procesamiento fueron realizados usando la toolbox de MATLAB (Matlab, 2022) EEGLAB (Delorme and Makeig, 2004).

3.7 Análisis de Husos de Sueño.

Una vez identificados los husos, se obtuvo la duración y la densidad [número de husos/minuto] de husos lentos y rápidos en cada estructura analizada. Se calculó y comparó la potencia espectral asociada a los husos de sueño lentos y rápidos en cada estructura cerebral utilizando la Transformada de Wavelets Continuos [CWT]. Para todos los resultados se manejarán tres clasificaciones o grupos de datos, los cuales serán contrastados entre los hemisferios izquierdo [control o “saludable”] y derecho [epiléptico]:

- 1) Todos los husos [9-16 Hz].
- 2) Husos lentos [9-12 Hz].
- 3) Husos rápidos [12-16 Hz].

3.8 Transformada de *Wavelets* Continuos.

Para el análisis tiempo-frecuencia [TF] se aplicó la Transformada de *Wavelets* Continuos [CWT]. Tradicionalmente, una de las técnicas más utilizadas al momento de realizar el análisis TF es la Transformada Rápida de Fourier [FFT]. Al aplicar FFT a señales de EEG se busca asociar valores de potencia a cada componente de potencia. Sin embargo, cuenta con la desventaja de que, al momento de hacer la transformación, la información a lo largo del tiempo se pierde. Adicionalmente, la FFT cuenta con la desventaja de que hace varias presuposiciones sobre la señal, entre ellas que la señal es cíclica o infinita, que no cuenta con una tendencia dominante, y que la señal es estacionaria, ya sea en términos de varianza o de frecuencia (Hramov *et al.*, 2014). Estos requisitos suelen no ser cumplidos por señales cerebrales, incluido el caso de los husos de sueño (Sitnikova *et al.*, 2014). Existen varios métodos que buscan corregir este problema. Uno de ellos es la Transformada de Fourier de Tiempos Cortos [*short-time Fourier transform*, STFT], que pretende realizar una FFT en pequeñas ventanas de tiempo o porciones de señal. Esto permite recuperar información del tiempo, así como corregir, en parte, las presuposiciones que se hacen sobre la serie de tiempo, pues en porciones cortas de señal es más factible encontrar estacionariedad. No obstante, un tercer obstáculo que no logra esquivarse tan fácilmente usando STFT es el problema de la compensación [*trade-off*] entre tiempo y frecuencia (Samiee, Kovács and Gabbouj, 2015). Esto es, al buscar mayor resolución en tiempo, se pierde resolución en frecuencia y viceversa. Esto se encuentra relacionado con el Principio de Incertidumbre de Heisenberg, fenómeno que fue inicialmente descrito en el campo de la mecánica cuántica. No obstante, se ha encontrado que dicho fenómeno es aplicable a las representaciones de tiempo-frecuencia de distintas señales, incluyendo las del EEG (Van Hoey,

Philips and Lemahieu, 1997). Parte del problema reside en los parámetros utilizados para realizar STFT. Uno de los parámetros más importantes es el ancho de la ventana. El problema es que un tamaño de ventana determinado puede representar acertadamente los componentes espectrales de ciertas frecuencias, e introducir “*aliasing*” o distorsiones en otras frecuencias, debido al número de oscilaciones que se pueden contemplar dentro de la ventana según si la frecuencia es alta o baja (Torrence and Compo, 1998). Esto podría corregirse al designar anchos de ventana específicos para cada frecuencia, lo cual finalmente introduce nuevos parámetros y, por lo tanto, una nueva dificultad. En cambio, el análisis con *wavelets* cuenta con varias ventajas. De entrada, no cuenta con todas las presuposiciones sobre la señal con las que cuenta la FFT (Hramov *et al.*, 2014). Se trata de un análisis que busca calcular el traslape o superposición entre la serie de tiempo y funciones base conocidas como “*mother wavelets*”, al realizar un deslizamiento del *wavelet* sobre la señal a lo largo del tiempo (Addison, 2002). Adicionalmente, el *wavelet* se reescala o cambia su tamaño para corregir en cierta medida los artefactos introducidos por el Principio de Incertidumbre de Heisenberg y describir correctamente tanto a frecuencias bajas como a frecuencias altas, proceso similar a STFT pero con resultados más precisos en ciertos casos (Addison, 2002; Hramov *et al.*, 2014). Finalmente, el análisis de CWT nos devuelve una matriz conocida como matriz de coeficientes wavelet. De esta matriz, cada fila contiene información para un valor de frecuencia y cada columna contiene información sobre el paso del tiempo. La matriz se compone de números complejos, cuyo valor absoluto son valores de potencia, y cuyo ángulo son valores de fase. Al obtener los valores de potencia podemos obtener una representación gráfica de la matriz, conocida como espectrograma (Addison, 2002).

3.9 Espectro Global de Wavelet.

Al aplicar el análisis CWT sobre una señal, obtenemos una matriz de dimensiones $N \times M$, donde N es la longitud del vector que contiene las frecuencias analizadas y M la longitud de la serie de tiempo. Como parte del análisis TF, se aplicó el análisis CWT sobre segmentos de señal de 2.5 segundos, considerando la duración de husos de sueño, de manera que estos estuvieran centrados. Así, se generó un espectrograma para cada huso detectado en cada electrodo de interés. Posteriormente, se realizó la operación de promedio por filas [*row-wise mean*] con la finalidad de obtener un vector de tamaño N que describe componentes de potencia asociados a frecuencias específicas. A este vector resultante se le conoce como Espectro Global de Wavelet [GWS] y puede interpretarse como una versión equivalente y suavizada de lo que resultaría al realizar un FFT sobre la señal (Torrence and Compo, 1998), pero manteniendo las ventajas ya descritas del análisis CWT, aunque perdiendo la posibilidad de analizar la dinámica en el tiempo. Así, se obtuvo un GWS para cada huso de sueño, y sobre estos se aplicó estadística no paramétrica frecuencia a frecuencia [ver método, 3.10.2] con la finalidad de encontrar diferencias en los componentes espectrales de los husos de sueño. Las frecuencias analizadas fueron desde los 7 los 21 Hz en 100 valores de frecuencia. Por lo tanto, cada GWS tiene una longitud de 100. Adicionalmente, utilizando los GWS se buscó la frecuencia representativa de cada huso de sueño. Se trata de la frecuencia asociada con el valor más alto de potencia para cada GWS, resultados que fueron comparados mediante un análisis de distribuciones de probabilidad.

3.10 Estadística.

Se aplicó estadística mediante pruebas no paramétricas y estadística basada en *bootstrapping* para verificar la significancia de los datos. El análisis de los datos de EEG e iEEG recién descrito se realizó en el software de programación *Python 3.0* (Van Rossum and Drake, 1995).

3.10.1 Estadística basada en prueba t y *bootstrap*.

Este tipo de prueba se utilizó para comparar las duraciones de husos de sueño. Al contar con una limitada cantidad de sujetos, se decidió realizar un análisis con *bootstrap* con la finalidad de incrementar el poder estadístico (Dwivedi, Mallawaarachchi and Alvarado, 2017). El procedimiento para la comparación de duraciones de husos de dos electrodos, A y B, es el siguiente: se realiza una prueba t entre A y B. En este caso se realizó una prueba t de Welch, la cual no asume que los grupos tengan varianza homogénea (West, 2021). Los resultados de la prueba serán llamados valor de t y valor de p reales. A continuación, se realiza el *bootstrapping*. Para cada repetición, se toman dos muestras aleatorias. Las muestras surgen de tomar, aleatoriamente, valores de cada grupo, permitiendo la repetición de valores. Así, se forman los grupos A y B aleatorios, cuyo tamaño será de $n/2$, siendo n el tamaño de cada grupo original. Entre estos grupos se realiza una nueva prueba t , con lo que se obtendrán valores de t y p aleatorios. Este procedimiento se realizó con 1000 repeticiones. Para que ambos grupos sean considerados significativamente diferentes, tanto los valores de t como los valores de p reales deben caer por debajo del percentil 5 o por arriba del percentil 95 de la distribución normal de t y p aleatorios que surgen al realizar las 1000 repeticiones. Esto es debido a que los valores en los extremos de la distribución son aquellos cuya probabilidad de ocurrir es más baja. Es decir, los valores por debajo del percentil 5 o por encima del percentil 95 son aquellos que no aparecen por puro azar y por lo tanto un valor de t en dichas regiones indica una diferencia estadísticamente significativa, siempre y cuando el valor de p real sea igual o menor a un valor de α determinado, en este caso de 0.05. Finalmente, los resultados que se reportan son los de t y p reales. En la figura 4 se muestran ejemplos de estas pruebas que resultaron no significativas [izquierda] y significativas [derecha].

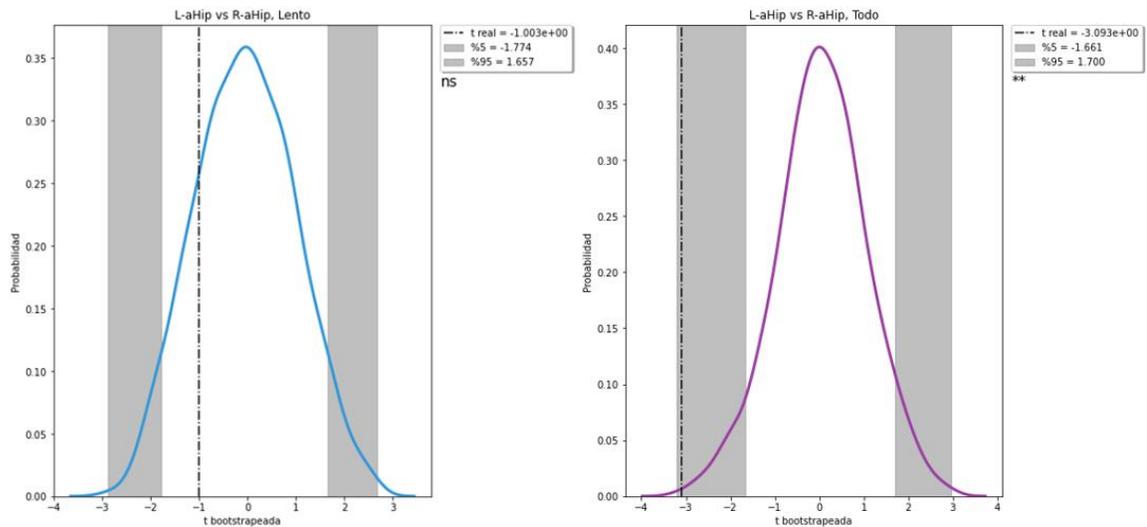


Figura 4: Al realizar 1000 repeticiones dentro del análisis *bootstrap* con prueba t , se obtienen 1000 valores de t “bootstrapeados”. A partir de estos valores se puede obtener una distribución de probabilidad [líneas de color]. Si el valor de t original [previo al *bootstrap*] se encuentra por debajo del percentil 5 o por encima del percentil 95 [áreas grises] de la distribución mostrada, esa diferencia se considera significativa [derecha], dado que los extremos de la distribución son los valores estadísticamente menos probables de ocurrir. En contraste, si el valor de t original no se encuentra en estos extremos, la diferencia no es significativa, ya que este valor puede ser debido al azar [izquierda].

3.10.2 Estadística no paramétrica frecuencia a frecuencia.

Este tipo de estadística se aplicó para el análisis de los Espectros Globales de *Wavelet* [GWS, ver método, 3.9]. Se obtuvo un vector GWS para cada huso en cada electrodo de interés. La longitud de cada GWS era de 100 valores, resultante del vector que describe las frecuencias analizadas [de 7 a 21 Hz en 100 pasos]. Para la comparación entre los GWS frecuencia a frecuencia de los electrodos A y B, se realizó el siguiente procedimiento: En vez de comparar los valores de potencia de A contra los valores de potencia de B 100 veces [una comparación para cada valor de frecuencia], se realizó un promedio por frecuencias. Es decir, se promediaron los datos que correspondían con los índices del vector de frecuencias desde 7 hasta los 7.9 Hz, luego desde los 8 hasta los 8.9 Hz y así sucesivamente hasta alcanzar los 21 Hz para cada GWS. De esta manera, se obtienen bins que datos que sintetizan la información correspondiente a 1 Hz de frecuencia de A, y se compara con el mismo Hz de frecuencia de B. Esto redujo el número de comparaciones desde 100 hasta 14 y permitió buscar diferencias entre valores de frecuencias. Dichas comparaciones se hicieron utilizando la prueba U de Mann-Whitney. Adicionalmente, los resultados de la prueba pasaron por una corrección de Bonferroni para reducir falsos resultados significativos debidos a múltiples comparaciones. Así, el valor de *alpha* inicial de 0.05 fue dividido entre 14 para obtener un *alpha* de 0.003, la cual fue considerada como el umbral para encontrar significancia estadística. Las figuras que representan los resultados de la prueba estadística utilizan la siguiente escala de grises para indicar las diferencias estadísticamente significativas [ver resultados].

3.11 Estimación de densidad por kernel.

A lo largo del proyecto se utilizan gráficas de estimación de densidad por kernel [KDE] para representar visualmente ciertos conjuntos de datos. Estas figuras se obtuvieron de la siguiente manera: dado cierto vector de datos, se construye un histograma de frecuencias [fig. 5, panel izquierdo], el cual nos indica la frecuencia de aparición de cada valor en el conjunto de datos. Posteriormente, es posible ajustar a cada histograma una función gaussiana [fig. 4, panel derecho], proceso conocido como KDE. Este último nos indica, con valores normalizados entre 0 y 1, la probabilidad de aparición de cada valor, la cual surge de dividir la frecuencia por el número de datos.

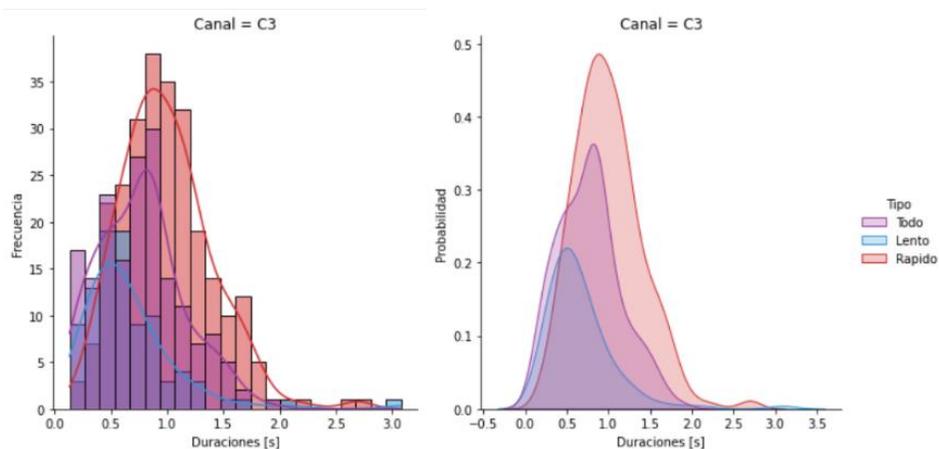


Figura 5: Histograma de frecuencia [izquierda] y estimación de densidad por kernel [KDE, derecha] de las duraciones en segundos de los husos detectados en canal C3. La KDE nos indica la probabilidad de aparición de cada valor en el conjunto de datos.

Ambas figuras representan la misma información, no obstante, se optó por presentar figuras generadas mediante KDE debido a la facilidad de comparación visual al presentar simultáneamente varios conjuntos de datos [ver resultados]. Debido al ajuste de la gaussiana, algunas veces puede aparentar haber valores de probabilidad negativos, esto solo debe interpretarse como que ocurrieron varias observaciones [positivas] en valores cercanos al 0. Todas las figuras de KDE fueron generadas utilizando las librerías *pandas* (McKinney, 2010), una librería especializada en estructuras de datos, y *seaborn* (Waskom, 2021), una librería especializada en la visualización de datos basada en *matplotlib* (Hunter, 2007).

4. Resultados.

4.1 Duraciones.

En la tabla 2 se resumen los resultados de las pruebas estadísticas utilizadas para la comparación de las duraciones de husos en distintos electrodos. Estos datos fueron comparados utilizando estadística no paramétrica basada en prueba *t de student* y *bootstrap* [ver método, 3.8.1].

Tabla 2: Resultados de prueba estadística mediante bootstrap de 1000 repeticiones para la comparación de duraciones de husos entre electrodos. Los asteriscos denotan significancia: ns = no significativo, *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$.

| <i>Electrodos</i> | <i>Tipo de huso</i> | <i>Duración promedio [s]</i> | <i>Valor de t</i> | <i>Valor de p</i> | <i>Significancia</i> |
|------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| L-Amyg / L-aHip | Todo | 0.366/0.361 | 0.4239 | 0.6718 | ns |
| | Lento | 0.469/0.468 | 6.61E-02 | 9.47E-01 | ns |
| | Rápido | 0.411/0.402 | 0.641 | 0.5217 | ns |
| R-Amyg / R-aHip | Todo | 0.314/0.401 | -7.181 | 1.39E-12 | **** |
| | Lento | 0.42/0.484 | -4.371 | 1.43E-05 | **** |
| | Rápido | 0.338/0.565 | -13.209 | 1.34E-35 | **** |
| L-Amyg / R-Amyg | Todo | 0.366/0.314 | -5.141 | 3.39E-07 | **** |
| | Lento | 0.469/0.42 | -3.594 | 3.51E-04 | *** |
| | Rápido | 0.411/0.338 | -5.896 | 6.77E-09 | **** |
| L-aHip / R-aHip | Todo | 0.361/0.401 | -3.093 | 2.03E-03 | *** |
| | Lento | 0.468/0.484 | -1.003 | 0.3162 | ns |
| | Rápido | 0.402/0.565 | -8.908 | 3.65E-18 | **** |
| C3 / L-Amyg | Todo | 0.763/0.366 | 13.618 | 2.109E-30 | **** |
| | Lento | 0.66/0.469 | 4.185 | 5.983E-05 | **** |
| | Rápido | 0.993/0.411 | 21.120 | 6.531E-64 | **** |
| C4 / R-Amyg | Todo | 0.69/0.314 | 12.643 | 1.34E-25 | **** |
| | Lento | 0.646/0.42 | 5.221 | 1.032E-06 | **** |
| | Rápido | 0.962/0.338 | 24.894 | 2.183E-68 | **** |
| C3 / L-aHip | Todo | 0.763/0.361 | 13.829 | 6.083E-31 | **** |
| | Lento | 0.66/0.468 | 4.232 | 5.089E-05 | **** |
| | Rápido | 0.993/0.402 | 21.823 | 1.740E-65 | **** |
| C4 / R-aHip | Todo | 0.69/0.401 | 9.372 | 3.206E-17 | **** |
| | Lento | 0.646/0.484 | 3.666 | 3.906E-04 | *** |
| | Rápido | 0.962/0.565 | 13.751 | 2.127E-35 | **** |
| F3 / L-Amyg | Todo | 0.733/0.366 | 14.614 | 1.888E-37 | **** |
| | Lento | 0.79/0.469 | 11.551 | 6.032E-26 | **** |
| | Rápido | 0.892/0.411 | 14.949 | 6.096E-38 | **** |

| | | | | | |
|--------------------|--------|-------------|--------|-----------|------|
| | Todo | 0.72/0.314 | 13.917 | 4.692E-31 | **** |
| F4 / R-Amyg | Lento | 0.756/0.42 | 11.248 | 4.094E-23 | **** |
| | Rápido | 0.855/0.338 | 16.795 | 1.629E-39 | **** |
| | Todo | 0.733/0.361 | 14.874 | 2.665E-38 | **** |
| F3 / L-aHip | Lento | 0.79/0.468 | 11.782 | 1.554E-26 | **** |
| | Rápido | 0.892/0.411 | 15.421 | 2.867E-39 | **** |
| | Todo | 0.72/0.401 | 10.528 | 2.314E-21 | **** |
| F4 / R-aHip | Lento | 0.756/0.484 | 8.723 | 4.857E-16 | **** |
| | Rápido | 0.855/0.565 | 8.545 | 8.851E-16 | **** |
| | Todo | 0.792/0.557 | 6.762 | 4.46E-11 | **** |
| Fp1 / Fp2 | Lento | 0.817/0.75 | 1.888 | 0.0597 | ns |
| | Rápido | 0.948/0.777 | 4.17 | 3.56E-05 | **** |
| | Todo | 0.763/0.69 | 1.804 | 0.072 | ns |
| C3 / C4 | Lento | 0.66/0.646 | 0.226 | 0.822 | ns |
| | Rápido | 0.993/0.962 | 0.388 | 0.388 | ns |
| | Todo | 0.733/0.72 | 0.359 | 0.72 | ns |
| F3 / F4 | Lento | 0.79/0.756 | 0.897 | 0.37 | ns |
| | Rápido | 0.892/0.855 | 0.864 | 0.389 | ns |
| | Todo | 0.574/0.547 | 0.649 | 0.517 | ns |
| T3 / T4 | Lento | 0.699/0.719 | -0.405 | 0.685 | ns |
| | Rápido | 0.837/0.707 | 2.389 | 0.018 | ns |

Como parte de los resultados de mayor interés debido al enfoque del estudio, se presenta la comparación entre las duraciones de husos detectados en electrodos intracraneales. Las estructuras analizadas fueron hipocampo anterior [aHip] y amígdala [Amyg], las cuales fueron comparadas entre estructuras y entre hemisferios [L y R]. Así, surgen 4 comparaciones de interés:

- R-Amyg vs L-Amyg.
- R-Amyg vs R-aHip.
- L-Amyg vs L-aHip.
- L-aHip vs R-aHip.

Adicionalmente, se realizaron las comparaciones entre electrodos de iEEG y de EEG:

- C3 vs L-Amyg
- C4 vs R-Amyg
- F3 vs L-Amyg
- F4 vs R-Amyg
- C3 vs L-aHip
- C4 vs R-aHip

- F3 vs L-aHip
- F4 vs R-aHip

Para realizar estas comparaciones se utilizó el mismo tipo de estadística usado en los datos de EEG, cuyos resultados únicamente se exponen en la tabla 2. En la figura 6 podemos ver el KDE y la gráfica de cajas y bigotes representando la comparación entre amígdala derecha e izquierda mediante prueba t y bootstrap. Los resultados de la prueba fueron: Todo: $t = -5.141$, $p = 3.387e-07$; lento: $t = -3.594$, $p = 3.511e-04$; rápido: $t = -5.896$, $p = 6.766e-09$ [tabla 2]. Podemos ver que los tres resultados indican una notable diferencia entre las duraciones de husos de ambas amígdalas, pues encontramos que husos rápidos y todos los husos cuentan con una $p < 0.0001$, mientras que los husos lentos cuentan con un efecto menor, aunque igualmente bastante significativo, con una $p < 0.001$.

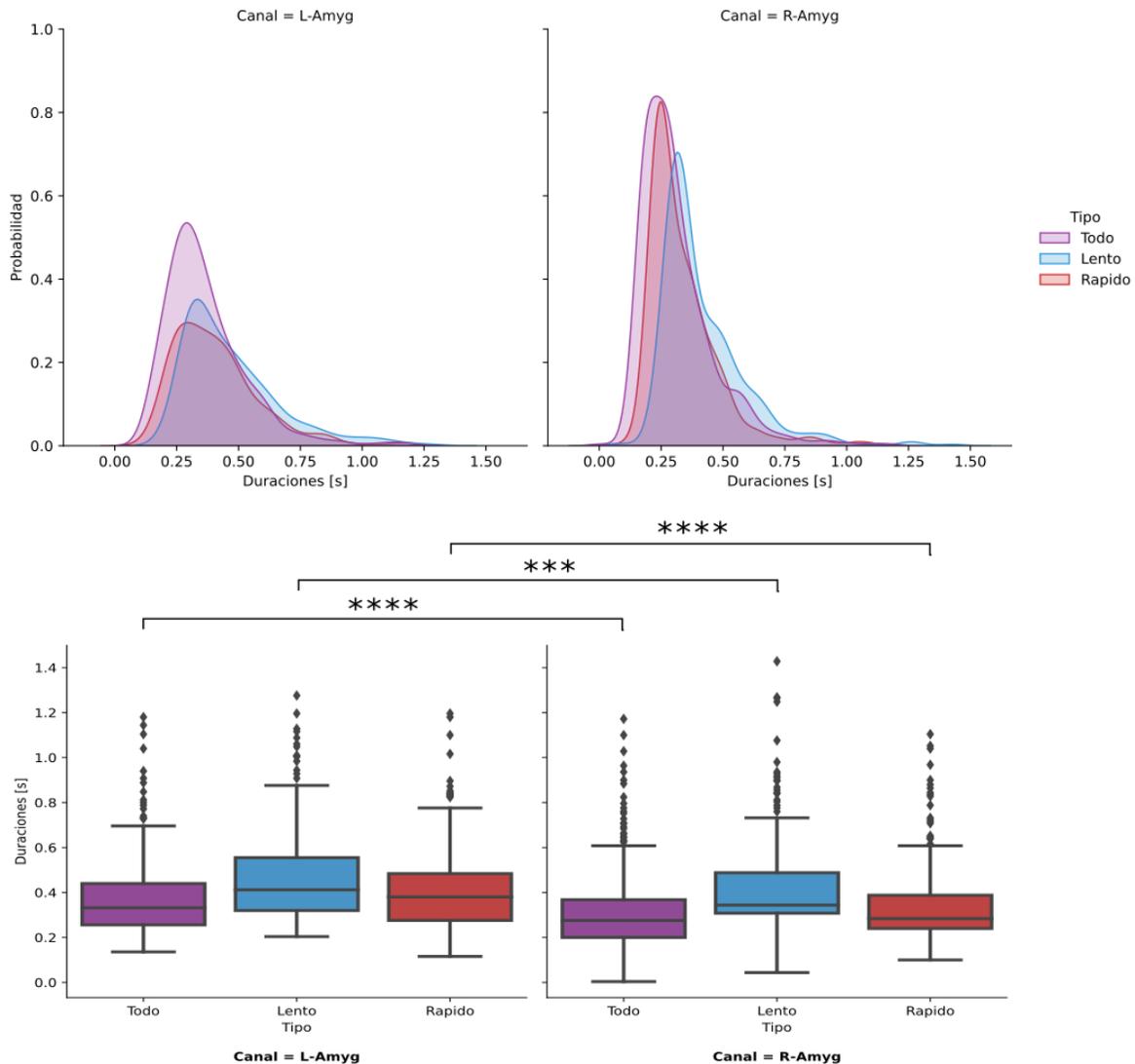


Figura 6: KDE y gráfica de cajas y bigotes de la comparación de duraciones de husos de canales R-Amyg y L-Amyg mediante bootstrapping Todo: $t = -5.141$, $p = 3.387e-07$; lento: $t = -3.594$, $p = 3.511e-04$; rápido: $t = -5.896$, $p = 6.766e-09$. Los diamantes indican valores extremos y los asteriscos denotan significancia: *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$.

La segunda comparación de interés entre los electrodos intracraneales corresponde a la comparación entre amígdala e hipocampo. La figura 7 nos muestra los resultados de la prueba t representados

mediante una gráfica de cajas y bigotes, así como el KDE de las duraciones de husos de los electrodos ubicados en el hemisferio derecho. Los resultados de dichas pruebas son los siguientes: Todo: $p = 1.391e-12$, $t = -7.181$; lento: $p = 1.427e-05$, $t = -4.371$; rápido: $p = 1.340e-35$, $t = -1.321e+01$. En las 3 comparaciones se revela una diferencia fuertemente significativa, con una $p < 0.0001$ [fig. 7]. El efecto contrario se encuentra al realizar la comparación entre las mismas estructuras, pero del hemisferio izquierdo. En ese caso, los resultados de la prueba estadística no revelan diferencias significativas en ninguna de las 3 comparaciones: Todo: $p = 0.671$, $t = 0.423$; lento: $p = 0.947$, $t = 0.066$; rápido: $p = 0.521$, $t = 0.641$ [tabla 2].

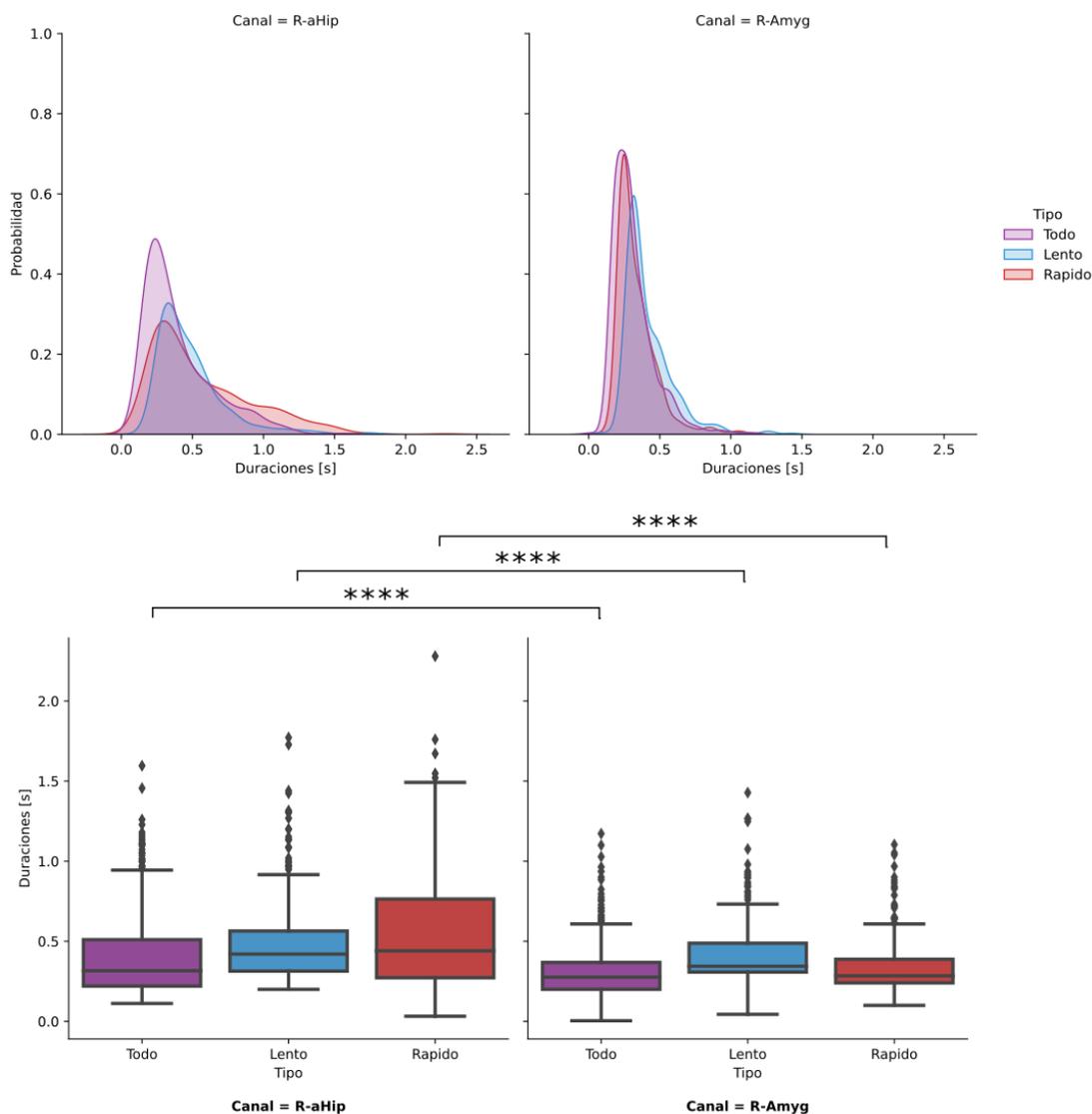


Figura 7: KDE y gráfica de cajas y bigotes de la comparación de duraciones de husos de canales R-Amyg y R-aHip mediante bootstrapping Todo: $p = 1.391e-12$, $t = -7.181$; lento: $p = 1.427e-05$, $t = -4.371$; rápido: $p = 1.340e-35$, $t = -1.321e+01$. Los diamantes indican valores extremos y los asteriscos denotan significancia: **** = $p < 0.0001$.

La comparación entre hipocampo anterior izquierdo y derecho [fig. 8] revela los siguientes resultados: Todo: $p = 2.033e-03$, $t = -3.093$; lento: $p = 0.316$, $t = -1.003$; rápido: $p = 3.645e-18$, $t = -8.908$. Aquí encontramos una fuerte diferencia en las duraciones de los husos lentos, con una $p < 0.0001$. Entre duraciones de todos los husos encontramos una diferencia menor pero igualmente significativa, con

una $p < 0.01$. Entre las duraciones de husos lentos no se encuentra una diferencia significativa [tabla 2].

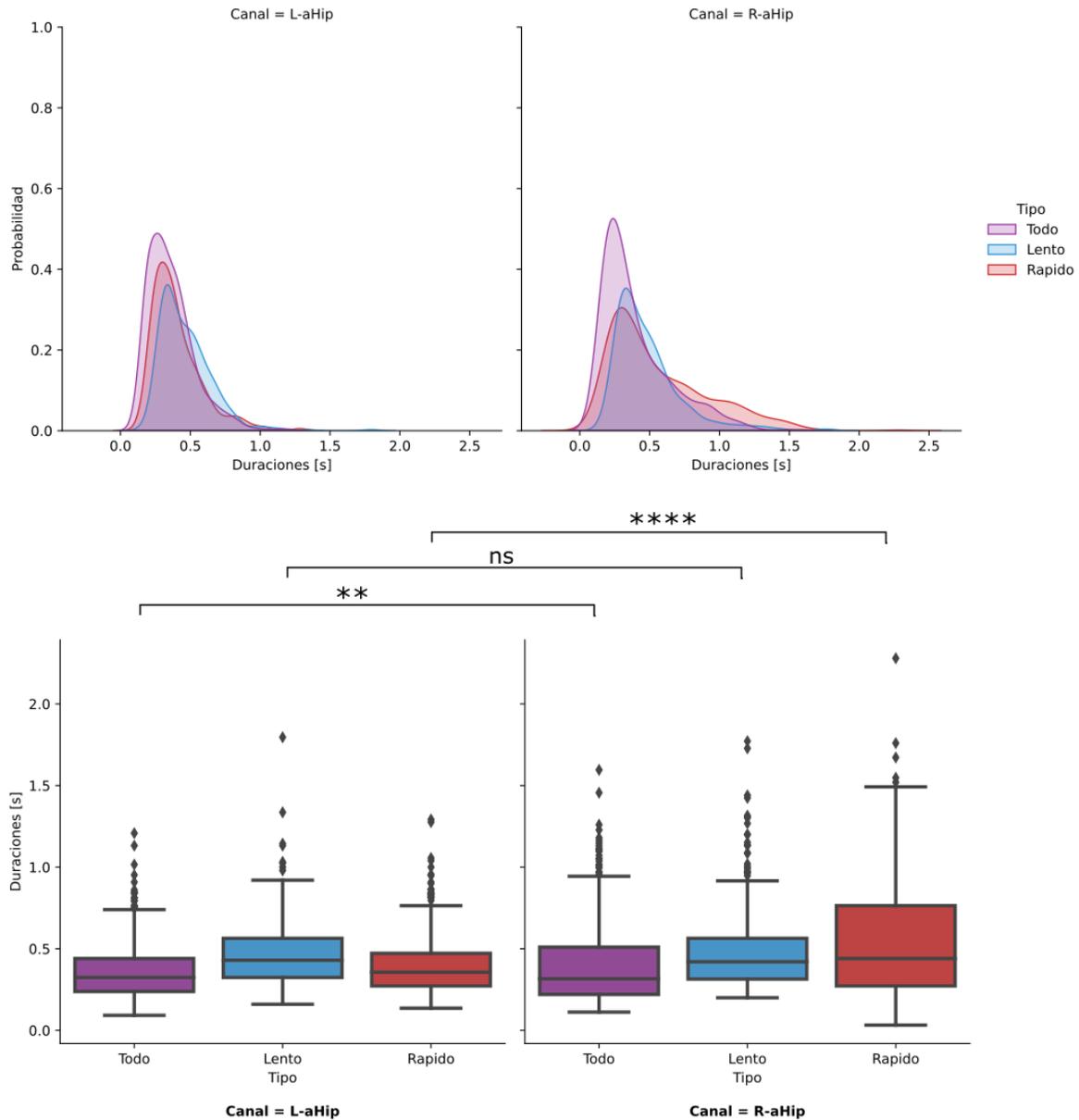


Figura 8: KDE y gráfica de cajas y bigotes de la comparación de duraciones de husos de canales L-aHip y R-aHip mediante bootstrapping. Todo: $p = 2.033e-03$, $t = -3.093$; lento: $p = 0.316$, $t = -1.003$; rápido: $p = 3.645e-18$, $t = -8.908$. Los diamantes indican valores extremos y los asteriscos denotan significancia: ns = no significativo, ** = $p < 0.01$, **** = $p < 0.0001$.

A continuación, tenemos la comparación entre amígdala izquierda y C3 [fig. 9]. En este caso encontramos los siguientes resultados: Todo: $p = 1.34E-25$, $t = 12.643$; Lento: $p = 1.032E-06$, $t = 5.221$; Rápido: $p = 2.183E-68$, $t = 24.894$. Nuevamente encontramos una diferencia con un fuerte efecto significativo en los tres tipos de husos. Para el resto de las comparaciones no se muestran figuras, pero los resultados del análisis se resumen en la tabla 2.

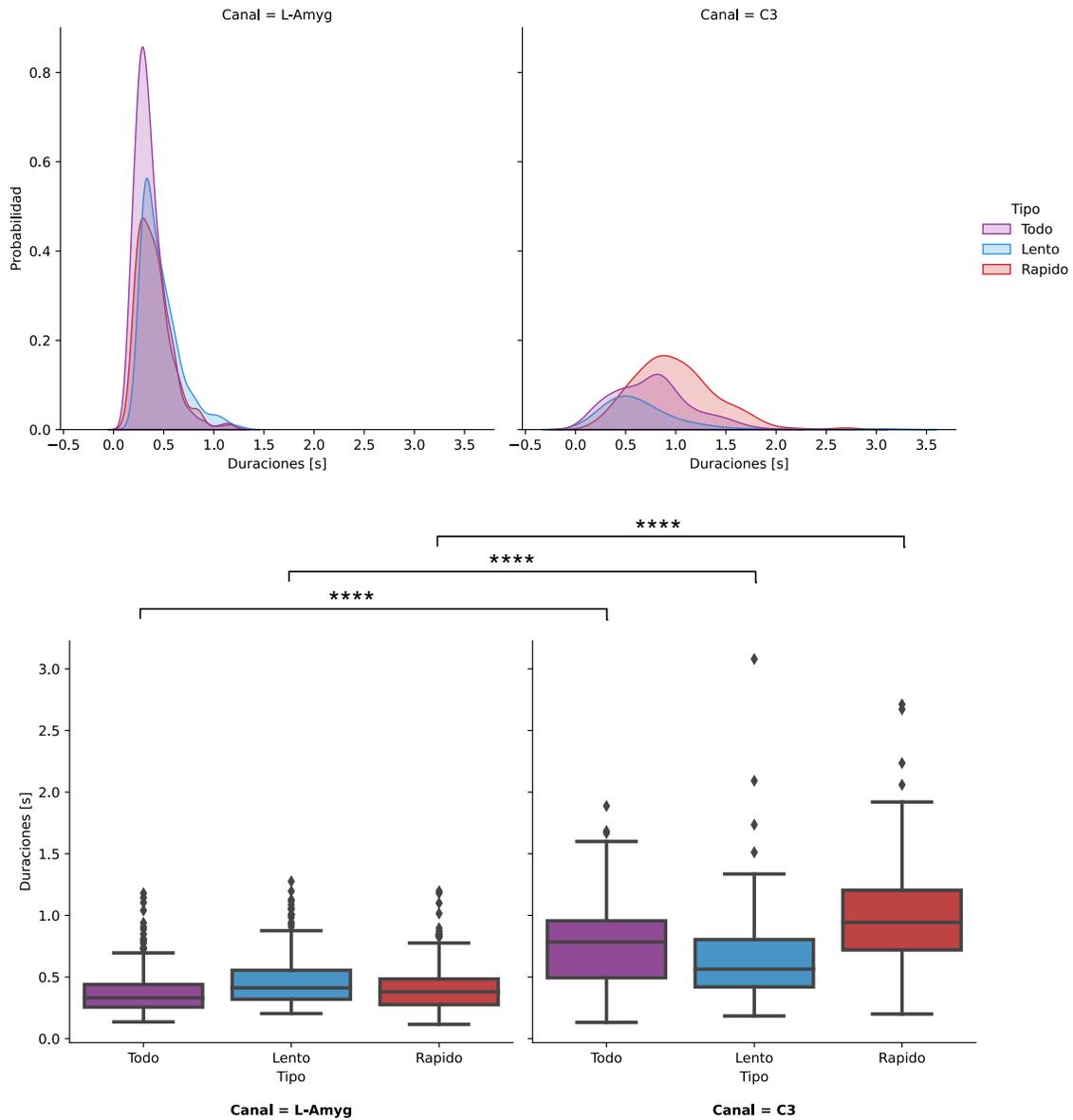


Figura 9: KDE y gráfica de cajas y bigotes de la comparación de duraciones de husos de canales L-Amyg y C3 mediante bootstrapping. Todo: $p = 1.34E-25$, $t = 12.643$; Lento: $p = 1.032E-06$, $t = 5.221$; Rápido: $p = 2.183E-68$, $t = 24.894$. Los diamantes indican valores extremos y los asteriscos denotan significancia: **** = $p < 0.0001$.

4.2 Densidades.

La densidad de husos [número de husos/minuto] nos indica la cantidad de husos detectados, normalizada respecto a la cantidad de sueño en minutos que cada sujeto alcanza de cierta etapa de sueño, en este caso N2. Para el análisis de estos datos se utilizó el mismo tipo de estadística basada en prueba t y *bootstrap* que se usó en el análisis de duraciones. Igualmente se analizaron los mismos pares de electrodos reportados en los resultados de duraciones de husos. Sin embargo, ninguna de estas comparaciones reveló una diferencia significativa. Todas las comparaciones resultaron con una

$p > 0.05$, probablemente debido a la gran variabilidad entre sujetos, así como la limitada cantidad de estos [ver discusión]. No obstante, la tabla 3 resume tanto el conteo como la densidad de husos de sueño en todos los electrodos de cada sujeto. Se presenta únicamente la información respecto a todos los husos de sueño [9-16 Hz], a manera de resumen. La tabla contiene, para cada sujeto, un código de color [verde-rojo] y una barra que representan visualmente el conteo o la densidad.

Tabla 3: Resumen de conteo y densidad de husos para cada canal y cada sujeto del estudio. Tanto las barras como los códigos de color [verde: bajo, amarillo-naranja: medio, rojo: alto] representan visualmente la medida de cada sujeto.

| Canal | Sujeto 1 | | Sujeto 2 | | Sujeto 3 | | Sujeto 4 | |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Conteo | Densidad | Conteo | Densidad | Conteo | Densidad | Conteo | Densidad |
| R-Amyg | 140 | 1.566 | 39 | 0.436 | 11 | 0.123 | 381 | 4.261 |
| R-aHip | 243 | 2.718 | 111 | 1.241 | 10 | 0.112 | 215 | 2.405 |
| L-Amyg | 84 | 0.939 | 34 | 0.380 | 66 | 0.738 | 235 | 2.628 |
| L-aHip | 133 | 1.487 | 28 | 0.313 | 191 | 2.136 | 143 | 1.599 |
| Fp1 | 146 | 1.633 | 25 | 0.280 | 8 | 0.089 | 49 | 0.548 |
| Fp2 | 227 | 2.539 | 16 | 0.179 | 6 | 0.067 | 55 | 0.615 |
| F3 | 140 | 1.566 | 45 | 0.503 | 7 | 0.078 | 72 | 0.805 |
| F4 | 95 | 1.062 | 31 | 0.347 | 5 | 0.056 | 48 | 0.537 |
| F7 | 112 | 1.253 | 13 | 0.145 | 16 | 0.179 | 58 | 0.649 |
| F8 | 97 | 1.085 | 17 | 0.190 | 8 | 0.089 | 38 | 0.425 |
| C3 | 67 | 0.749 | 34 | 0.380 | 8 | 0.089 | 66 | 0.738 |
| C4 | 55 | 0.615 | 28 | 0.313 | 6 | 0.067 | 53 | 0.593 |
| T3 | 77 | 0.861 | 14 | 0.157 | 12 | 0.134 | 38 | 0.425 |
| T4 | 64 | 0.716 | 8 | 0.089 | 2 | 0.022 | 19 | 0.212 |
| T5 | 22 | 0.246 | 4 | 0.045 | 4 | 0.045 | 26 | 0.291 |
| T6 | 21 | 0.235 | 5 | 0.056 | 6 | 0.067 | 13 | 0.145 |
| O1 | 19 | 0.212 | 6 | 0.067 | 5 | 0.056 | 24 | 0.268 |
| O2 | 14 | 0.157 | 7 | 0.078 | 6 | 0.067 | 15 | 0.168 |

4.3 Tiempo-frecuencia.

Para el análisis y la comparación de las propiedades de los husos de sueño dentro del dominio de la frecuencia se utilizó la técnica de Transformada por Wavelets Continuos [CWT, por sus siglas en inglés]. Se trata de un análisis que nos permite encontrar la potencia asociada a frecuencias específicas, sin perder información a lo largo del tiempo [ver método]. Los resultados del análisis CWT se representan mediante una matriz cuya representación gráfica se conoce como espectrograma. La figura 10 nos muestra segmentos de señal cruda [izquierda, líneas negras] y señal filtrada [izquierda, líneas de color] que contienen un huso de sueño. Los segmentos de señal se seleccionaron de manera centrada respecto al centro del huso, es decir, el índice central entre el inicio y el fin del huso [izquierda, líneas grises punteadas] dentro de una ventana de tiempo de 2.5 segundos. Para esta figura se eligieron husos para su visualización de 2 electrodos de interés: C3 [arriba] y R-Amyg [abajo]. En la misma figura podemos ver los espectrogramas resultantes de aplicar el análisis CWT a dichos segmentos de señal [derecha]. Adicionalmente, a la derecha y por debajo de cada matriz se muestran los resultados de dos operaciones distintas sobre el espectrograma: por debajo vemos el vector resultante de realizar una suma por columnas [*column-wise sum*], la cual nos indica cómo se distribuye la potencia de la señal a lo largo del tiempo; a la derecha de cada matriz vemos el vector resultante de realizar un promedio por filas [*row-wise mean*]. Conocido como Espectro Global de

Wavelet [GWS], este vector es similar a lo que resultaría de aplicar una Transformada de Fourier [FT] a la señal, pues nos indica los valores de potencia asociados a cada frecuencia.

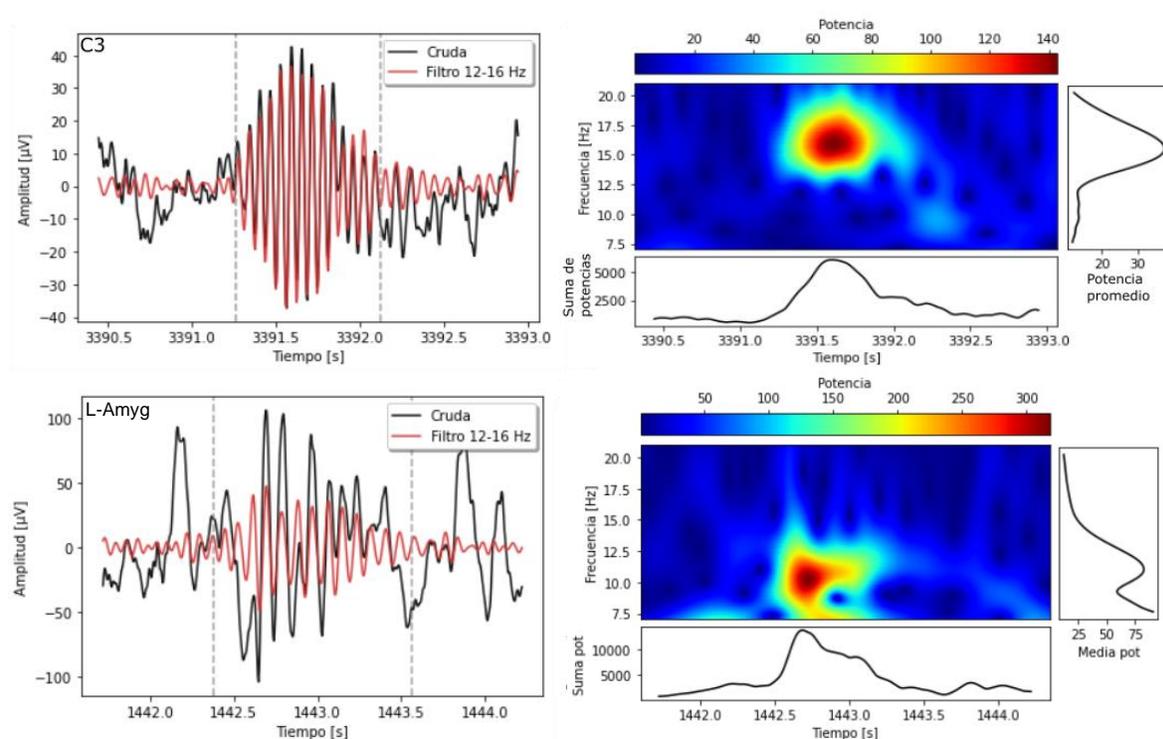
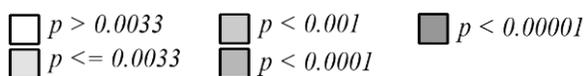


Figura 10: trazos de señal cruda [izquierda arriba y abajo, líneas negras] y señal filtrada [líneas de color] superpuesta donde se muestran husos de sueño representativos para su visualización, de electrodos C3 [arriba] y L-Amyg [abajo]. Las líneas punteadas grises delimitan inicio y fin del huso. Notar la diferencia de escala entre la actividad de superficie y profunda. Para cada segmento de señal se muestra el espectrograma [derecha, arriba y abajo] resultante de aplicarle el análisis CWT. Por debajo de cada espectrograma se muestra el resultado de la suma de la matriz por columnas. A la derecha de cada espectrograma se muestra el resultado del promedio en dirección de las filas.

Se aplicó el análisis CWT a todos los segmentos de señal con una duración de 2.5 segundos que contuvieran husos de sueño. Así, se obtuvo un espectrograma y un GWS para todos los husos detectados en cada electrodo de interés. Estos vectores GWS fueron posteriormente comparados mediante un análisis estadístico no paramétrico mediante una prueba U de Mann-Whitney. El análisis fue realizado frecuencia a frecuencia [ver método].

Todos los resultados de esta parte del análisis pasaron por una corrección de Bonferroni con la finalidad de reducir los falsos positivos como resultado de múltiples comparaciones. Se muestran los resultados de dicha comparación frecuencia a frecuencia de los GWS de cada huso detectado en los electrodos L-Amyg y L-aHip [fig. 11]. En los tres paneles de la izquierda y los tres paneles del centro podemos ver los trazos de cada GWS [líneas grises]. Esos mismos paneles muestran el promedio [línea de color] de todos los GWS a manera de trazo representativo. Adicionalmente, los tres paneles de la derecha muestra nuevamente los trazos promedio de cada electrodo, únicamente para representar los resultados del análisis estadístico que se muestran en una escala de grises:



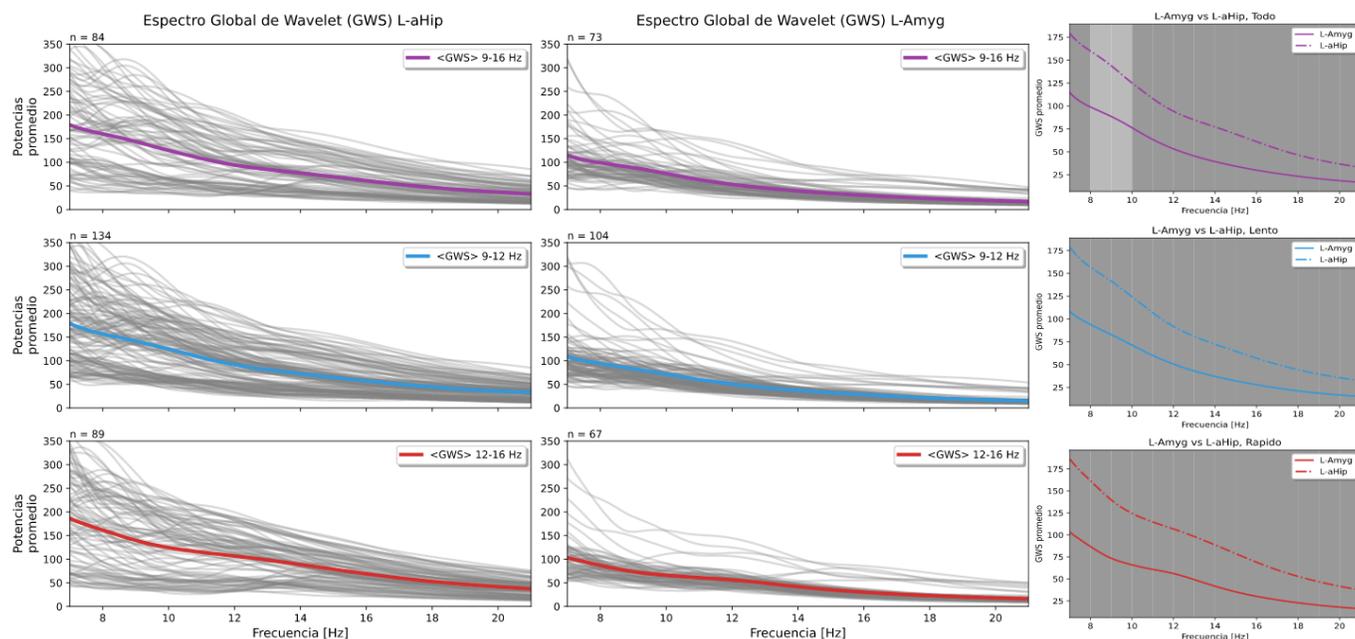


Figura 11: Espectros globales de wavelet [líneas grises] y su respectivo promedio [línea de color] de electrodos L-aHip [izquierda] y L-Amyg [centro]. Resultado de la comparación frecuencia a frecuencia de dichos vectores [derecha]. Las áreas grises indican significancia estadística [color más oscuro indica una diferencia más significativa, ver método, 3.10.2].

El mismo tipo de análisis se llevó a cabo para todas las comparaciones entre los electrodos de interés. Las figuras 11, 12, 13, 14 y 15 nos muestran los GWS y su respectiva comparación frecuencia a frecuencia. Cabe destacar que para esta parte del análisis sólo se tomó en cuenta a los husos de sueño cuya duración fuera mayor a 0.5 segundos. Así mismo, como el ancho de la ventana elegido para tomar segmentos de señal fue de 2.5 segundos, el análisis se limitó a aquellos husos que pudieran estar centrados dentro de dicha ventana. Es decir, si el índice central del huso se encontraba, por ejemplo, en el primer o último segundo de señal de cierto electrodo, era descartado. Esto con el fin de evitar que se tomaran segmentos de señal de distintas longitudes o que los husos no estuvieran centrados dentro de la ventana de tiempo. Así, arriba a la izquierda de cada panel mostrando los trazos de GWS, se muestra la n que indica la cantidad de husos que pasaron ambos filtros para entrar al análisis de comparación frecuencia a frecuencia. La figura 11 revela que al comparar amígdala e hipocampo izquierdos, se encuentra un perfil típico de potencias, con una mayor potencia para frecuencias bajas que va disminuyendo conforme se alcanzan frecuencias altas. Entre estructuras, se encontró mayor potencia para el hipocampo. La comparación entre hipocampo y amígdala derechos [fig. 12] revela resultados similares, siendo que, en este caso, la amígdala derecha exhibe un perfil de potencia similar al del hipocampo izquierdo. También observamos diferencias similares para husos rápidos y todos los husos, que surgen a partir de un pico de potencia dentro de la banda de frecuencia sigma en el hipocampo. Dicho efecto se encuentra invertido en los extremos del rango de frecuencias analizadas, donde también se encontraron diferencias significativas. En cambio, para husos lentos, las diferencias se encuentran principalmente en el centro del rango de frecuencias analizado y el pico de potencia en sigma recién descrito no es tan evidente. Se encontraron resultados similares para las comparaciones entre amígdala izquierda y amígdala derecha [fig. 13] y entre amígdala e hipocampo izquierdos [fig. 11]. Para las 3 estructuras encontramos el perfil típico de patrón de potencias, y las diferencias se encuentran únicamente en la magnitud de estas.

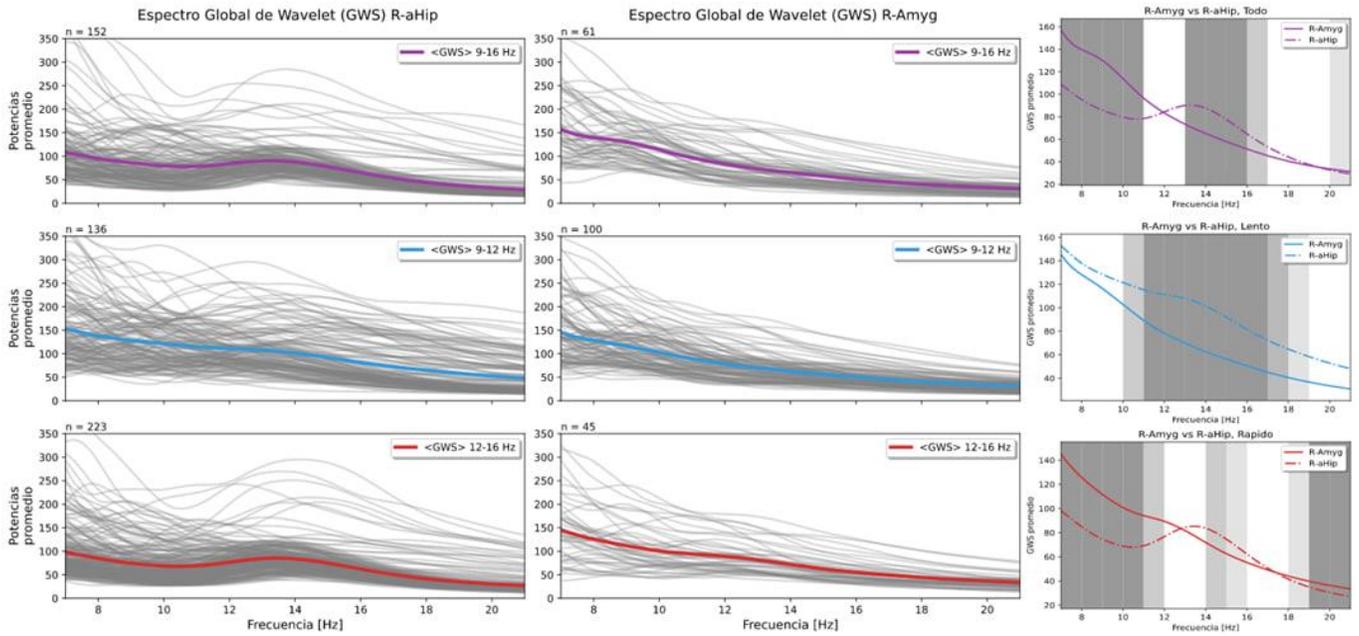


Figura 12: Espectros globales de wavelet [líneas grises] y su respectivo promedio [línea de color] de electrodos R-aHip [izquierda] y R-Amyg [centro]. Resultado de la comparación frecuencia a frecuencia de dichos vectores [derecha]. Las áreas grises indican significancia estadística [color más oscuro indica una diferencia más significativa].

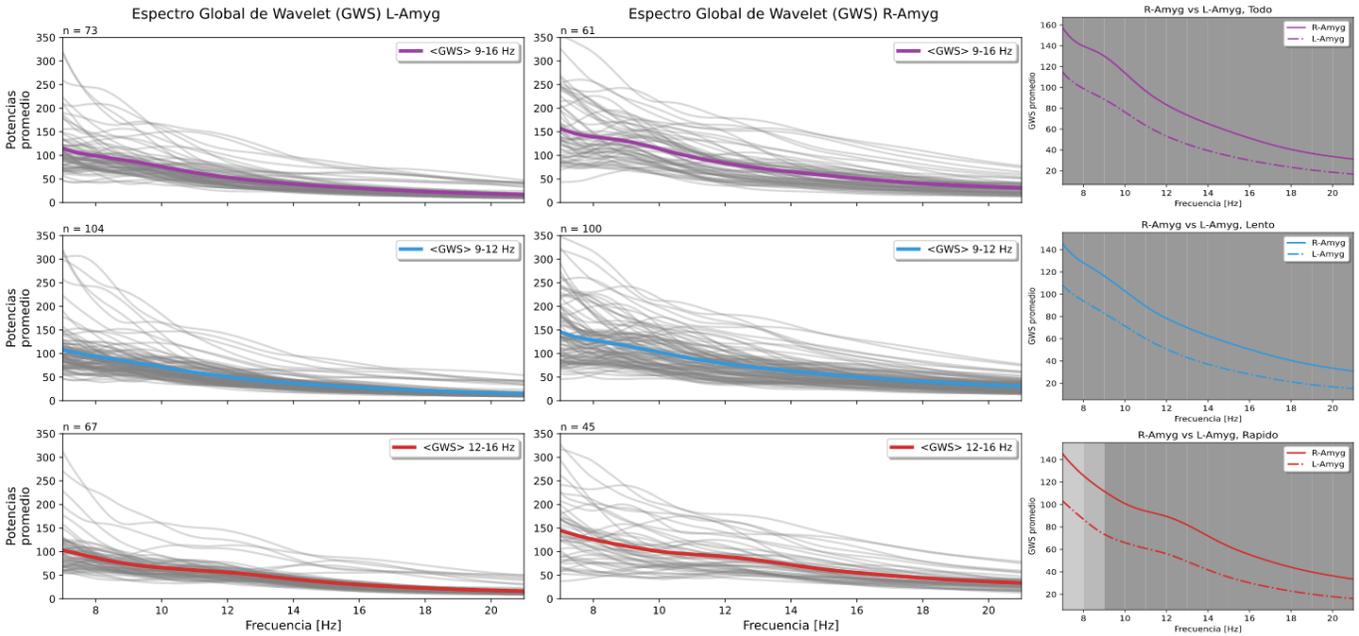


Figura 13: Espectros globales de wavelet [líneas grises] y su respectivo promedio [línea de color] de electrodos L-Amyg [izquierda] y R-Amyg [centro]. Resultado de la comparación frecuencia a frecuencia de dichos vectores [derecha]. Las áreas grises indican significancia estadística [color más oscuro indica una diferencia más significativa].

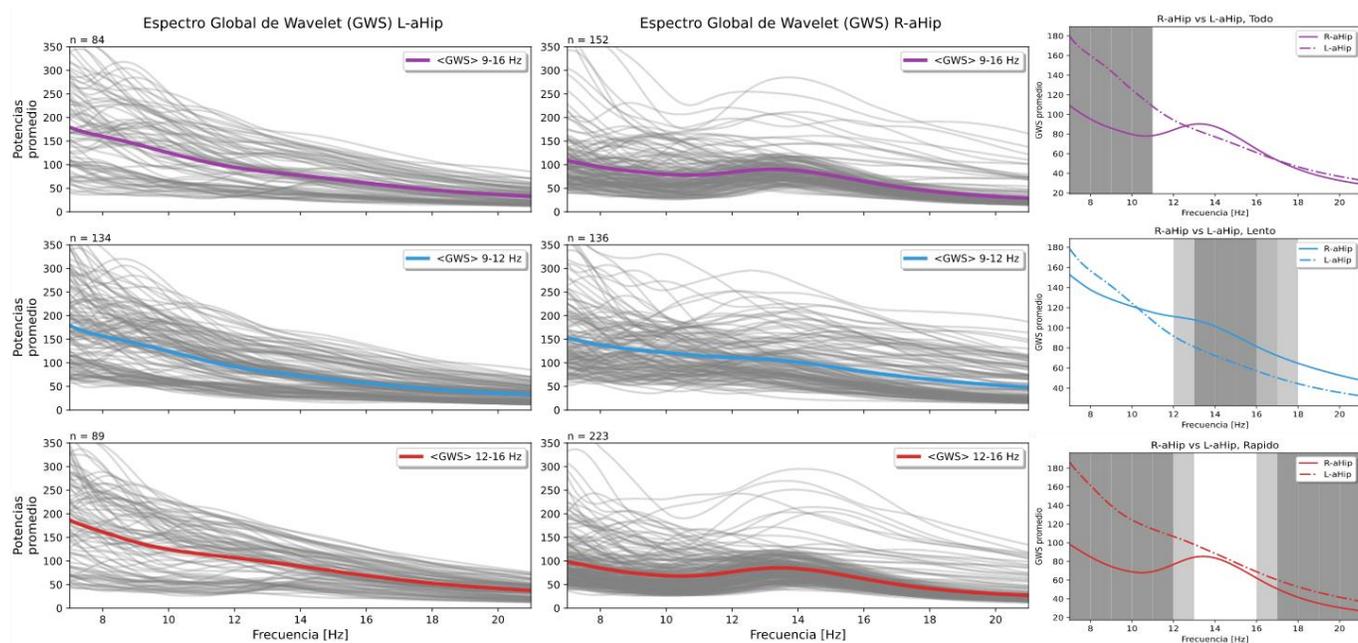


Figura 14: Espectros globales de wavelet [líneas grises] y su respectivo promedio [línea de color] de electrodos L-aHip [izquierda] y R-aHip [centro]. Resultado de la comparación frecuencia a frecuencia de dichos vectores [derecha]. Las áreas grises indican significancia estadística [color más oscuro indica una diferencia más significativa].

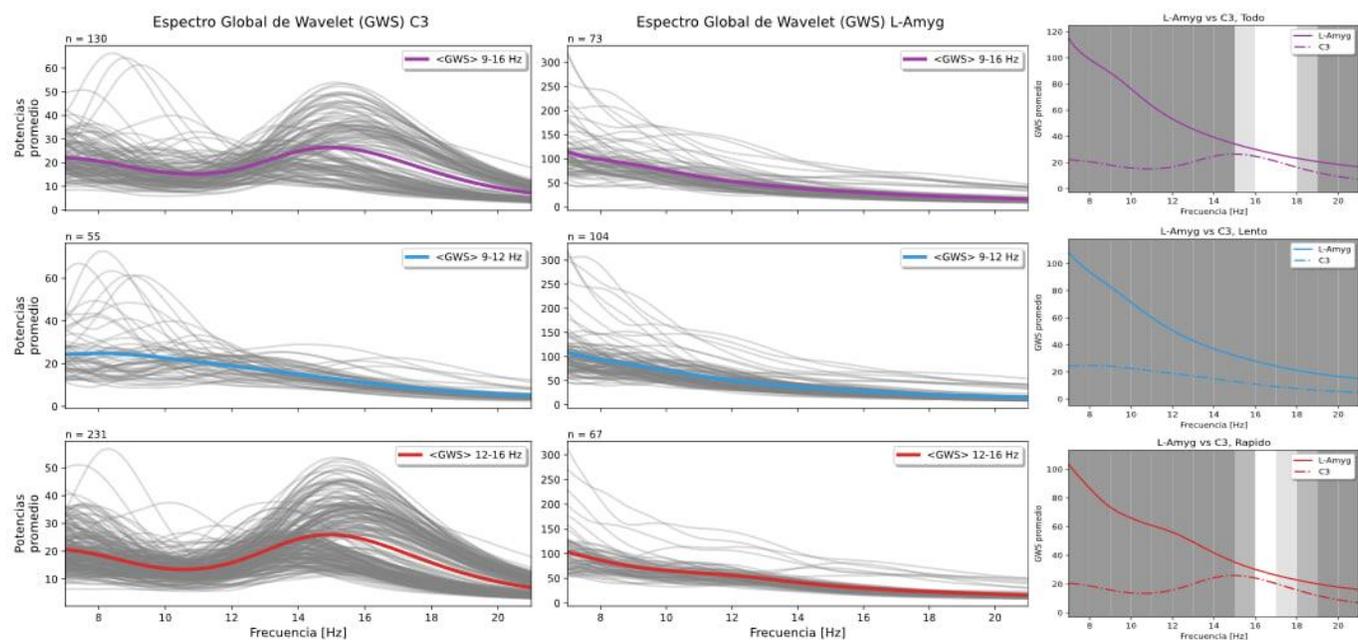


Figura 15: Espectros globales de wavelet [líneas grises] y su respectivo promedio [línea de color] de electrodos C3 [izquierda] y L-Amyg [centro]. Resultado de la comparación frecuencia a frecuencia de dichos vectores [derecha]. Las áreas grises indican significancia estadística [color más oscuro indica una diferencia más significativa].

Para el caso de la amígdala [fig. 13], fue el hemisferio derecho el que tuvo valores incrementados de potencia, para los tres tipos de husos, fenómeno que podría ser explicado por la condición epiléptica de los sujetos. La comparación entre ambos hipocampos [fig. 14] nuevamente revela un pico de potencia sigma en hipocampo derecho. En este caso, dicho pico solo resultó en diferencias significativas para la banda de frecuencia sigma en husos lentos. Así mismo, nuevamente se encontraron resultados similares para todos los husos y husos de sueño rápidos. Finalmente, para evaluar diferencias entre husos de sueño ya descritos en la literatura y los candidatos a husos de sueño encontrados en la amígdala en el presente estudio, se realizó la comparación entre amígdala izquierda y C3 [fig. 15]. Para este electrodo superficial se encontró mayor potencia que para el electrodo subcortical en todos los rangos de frecuencia, para husos lentos. Dicho efecto se pierde aproximadamente de los 15 a 18 Hz para todos los husos y husos rápidos, revelando un pico de potencia en el electrodo C3 para dichas frecuencias.

Posteriormente y para finalizar el análisis tiempo-frecuencia, se buscó la frecuencia representativa de cada huso de sueño [ver método, 3.9]. Esto nos permitió obtener una población de frecuencias asociadas con los husos de sueño en cada electrodo de interés. Dichas poblaciones fueron comparadas igualmente utilizando una prueba U de Mann-Whitney, dado que no cumplían con los requisitos para ser evaluadas mediante estadística paramétrica.

La figura 16 nos muestra los resultados de la comparación entre las frecuencias representativas entre hipocampo anterior izquierdo y derecho. Los dos paneles superiores nos muestran la KDE de las frecuencias representativas de cada tipo de huso en cada estructura. El panel inferior nos muestra una gráfica de puntos junto con una gráfica de violín mostrando las observaciones de cada valor de frecuencia y los resultados de la comparación: Todo: $U = 3862.5$, $p = 2.128E-07$; Lento: $U = 6466.5$, $p = 8.473E-06$; Rápido: $U = 6494.5$, $p = 1.148E-07$.

La siguiente comparación reportada es entre hipocampo anterior derecho y amígdala derecha [fig. 17]. Nuevamente se muestra tanto los KDE [arriba] como los resultados de la comparación utilizando una gráfica de puntos y una gráfica de violín [abajo]. Los resultados de la prueba fueron los siguientes: Todo: $U = 2377$, $p = 9.05E-09$; Lento: $U = 4977$, $p = 1.608E-04$; Rápido: $U = 2843.5$, $p = 1.978E-06$. En la tabla 4 se reportan los resultados de las comparaciones correspondientes al resto de los electrodos. La última comparación corresponde a amígdala izquierda y C3 [fig. 18], con los siguientes resultados: Todo: $U = 1150$, $p = 7.24E-20$; Lento: $U = 1208.5$, $p = 1.731E-10$; Rápido: $U = 1846.5$, $p = 1.978E-06$. Los asteriscos denotan significancia: **** = $p < 0.0001$.

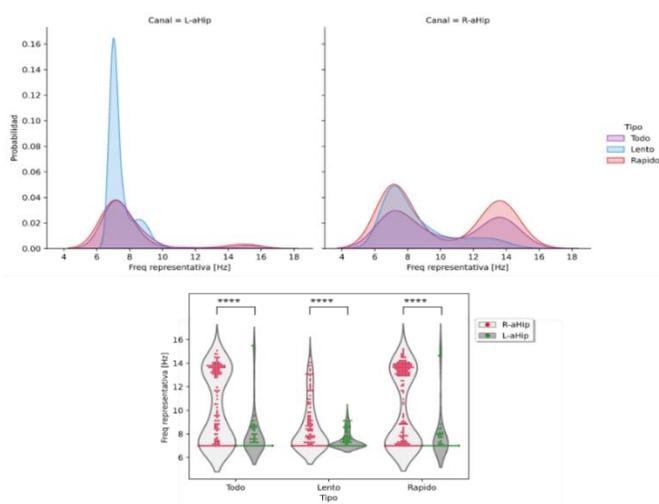


Figura 16: KDE [arriba] de las frecuencias representativas de cada huso de sueño en hipocampo anterior izquierdo y derecho. Resultado de la comparación entre dichas estructuras [abajo] representada mediante una gráfica de puntos mostrando las observaciones en cada valor de frecuencia y una gráfica de violín mostrando una aproximación de la distribución de dichos valores. Los valores de U y p obtenidos en la prueba fueron: Todo: $U = 3862.5$, $p = 2.128E-07$; Lento: $U = 6466.5$, $p = 8.473E-06$; Rápido: $U = 6494.5$, $p = 1.148E-07$. Los asteriscos denotan significancia: **** = $p < 0.0001$.

Tabla 4: Resultados de la comparación entre poblaciones de frecuencias representativas de husos de sueño [ver método]. Los asteriscos denotan significancia: ns = no significativo, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$, **** = $p < 0.0001$.

| <i>Electrodos</i> | <i>Tipo de huso</i> | <i>Freq. repr. promedio [Hz]</i> | <i>Valor de U</i> | <i>Valor de p</i> | <i>Significancia</i> |
|------------------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| L-Amyg / L-aHip | Todo | 7.428 / 7.949 | 2663 | 0.106 | ns |
| | Lento | 7.451 / 7.432 | 6864.5 | 0.821 | ns |
| | Rápido | 7.528 / 7.995 | 2777 | 0.371 | ns |
| R-Amyg / R-aHip | Todo | 7.536 / 10.190 | 2377 | 9.06E-09 | **** |
| | Lento | 7.530 / 8.561 | 4977 | 0.00016 | ** |
| | Rápido | 7.572 / 10.069 | 2843.5 | 1.98E-06 | **** |
| L-Amyg / R-Amyg | Todo | 7.428 / 7.536 | 2337.5 | 0.559 | ns |
| | Lento | 7.451 / 7.530 | 5384 | 0.614 | ns |
| | Rápido | 7.528 / 7.572 | 1555.5 | 0.733 | ns |
| L-aHip / R-aHip | Todo | 7.949 / 10.190 | 8905.5 | 2.13E-07 | **** |
| | Lento | 7.432 / 8.561 | 11757.5 | 8.47E-06 | **** |
| | Rápido | 7.995 / 10.069 | 13352.5 | 6.15E-07 | **** |
| L-Amyg / C3 | Todo | 7.428 / 12.608 | 1150 | 7.24E-20 | **** |
| | Lento | 7.451 / 9.142 | 1208.5 | 1.731E-10 | **** |
| | Rápido | 7.528 / 12.846 | 1846.5 | 9.653E-22 | **** |
| R-Amyg / C4 | Todo | 7.536 / 12.886 | 578.5 | 4.465E-18 | **** |
| | Lento | 7.530 / 9.265 | 1214 | 2.405E-08 | **** |
| | Rápido | 7.572 / 12.983 | 782.5 | 1.652E-17 | **** |
| L-Amyg / F3 | Todo | 7.428 / 11.870 | 899.5 | 2.665E-27 | **** |
| | Lento | 7.451 / 10.814 | 1240 | 7.994E-34 | **** |
| | Rápido | 7.528 / 12.364 | 805 | 9.983E-27 | **** |
| R-Amyg / F4 | Todo | 7.536 / 12.143 | 395.5 | 1.024E-22 | **** |
| | Lento | 7.530 / 10.575 | 1403 | 3.346E-24 | **** |
| | Rápido | 7.572 / 12.456 | 463 | 4.574E-18 | **** |
| L-aHip / C3 | Todo | 7.949 / 12.608 | 1777 | 2.863E-17 | **** |
| | Lento | 7.432 / 9.142 | 1558 | 2.674E-11 | **** |
| | Rápido | 7.995 / 12.846 | 3153 | 2.449E-22 | **** |
| R-aHip / C4 | Todo | 10.190 / 12.886 | 3711 | 1.626E-11 | **** |
| | Lento | 8.561 / 9.265 | 2657.5 | 1.168E-02 | **** |
| | Rápido | 10.069 / 12.983 | 9595.5 | 2.332E-21 | **** |
| L-aHip / F3 | Todo | 7.949 / 11.870 | 1865.5 | 4.447E-23 | **** |
| | Lento | 7.432 / 10.814 | 1573 | 1.79E-39 | **** |
| | Rápido | 7.995 / 12.364 | 2051.5 | 7.444E-25 | **** |
| R-aHip / F4 | Todo | 10.190 / 12.143 | 5786 | 8.188E-07 | **** |
| | Lento | 8.561 / 10.575 | 4180.5 | 1.285E-12 | **** |
| | Rápido | 10.069 / 12.456 | 9393 | 6.814E-11 | **** |
| T3 / T4 | Todo | 10.334 / 9.774 | 1728 | 0.303 | ns |
| | Lento | 9.879 / 9.538 | 3381.5 | 0.319 | ns |
| | Rápido | 11.571 / 10.467 | 3195 | 0.021 | ns |
| C3 / C4 | Todo | 12.608 / 12.886 | 6309 | 0.902 | ns |
| | Lento | 9.142 / 9.265 | 1400 | 0.989 | ns |
| | Rápido | 12.846 / 12.983 | 21766.5 | 0.891 | ns |
| F3 / F4 | Todo | 11.870 / 12.143 | 9888 | 0.418 | ns |
| | Lento | 10.814 / 10.575 | 11148 | 0.505 | ns |
| | Rápido | 12.364 / 12.456 | 12822.5 | 0.457 | ns |
| Fp1 / Fp2 | Todo | 11.243 / 12.587 | 9737.5 | 0.044 | ns |
| | Lento | 10.831 / 12.873 | 12133 | 2.73E-05 | *** |
| | Rápido | 11.631 / 12.781 | 16102 | 0.063 | ns |

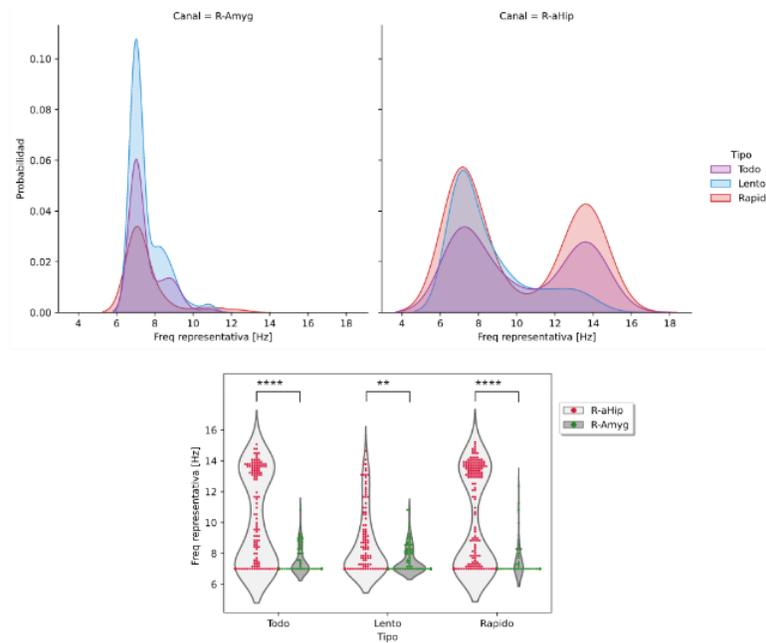


Figura 17: KDE [arriba] de las frecuencias representativas de cada huso de sueño en hipocampo anterior derecho [derecha] y amígdala derecha [izquierda]. Resultado de la comparación entre dichas estructuras [abajo] representada mediante una gráfica de puntos mostrando las observaciones en cada valor de frecuencia y una gráfica de violín mostrando una aproximación de la distribución de dichos valores. Los valores de U y p obtenidos en la prueba fueron: Todo: $U = 2377$, $p = 9.05E-09$; Lento: $U = 4977$, $p = 1.608E-04$; Rápido: $U = 2843.5$, $p = 9.653E-22$. Los asteriscos denotan significancia: $** = p < 0.01$, $**** = p < 0.0001$.

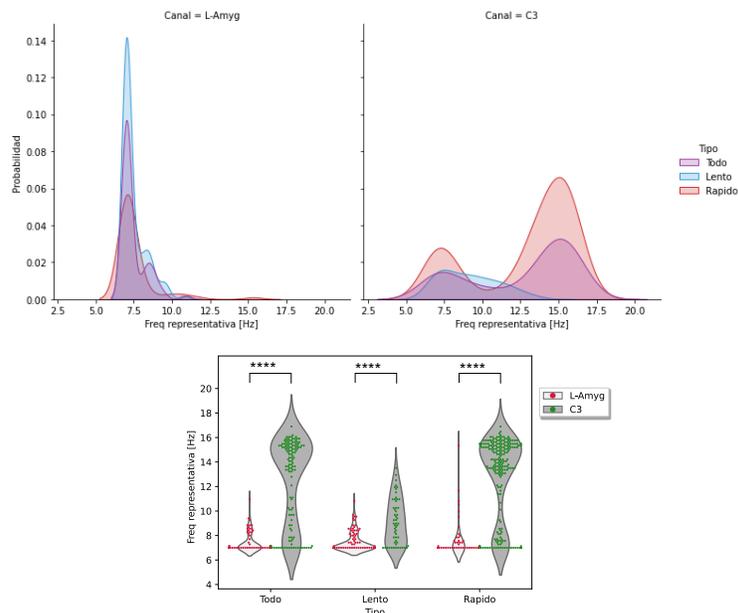


Figura 18: KDE [arriba] de las frecuencias representativas de cada huso de sueño en C3 [derecha] y amígdala izquierda [izquierda]. Resultado de la comparación entre dichas estructuras [abajo] representada mediante una gráfica de puntos mostrando las observaciones en cada valor de frecuencia y una gráfica de violín mostrando una aproximación de la distribución de dichos valores. Los valores de U y p obtenidos en la prueba fueron: Todo: $U = 1150$, $p = 7.24E-20$; Lento: $U = 1208.5$, $p = 1.731E-10$; Rápido: $U = 1846.5$, $p = 1.978E-06$. Los asteriscos denotan significancia: $**** = p < 0.0001$.

5. Discusión.

Los principales resultados del presente estudio se dividen en 3 secciones: densidades, duraciones, y tiempo-frecuencia. Esto comprende las propiedades básicas de los husos de sueño que suelen ser estudiadas y reportadas en la literatura (Fernandez and Lüthi, 2020; De Gennaro and Ferrara, 2003; Purcell *et al.*, 2017). Fundamentalmente, hablamos de cuántos husos fueron detectados, cuál fue la duración de éstos, y cuál es el contenido espectral de dichos segmentos de señal. A pesar de la limitación introducida por el reducido número de sujetos, se encontraron diferencias interesantes que serán discutidas a continuación.

Los resultados más relevantes del estudio revelan la detección de señales parecidas a husos de sueño en la amígdala, región que anteriormente ha sido reportada como incapaz de exhibir un patrón EEG en el que se puedan detectar abundantes husos (Nir *et al.*, 2011; Andrillon *et al.*, 2011; Giaquinto, 1973). Se encontraron importantes diferencias entre estas señales de iEEG y señales de EEG, tanto para el dominio del tiempo como el de la frecuencia. De estas mismas señales, surgieron diferencias interesantes entre ambas estructuras subcorticales. Algunas de estas diferencias pueden ser explicadas por mecanismos de comunicación entre ambas estructuras, necesarios para estabilizar los husos de sueño, como lo es la duración incrementada en hipocampo derecho respecto a amígdala derecha. Por otro lado, se piensa que otras disparidades surgen más bien a partir de la condición epiléptica de los pacientes, como lo es la potencia incrementada para husos lentos en el hipocampo derecho respecto al hipocampo izquierdo. Estos resultados sugieren que los husos encontrados en estructuras subcorticales también exhiben diferencias entre sus dos tipos, lentos y rápidos. No obstante, también indican que las diferencias entre husos corticales y subcorticales son importantes y estas responden directamente a mecanismos intrínsecos de comunicación talamocorticales-subcorticales.

5.1 Duraciones.

A grandes rasgos, para las duraciones de husos se encontró un incremento en el hipocampo derecho, región en la cual se ubicaba el foco epiléptico en los 4 pacientes. Esto corresponde a la comparación entre hipocampo derecho e hipocampo izquierdo, pero también fue cierto para la comparación entre hipocampo y amígdala derechos. Igualmente, la comparación entre ambas amígdalas revela un aumento de duraciones de husos en el hemisferio derecho.

Así, en el análisis de duraciones de husos se encontró una media global de duración de husos [promedio a lo largo de todos los husos detectados] de 0.611s. Esto considerando a todos los canales de interés que fueron analizados. Al considerar únicamente los electrodos de EEG, encontramos una duración promedio de 0.777s. Esto es consistente con lo reportado en la literatura. Por ejemplo, en un estudio del 2017 se analizaron husos de sueño detectados en la etapa N2 del sueño de 11630 individuos. En este estudio (Purcell *et al.*, 2017) se reporta el promedio de duración de todos los husos detectados en los canales C3 y C4, lo cual resultó en casi 4 millones de husos analizados. La duración promedio fue de ~ 0.75 s. Así mismo, una revisión de la literatura concerniente a husos de sueño (Fernandez and Lüthi, 2020) reporta una duración promedio de 0.75 ± 0.27 s, a partir de un estudio de ~ 2000 husos detectados en N2 (Warby *et al.*, 2014). En general, el estudio de Fernandez y varios otros (De Gennaro and Ferrara, 2003; Cox *et al.*, 2017; Andrillon *et al.*, 2011) reportan una duración de entre 0.5 y 3s, centrada alrededor de ~ 1 s. Esto indica que la condición epiléptica de los sujetos participantes en el presente estudio no está afectando a la duración de los husos de sueño medidos en el EEG de superficie durante la etapa N2 del sueño. Este resultado sugiere que las alteraciones en la

región medial del lóbulo temporal resultantes de la epilepsia no están alterando de manera importante la comunicación tálamo-cortical, necesaria para la continuidad de los husos de sueño (Fernandez and Lüthi, 2020; Steriade, 2003). Por otro lado, la duración global en regiones profundas fue de 0.412, lo cual confirma que la participación de redes corticales es necesaria para observar husos más duraderos. Esto difícilmente puede ser contrastado con la literatura debido a la poca disponibilidad de este tipo de datos. Sin embargo, resulta interesante la menor duración de husos en los electrodos de iEEG.

Analizando más a fondo las duraciones de husos, podemos ver que para la comparación entre amígdala e hipocampo del hemisferio sin foco epiléptico no se encontraron diferencias significativas [tabla 2], sugiriendo que las redes corticales-hipocampales necesarias para la propagación de husos desde la corteza hacia el eje amígdalo-hipocampal no se encuentran afectadas en dicho hemisferio. La figura 6 muestra las diferencias entre las duraciones de husos de amígdala derecha e izquierda. Podemos ver que las distribuciones de probabilidad no se encuentran tan extendidas en el rango de duraciones. En cambio, la diferencia más notable se encuentra en la altura de las distribuciones, siendo que esta es mayor en R-Amyg. Esto indica que la amígdala derecha cuenta con más observaciones concentradas en cierto rango de duraciones ligeramente mayor al de su contraparte izquierda. Esta diferencia se mantiene en los dos tipos de husos y en ambos tipos en conjunto, con un fuerte efecto significativo. Esto indica que existen más observaciones en R-Amyg que en L-Amyg. Lo podemos confirmar al analizar la tabla 3, pero estos resultados serán discutidos más a fondo en la sección de densidades.

Por otro lado, la figura 7 muestra la comparación de duraciones R-Amyg y R-aHip. En este caso la diferencia es mucho más evidente en los valores encontrados, siendo que el rango de duraciones de R-aHip se encuentra extendido hasta duraciones que superan los 1.5s, incluso habiendo algunas observaciones de más de 2s. Por el contrario, las duraciones en R-Amyg se encuentran en un rango más restringido, con apenas algunos husos superando 1s de duración. Esta diferencia se encontró con un fuerte efecto significativo [$p < 0.0001$] para los tres tipos de husos. Esto indica que en el hipocampo derecho se encuentran husos de mayor duración que en amígdala derecha, y podría estar sugiriendo que el efecto sea debido a la condición epiléptica de los sujetos, dado que es en el hipocampo derecho donde se encuentra el foco epiléptico. Más evidencia de esto se presenta en la comparación entre hipocampo derecho e izquierdo [fig. 8], donde nuevamente encontramos un rango de duraciones más extendido en hipocampo derecho. Esto también puede estar respondiendo directamente al estado epiléptico de los pacientes. Tanto las descargas epilépticas (Aronica and Mühlebner, 2017) como los husos de sueño (Steriade, 2003) requieren de mecanismos neuronales de sincronización para su generación. Dado que fue justamente en el hipocampo donde se encontró el foco epiléptico de los pacientes, es posible que los mismos mecanismos neuronales que dan lugar a la sincronización aberrante epiléptica estén favoreciendo la duración incrementada de husos observada en este hemisferio. La figura 9 nos muestra la comparación de duraciones entre husos de L-Amyg y C3. El fuerte efecto significativo surge a partir de la clara diferencia en sus duraciones, donde encontramos que los husos de amígdala e hipocampo tienen una duración mucho menor que aquellos encontrados en los electrodos de superficie. Este efecto fue cierto para todas las comparaciones entre estructuras subcorticales y la neocorteza [tabla 2], lo que sugiere que en general, los husos se ven limitados en su duración en estructuras subcorticales. Esto es probablemente debido a las escasas proyecciones talámicas a dichas regiones, pues se ha sugerido que, para alcanzar niveles subcorticales, los husos necesitan primero completar su generación en el circuito corticotalámico. Una vez en la neocorteza, dependen de proyecciones directas entre ésta y la siguiente estructura, en este caso subcortical (Sullivan *et al.*, 2014). Así, es posible que esta segunda ráfaga de actividad se vea limitada por la ventana de tiempo en las que las neuronas neocorticales pueden mantener el estado oscilatorio

necesario para dar lugar a los husos de sueño, resultando así en husos subcorticales de menor duración. En conjunto, estos resultados sugieren que la condición epiléptica de los sujetos afecta principalmente a las duraciones de husos en regiones próximas al foco epiléptico, ocasionando que aparezcan husos de mayor duración que se alejan de la duración promedio de un segundo. Tanto las crisis epilépticas como los husos de sueño requieren de mecanismos neurofisiológicos de hipersincronización para ser generados. Por lo tanto, es posible que las neuronas hipocámpales ya capaces de hipersincronizarse debido a la condición epiléptica, estén afectando a los mecanismos de generación de husos de sueño al incrementar el tiempo de activación del circuito corticotalámico que da origen a husos de sueño, incrementando así su duración.

5.2 Densidades.

El análisis de densidades no presentó diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas. Se piensa que este problema fue debido principalmente a la n de sujetos dentro del estudio. Es decir que, al querer comparar las densidades de un electrodo contra otro, nos encontramos con una comparación de 4 datos contra 4 datos, pues se cuenta con 4 sujetos. Un tamaño de muestra tan pequeño no es capaz de representar correctamente a la población, además de que imposibilita la capacidad de realizar análisis estadísticos confiables. No obstante, la tabla 3 resume las densidades encontradas para cada electrodo y cada canal. Una simple inspección visual revela detalles interesantes. Primero los sujetos 1, 2 y 4 presentan un patrón de alta densidad en canales intracraneales [primeras 14 filas] ubicados en hemisferio derecho, mientras que el sujeto 3 exhibe un efecto contrario, con mayor densidad de husos en canales iEEG de hemisferio izquierdo. Segundo, es destacable que los sujetos 1 y 4 presentan magnitudes de densidad muchos mayores en casi todos los electrodos al comparar con los sujetos 2 y 3. Este tipo de diferencias se hubieran acoplado mejor a un análisis de variabilidad individual, el cual no fue realizado ya que escapa a los intereses del estudio.

5.3 Tiempo-frecuencia.

Es importante destacar que el análisis tiempo-frecuencia fue desarrollado sobre todos los segmentos de señal de 2.5s de duración que contienen husos de sueño de manera centrada. La primera parte del análisis consistió en la generación de matrices de coeficientes wavelet, resultantes de aplicar una Transformada con Wavelets Continuos [CWT] a los segmentos de señal ya mencionados [ver método]. De entrada, las matrices CWT mostradas en la figura 10 revelan varios aspectos interesantes. Estas matrices [fig. 10, paneles derechos] fueron generadas a partir de aplicar la transformada a los segmentos de señal crudos conteniendo husos de sueño [fig. 10, paneles izquierdos]. Estos segmentos de señal fueron seleccionados a partir de 2 electrodos de interés para su visualización [R-Amyg arriba, C3 abajo]. La diferencia entre ambos espectros de potencia es clara. Para el caso de C3 vemos que la agrupación [*cluster*] de altos valores de potencia se encuentra centrada alrededor de los 16 Hz, aproximadamente. Esto efectivamente coincide con las frecuencias correspondientes al tipo de huso, ya que se trata de un huso rápido [12-16 Hz]. Cabe mencionar que el *cluster* de potencia no se limita perfectamente al rango de frecuencia establecido en la literatura, sino que se va degradando en su magnitud alcanzando, frecuencias de hasta 20 Hz. Otro detalle interesante es el resultado de aplicar una suma en dirección de las columnas a la matriz CWT. El vector resultante se muestra en los paneles inferiores a cada matriz, y nos indica cómo se distribuye la potencia a lo largo del tiempo. Podemos ver que el máximo de potencia se alcanza al centro de la ventana, lo cual coincide con el centro del huso. Este efecto fue consistente para la gran mayoría de las imágenes analizadas visualmente, y nos indica que, dentro de estas ventanas de tiempo, el huso de sueño es el que explica la mayor parte de

la varianza asociada a la señal concomitante. Un efecto menos constante fue encontrado en la operación complementaria, el promedio en dirección de las filas. El vector resultante de esta, conocido como Espectro Global de Wavelet [GWS] se muestran a la derecha de cada matriz y nos indican la potencia asociada a cada valor de frecuencia. Por lo tanto, este GWS es un equivalente a aplicar una Transformada Rápida de Fourier a la señal. Dentro de estos espectros encontramos que el máximo de potencia depende fundamentalmente de la región donde se ubica el electrodo analizado, así como del tipo de huso. El huso de ejemplo de C3 muestra un máximo de potencia alrededor de los 16 Hz, mientras que el huso de R-Amyg revela una potencia máxima centrada alrededor de los 10 Hz aproximadamente. Se propone que esto, más que ser una característica del tipo de huso analizado [huso lento], está debido a la naturaleza de la señal eléctrica exhibida por la amígdala humana durante el sueño NMOR. Al analizar la señal cruda exhibida en la figura 10 [línea negra, panel inferior izquierdo] vemos que esta señal está constituida principalmente por un componente lento sobre el cual se acoplan distintos elementos. A simple vista, resulta complicado identificar un huso de sueño como suele hacerse para canales de EEG. Sin embargo, al analizar la señal filtrada [fig. 10, línea de color, panel inferior izquierdo] se encuentra actividad en forma de huso que finalmente fue detectada como tal por un algoritmo ampliamente utilizado en la literatura (Ferrarelli *et al.*, 2007) para la detección de husos de sueño.

Es importante mencionar que en estudios previos (Muñoz-Torres *et al.*, 2018), se ha descrito un aumento en la potencia de bandas de frecuencia delta, theta y sigma durante el sueño NMOR. Así mismo, durante el sueño MOR se ha descrito actividad en la banda de Theta proveniente de la amígdala (Machida *et al.*, 2021; Karashima, Katayama and Nakao, 2010). A pesar de tratarse de etapas de sueño distintas, estos estudios indican que la amígdala suele exhibir actividad eléctrica de baja frecuencia durante el sueño. Por otro lado, se destaca que la relación entre amígdala y husos de sueño suele ser descartada, dado que se ha reportado como una región con escasa detección de husos (Andrillon *et al.*, 2011). Tomando estas observaciones en conjunto con los resultados del presente estudio, se propone que los husos de sueño efectivamente pueden ser propagados hasta la amígdala. Además, estos husos suelen estar “enmascarados” detrás de la actividad de baja frecuencia y gran amplitud dominante en el perfil eléctrico de la amígdala [fig. 10, panel inferior izquierdo]. Así mismo, esto podría explicar la razón por la que el GWS de los husos de sueño detectados en amígdala presenten un máximo de potencia en frecuencias bajas. Adicionalmente, es evidente que esta actividad filtrada en forma de huso carece en gran parte de las características visuales que suelen ser usadas para la detección visual de husos de sueño. En específico, nos referimos a la característica creciente y menguante de la amplitud de la señal que le da su nombre al huso de sueño. A pesar de contar con un ligero aumento en la amplitud hacia el centro del huso y una disminución posterior, este efecto no es tan evidente y marcado como el huso de ejemplo mostrado de C3. Por lo tanto, surge la pregunta de si la actividad encontrada en la amígdala puede ser calificada como husos de sueño funcionales. Esto queda abierto a discusión y no puede ser abordado bajo el protocolo del presente estudio. Por lo tanto, se propone que esta actividad sea denominada como una “actividad parecida a husos de sueño” o “*Sleep spindle-like activity*”.

Posteriormente, se analizó esta actividad en forma de huso en su dominio de la frecuencia para encontrar diferencias entre hemisferios y entre regiones, llevando la principal comparación de interés contra el hipocampo, otra estructura subcortical donde ya se han descrito los husos de sueño (Cox *et al.*, 2017). Así, la siguiente sección del análisis tiempo-frecuencia consistió en la comparación frecuencia a frecuencia de los GWS de cada par de electrodos [ver método]. Este análisis se realizó utilizando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y los resultados pasaron por una corrección de Bonferroni para disminuir el error tipo I. La figura 11 muestra en sus 3 paneles izquierdos y 3

paneles del centro todos los GWS [líneas grises] que pasaron ciertos criterios de inclusión [ver resultados]. Adicionalmente se muestra el promedio de estos espectros [líneas de color] tanto en los paneles ya mencionados, como en los 3 paneles de la derecha, donde únicamente se utilizaron para representar visualmente los resultados de la comparación frecuencia a frecuencia. Esta comparación entre C3 y L-Amyg revela, para todos los husos y husos rápidos diferencias significativas casi en todas las frecuencias, efecto que se pierde entre los 16 y los 18 Hz, aproximadamente. En cambio, para husos lentos, el efecto se mantuvo significativo para todas las frecuencias. Esto es consistente con la clara diferencia en las magnitudes de potencia, pero vale la pena mencionar que en este y otros resultados, encontramos un efecto similar que sugiere que los datos de todos los husos y los datos de husos rápidos son hasta cierto punto similares. Esto será discutido a fondo más adelante, pero de entrada parece indicar que, al tomar todos los husos sin distinción, son los husos rápidos los que dominan la dinámica del EEG.

Inicialmente, la comparación entre L-aHip y L-Amyg puede ser tomada como una referencia o un control, dado que al tratarse de las estructuras “saludables” o sin foco epiléptico, es el tipo de actividad que se esperaría fisiológicamente. Aunado a esto, la comparación entre R-Amyg y L-Amyg [fig. 13] revela diferencias significativas en todas las frecuencias. Es evidente el aumento de potencia en el electrodo R-Amyg. Se trata de un resultado esperado, ya que se trata de una región muy cercana al foco epiléptico donde se esperaría encontrar un incremento en la potencia como ya se ha reportado en otros estudios (Pegg, Taylor and Mohanraj, 2020; Glaba *et al.*, 2020). No se encuentra el mismo efecto al analizar la comparación entre R-Amyg y R-aHip [fig. 12]. En este caso vemos que los incrementos en la potencia no se encuentran en toda la banda, sino en frecuencias específicas de acuerdo con el tipo de huso. Para todos los husos, aparece un aumento significativo de la potencia del electrodo R-Amyg en frecuencias bajas, desde los 7 Hz, que se mantiene hasta los 10-11 Hz. Esto sugiere que la diferencia surge desde frecuencias aún más bajas, dentro de la banda de theta, la cual no fue propiamente analizada. Posteriormente, el efecto se invierte, y la potencia en R-aHip supera a la de R-Amyg de manera significativa, en los límites superiores de la banda de frecuencia sigma. Un efecto similar se encuentra en los husos rápidos, aunque en este caso el aumento de potencia en sigma no es tan evidente. En cambio, para frecuencias altas, alcanzando los 20 Hz, el efecto de husos de rápidos vuelve a invertirse y nuevamente la potencia en R-Amyg supera a la de R-aHip, efecto aún más evidente en husos rápidos que en todos los husos. Esto sugiere que los husos rápidos no ven su espectro de potencia significativamente aumentado entre estas estructuras, ya que las diferencias se pierden ligeramente en la banda sigma. Por el contrario, los husos lentos muestran un claro aumento de potencia en hipocampo respecto a amígdala que se mantiene a lo largo de toda la banda sigma, en cierto modo mostrando un efecto complementario a lo observado en husos rápidos que resulta bien constituido en todos los husos, donde se encuentran diferencias tanto dentro como fuera de la banda sigma. En conjunto, estos resultados sugieren que, en regiones cercanas al foco epiléptico, son los husos lentos los que más afectados resultan en sus propiedades, exhibiendo un aumento en la potencia de la banda sigma respecto a otras estructuras subcorticales como la amígdala. Las observaciones recién descritas deben ser analizadas en relación con la referencia de estructuras “saludables”, siendo esta la comparación entre L-Amyg y L-aHip [fig. 11], donde nuevamente encontramos diferencias significativas en todas las frecuencias, mostrando un incremento en la potencia de hipocampo respecto a la amígdala. Esto puede ser explicado por la organización en capas del hipocampo, la cual podría estar facilitando la sincronización neuronal que finalmente resultaría en mayor potencia. No obstante, este análisis respecto a las estructuras saludables nos indica que las redes epilépticas afectan de manera distinta al hipocampo y a la amígdala. Esto, en conjunto con lo mostrado en la figura 13, sugiere que en este caso las diferencias entre los distintos tipos de husos se ven en cierto modo opacadas por las diferencias resultantes de la condición de los pacientes. Esto se evidencia aún más

al analizar la fig. 14, correspondiente a la comparación entre ambos hipocampos. En este caso, se propone que ambas estructuras se encuentran afectadas de manera similar por la condición epiléptica de los pacientes, lo cual, en consecuencia, no enmascara las diferencias entre tipos de huso. De manera similar a la figura 12, encontramos que todos los husos exhiben magnitudes incrementadas de potencia en los límites inferiores y por debajo de la banda sigma en el hipocampo izquierdo. Al inverso, en husos lentos se encuentra un incremento en la potencia del hipocampo derecho que se limita bastante bien dentro de los rangos de frecuencia de sigma. Y, de manera complementaria, en husos rápidos se observa un incremento en la potencia del hipocampo izquierdo por debajo y por encima de la banda sigma. En conjunto, estos resultados sugieren que la condición epiléptica de los pacientes ocasiona un aumento en la potencia de los husos de sueño lentos, efecto que se enmascara cuando el componente espacial induce diferencias drásticas en las magnitudes de potencia resultantes de la proximidad con el foco epiléptico.

Para finalizar el análisis tiempo-frecuencia, se discute una propiedad adicional resultante del análisis CWT. Se trata de la frecuencia representativa [FR, ver método], que corresponde al valor de frecuencia con la máxima potencia asociada dentro del GWS de cada CWT. Así, se tiene un valor de FR para cada huso de sueño. La figura 16 muestra en sus dos paneles superiores las distribuciones de probabilidad resultantes de estas poblaciones de FR en los electrodos R-aHip y L-aHip. Aquí aparece un resultado interesante, pues podemos ver que tanto en todos los husos como en husos rápidos de hipocampo derecho aparece una distribución bimodal de FRs. Este efecto se pierde por completo en L-aHip, donde más bien las FRs de los tres tipos de husos se concentran en frecuencias bajas. Esto sugiere que dentro de la distinción de cada tipo de huso puede surgir una subdivisión de poblaciones de acuerdo con la frecuencia asociada con la máxima potencia. Por otro lado, también podría hacer alusión a reportes que indican la posibilidad de que ondas de frecuencias bajas sean confundidas con husos de sueño (Gonzalez *et al.*, 2018; Cox *et al.*, 2019), aunque en ese caso se reporta respecto a los husos lentos y no los husos rápidos como en el presente estudio. Sin embargo, no se descarta la posibilidad de que la distribución bimodal resulte de una fuerte aportación de potencia por parte de bandas de frecuencias bajas que aparecen de fondo en la señal cruda de electrodos intracraneales [fig. 10]. Adicionalmente, la comparación de estas poblaciones de FR [mediante prueba U de Mann-Whitney] reveló una diferencia significativa para los 3 tipos de husos. En el caso de todos los husos y husos rápidos, esto es debido a la distribución bimodal ya mencionada. En cambio, en husos lentos, la diferencia surge la fuerte concentración de husos con una FR de aproximadamente 7 Hz en hipocampo izquierdo, efecto que se pierde en hipocampo derecho, donde las FR se distribuyen hacia frecuencias más altas. Esta comparación y sus respectivos resultados se representan en el panel inferior de la fig. 16, mediante una gráfica de violín y una gráfica de puntos que indican una aproximación del número de observaciones en cada valor de frecuencia. Un efecto similar se observa en la comparación entre R-aHip y R-Amyg [fig. 17], donde podemos ver que nuevamente la distribución bimodal de todos los husos y husos rápidos de R-aHip se diferencia significativamente de las FRs concentradas en frecuencias bajas de R-Amyg.

En conjunto, los resultados discutidos hasta ahora sugieren varios aspectos interesantes:

- 1) Las FRs encontradas en los límites inferiores de la banda sigma son consistentes con los límites de frecuencia de los husos lentos, pero aparenta no tener sentido para husos rápidos [fig. 17 y 18]. Esto podría ser explicado por el componente de baja frecuencia dominante en la señal de fondo de iEEG, el cual arrastra a las frecuencias representativas desde la banda sigma hacia frecuencias más bajas, incluso pudiendo introducir husos falsos (Gonzalez *et al.*, 2018); así, queda abierto a discusión si los husos detectados en los electrodos de iEEG pueden ser etiquetados como tal, o como “*Sleep*

spindle-like activity” [SSL] que podría ser confundida con actividad de baja frecuencia. Para comenzar a evaluar la interrogante respecto a si la actividad detectada en amígdala efectivamente puede ser calificada como huso de sueño, es necesario considerar los resultados de comparación entre electrodos intracraneales y electrodos de superficie. En estas, podemos ver que las comparaciones entre intracraneal y de superficie siempre resultan en diferencias significativas, lo que podría sugerir que es un tipo de actividad distinta. Por otro lado, las comparaciones interregionales de electrodos intracraneales, es decir, entre la amígdala y el hipocampo, revelan diferencias que más bien pueden ser atribuidas a la condición epiléptica de los pacientes. Dado que los husos ya han sido propiamente descritos como tal en el hipocampo (Sullivan *et al.*, 2014; Cox *et al.*, 2019), se propone que esta actividad detectada en amígdala efectivamente puede ser considerada al menos como actividad parecida a husos de sueño.

2) Directamente ligado con lo anterior, cabe mencionar que ya se ha reportado un incremento en la potencia de bandas de frecuencia baja [delta, theta y sigma] en la amígdala durante el sueño NMOR respecto a sueño MOR y vigilia (Muñoz-Torres *et al.*, 2018). Esto sugiere que, aunque es posible que los husos de sueño alcancen la amígdala, estos pueden verse “enmascarados” por el perfil de gran amplitud de ondas lentas exhibido por la amígdala durante el sueño NMOR. Así, durante la inspección visual de la señal de iEEG proveniente de la amígdala, resulta complicado identificar husos de sueño en la señal cruda. Por el contrario, al analizar la señal filtrada a frecuencias específicas, comienzan a aparecer elementos parecidos que finalmente el algoritmo de detección de husos de sueño (Ferrarelli *et al.*, 2007) sí califica como tal. Considerando la generación de husos de sueño a partir de un circuito talamocortical (Lüthi, 2014), y el hecho de que la propagación de estos hacia el hipocampo requiere de mecanismos de comunicación entre estas estructuras (Sullivan *et al.*, 2014), se propone una explicación para las diferencias encontradas entre husos amigdalinos y husos hipocampales. Se sugiere que la amígdala carece de los mecanismos necesarios para establecer un diálogo de manera directa con el circuito talamocortical, el cual sería necesario para estabilizar la formación de husos con características clásicas. Esto explicaría las diferencias encontradas principalmente en el dominio del tiempo, como lo son las duraciones disminuidas de husos amigdalinos y la forma poco convencional encontrada en los trazos de señal [fig. 10] que escapa a la apariencia clásica de los husos de sueño descrita en la literatura como creciente y menguante.

3) La distribución bimodal de FRs de husos rápidos y todos los husos no fue exclusiva de hipocampo derecho, sino que también apareció en electrodos de cuero cabelludo como C3, C4, T3, T4, Fp2, O1 y O2 [resultados mostrados en tabla 4]. Sin embargo, fue únicamente en las comparaciones que involucraron a R-aHip cuando esta diferencia resultó en un efecto significativo [ver tabla 4]. Por lo tanto, tampoco se descarta la posibilidad de que sea un efecto espacial inducido por la proximidad con el foco epiléptico.

4) Los resultados expuestos en las figuras 12, 14, 16, y 18 muestran efectos similares para los grupos de todos los husos y husos rápidos. Esto sugiere que, al agrupar indistintamente a ambos tipos de husos dentro de la banda de frecuencia sigma, son fundamentalmente los husos rápidos los que dominan la señal y son detectados por los algoritmos automáticos, probablemente debido a que sus características en el dominio del tiempo se ven menos enmascaradas por frecuencias más bajas, características del sueño NMOR. Por lo tanto, se propone que estos resultados refuercen la noción de separar a ambos tipos de husos en estudios próximos, dado que, al analizarlos por separado, se encuentran diferencias claras en sus propiedades.

5.4 Implicaciones.

Tradicionalmente, la amígdala no es considerada como una región capaz de exhibir un patrón de EEG en el que se puedan detectar abundantes husos de sueño. Esto a raíz de estudios tempranos que reportaron una escasa detección de husos en la amígdala (Giaquinto, 1973). Estudios posteriores (Andrillon *et al.*, 2011; Nir *et al.*, 2011) reportaron, de manera consistente, una menor ocurrencia de husos en la amígdala respecto al giro parahipocampal. Esto es atribuido principalmente a las escasas proyecciones talamocorticales hacia la amígdala en comparación con regiones neocorticales o hipocampales (Andrillon *et al.*, 2011). Esto, en conjunto con la dificultad metodológica que implica la colocación de electrodos en regiones subcorticales, ocasionó que la literatura concerniente a husos de sueño dejara de prestar atención a la amígdala.

El presente estudio expone resultados que se encuentran en desacuerdo con las interpretaciones antes descritas, siendo que se detectó una cantidad importante de husos de sueño en los electrodos ubicados en la amígdala. Consistente con los estudios ya mencionados, la cantidad de husos ubicados en amígdala fue menor en comparación aquellos encontrados en hipocampo para la mayoría de los sujetos [tabla 3]. Sin embargo, la diferencia no fue tan evidente como la reportada en dichos estudios. Cabe mencionar que en algunos de estos estudios se utilizaron electrodos de gradilla, a diferencia del electrodo profundo utilizado en el presente estudio, siendo esto una diferencia metodológica importante. Sin embargo, a partir de esto surge la interrogante de si esta actividad efectivamente puede ser calificada como husos de sueño. Para esto, es necesario considerar las diferencias en las propiedades tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia entre dicha actividad y husos hipocampales o de regiones superficiales que ya fueron expuestas y discutidas anteriormente.

Para poder concluir que la actividad encontrada en amígdala pueda ser clasificada como husos de sueño, sería necesario realizar un estudio más extenso con herramientas que nos permitan identificar la fuente de la actividad, lo cual no puede ser abordado bajo el protocolo presentado en este trabajo. Secundario a esto, sería importante analizar si esta actividad cumple con las asociaciones reportadas con otro tipo de elementos electroencefalográficos, como lo es la sincronía con ondas lentas (Cox *et al.*, 2017) evaluada, por ejemplo, a partir de una medida de acoplamiento amplitud-fase. Por lo tanto, bajo estas limitantes, se califica a estas oscilaciones encontradas en amígdala únicamente como actividad parecida a husos de sueño, o SSL.

Ya habiendo establecido la presencia de SSL en la amígdala, es necesario atender la interrogante de su mecanismo fisiológico de propagación. Considerando el origen talámico-cortical de los husos de sueño (Steriade, 2003; Lüthi, 2014) y las escasas proyecciones de este circuito hacia la amígdala (Andrillon *et al.*, 2011), resultaría complicado establecer que los husos de sueño alcancen a la amígdala directamente desde la neocorteza, como ocurre con el hipocampo (Sullivan *et al.*, 2014). En ese caso, el mecanismo propuesto indica que un huso de sueño generado en el circuito corticotálamico, puede alcanzar al hipocampo vía proyecciones bidireccionales neocorticales-entorrinales. Una vez en hipocampo, el mismo huso puede desencadenar la generación de un ripple, el cual estimula nuevamente a las mismas neuronas neocorticales que iniciaron el diálogo, estabilizando así al huso en regiones hipocampales (Buzsáki, 2015). Este mecanismo de comunicación neocortical-hipocampal favorece la propagación de husos hacia dicha zona.

De esta manera, se propone que el mecanismo de propagación por el que los husos de sueño alcanzan la amígdala, no es directamente a partir de un diálogo talamocortical-amigdalino, sino a través de vías de comunicación entre hipocampo y amígdala. Evidencia de transferencia de información entre ambas estructuras se muestra en trabajos recientes (Cox *et al.*, 2020b) que reportan la detección de *sharp-wave ripples* en la amígdala. Esto indica la existencia de un mecanismo intrínseco de comunicación

entre hipocampo y amígdala para la propagación de actividad desde la primera estructura hacia la segunda. Así mismo, dicho estudio reporta que los *ripples* encontrados en amígdala comparten propiedades con su contraparte hipocampal, como lo es la coocurrencia con estos, y la asociación con ondas lentas y con husos de sueño. Este mecanismo de acoplamiento ya se ha reportado en asociación con consolidación de memoria (Cairney *et al.*, 2018; Antony *et al.*, 2019; Lüthi, 2014). La diferencia es que, en este caso, el mecanismo recién descrito es un potencial sustrato fisiológico para la consolidación de memorias emocionales durante el sueño NMOR, explicando así la participación de la amígdala, en específico de la amígdala basolateral (Cox *et al.*, 2020b; Paré and Headley, 2023).

Siguiendo esta línea de investigación, resultaría razonable describir husos de sueño en la amígdala. Esto porque así se contarían con todos los elementos necesarios [husos de sueño, *ripples* y ondas lentas] para explicar un mecanismo de consolidación de memorias emocionales dependiente de la etapa NMOR. Existen trabajos que indican una asociación entre sueño MOR y consolidación de memorias emocionales, así como procesamiento emocional relacionado con las ensoñaciones (Hutchison and Rathore, 2015; Scarpelli *et al.*, 2019). A pesar de tratarse de una etapa de sueño distinta, estos trabajos hablan de mecanismos de comunicación entre hipocampo y amígdala, apoyando aún más la noción de que los husos de sueño puedan alcanzar la amígdala desde el hipocampo. Existe más evidencia en apoyo a esta propuesta, con los trabajos que asocian directamente al sueño NMOR (Girardeau, Inema and Buzsáki, 2017) con reactivación de memorias emocionales, involucrando directamente a este sistema hipocampal-amigdalino. Así mismo, existen trabajos que asocian específicamente a los husos de sueño con facilitación de tareas que involucran memoria de reconocimiento emocional (Kaestner, Wixted and Mednick, 2013). En conjunto, los trabajos antes mencionados y el presente estudio sugieren no solo la posible detección de husos de sueño en la amígdala, sino también que efectivamente existen los mecanismos para que estos alcancen el nivel amigdalino desde regiones hipocampales, así como un posible papel fisiológico en el que podrían estar implicados, siendo esto la consolidación de memorias emocionales.

Restaría únicamente establecer cómo los mecanismos que hemos discutido hasta ahora pueden verse afectados ante la condición epiléptica de los pacientes. En este aspecto, hay evidencia de cómo husos de sueño y complejos K pueden convertirse en descargas epilépticas, funcionando como precursores de estas y explicando por qué la etapa N2 del sueño es considerada como epileptogénica (Halász and Szűcs, 2020). En esta misma línea, se ha reportado que tanto husos de sueño como complejos K pueden ocurrir de manera acoplada con descargas epilépticas, denominados husos de sueño epileptiformes y complejos K epileptiformes, respectivamente (Seneviratne, Cook and D'Souza, 2016). Incluso se han reportado correlaciones entre disrupción en los husos de sueño y el desarrollo de descargas epilépticas en modelos animales con epilepsia secundaria a traumatismo (Holden *et al.*, 2021). Estos estudios muestran una clara asociación entre los husos de sueño y las descargas epilépticas. Se ha propuesto que el enlace detrás de dicha asociación reside en la capacidad de redes epilépticas para “secuestrar” los mecanismos intrínsecos de acoplamiento entre husos de sueño, complejos K y ondas lentas, relevantes para la memoria (Mendes *et al.*, 2021). Es decir, conforme la enfermedad progresa, las redes epilépticas son capaces de aprovechar dicho mecanismo para la generación de descargas epilépticas, sobrepasando el proceso fisiológico con uno patológico (Mendes *et al.*, 2021). Esto comprende un posible sustrato fisiológico que explicaría el deterioro en memoria descrito en epilepsia del lóbulo temporal (Tramoni-Negre *et al.*, 2017; Barrett Jones *et al.*, 2022).

Particularmente, en los pacientes registrados en el presente estudio no fueron sometidos a tareas relacionadas con memoria emocional, por lo que no podemos saber si cuentan con deterioro en esos sistemas específicos. No obstante, revisando la literatura nos encontramos con que efectivamente se

ha descrito una asociación entre deterioro de consolidación de memoria emocional y epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos (Múnera *et al.*, 2015; Jambaqué *et al.*, 2009). Esto sugiere que los sistemas de consolidación de memorias emocionales dependientes de amígdala durante la etapa N2 del sueño se pueden ver alterados en pacientes con este tipo de epilepsia, independientemente de la ubicación del foco epiléptico. Esto es consistente con la naturaleza de enfermedad de red de la epilepsia del lóbulo temporal, siendo que esta se relaciona con amplias alteraciones en la conectividad funcional que finalmente pueden alcanzar todo el cerebro (Laufs, 2012).

Así, podemos ver que se cuentan con los elementos necesarios para describir alteraciones en la memoria emocional relacionadas con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos. Dichas alteraciones podrían estar mediadas por el aprovechamiento de mecanismos relevantes para la consolidación de memoria emocional por redes epilépticas. Finalmente se propone que, en estos mecanismos, la actividad parecida a husos de sueño encontrada en amígdala durante el presente estudio puede estar jugando un papel importante y, por lo tanto, es necesario estudiarla detenidamente.

6. Conclusión.

El presente estudio sirvió como un refuerzo a la literatura concerniente a los husos de sueño en el electroencefalograma humano, tanto superficial como intracraneal. El hallazgo más relevante del estudio indica la detección de señales parecidas a husos de sueño en la amígdala humana. Las diferencias cualitativas y cuantitativas entre estos “husos” amigdalinos y husos corticales e hipocampales pueden estar surgiendo a partir de la falta de diálogo talamocortical-amigdalino, pues se considera que la participación directa de redes talamocorticales es necesaria para la estabilización de husos de sueño en otras regiones. Secundario a esto, y como era esperado, se encontraron diferencias clave entre husos de sueño lentos y rápidos, tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia. Ciertas comparaciones del análisis tiempo-frecuencia sugieren que, al agrupar indistintamente a husos lentos y rápidos, es fundamentalmente la dinámica de los husos rápidos la que domina el EEG y enmascara a la de los husos lentos. Esto recalca la necesidad de distinguir correctamente a ambos tipos de husos en futuros estudios, dada las diferencias en sus propiedades encontradas en este trabajo. Adicionalmente, los resultados de comparaciones entre ambos hemisferios revelaron diferencias que pueden surgir exclusivamente a partir de la condición epiléptica de los pacientes. Al tratarse principalmente de la duración y la potencia de husos en cada hemisferio, este resultado sugiere que la actividad aberrante de redes epilépticas puede efectivamente estar ocasionando una disrupción en las propiedades de husos de sueño de ciertas regiones, especialmente aquellas próximas al foco epiléptico.

7. Referencias.

- Addison, P. S. (2002) *The illustrated wavelet transform handbook. Introductory theory and applications in science, engineering, medicine and finance.*
- Ahuja, S., Chen, R. K., Kam, K., Pettibone, W. D., Osorio, R. S. and Varga, A. W. (2018) 'Role of normal sleep and sleep apnea in human memory processing', *Nat Sci Sleep*, 10, pp. 255-269.
- Anafi, R. C., Kayser, M. S. and Raizen, D. M. (2019) 'Exploring phylogeny to find the function of sleep', *Nat Rev Neurosci*, 20(2), pp. 109-116.
- Andrillon, T., Nir, Y., Staba, R. J., Ferrarelli, F., Cirelli, C., Tononi, G. and Fried, I. (2011) 'Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings', *J Neurosci*, 31(49), pp. 17821-34.
- Antony, J. W., Schönauer, M., Staresina, B. P. and Cairney, S. A. (2019) 'Sleep Spindles and Memory Reprocessing', *Trends Neurosci*, 42(1), pp. 1-3.
- Aronica, E. and Mühlebner, A. (2017) 'Neuropathology of epilepsy', *Handb Clin Neurol*, 145, pp. 193-216.
- ASERINSKY, E. and KLEITMAN, N. (1953) 'Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep', *Science*, 118(3062), pp. 273-4.
- Barone, V., van Putten, M. and Visser, G. H. (2020) 'Absence epilepsy: Characteristics, pathophysiology, attention impairments, and the related risk of accidents. A narrative review', *Epilepsy Behav*, 112, pp. 107342.
- Barrett Jones, S., L, A. M., Kleitman, S., Nikpour, A. and Lah, S. (2022) 'Semantic and episodic memory in adults with temporal lobe epilepsy', *Appl Neuropsychol Adult*, 29(6), pp. 1352-1361.
- Beghi, E., Giussani, G. and Sander, J. W. (2015) 'The natural history and prognosis of epilepsy', *Epileptic Disord*, 17(3), pp. 243-53.
- Berger, H. (1933) 'Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.', *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 99 (1), pp. 555-574.
- Bloch, K. E. (1997) 'Polysomnography: a systematic review', *Technol Health Care*, 5(4), pp. 285-305.
- Boissard, R., Fort, P., Gervasoni, D., Barbagli, B. and Luppi, P. H. (2003) 'Localization of the GABAergic and non-GABAergic neurons projecting to the sublaterodorsal nucleus and potentially gating paradoxical sleep onset', *Eur J Neurosci*, 18(6), pp. 1627-39.
- Buzsáki, G. (2015) 'Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning', *Hippocampus*, 25(10), pp. 1073-188.
- Cairney, S. A., Guttesen, A. V., El Marj, N. and Staresina, B. P. (2018) 'Memory Consolidation Is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep', *Curr Biol*, 28(6), pp. 948-954.e4.
- Cascino, G. D. and Brinkmann, B. H. (2021) 'Advances in the Surgical Management of Epilepsy: Drug-Resistant Focal Epilepsy in the Adult Patient', *Neurol Clin*, 39(1), pp. 181-196.
- Castelnovo, A., Graziano, B., Ferrarelli, F. and D'Agostino, A. (2018) 'Sleep spindles and slow waves in schizophrenia and related disorders: main findings, challenges and future perspectives', *Eur J Neurosci*, 48(8), pp. 2738-2758.

- Clemens, Z., Mölle, M., Eross, L., Barsi, P., Halász, P. and Born, J. (2007) 'Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans', *Brain*, 130(Pt 11), pp. 2868-78.
- Cohen, M. X. (2014) *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press.
- Cosgrave, J., Wulff, K. and Gehrman, P. (2018) 'Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go', *Curr Opin Psychiatry*, 31(3), pp. 176-182.
- Cox, R., Rüber, T., Staresina, B. P. and Fell, J. (2019) 'Heterogeneous profiles of coupled sleep oscillations in human hippocampus', *Neuroimage*, 202, pp. 116178.
- Cox, R., Rüber, T., Staresina, B. P. and Fell, J. (2020a) 'Phase-based coordination of hippocampal and neocortical oscillations during human sleep', *Commun Biol*, 3(1), pp. 176.
- Cox, R., Rüber, T., Staresina, B. P. and Fell, J. (2020b) 'Sharp Wave-Ripples in Human Amygdala and Their Coordination with Hippocampus during NREM Sleep', *Cereb Cortex Commun*, 1(1), pp. tga051.
- Cox, R., Schapiro, A. C., Manoach, D. S. and Stickgold, R. (2017) 'Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles', *Front Hum Neurosci*, 11, pp. 433.
- D'Agostino, A., Castelnovo, A., Cavallotti, S., Casetta, C., Marcatili, M., Gambini, O., Canevini, M., Tononi, G., Riedner, B., Ferrarelli, F. and Sarasso, S. (2018) 'Sleep endophenotypes of schizophrenia: slow waves and sleep spindles in unaffected first-degree relatives', *NPJ Schizophr*, 4(1), pp. 2.
- D'Atri, A., Novelli, L., Ferrara, M., Bruni, O. and De Gennaro, L. (2018) 'Different maturational changes of fast and slow sleep spindles in the first four years of life', *Sleep Med*, 42, pp. 73-82.
- De Gennaro, L. and Ferrara, M. (2003) 'Sleep spindles: an overview', *Sleep Med Rev*, 7(5), pp. 423-40.
- Delorme, A. and Makeig, S. (2004) 'EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis', *J Neurosci Methods*, 134(1), pp. 9-21.
- Delorme, A., Sejnowski, T. and Makeig, S. (2007) 'Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis', *Neuroimage*, 34(4), pp. 1443-9.
- Destexhe, A. and Sejnowski, T. J. (2002) 'The initiation of bursts in thalamic neurons and the cortical control of thalamic sensitivity', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 357(1428), pp. 1649-57.
- Dickey, C. W., Sargsyan, A., Madsen, J. R., Eskandar, E. N., Cash, S. S. and Halgren, E. (2021) 'Travelling spindles create necessary conditions for spike-timing-dependent plasticity in humans', *Nat Commun*, 12(1), pp. 1027.
- Dijk, D. J. (1995) 'EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain', *Behav Brain Res*, 69(1-2), pp. 109-16.
- Dumermuth, G., Lange, B., Lehmann, D., Meier, C. A., Dinkelmann, R. and Molinari, L. (1983) 'Spectral analysis of all-night sleep EEG in healthy adults', *Eur Neurol*, 22(5), pp. 322-39.
- Dwivedi, A. K., Mallawaarachchi, I. and Alvarado, L. A. (2017) 'Analysis of small sample size studies using nonparametric bootstrap test with pooled resampling method', *Statistics in medicine*, 36(14), pp. 2187-2205.
- Dwivedi, R., Ramanujam, B., Chandra, P. S., Sapra, S., Gulati, S., Kalaivani, M., Garg, A., Bal, C. S.,

- Tripathi, M., Dwivedi, S. N., Sagar, R. and Sarkar, C. (2017) 'Surgery for Drug-Resistant Epilepsy in Children', *N Engl J Med*, 377(17), pp. 1639-1647.
- Díaz, L., Botero, J. S. and Palacios, L. 2019. Tánatos, Hipnos y Morfeo, entre la muerte, el sueño y los sueños. Universidad del Rosario: Revista Nova et Vetera.
 - Fernandez, L. M. J. and Lüthi, A. (2020) 'Sleep Spindles: Mechanisms and Functions', *Physiol Rev*, 100(2), pp. 805-868.
 - Ferrarelli, F. (2020) 'Sleep disturbances in schizophrenia and psychosis', *Schizophr Res*, 221, pp. 1-3.
 - Ferrarelli, F. (2021) 'Sleep Abnormalities in Schizophrenia: State of the Art and Next Steps', *Am J Psychiatry*, 178(10), pp. 903-913.
 - Ferrarelli, F., Huber, R., Peterson, M. J., Massimini, M., Murphy, M., Riedner, B. A., Watson, A., Bria, P. and Tononi, G. (2007) 'Reduced sleep spindle activity in schizophrenia patients', *Am J Psychiatry*, 164(3), pp. 483-92.
 - Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr., Forsgren, L., French, J. A., Jr., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. and Wiebe, S. (2014) 'ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy', *Epilepsia*, 55(4), pp. 475-82.
 - Fogel, S. M. and Smith, C. T. (2011) 'The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation', *Neurosci Biobehav Rev*, 35(5), pp. 1154-65.
 - Fort, P., Bassetti, C. L. and Luppi, P. H. (2009) 'Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms', *Eur J Neurosci*, 29(9), pp. 1741-53.
 - Gais, S., Mölle, M., Helms, K. and Born, J. (2002) 'Learning-dependent increases in sleep spindle density', *J Neurosci*, 22(15), pp. 6830-4.
 - Gallopin, T., Fort, P., Eggermann, E., Cauli, B., Luppi, P.-H., Rossier, J., Audinat, E., Mühlethaler, M. and Serafin, M. (2000) 'Identification of sleep-promoting neurons in vitro', *Nature*, 404(6781), pp. 992-995.
 - Giaquinto, S. (1973) 'Sleep recordings from limbic structures in man', *Confin Neurol*, 35(5), pp. 285-303.
 - Girardeau, G., Inema, I. and Buzsáki, G. (2017) 'Reactivations of emotional memory in the hippocampus-amygdala system during sleep', *Nat Neurosci*, 20(11), pp. 1634-1642.
 - Glaba, P., Latka, M., Krause, M. J., Kuryło, M., Jernajczyk, W., Walas, W. and West, B. J. (2020) 'Changes in Interictal Pretreatment and Posttreatment EEG in Childhood Absence Epilepsy', *Front Neurosci*, 14, pp. 196.
 - Gonzalez, C. E., Mak-McCully, R. A., Rosen, B. Q., Cash, S. S., Chauvel, P. Y., Bastuji, H., Rey, M. and Halgren, E. (2018) 'Theta Bursts Precede, and Spindles Follow, Cortical and Thalamic Downstates in Human NREM Sleep', *J Neurosci*, 38(46), pp. 9989-10001.
 - Guilhoto, L. M. (2017) 'Absence epilepsy: Continuum of clinical presentation and epigenetics?', *Seizure*, 44, pp. 53-57.
 - Guillery, R. W. and Harting, J. K. (2003) 'Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: Advancing views over half a century', *J Comp Neurol*, 463(4), pp. 360-71.
 - Halász, P. and Szűcs, A. (2020) 'Sleep and Epilepsy Link by Plasticity', *Front Neurol*, 11, pp. 911.
 - Harris, C. D. (2005) 'Neurophysiology of sleep and

- wakefulness', *Respir Care Clin N Am*, 11(4), pp. 567-86.
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F. and Engel, A. K. (2016) 'EEG oscillations: From correlation to causality', *Int J Psychophysiol*, 103, pp. 12-21.
 - Holden, S. S., Grandi, F. C., Aboubakr, O., Higashikubo, B., Cho, F. S., Chang, A. H., Forero, A. O., Morningstar, A. R., Mathur, V., Kuhn, L. J., Suri, P., Sankaranarayanan, S., Andrews-Zwilling, Y., Tenner, A. J., Luthi, A., Aronica, E., Corces, M. R., Yednock, T. and Paz, J. T. (2021) 'Complement factor C1q mediates sleep spindle loss and epileptic spikes after mild brain injury', *Science*, 373(6560), pp. eabj2685.
 - Hramov, A., Koronovskii, A., Makarov, V., Pavlov, A. and Sitnikova, E. (2014) *Wavelets in Neuroscience*.
 - Hunter, J. D. (2007) 'Matplotlib: A 2D graphics environment', *Computing in Science & Engineering*, 9(3), pp. 90-95.
 - Hutchison, I. C. and Rathore, S. (2015) 'The role of REM sleep theta activity in emotional memory', *Front Psychol*, 6, pp. 1439.
 - Iber, C. and American Academy of Sleep Medicine. (2007) *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
 - Jambaqué, I., Pinabiaux, C., Dubouch, C., Fohlen, M., Bulteau, C. and Delalande, O. (2009) 'Verbal emotional memory in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: a first study', *Epilepsy Behav*, 16(1), pp. 69-75.
 - Jung, T. P., Makeig, S., Westerfield, M., Townsend, J., Courchesne, E. and Sejnowski, T. J. (2000) 'Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects', *Clin Neurophysiol*, 111(10), pp. 1745-58.
 - Kaestner, E. J., Wixted, J. T. and Mednick, S. C. (2013) 'Pharmacologically increasing sleep spindles enhances recognition for negative and high-arousal memories', *J Cogn Neurosci*, 25(10), pp. 1597-610.
 - Kang, J. M., Cho, S. E., Na, K. S. and Kang, S. G. (2021) 'Spectral Power Analysis of Sleep Electroencephalography in Subjects with Different Severities of Obstructive Sleep Apnea and Healthy Controls', *Nat Sci Sleep*, 13, pp. 477-486.
 - Karashima, A., Katayama, N. and Nakao, M. (2010) 'Enhancement of synchronization between hippocampal and amygdala theta waves associated with pontine wave density', *J Neurophysiol*, 103(5), pp. 2318-25.
 - Kessler, S. K. and McGinnis, E. (2019) 'A Practical Guide to Treatment of Childhood Absence Epilepsy', *Paediatr Drugs*, 21(1), pp. 15-24.
 - Khalighi, S., Sousa, T., Santos, J. and Nunes, U.
 - Khazipov, R., Sirota, A., Leinekugel, X., Holmes, G. L., Ben-Ari, Y. and Buzsáki, G. (2004) 'Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex', *Nature*, 432(7018), pp. 758-61.
 - Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P. and Roy, S. (2016) 'Sleep function: Toward elucidating an enigma', *Sleep Med Rev*, 28, pp. 46-54.
 - Laufs, H. (2012) 'Functional imaging of seizures and epilepsy: evolution from zones to networks', *Curr Opin Neurol*, 25(2), pp. 194-200.
 - Lazarus, M., Chen, J. F., Urade, Y. and Huang, Z. L. (2013) 'Role of the basal ganglia in the control of sleep

- and wakefulness', *Curr Opin Neurobiol*, 23(5), pp. 780-5.
- Li, J., Vitiello, M. V. and Gooneratne, N. S. (2018) 'Sleep in Normal Aging', *Sleep Med Clin*, 13(1), pp. 1-11.
 - Lindemann, C., Ahlbeck, J., Bitzenhofer, S. H. and Hanganu-Opatz, I. L. (2016) 'Spindle Activity Orchestrates Plasticity during Development and Sleep', *Neural Plast*, 2016, pp. 5787423.
 - Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M. and Vezzani, A. (2020) 'Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options', *Pharmacol Rev*, 72(3), pp. 606-638.
 - Lüthi, A. (2014) 'Sleep Spindles: Where They Come From, What They Do', *Neuroscientist*, 20(3), pp. 243-56.
 - Machida, M., Sweeten, B. L. W., Adkins, A. M., Wellman, L. L. and Sanford, L. D. (2021) 'Basolateral Amygdala Regulates EEG Theta-activity During Rapid Eye Movement Sleep', *Neuroscience*, 468, pp. 176-185.
 - Mahoney, C. E., Cogswell, A., Koralnik, I. J. and Scammell, T. E. (2019) 'The neurobiological basis of narcolepsy', *Nat Rev Neurosci*, 20(2), pp. 83-93.
 - Manford, M. (2017) 'Recent advances in epilepsy', *J Neurol*, 264(8), pp. 1811-1824.
 - Manoach, D. S. and Stickgold, R. (2019) 'Abnormal Sleep Spindles, Memory Consolidation, and Schizophrenia', *Annu Rev Clin Psychol*, 15, pp. 451-479.
 - Mathis, J. (1995) '[The history of sleep research in the 20th century]', *Praxis (Bern 1994)*, 84(50), pp. 1479-85.
 - Mathon, B., Clemenceau, S., Hasboun, D., Habert, M. O., Belaid, H., Nguyen-Michel, V. H., Lambrecq, V., Navarro, V., Dupont, S., Baulac, M., Cornu, P. and Adam, C. (2015) 'Safety profile of intracranial electrode implantation for video-EEG recordings in drug-resistant focal epilepsy', *J Neurol*, 262(12), pp. 2699-712.
 - Matlab (2022) 9.12.0.2009381 (R2022a). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
 - McConnell, B. V., Kronberg, E., Teale, P. D., Sillau, S. H., Fishback, G. M., Kaplan, R. I., Fought, A. J., Dhanasekaran, A. R., Berman, B. D., Ramos, A. R., McClure, R. L. and Bettcher, B. M. (2021) 'The aging slow wave: a shifting amalgam of distinct slow wave and spindle coupling subtypes define slow wave sleep across the human lifespan', *Sleep*, 44(10).
 - McKinney, W. (2010) *Data Structures for Statistical Computing in Python*.
 - Mendes, R. A. V., Zacharias, L. R., Ruggiero, R. N., Leite, J. P., Moraes, M. F. D. and Lopes-Aguiar, C. (2021) 'Hijacking of hippocampal-cortical oscillatory coupling during sleep in temporal lobe epilepsy', *Epilepsy Behav*, 121(Pt B), pp. 106608.
 - Merica, H. (2000) 'Fast and slow frequency spindles in sleep: two generators?', *Clin Neurophysiol*, 111(9), pp. 1704-6.
 - Mohammadi, H., Aarabi, A., Rezaei, M., Khazaie, H. and Brand, S. (2021) 'Sleep Spindle Characteristics in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)', *Front Neurol*, 12, pp. 598632.
 - Moruzzi, G. and Magoun, H. W. (1949) 'Brain stem reticular formation and activation of the EEG', *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(1), pp. 455-473.
 - Muñoz-Torres, Z., Velasco, F., Velasco, A. L., Del Río-Portilla, Y. and Corsi-Cabrera, M. (2018) 'Electrical activity of the human

- amygdala during all-night sleep and wakefulness', *Clin Neurophysiol*, 129(10), pp. 2118-2126.
- Mylonas, D., Baran, B., Demanuele, C., Cox, R., Vuper, T. C., Seicol, B. J., Fowler, R. A., Correll, D., Parr, E., Callahan, C. E., Morgan, A., Henderson, D., Vangel, M., Stickgold, R. and Manoach, D. S. (2020) 'The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized clinical trial', *Neuropsychopharmacology*, 45(13), pp. 2189-2197.
 - Mölle, M., Bergmann, T. O., Marshall, L. and Born, J. (2011) 'Fast and slow spindles during the sleep slow oscillation: disparate coalescence and engagement in memory processing', *Sleep*, 34(10), pp. 1411-21.
 - Múnera, C. P., Lomlondjian, C., Terpiluk, V., Medel, N., Solís, P. and Kochen, S. (2015) 'Memory for emotional material in temporal lobe epilepsy', *Epilepsy Behav*, 52(Pt A), pp. 57-61.
 - Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T., Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Fried, I. and Tononi, G. (2011) 'Regional slow waves and spindles in human sleep', *Neuron*, 70(1), pp. 153-69.
 - Nishida, M., Nakashima, Y. and Nishikawa, T. (2014) 'Topographical distribution of fast and slow sleep spindles in medicated depressive patients', *J Clin Neurophysiol*, 31(5), pp. 402-8.
 - Pack, A. M. (2019) 'Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies', *Continuum (Minneap Minn)*, 25(2), pp. 306-321.
 - Parker, J. L., Melaku, Y. A., D'Rozario, A. L., Wittert, G. A., Martin, S. A., Catcheside, P. G., Lechat, B., Teare, A. J., Adams, R. J., Appleton, S. L. and Vakulin, A. (2022) 'The association between obstructive sleep apnea and sleep spindles in middle-aged and older men: a community-based cohort study', *Sleep*, 45(3).
 - Parmeggiani, P. L. (2008) 'Interaction between theory and experiment in the study of sleep physiology: a historical survey of early sleep research', *Rev Neurol (Paris)*, 164(8-9), pp. 629-33.
 - Paré, D. and Headley, D. B. (2023) 'The amygdala mediates the facilitating influence of emotions on memory through multiple interacting mechanisms', *Neurobiol Stress*, 24, pp. 100529.
 - Paulson, S., Barrett, D., Bulkeley, K. and Naiman, R. (2017) 'Dreaming: a gateway to the unconscious?', *Ann N Y Acad Sci*, 1406(1), pp. 28-45.
 - Pegg, E. J., Taylor, J. R. and Mohanraj, R. (2020) 'Spectral power of interictal EEG in the diagnosis and prognosis of idiopathic generalized epilepsies', *Epilepsy Behav*, 112, pp. 107427.
 - Peter-Derex, L. (2021) 'Beyond the waves: what does the EEG still hold one century after H. Berger?', *Sleep*, 44(10).
 - Purcell, S. M., Manoach, D. S., Demanuele, C., Cade, B. E., Mariani, S., Cox, R., Panagiotaropoulou, G., Saxena, R., Pan, J. Q., Smoller, J. W., Redline, S. and Stickgold, R. (2017) 'Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource', *Nat Commun*, 8, pp. 15930.
 - Samiee, K., Kovács, P. and Gabbouj, M. (2015) 'Epileptic seizure classification of EEG time-series using rational discrete short-time fourier transform', *IEEE Trans Biomed Eng*, 62(2), pp. 541-52.
 - Scarpelli, S., Bartolacci, C., D'Attri, A., Gorgoni, M. and De Gennaro, L. (2019) 'The Functional Role of Dreaming in Emotional Processes', *Front Psychol*, 10, pp. 459.

- Schwartz, M. D., Nguyen, A. T., Warrier, D. R., Palmerston, J. B., Thomas, A. M., Morairty, S. R., Neylan, T. C. and Kilduff, T. S. (2016) 'Locus Coeruleus and Tuberomammillary Nuclei Ablations Attenuate Hypocretin/Orexin Antagonist-Mediated REM Sleep', *eNeuro*, 3(2).
- Schönauer, M. and Pöhlchen, D. (2018) 'Sleep spindles', *Curr Biol*, 28(19), pp. R1129-R1130.
- Seneviratne, U., Cook, M. and D'Souza, W. (2016) 'Epileptiform K-Complexes and Sleep Spindles: An Underreported Phenomenon in Genetic Generalized Epilepsy', *J Clin Neurophysiol*, 33(2), pp. 156-61.
- Sheng, J., Liu, S., Qin, H., Li, B. and Zhang, X. (2018) 'Drug-Resistant Epilepsy and Surgery', *Curr Neuropharmacol*, 16(1), pp. 17-28.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D. and Buzsáki, G. (2003) 'Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(4), pp. 2065-9.
- Sitnikova, E., Hramov, A. E., Grubov, V. and Koronovsky, A. A. (2014) 'Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy', *Brain Res*, 1543, pp. 290-9.
- Sprecher, K. E., Ferrarelli, F. and Benca, R. M. (2015) 'Sleep and plasticity in schizophrenia', *Curr Top Behav Neurosci*, 25, pp. 433-58.
- Steriade, M. (2003) 'The corticothalamic system in sleep', *Front Biosci*, 8, pp. d878-99.
- Sullivan, D., Mizuseki, K., Sorgi, A. and Buzsáki, G. (2014) 'Comparison of sleep spindles and theta oscillations in the hippocampus', *J Neurosci*, 34(2), pp. 662-74.
- Swihart, B. J., Caffo, B., Bandeen-Roche, K. and Punjabi, N. M. (2008) 'Characterizing sleep structure using the hypnogram', *J Clin Sleep Med*, 4(4), pp. 349-55.
- Torrence, C. and Compo, G. P. (1998) 'A Practical Guide to Wavelet Analysis', *Bulletin of the American Meteorological Society*, 79(1), pp. 61-78.
- Tramoni-Negre, E., Lambert, I., Bartolomei, F. and Felician, O. (2017) 'Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy', *Rev Neurol (Paris)*, 173(7-8), pp. 490-497.
- Van Hoey, G., Philips, W. and Lemahieu, I. 'Time-frequency analysis of EEG signals'. *Proceedings of the ProRISC workshop on circuits, systems and signal processing*: Citeseer.
- Van Rossum, G. and Drake, F. L., Jr. (1995) *Python reference manual*. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam.
- Von Siebenthal, Z., Boucher, O., Rouleau, I., Lassonde, M., Lepore, F. and Nguyen, D. K. (2017) 'Decision-making impairments following insular and medial temporal lobe resection for drug-resistant epilepsy', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12(1), pp. 128-137.
- Warby, S. C., Wendt, S. L., Welinder, P., Munk, E. G. S., Carrillo, O., Sorensen, H. B. D., Jennum, P., Peppard, P. E., Perona, P. and Mignot, E. (2014) 'Sleep-spindle detection: crowdsourcing and evaluating performance of experts, non-experts and automated methods', *Nature Methods*, 11(4), pp. 385-392.
- Waskom, M. L. (2021) 'seaborn: statistical data visualization', *Journal of Open Source Software*, 6(60), pp. 3021.
- West, R. M. (2021) 'Best practice in statistics: Use the Welch t-test when testing the difference between two groups', *Annals of Clinical Biochemistry*, 58(4), pp. 267-269.
- Xie, S., Kaiser, D. and Cichy, R. M. (2020) 'Visual Imagery and

- Perception Share Neural Representations in the Alpha Frequency Band', *Curr Biol*, 30(13), pp. 2621-2627.e5.
- Yetkin, O. and Aydogan, D. (2018) 'Effect of CPAP on sleep spindles in patients with OSA', *Respir Physiol Neurobiol*, 247, pp. 71-73.
 - Yoo, J. Y. and Panov, F. (2019) 'Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy', *Continuum (Minneap Minn)*, 25(2), pp. 362-380.
 - Yordanova, J., Kirov, R., Verleger, R. and Kolev, V. (2017) 'Dynamic coupling between slow waves and sleep spindles during slow wave sleep in humans is modulated by functional pre-sleep activation', *Sci Rep*, 7(1), pp. 14496.
 - Zazio, A., Ruhnau, P., Weisz, N. and Wutz, A. (2022) 'Pre-stimulus alpha-band power and phase fluctuations originate from different neural sources and exert distinct impact on stimulus-evoked responses', *Eur J Neurosci*, 55(11-12), pp. 3178-3190.
 - Zygierevicz, J., Blinowska, K. J., Durka, P. J., Szelenberger, W., Niemcewicz, S. and Androsiuk, W. (1999) 'High resolution study of sleep spindles', *Clin Neurophysiol*, 110(12), pp. 2136-47.
 - Łukawski, K. and Czuczwar, S. J. (2021) 'Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it', *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 17(9), pp. 1075-1090.