

Determinación del patrón de conectividad cerebral a partir de EEG en presencia de artefactos

Determining brain-connectivity patterns in presence of artefacts using EEG

Castellanos N. P.¹

Makarov V. A.¹

Sánchez-Ramos C.^{1,2}

Panetsos F.¹

¹ Laboratorio de Neurociencia, Departamento de Matemática Aplicada, Escuela de Óptica, Universidad Complutense de Madrid.

² Departamento de Óptica Fisiológica, Escuela de Óptica, Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Los diferentes estados del cerebro provocan la formación temporal de circuitos corticales cuya discriminación experimental abre el camino al estudio y caracterización de respuestas de comportamiento. En este trabajo recogemos e ilustramos en ejemplos los pasos necesarios para la determinación de patrones de conectividad funcional entre zonas corticales a partir de los registros EEG. El primer paso, la supresión de artefactos de diferentes tipos, se realiza mediante el análisis de componentes independientes que permite reconstruir la actividad neuronal subyacente al artefacto e indica en qué grado está presente el artefacto sobre cada electrodo. En el segundo paso determinamos la conectividad funcional a partir de registros preprocesados. Empleamos métodos estadísticos: la Coherencia Espectral Parcial y dDTF (direct Directed Transfer Function) que proporcionan un patrón de conectividad teniendo en cuenta el nivel de sincronización entre señales de los electrodos. Demostramos y cuantificamos las diferencias en la topología de la red cortical utilizando como ejemplo dos estados del

ABSTRACT

The different brain states incite in the generation of temporal cortical circuits, whose experimental discrimination allows the study and characterization of behavioral responses. In this work, we summarize and illustrate in examples the needed steps for the determination of functional connectivity patterns among cortical areas from EEG recordings. The first step, different types of artifacts removal, is treated by means of independent component analysis that allows the recovering of neural activity under the artifact and show the presence degree of the artifact over each electrode position. In the second steps we determine the functional connectivity from the preprocessed recordings. We employ statistical methods: Partial Spectral Coherence and dDTF (direct Directed Transfer Function), that provide the connectivity patterns taking into account the synchronization level among the signal. We demonstrate and quantify the differences in the cortical network topology using as an example two subject states: open and close eyes. To be opened to the idea that two structures interact only

Correspondencia

N. P. Castellanos
Laboratorio de Neurociencia, Departamento
de Matemática Aplicada, Escuela de Óptica
Universidad Complutense de Madrid
Avda. Arcos de Jalón s/n
28037 Madrid.
nperales@opt.ucm.es

Este trabajo ha sido realizado gracias
a una beca de investigación de la
FUNDACION MAPFRE,
en colaboración con el Ministerio
de Ciencia y Tecnología
y el proyecto Europeo APEREST

sujeto: ojos abiertos y cerrados. Para no cerrarnos a la idea de que dos estructuras interactúan solo cuando están sincronizadas, también consideramos las señales registradas en un contexto determinista. Demostramos que la dinámica local en el estado de ojos abiertos es más compleja, debido a que el patrón de conectividad es más denso.

Palabras clave:

EEG, conectividad funcional, eliminación de artefactos, estados del cerebro, discriminación de patrones.

when they are synchronized, we also consider the signal in a deterministic framework. We demonstrate that the local dynamic in open eye state is more complex, due to the connectivity pattern is more dense.

Key words:

EEG, functional connectivity, artifacts removal, brain states, patterns discrimination.

MAPFRE MEDICINA, 2006; 17 (4): 273-279

1. INTRODUCCIÓN

Las redes corticales a larga escala son concebidas como una identidad neurocognitiva dinámica que incorpora funciones locales y globales (1, 2). En el contexto de los registros Electro – Encéfalo – Gráficos (EEG), estas redes son empleadas para propósitos diagnósticos y de investigación. Se han observado evidencias de sincronización e integración a larga escala a partir de EEGs (3, 4, 5). Los métodos matemáticos de análisis más utilizados hoy en día son la transformada de Fourier (FFT) y la Coherencia espectral (SC), que permiten respectivamente estudiar las propiedades espectrales del registro y conocer la sincronización entre diferentes áreas cerebrales, determinando así la asociación funcional entre dichas regiones. Aunque estas herramientas son de gran utilidad su principal desventaja es que no nos permite distinguir entre conexión directa e indirecta (vía otras estructuras) y que la dirección de dicha conexión no es fácilmente extraíble. La coherencia espectral parcial, PSC (6) se presenta como una modificación a la coherencia convencional en la que se ha enfatizado la determinación de acoplamientos directos. La dirección en el acoplamiento puede proporcionarnos una valiosa información en la determinación de las zonas que se van a ver afectadas tras una lesión cerebral. Con dicho fin se desarrollaron métodos basados en el concepto de causalidad de Granger (7): Directed Coherence (8), Directed Transfer Function (9, 10), Partial Directed Coherence (PDC) (11, 12) y, recientemente, direct Directed Transfer Function (dDTF) (13) que solventa las limitaciones de sus predecesores. Este método tiene en cuenta la relación temporal y espec-

tral del registro. Los métodos estadísticos analizan los EEG bajo la idea de que los procesos subyacentes son señales estocásticas. Otra forma de investigación consiste en suponer que los EEG tienen un origen determinista. Si consideramos los conjuntos neuronales como sistemas dinámicos cuyo comportamiento podemos registrar (señales de EEG registradas de distintos electrodos), sus interacciones funcionales (conectividad) no implican necesariamente sincronización (14).

La identificación y eliminación de artefactos en el EEG es uno de los problemas más importantes en el análisis de los registros de EEG por la dificultad que conlleva su identificación. El principal problema subyacente es la enorme amplificación necesaria para registrar las ondas cerebrales. Debido a ello, los potenciales no cerebrales amplificados (por ejemplo el parpadeo) pueden hacer que el EEG no sea interpretable. La frecuente presencia de artefactos en los EEGs de los pacientes puede deteriorar el rendimiento de los métodos. La solución de este problema abre la posibilidad de hallar la conectividad funcional entre zonas corticales de forma más robusta y fiable. Hoy en día la forma más empleada de suprimir los artefactos es seleccionar manualmente segmentos de registros carentes de éstos, lo que conlleva una valiosa pérdida de datos. Recientemente se ha propuesto el Análisis de Componentes Independientes (Independent Components Analysis, ICA) como método para suprimir los artefactos (15, 16, 17, 18, 19). Su poder está basado en la idea de que dos procesos físicos diferentes generan señales independientes. En un contexto biológico, un EEG es una señal mezcla lineal de diferentes fuentes de origen cerebral y artificial (artefactos).

Este trabajo recoge los pasos necesarios para la determinación del patrón de conectividad funcional. En la sección 2 exponemos brevemente la base teórica de los métodos. Partiendo de la supresión de artefactos mediante el análisis de componentes principales (sección 3.1) abarcamos la determinación de circuitos desde un enfoque estadístico (sección 3.2.1) y determinista (sección 3.2.2), comparando desde ambos marcos los patrones en el caso de ojos abiertos – ojos cerrados.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Datos electroencefalográficos

Los registros de EEG que forman parte del estudio se obtuvieron de sujetos con diverso daño cerebral y sujetos control. Fueron adquiridos utilizando el sistema ECI Electro-Cap System™, de Electro-Cap International, Inc., compuesto de un gorro de 19 electrodos situados según el sistema internacional 10-20 y digitalizados a una frecuencia de 128 Hz. Los registros experimentales se procesan con un filtro notch a 50 Hz para suprimir el artefacto debido al suministro eléctrico y posteriormente se filtra en el rango de frecuencias [2 - 40] Hz.

2.2. Método de eliminación de artefactos: Análisis de Componentes Independientes (ICA)

El método ICA asume que los EEG registrados en los K electrodos, $X(t) = \{x_1(t), \dots, x_K(t)\}$, son una combinación lineal de fuentes neuronales y artificiales (que llamamos artefactos), $S(t) = \{s_1(t), \dots, s_N(t)\}$, tal que

$$X(t) = A.S(t) \tag{1}$$

donde A es la matriz de los coeficientes de dicha combinación. El objetivo del método es estimar dichas fuentes, S, y la matriz de coeficientes, A, de forma que podamos ser capaces de identificar entre las N fuentes cuales son debidas a los artefactos. Para resolver dicho problema se ha propuesto el algoritmo Infomax (15). La matriz de coeficientes, A, nos permite reconstruir la señal una vez suprimidos aquellos canales portadores de ruido. Con este método obtenemos por tanto un registro libre de los artefactos identificados, respetando así la duración del EEG.

2.3. Métodos estadísticos de determinación del patrón de conectividad

2.3.1. Coherencia espectral parcial

La Coherencia espectral parcial (Partial Spectral Coherence, PSC) se expresa como:

$$PSC_{NM/C} = \frac{g_{NM}(\lambda)}{\sqrt{g_{MM}(\lambda)g_{NN}(\lambda)}} \tag{2}$$

donde $g(\lambda) = f^{-1}(\lambda)$ es la inversa de la matriz del espectro cruzado, y denota todas las señales excepto N y M. Un valor significativo de PSC a una frecuencia dada refleja la asociación entre las dos señales a dicha frecuencia.

2.3.2. Función directa de transferencia dirigida

Existen varias formas de implementar el concepto de causalidad de Granger. En este trabajo hemos ajustado los datos mediante un modelo auto – regresivo:

$$X(t) = \sum_{j=1}^p B(j) X(t-j) + \varepsilon(t) \tag{3}$$

donde son los registros experimentales de EEG, B es la matriz de coeficientes de predicción, ε es la innovación (ruido blanco) y p es el orden del modelo (memoria del proceso). De esta forma llegamos a la función en frecuencias de transferencia dirigida (ffDTF):

$$ffDTF_{NM}^2(\lambda) = \frac{\mathbf{x} H_{NM}(\lambda) \mathbf{x}^2}{\sum_{\lambda, m=1}^k \mathbf{x} H_{NM}(\lambda) \mathbf{x}^2} \tag{4}$$

donde la matriz de la función de transferencia $H = (I - B)^{-1}$. La ffDTF nos proporciona la información esencial para un par de señales dadas, incluyendo la propagación de actividad indirecta. Para solventar dicho problema se aprovechan además las propiedades de la coherencia espectral parcial, dando la función de transferencia dirigida directa (direct Directed Transfer Function, dDTF):

$$dDTF_{NM}(\lambda) = ffDTF_{NM}(\lambda).PSC_{NM/C}(\lambda) \tag{5}$$

Para decidir la conectividad funcional se utiliza el mismo criterio que la coherencia parcial.

2.4. Método determinista de determinación del patrón de conectividad

Partiendo de series temporales (señales de EEG registradas) asumimos que cada variable (electrodo) puede considerarse como un sistema dinámico local que desconocemos. El primer paso consiste en construir el espacio de fase multi – dimensional para cada electrodo mediante el método de análisis de los componentes principales (Principle Component Analysis, PCA). Este método es robusto frente al ruido experimental. En el segundo paso identificamos un modelo determinista (no lineal en general) del sistema local utilizando únicamente información concerniente a la serie temporal en cuestión. La dinámica local de cada oscilador, i , cuya trayectoria hemos obtenido anteriormente, se describe por un sistema no lineal en forma:

$$X^i(t+1) = F^i(X^i(t)) + \eta^i \quad (6)$$

donde F es la función (desconocida) que define la evolución en el tiempo de X y η es el ruido. En el tercer paso hallamos el patrón de conectividad ajustando el modelo lineal, lo que nos proporciona la matriz de conectividad k .

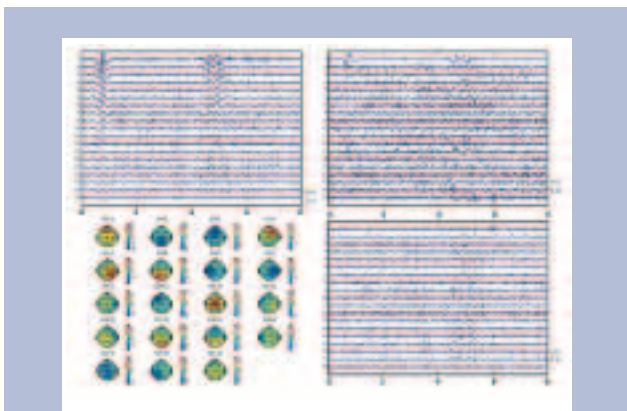


Figura 1. Ejemplo ilustrativo de supresión de artefactos basado en ICA. A) Registro EEG crudo de 8 segundos de duración. B) Componentes independientes. La componente 1 es portadora del artefacto ocular. C) Proyecciones de las componentes sobre las posiciones de los electrodos sobre el cuero cabelludo. D) Señal reconstruida a partir de las componentes independientes libres de artefacto.

3. RESULTADOS

3.1. Eliminación de artefactos

Antes de aplicar un análisis concluyente a cerca de la conectividad cerebral, es necesario suprimir los artefactos presentes en el registro. La figura 1A muestra la señal registrada por los 19 canales en un segmento de 8 segundos de duración, en el que están presentes dos episodios de parpadeos. La figura 1B muestra las 19 componentes independientes entre las que seleccionamos aquellas responsables del artefacto, la componente 1 en este ejemplo. Las proyecciones de cada componente sobre cada uno de los 19 electrodos (figura 1C) nos ayuda en la elección de las componentes ruidosas. Así por ejemplo los artefactos oculares proyectan principalmente sobre los electrodos frontales. Una vez anulada esta componente reconstruimos la señal a partir de la ecuación 1, quedando el registro libre de artefactos (figura 1D).

3.2. Determinación del patrón de conectividad funcional

3.2.1. Métodos estadísticos

Hemos centrado nuestra atención en la determinación del patrón de conectividad para el con-

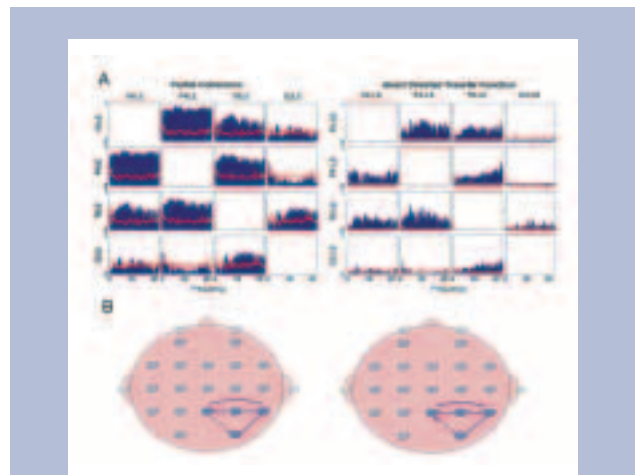


Figura 2. A) Función de conectividad hallada con PSC y dDTF para los electrodos Pz, P4, T6 y O2. B) Circuito funcional sobre las posiciones de los electrodos. El grosor de la línea de interacción simboliza la fuerza de acoplo entre los pares.

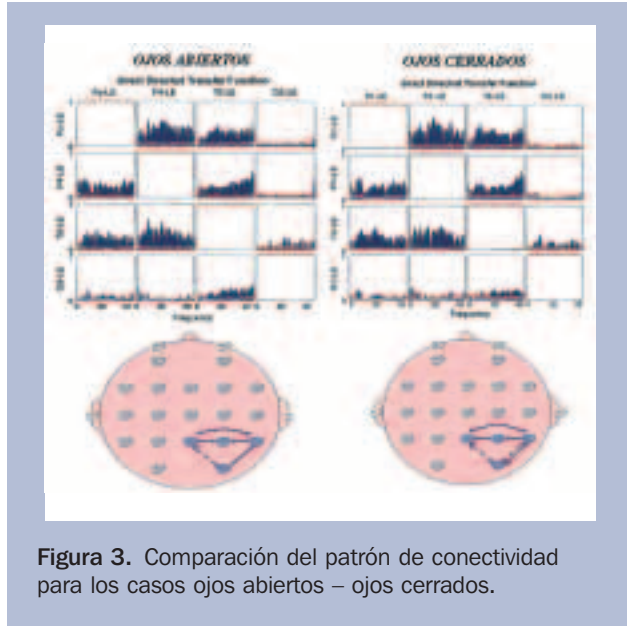


Figura 3. Comparación del patrón de conectividad para los casos ojos abiertos – ojos cerrados.

junto de electrodos Pz, P4, T6 y O2 a partir de los métodos PSC y dDTF.

Como resultado de la aplicación de los métodos obtenemos la función $\Psi(f)$, que define el grado de presencia de cierto acoplo entre una pareja de electrodos a una determinada frecuencia f . De un valor significativo de $\Psi(f)$ podemos concluir que ambas estructuras interactúan a dicha frecuencia. Para estimar este umbral de significancia aplicaremos los métodos a señales en las que hemos destruido cualquier dependencia fásica. Este procedimiento es conocido como método de los datos reemplazados (surrogate data method). Una vez establecido dicho umbral podemos concluir positivamente la existencia de conexión en nuestra señal cuando la función supere el umbral de independencia. La figura 2A muestra el acoplo dado por PSC y dDTF. Los elementos interesantes para el circuito son los no - diagonales ya que representan las interacciones entre parejas de electrodos. En esta y sucesivas figuras, la gráfica situada en la fila i y columna j muestra el acoplo desde el electrodo en la posición i hasta la posición j . Notar que la representación de la coherencia es simétrica ya que no distingue la dirección de la interacción. Las curvas en rojo marcan el nivel de independencia calculada utilizando el método datos reemplazados. En la figura 2B se muestran los circuitos concluidos por cada método. El grosor de la línea de interacción simboliza la fuerza de acoplo entre los pares.

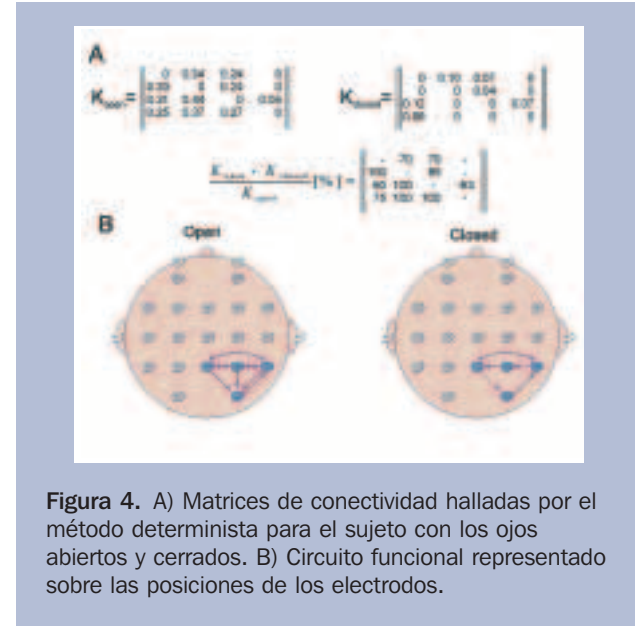


Figura 4. A) Matrices de conectividad halladas por el método determinista para el sujeto con los ojos abiertos y cerrados. B) Circuito funcional representado sobre las posiciones de los electrodos.

Para ver las diferencias respecto al sujeto con los ojos abiertos y cerrados nos fijamos en la figura 3. En este caso las topologías difieren en la interacción entre los pares T6 y O2. Sigue apreciándose conexión desde el par O2 hasta los pares Pz. Aunque las gráficas son muy similares, hay variaciones que se centran en el electrodo O2 como cabría esperar ya que se refiere a la corteza visual.

3.2.2. Método determinista

La dimensión del nuevo espacio de fase, m , depende de la estructura del atractor (complejidad de la señal). Las proyecciones tridimensionales del espacio de fase reconstruido utilizando la señal grabada por el electrodo P4 nos estiman su complejidad. En la fase con ojos abiertos la dimensión del espacio empotrado es más alta ($m = 5$) que en el caso de ojos cerrados ($m = 4$), indicando indirectamente que la dinámica local en el estado de ojos abiertos es más compleja. Utilizando los errores residuales que no pueden explicarse por los sistemas locales podemos encontrar la matriz de conectividad. Los errores de predicción para cada oscilador (en este caso Pz, P4, T6 y O2) teniendo en cuenta solamente la dinámica local y la dinámica donde incluimos el efecto de conectividad entre estos osciladores es mayor que en el caso con conexiones. Esto significa que los osciladores (zonas corticales) interactúan entre sí. La figura 4 muestra las matrices de

conectividad, K , y los diagramas de conexión obtenidos para los casos del sujeto con ojos abiertos y cerrados. Los patrones de conexión son similares a aquellos obtenidos con los métodos estadísticos, aunque hay ciertas diferencias como por ejemplo el papel que juega la zona O2. El método determinista nos proporciona el valor de los elementos de la matriz de conectividad, es decir las fuerzas de acoplamiento, lo que permite establecer una comparación directa y cuantificar las variaciones. Comparando las matrices K obtenidas en condiciones con los ojos cerrados y abiertos (figura 4) podemos concluir cuando el paciente cierra los ojos ya que el grafo de enlaces cambia considerablemente. Desaparecen totalmente las conexiones dirigidas desde P4 y T6 hasta O2. Se debilitan en un 60 – 70 % las conexiones $P2 \in P1$, $P3 \in P1$, $P1 \in P3$ y $P1 \in P4$. Además la conexión $T6 \in P4 \in P2$ se convierte en uni - direccional.

4. DISCUSIÓN Y LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

El trabajo realizado ha establecido una base matemática avanzada para el análisis de EEGs. Hemos empleado como método de eliminación de artefactos el Análisis de Componentes Independientes (ICA) por presentar diversas ventajas: respeta la duración del registro, elimina artefactos oculares, reconstruye la actividad neuronal subyacente al artefacto e indica en que grado está presente cada artefacto sobre los diferentes electrodos. Respecto a la repercusión de los artefactos sobre la determinación del circuito vemos que es importante suprimir los artefactos debido a las diferencias encontradas en los circuitos de comparación. El método ICA se presenta como un método capaz de cubrir nuestros requerimientos.

Se ha abarcado el análisis de estos registros desde dos enfoques distintos: estadístico y determinista. En cada uno de estos campos se han desarrollado diversos métodos para determinar el patrón de conectividad funcional entre los electrodos, que recogemos en este trabajo. Respecto al enfoque estadístico

hemos empleado la coherencia parcial y el método de dDTF lo que nos ha permitido observar las diferencias en la topología de la red cuando el paciente tiene los ojos abiertos y cuando los tiene cerrados. Dicho patrón se ha calculado teniendo en cuenta el nivel de sincronización entre señales de los electrodos. Para no cerrarnos a la idea de que dos estructuras interactúan solo cuando están sincronizadas, hemos considerado las señales registradas en un contexto determinista. Concibiendo el cerebro como una red heterogénea de sistemas dinámicos que interactúan entre si, hemos podido valorar la manifestación macroscópica de la conectividad funcional cortico-cortical aplicando el método propuesto en (14). Cada uno de los electrodos se trata como un sistema dinámico local cuyos parámetros de interacción proporcionan la conectividad. En este trabajo hemos centrado en las diferencias de la señal en la situación de ojos abiertos – cerrados. Debido a que la dimensión del espacio de fase asociado a cada sistema es un estimador de la complejidad hemos podido establecer que la dinámica local en el estado de ojos abiertos es más compleja probablemente debido a que el patrón de conectividad es más denso.

Una vez estudiados e implementados los procedimientos necesarios para el estudio de los registros encéfalo-gráficos (técnicas de eliminación de artefactos y métodos para determinar el patrón de conectividad funcional) el paso inmediato es aplicar dicho análisis a una base de 15 sujetos control y 20 pacientes con diverso daño cerebral para poder concluir anomalías en el acoplamiento entre áreas cerebrales. Los resultados preliminares obtenidos por nuestro grupo sobre la discriminación del patrón de conectividad entre las poblaciones de sujetos control y pacientes son muy esperanzadores, lo que nos permitirá acercarnos al objetivo último de establecer diferencias entre sujetos control y pacientes, y diferencias entre los diversos niveles de daño cerebral. Nuestros resultados pretenden suponer una mejora en el diagnóstico y consecuente tratamiento. Actualmente en la literatura no existen estudios sobre la conectividad funcional y su discriminación en pacientes de este perfil.

Bibliografía/References

1. Bressler S, Kelso A. Cortical coordination dynamics and cognition. *TRENDS in Cognitive Sciences*. 2001; 5: 26-36.
2. Bressler S. Understanding cognition through large - scale cortical networks. *Current direction in Psychological Science*. 2002; 11: 58-61.
3. Rodríguez E, George N, Lachaux J, Martinerie J, Renault B, Varela F. Perception's shadow: long - distance synchronization of human brain activity. *Nature*. 1999. 397: 430-433.
4. Varela F, Lachaux J, Rodríguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large - scale integration. *Nature reviews neuroscience*. 2001; 2: 229:238.
5. Von Stein A, Rappelsberger P, Sarnthein J, Petsche H. Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cerebral Cortex*. 1999; 9: 137-150.
6. Dahlhaus R, Eichler M, and Sandkühler J. Identification of synaptic connections in neural ensembles by graphical models. *J. Neurosc. Methods*. 1997; 77: 93-107.
7. Granger C. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrics*. 1969; 37: 424-38.
8. Saito Y, Harashima H. Tracking of information within multichannel EEG record-casual analysis in EEG. *Recent advances in EEG and EMG data processing*. Elsevier/North-Holland, Amsterdam. 1981
9. Kaminski M, Blinowska K. A new method of the description of the information flow in the brain structure. *Biological Cybernetics*. 1991; 65: 203-210.
10. Kaminski M, Ding M, Truccolo W, Bressler S. Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biological Cybernetics*. 2000; 85: 145-157.
11. Sameshima K, Baccaña L. Using partial directed coherence to describe neuronal ensemble interactions. *J. Neurosc. Methods*. 1999; 94: 93-103.
12. Baccala L, Sameshima K. Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biol. Cybern.* 2000; 84: 463-474.
13. Korzeniewska A, Manczak M, Kaminski M, Blinowska K, Kasicki S. Determination of information flow direction among brain structures by a modified directed transfer function (dDTF) method. *J. Neurosc. Methods*. 2003; 125: 195-207.
14. de Feo O, Carmeli C. Identifying dependencies among multivariate time series. *Proc. of Int. Symp. Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA2004)*. 2004; p. 203-206.
15. Bell A, Sejnowski T. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*. 1995; 7: 1129-1159.
16. Jung C, Humphries T, Lee M, McKeown V, Iragui S, Makeig S, Sejnowski T. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation. *Psychophysiology*. 2000; 37: 163 - 178.
17. James C, Gibson O. Temporally constrained ICA: An application to artifact rejection in electromagnetic brain signal analysis. *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 2003; Vol 50 No 9 September.
18. Joyce C, Gorodnitsky P, Kutas F. Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation. *Psychophysiology*. 2004; 41: 313 - 325.
19. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosc. Methods*. 2004; 134: 9-21.