

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CATALUÑA

Programa de Doctorado en INGENIERÍA BIOMÉDICA

Dpto. Ingeniería de Sistemas, Automática e Informática Industrial

Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB)

REDUCCIÓN DE ARTEFACTOS EN SEÑALES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS MEDIANTE NUEVAS TÉCNICAS DE FILTRADO AUTOMÁTICO BASADAS EN SEPARACIÓN CIEGA DE FUENTES

Sergio Romero Lafuente

Junio de 2010

DIRECTORES

Miguel Ángel Mañanas Villanueva

Manel José Barbanoj Rodríguez



A mis padres, Eleuterio y Encarna

A Yose y Pablo

Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis doctoral es comparable, a mi modo de ver, a un embarazo, el cual he tenido la suerte de compartir y vivir recientemente. En mi caso, el período de gestación no se cuenta por meses, sino por años. La concepción, que queda ya lejana, fue un período de ilusión, de incertidumbre, de planificaciones, de palos de ciego... Afortunadamente, contaba con dos excelentes 'ginecólogos' que me aportaron su entusiasmo y conocimiento para sacar el trabajo hacia delante. Las primeras monitorizaciones (comunicaciones a congresos) me mostraron la confianza necesaria indicando que iba por el buen camino. El feto empezaba a formarse. A partir de entonces, la época intermedia exigió mucho tiempo, trabajo, dedicación y atención con el objetivo de que el feto se convirtiese en el mejor bebé posible. Las últimas ecografías (artículos de revista) dieron muestra de que el bebé ya estaba a punto para nacer. Deseo que el parto sea un instante único, una explosión de alegría para disfrutar con mis seres queridos.

Esta tesis doctoral es el fruto de la colaboración y apoyo de numerosas personas que a continuación citaré. Me considero afortunado al haber podido contar con compañeros y amigos que me han brindado su experiencia y ayuda en algunos momentos de desesperación. Estas líneas, son por tanto, para mí de especial importancia, ya que me permiten retomar y disfrutar el inolvidable camino iniciado hace unos años.

Inicialmente, quería mostrar mi agradecimiento a mis dos directores. El hecho de que nombre a uno antes que otro no tiene ningún significado. A ambos les estoy igualmente agradecido, ya que me han proporcionado su apoyo constante durante todo el desarrollo de la tesis.

Esta tesis doctoral no habría sido posible sin Manel Barbarnoj, por todos los medios y conocimiento que ha puesto a mi alcance. Es la persona que más se acerca al prototipo de investigador con mayúsculas. Gracias a su carácter pluridisciplinar, un ingeniero como yo

puede hablar con él sin sentirse un bicho raro, aspecto extraño en la comunicación entre ingenieros y médicos. Es una persona afable y comunicativa que te contagia su espíritu de no cesar de aprender. De su mano, tuve la oportunidad de trabajar en un entorno clínico y adentrarme en los fascinantes campos de la electroencefalografía y la psicofarmacología. Espero, en los años venideros, seguir aprendiendo de él.

Mi mayor profundo agradecimiento a Miguel Ángel Mañanas, por haber sido mi amigo, guía y director, por este orden. Tuve la suerte de conocerlo en una etapa importante de mi vida, aquella donde se define el futuro de una persona. Gracias a él, he crecido en el ámbito personal y profesional. Recién terminadas las asignaturas de la carrera, me introdujo en el mundo de la ingeniería biomédica, que se ha convertido en mi gran vocación. Además supo transmitirme su pasión por la docencia y la investigación. Es una persona transparente, trabajador infatigable, generoso, honesto... La verdad es que estas líneas se quedan escasas para expresar la gratitud y admiración que siento hacia su persona. Tengo una deuda muy grande con él, que espero poder pagarle con mi amistad y trabajo en el futuro.

Gracias a todos los profesores del Grupo de Investigación en Señales y Sistemas Biomédicos (SISBIO) de la UPC, por brindarme su apoyo e interés, y que de alguna u otra forma han puesto su granito de arena en la realización de este trabajo.

También debo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los compañeros y amigos del departamento que han pasado durante el desarrollo de la tesis doctoral: Joan Francesc, Mauricio, Abel, Eric, Pablo, Toni, Mónica, Mathieu, etc. Hemos compartido tantas dudas, risas, bromas y amistad en estos años, que los considero mi pequeña familia en la UPC.

Fuera de la universidad, un buen número de amigos me ha animado durante todo este tiempo y ha hecho más llevaderos los momentos difíciles. Gracias a Joaquín, Juan Carlos, Salva, Toni, Javi, Carol, Isa, Mily, Sandra, etc. Reunirme de vez en cuando con vosotros ha sido una excelente terapia.

A toda mi familia, le agradezco el cariño y confianza que me han mostrado durante toda mi vida. Especialmente, a Alejandro y M^a Pilar, y mis “hermanos”, Sandro y César, por todas aquellas vacaciones de verano y momentos compartidos, que me ayudaron a crecer. No quiero

olvidarme de mis tíos Francisco y Gregoria, y de mis primas Anabel y Natalia. Gracias también a mis suegros por el cariño con que me han acogido en su familia, y a mi cuñada favorita, Alicia, por su dulzura e interés mostrado por este trabajo. No me gustaría olvidarme de mis abuelos Fermín y Fructuosa, Florentino y Silvina, que aunque ya no están entre nosotros, contribuyeron en gran medida con su amor incondicional durante mi infancia. Espero disfruten desde allá arriba.

A quien más debo agradecer esta tesis doctoral es a mis padres, Eleuterio y Encarna. A fuerza de trabajo y esfuerzo pudieron poner a mi alcance todos los medios necesarios para culminar mis estudios. Su único deseo era que su hijo pudiera disponer de la oportunidad que ellos no pudieron tener en su día. Me han apoyado en cada decisión que he tomado en mi vida, sin hacer preguntas y siempre con un amor y confianza ciegos en mí. Os estaré eternamente agradecido.

A mi Yose, quiero agradecerle la comprensión y paciencia mostradas durante todos estos años. Da color a mi vida y llena todos mis sueños. Ella es mi mejor amiga, mi mujer y quien mejor conoce lo gratificante que ha sido para mí la consecución de este proyecto. Muchas horas de las aquí invertidas se las he robado a ella, y a pesar de ello siempre me ha prestado el apoyo y cariño necesarios que sólo una gran persona puede dar.

Finalmente a Pablo, nuestro peque del alma, nuestra ilusión, mi motivo... Gracias por brindarme el honor de aprender de ti, de tus lloros, de tus risas, acerca de la vida y del amor, y por haber sido tan encantadoramente tierno durante todos los días que me llevó la escritura de esta tesis.

Resumen de la tesis doctoral

“Reducción de artefactos en señales electroencefalográficas mediante nuevas técnicas de filtrado automático basadas en separación ciega de fuentes”

Realizada por: Sergio Romero Lafuente

Dirigida por: Miguel Ángel Mañanas Villanueva

Manel José Barbanoj Rodríguez

El análisis cuantitativo y la interpretación de las señales electroencefalográficas (EEG) permiten la comprensión de la función cerebral, ayudando de esta manera en el diagnóstico de estados disfuncionales en neurología, psiquiatría y psicofarmacología. De hecho, el método más frecuentemente utilizado para evaluar la influencia de un fármaco en el sistema nervioso central y para el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas y neurológicas está basado en los cambios obtenidos en algunas variables espectrales del EEG. Sin embargo, es conocido que cierta actividad de origen no cortical contribuye también en los registros de EEG, siendo el caso más crítico y relevante el producido por la contaminación debida a la actividad ocular. El tratamiento adecuado de los artefactos que contaminan la señal EEG se ha convertido en una etapa de máxima importancia, ya que dicha contaminación puede llevar a resultados erróneos y conclusiones equivocadas. El método más comúnmente utilizado y considerado *gold standard* en neuropsicofarmacología para la reducción de artefactos oculares en señales EEG está basado en la regresión lineal. Sin embargo, esta técnica no sólo reduce la contaminación ocular sino que también elimina cierta actividad cerebral. Por tanto, el desarrollo de nuevos métodos automáticos para la reducción de la actividad ocular presente en las señales EEG, que superen las limitaciones presentadas por los métodos actualmente más utilizados, constituye

un paso definitivo en los ensayos clínicos dedicados a evaluar los efectos de un fármaco en el sistema nervioso central.

Dicho problema da origen a la línea de investigación dentro de la cual esta tesis corresponde a su fase inicial y cuyo objetivo principal es el diseño y evaluación objetiva de métodos automáticos de filtrado de artefactos oculares en señales EEG espontáneas para la mejora cuantitativa en los estudios de fármaco-EEG. Para alcanzar este objetivo principal, se definen, entre otros, los siguientes objetivos específicos:

- Diseño de procedimientos para casos simulados de vigilia basados en la adquisición de señales EEG y EOG contaminadas bidireccionalmente, utilizando tanto mezclas instantáneas como convolutivas.
- Diseño y validación de reglas booleanas basadas en características temporales, frecuenciales y de topografía espacial para la detección automática de las componentes asociadas a actividad ocular en métodos basados en la separación ciega de fuentes (BSS).
- Estudio comparativo de técnicas de BSS con respecto a otros métodos clásicos en situaciones simuladas de vigilia.
- Evaluación objetiva del filtrado ocular mediante la cuantificación de la mejora al utilizar el nuevo método automático de filtrado respecto al método *gold standard* en el análisis del efecto fármaco utilizando diversas aproximaciones: topografía cerebral, relación farmacocinética-farmacodinámica, tomografía cerebral, etc.
- Diseño e implementación de una herramienta informática con entorno amigable para el uso clínico en el procesado de señales EEG espontáneas para la evaluación de la actividad cerebral en el estudio de fármacos en vigilia.

En esta tesis doctoral se estudian las diferentes situaciones de contaminación ocular en las señales EEG y su problemática bajo la situación de vigilia, mediante la exploración de bases de datos correspondientes a registros adquiridos en voluntarios sanos tras la administración de fármacos. Se describen los métodos clásicos de filtrado ocular y la implementación del nuevo método de filtrado automático basado en BSS. La situación más propicia para una evaluación objetiva de los diferentes métodos de filtrado ocular precisa la utilización de señales

electrooculográficas (EOG) y EEG simuladas, donde las actividades ocular y cerebral puedan ser conocidas de antemano. Se generan señales simuladas a partir de la mezcla de las actividades ocular y cerebral (extraídas de señales EOG y EEG reales) mediante dos estrategias: mezclas instantáneas y mezclas convolutivas. Se realiza un análisis comparativo de la eficacia de los métodos de filtrado ocular en las señales simuladas. A continuación, se determina el impacto del filtrado ocular en la evaluación de los efectos inducidos por un fármaco en el cerebro, comparando el método propuesto basado en BSS con el procedimiento considerado *gold standard*.

En el **primer capítulo** se presenta una descripción del sistema nervioso y concretamente del cerebro, desde un punto de vista fisiológico y funcional, de la generación de la actividad cerebral y de su medición a partir de la electroencefalografía. También se describen los ritmos cerebrales, se enumeran una serie de aplicaciones donde la señal EEG ha demostrado su utilidad y se introducen los estudios de fármaco-EEG. Por último, se presentan los principales artefactos que contaminan las señales EEG.

El **segundo capítulo** plantea el problema asociado al filtrado de los artefactos oculares, considerados los más críticos, que supone el inicio de la línea de investigación en la cual se inscribe esta tesis. Se discute la motivación y se realiza una revisión del estado del arte en cuanto a los métodos de filtrado ocular en señales EEG. Se presentan el objetivo principal y objetivos específicos de la tesis, las bases de datos, la metodología empleada y el marco bajo el cual se desarrolla la presente tesis.

En el **tercer capítulo** se describen los dos métodos clásicos utilizados comúnmente en el entorno clínico para el filtrado de los artefactos oculares que contaminan las señales EEG: la regresión lineal y el filtrado adaptativo. Adicionalmente, con el objetivo de solventar la limitación conocida que presentan ambos métodos, que consiste en la eliminación simultánea de actividad cerebral junto con la contaminación ocular, se describe una modificación basada en la realización de un filtrado paso-bajo de las señales EOG de referencia previamente a la aplicación de los procedimientos de regresión y filtrado adaptativo.

En el **cuarto capítulo** se presenta la metodología de BSS y su aplicación para el filtrado de los artefactos oculares. Se proporciona una visión panorámica de los numerosos algoritmos existentes para la resolución del problema BSS, que básicamente pueden dividirse en dos tipos: los denominados de decorrelación espacio-temporal, que utilizan únicamente estadísticos de segundo orden, y los de Análisis de Componentes Independientes (ICA) que aplican estadísticos de orden superior. Además, también se describen diferentes métodos para realizar el preblanqueo (que reduce la complejidad del problema de BSS) de las señales registradas: convencional, convencional modificado y robusto. Por último, se propone y describe un algoritmo automático basado en reglas booleanas para la identificación de las componentes fuente asociadas a la actividad ocular.

El **quinto capítulo** está dedicado a la generación de señales simuladas utilizando dos estrategias diferentes: mezclas instantáneas y mezclas convolutivas (donde la propagación de las actividades es independiente y dependiente de la frecuencia, respectivamente). Se diseña una metodología para extraer las actividades ocular y cerebral de las señales EOG y EEG reales. Los modelos de propagación correspondientes a las mezclas instantáneas están basados en coeficientes constantes estimados a partir de la regresión lineal. Sin embargo, los modelos de propagación correspondientes a las mezclas convolutivas se identifican mediante modelos generales lineales MISO con estructura autorregresiva ARX. De hecho, el estudio realizado considerando ambas aproximaciones, instantánea y convolutiva, proporciona resultados y respuestas de interés sobre la discusión existente en la literatura acerca de si la propagación ocular es dependiente o independiente de la frecuencia. Los índices SAR y de correlación de Pearson, definidos para evaluar la distribución de la contaminación ocular en las señales simuladas, demuestran que ambas mezclas son coherentes con la información fisiológica conocida, proporcionando consistencia a los modelos de propagación estimados y por tanto a las señales EOG y EEG simuladas.

En el **sexto capítulo** se realiza un análisis comparativo de la eficacia de los diferentes métodos descritos en el filtrado de los artefactos oculares presentes en las bases de datos simuladas mediante mezclas instantáneas y convolutivas. Inicialmente, para los métodos de filtrado basados en BSS, se realiza un estudio del efecto que tiene el preblanqueo de las señales

EOG y EEG, como preprocesado previo a la descomposición en señales fuente. Los resultados obtenidos indican que el preblanqueo convencional es el más adecuado para los algoritmos SOS, y se decide utilizarlo también en los algoritmos HOS (con resultados similares para los diferentes métodos de preblanqueo evaluados) en los análisis para las señales simuladas y reales. Por otro lado, el resultado más relevante de la evaluación realizada sobre señales simuladas (mezclas instantáneas y convolutivas) consiste en que el método considerado *gold standard* basado en regresión lineal no sólo reduce la contaminación ocular sino que también elimina actividad cerebral, debido a que no tiene en cuenta el fenómeno de la contaminación bidireccional (errores promedio en las potencias absolutas alfa y beta alrededor del 25%). Esta eliminación de la actividad cerebral queda reducida al aplicar la versión filtrada de la regresión, empeorando, sin embargo, los errores en las potencias relativas (promedio alrededor del 10%). La eficacia del método de reducción ocular basado en el filtrado adaptativo, así como su versión filtrada, es muy similar al método de regresión y su versión filtrada. Respecto al comportamiento de los algoritmos basados en BSS, el análisis realizado acerca de la influencia de la duración del segmento utilizado para la descomposición indica que mientras los algoritmos SOS, a excepción del PCA, proporcionan errores similares para todas las duraciones consideradas, los algoritmos basados en HOS requieren de la mayor duración posible, ya que el error cometido disminuye con la utilización de segmentos de mayor longitud. En base a los resultados obtenidos en los dominios temporal y frecuencial puede concluirse que los algoritmos basados en SOS (AMUSE y SOBI) son las técnicas que demuestran mayor eficiencia y eficacia para la reducción de los artefactos oculares (preservando y recuperando mayor actividad cerebral que el resto de técnicas evaluadas) tanto en las señales simuladas mediante mezclas instantáneas como mezclas convolutivas. Por último, el análisis realizado con otras configuraciones de canales EOG y EEG utilizadas en diferentes aplicaciones (como un menor número de canales EEG en clínica infantil y polisomnografía, o la peor situación posible que sucede cuando no se dispone del registro de señales de referencia EOG), indica que los algoritmos basados en SOS (AMUSE y SOBI) proporcionan los errores más pequeños.

En el **séptimo capítulo** se determina la influencia del filtrado ocular en la evaluación de los efectos inducidos por un fármaco en el cerebro, mediante la utilización de bases de datos

con señales reales, considerando dos métodos de filtrado ocular: el *gold standard* basado en regresión lineal y el método automático basado en BSS propuesto en esta tesis doctoral. Los resultados en el dominio temporal y frecuencial muestran que la técnica *gold standard* no sólo reduce la actividad ocular, sino que también elimina actividad cerebral de interés, especialmente en las regiones anteriores. Sin embargo, los mapas topográficos no revelan perfiles farmacodinámicos muy diferentes para ambos métodos de filtrado, al observar todos los canales de manera global. Respecto a los canales anteriores, los resultados obtenidos tras la aplicación del filtrado basado en BSS tienen la misma tendencia que los observados en los canales centrales y posteriores, indicando por tanto que el método BSS es más adecuado. Por otro lado, la evaluación de las relaciones PK-PD indica que los valores de correlación entre la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas y de las variables espectrales son mayores tras el filtrado mediante el método basado en BSS propuesto en esta tesis. Finalmente, las imágenes de tomografía cerebral generadas por LORETA muestran una mayor simetría hemisférica cuando se aplica la reducción de artefactos oculares mediante el método BSS. En este caso, la simetría hemisférica parece corresponder a una situación más lógica puesto que la actividad cerebral registrada es espontánea.

El **capítulo octavo** describe la interfaz gráfica qEEG, que ha sido diseñada e implementada con el objetivo de proporcionar al personal investigador clínico una herramienta informática que les facilite la obtención de resultados en los estudios de fármaco-EEG. Esta herramienta ha sido desarrollada con Matlab[®], y permite al usuario la selección de diferentes parámetros involucrados en el procedimiento de filtrado de artefactos. Esta interfaz, que incorpora el método propuesto en esta tesis tras la evaluación en señales artificiales y reales bajo efecto farmacológico, ya está siendo utilizada habitualmente en sus estudios farmacológicos por el Centro de Investigación de Medicamentos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Finalmente, en el **último capítulo** se describen las conclusiones de la tesis y las extensiones futuras, así como las aportaciones más relevantes, que son las siguientes:

- Implementación de un nuevo método completamente automático para la reducción de la contaminación ocular en señales EEG. Dicho método se basa en los algoritmos de BSS

SOBI o AMUSE indistintamente, se aplica en segmentos de corta duración, e incluye la detección automática de las componentes fuente asociadas a actividad ocular. La eficacia de este método, basado en el problema de BSS, ha sido validada tanto en señales simuladas [Romero et al, 2008] [Romero et al, 2009a] como en señales reales [Romero et al, 2009b], demostrando un comportamiento mejor que el método considerado *gold standard* (ver anexo para las publicaciones derivadas de la tesis).

- Estimación de modelos MISO que reflejan la propagación de las actividades ocular y cerebral a lo largo del cuero cabelludo. Dichos modelos han permitido aportar información para aclarar la discusión acerca de la dependencia o independencia de la frecuencia en la propagación ocular. Estos resultados afirman que ambas propagaciones de las actividades ocular y cerebral pueden considerarse independientes de la frecuencia.
- Realización de una herramienta informática para el procesado de señales EEG en estudios de fármaco-EEG. Esta interfaz gráfica interactiva ya ha empezado a ser utilizada en diversos estudios de evaluación del efecto de un fármaco en el sistema nervioso central [Alonso et al., 2010], por el CIM del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona (ver anexo para las publicaciones derivadas de la tesis).

Índice general

AGRADECIMIENTOS	I
RESUMEN DE LA TESIS DOCTORAL	V
ÍNDICE GENERAL	XIII

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN	1
1.1. FISIOLÓGÍA DEL CEREBRO	1
1.2. GENERACIÓN DE LA ACTIVIDAD NEURONAL	5
1.3. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD NEURONAL: ELECTROENCEFALOGRAFÍA (EEG)	10
1.3.1. <i>Introducción</i>	10
1.3.2. <i>Colocación de electrodos</i>	11
1.3.3. <i>Acondicionamiento de las señales</i>	15
1.4. RITMOS CEREBRALES	17
1.5. APLICACIÓN CLÍNICA DEL EEG	21
1.5.1. <i>Introducción</i>	21
1.5.2. <i>Patrones anormales del EEG</i>	22
1.5.3. <i>Fármaco-EEG</i>	25
1.6. ARTEFACTOS DE LA SEÑAL EEG	28
1.6.1. <i>Introducción</i>	28
1.6.2. <i>Artefactos de origen fisiológico</i>	28
1.6.3. <i>Artefactos de origen no fisiológico</i>	31
1.7. BIBLIOGRAFÍA	33

CAPÍTULO 2

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
2.1. INTRODUCCIÓN	37
2.2. ARTEFACTOS OCULARES	38
2.2.1. <i>Generación y propagación de la actividad ocular</i>	39
2.2.2. <i>Medición de la actividad ocular: electrooculografía (EOG)</i>	42
2.3. MOTIVACIÓN	45
2.4. MÉTODOS PARA LA REDUCCIÓN DE ARTEFACTOS OCULARES	47
2.4.1. <i>Rechazo de épocas</i>	47
2.4.2. <i>Gold standard: Regresión lineal</i>	49
2.4.3. <i>Filtrado adaptativo</i>	50
2.4.4. <i>Método autorregresivo general ARMAX</i>	51
2.4.5. <i>Separación ciega de fuentes (BSS – Blind Source Separation)</i>	52
2.4.6. <i>Discusión</i>	55
2.5. OBJETIVOS DE LA TESIS	57
2.6. DESCRIPCIÓN DE LAS BASES DE DATOS	58
2.6.1. <i>Protocolo experimental e instrumentación</i>	59
2.6.2. <i>Benzodiazepinas</i>	60
2.6.3. <i>Neurolépticos</i>	62
2.7. METODOLOGÍA	66
2.7.1. <i>Señales simuladas vs señales reales</i>	67
2.7.2. <i>Variables frecuenciales</i>	69
2.7.3. <i>Aplicación en señales reales. Efecto fármaco</i>	70
2.7.4. <i>Topografía cerebral: Mapas de probabilidad estadística (SPM)</i>	72
2.7.5. <i>Relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas (PK-PD)</i>	73
2.7.6. <i>Tomografía cerebral: localización espacial de los generadores de los ritmos frecuenciales (LORETA)</i>	75
2.8. MARCO DE LA TESIS	76
2.9. BIBLIOGRAFÍA	78

CAPÍTULO 3**FILTRADO OCULAR MEDIANTE MÉTODOS CLÁSICOS _____ 87**

3.1. INTRODUCCIÓN _____	87
3.2. REGRESIÓN LINEAL _____	87
3.2.1. <i>Regresión lineal en el dominio temporal</i> _____	87
3.2.2. <i>Regresión lineal filtrada</i> _____	91
3.3. FILTRADO ADAPTATIVO _____	92
3.3.1. <i>Algoritmo RLS (recursive least squares)</i> _____	92
3.3.2. <i>Algoritmo adaptativo RLS filtrado</i> _____	95
3.4. DISCUSIÓN _____	96
3.5. BIBLIOGRAFÍA _____	97

CAPÍTULO 4**FILTRADO OCULAR BASADO EN BSS _____ 99**

4.1. INTRODUCCIÓN _____	99
4.2. PREBLANQUEO _____	101
4.2.1. <i>Método convencional</i> _____	103
4.2.2. <i>Método para la reducción de ruido</i> _____	104
4.2.3. <i>Método robusto</i> _____	104
4.3. REDUCCIÓN DE ARTEFACTOS _____	106
4.3.1. <i>Introducción</i> _____	106
4.3.2. <i>Algoritmos basados en estadísticos de segundo orden</i> _____	108
4.3.3. <i>Algoritmos basados en estadísticos de orden superior</i> _____	113
4.3.4. <i>SOS vs HOS</i> _____	122
4.4. ELIMINACIÓN DE COMPONENTES OCULARES _____	124
4.4.1. <i>Detección automática</i> _____	124
4.4.2. <i>Reconstrucción de las señales</i> _____	127
4.5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES _____	128
4.6. BIBLIOGRAFÍA _____	130

CAPÍTULO 5	
GENERACIÓN DE SEÑALES SIMULADAS	137
5.1. INTRODUCCIÓN	137
5.2. ANTECEDENTES	139
5.3. SEÑALES FUENTE	141
5.4. MEZCLAS INSTANTÁNEAS	145
5.4.1. <i>Metodología de generación</i>	145
5.4.2. <i>Validación de los resultados</i>	148
5.5. MEZCLAS CONVOLUTIVAS	152
5.5.1. <i>Metodología de generación</i>	152
5.5.2. <i>Validación de los resultados</i>	160
5.6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	164
5.7. BIBLIOGRAFÍA	166
CAPÍTULO 6	
RESULTADOS EN SEÑALES SIMULADAS	169
6.1. INTRODUCCIÓN	169
6.2. PREBLANQUEO	171
6.2.1. <i>Introducción</i>	171
6.2.2. <i>Dominio temporal</i>	172
6.2.3. <i>Tiempo de cálculo</i>	174
6.2.4. <i>Estudio comparativo</i>	175
6.2.5. <i>Efecto del ruido</i>	182
6.3. MEZCLAS INSTANTÁNEAS	184
6.3.1. <i>Introducción</i>	184
6.3.2. <i>Análisis de la duración de segmentos en métodos basados en BSS</i>	185
6.3.3. <i>Dominios frecuencial y temporal</i>	187
6.3.4. <i>Mapas topográficos</i>	190
6.3.5. <i>Otras configuraciones de canales EOG y EEG</i>	193

6.4. MEZCLAS CONVOLUTIVAS	198
6.4.1. <i>Introducción</i>	198
6.4.2. <i>Análisis de los parámetros en el filtrado adaptativo</i>	199
6.4.3. <i>Análisis de la duración de segmentos en métodos basados en BSS</i>	201
6.4.4. <i>Dominios frecuencial y temporal</i>	201
6.4.5. <i>Mapas topográficos</i>	206
6.5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	207
6.6. BIBLIOGRAFÍA	212
CAPÍTULO 7	
RESULTADOS EN SEÑALES REALES: EFECTO FÁRMACO	215
7.1. INTRODUCCIÓN	215
7.2. NEUROLÉPTICOS	217
7.2.1. <i>Dominio temporal</i>	218
7.2.2. <i>Dominio frecuencial</i>	220
7.2.3. <i>Efecto en los mapas topográficos SPM</i>	221
7.2.4. <i>Efecto en las curvas PK-PD</i>	225
7.2.5. <i>Efecto en los mapas tomográficos LORETA</i>	228
7.3. BENZODIACEPINAS	231
7.3.1. <i>Dominio frecuencial</i>	232
7.3.2. <i>Efecto en los mapas topográficos SPM</i>	234
7.3.3. <i>Efecto en las curvas PK-PD</i>	238
7.3.4. <i>Efecto en los mapas tomográficos LORETA</i>	240
7.4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	257
7.5. BIBLIOGRAFÍA	261

CAPÍTULO 8

HERRAMIENTA INFORMÁTICA PARA USO CLÍNICO _____ 265

8.1. INTRODUCCIÓN _____	265
8.2. ESTRUCTURA DE LA INTERFAZ _____	266
8.3. DEFINICIÓN DEL ESTUDIO _____	268
8.4. FILTRADO DE SEÑALES EEG _____	269
8.4.1. <i>Filtrado ocular (regresión vs BSS)</i> _____	269
8.4.2. <i>Procesado de artefactos</i> _____	273
8.4.3. <i>Matriz de aleatorización y sustitución de canales no válidos</i> _____	276
8.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO _____	277
8.6. ENSAYOS CLÍNICOS EVALUADOS _____	280
8.7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES _____	281
8.8. BIBLIOGRAFÍA _____	282

CAPÍTULO 9

CONCLUSIONES Y EXTENSIONES FUTURAS _____ 283

9.1. INTRODUCCIÓN _____	283
9.2. ARTEFACTOS OCULARES EN SEÑALES EEG _____	284
9.3. MÉTODOS DE FILTRADO EVALUADOS _____	285
9.4. CONCLUSIONES _____	288
9.4.1. <i>Algoritmo automático de selección de componentes fuente artefactuadas</i> _____	288
9.4.2. <i>Generación de señales simuladas</i> _____	288
9.4.3. <i>Preblanqueo</i> _____	290
9.4.4. <i>Señales simuladas: mezclas instantáneas y convolutivas</i> _____	292
9.4.5. <i>Aplicación en señales reales: efecto fármaco</i> _____	295
9.4.6. <i>Herramienta informática para uso clínico</i> _____	298
9.5. APORTACIONES MÁS RELEVANTES _____	299
9.6. EXTENSIONES FUTURAS _____	300
9.6.1. <i>Filtrado de otro tipo de artefactos</i> _____	301

9.6.2. <i>Aplicación en sueño</i>	302
9.6.3. <i>Utilización de otros algoritmos de BSS</i>	303
9.7. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	304
9.7.1. <i>Artículos de revista</i>	304
9.7.2. <i>Comunicaciones a congresos internacionales</i>	304
9.7.3. <i>Comunicaciones a congresos nacionales</i>	305
9.8. BIBLIOGRAFÍA	306

ANEXO. ARTÍCULOS EN REVISTA INDEXADA DERIVADOS DE LA TESIS 309

<i>A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case</i> Computers in Biology and Medicine, 38:348-360, 2008	311
<i>Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation</i> Annals of Biomedical Engineering, 37:176-191, 2009	327
<i>Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain</i> Human Brain Mapping, 30:1470-1480, 2009	345
<i>Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings</i> Human Brain Mapping, 31:487-497, 2010	359

*Si el cerebro fuese tan sencillo para que pudiéramos comprenderlo,
nosotros seríamos tan simples que no lograríamos entenderlo.*

Albert Einstein
Físico 1879-1955



1

Introducción

1.1 Fisiología del cerebro

Los sistemas nervioso y endocrino controlan las funciones del organismo. El sistema nervioso está compuesto básicamente por células especializadas, cuya función es recibir estímulos sensitivos y transmitirlos a los órganos efectores, ya sean musculares o glandulares. El sistema nervioso se divide en dos partes principales: el sistema nervioso central, formado por el encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, compuesto por los nervios craneanos y espinales y sus ganglios asociados [Snell, 2003].

El encéfalo y la médula espinal son los centros principales donde se produce la correlación e integración de la información nerviosa. De manera convencional, el encéfalo se divide en tres partes principales que en orden ascendente desde la médula son: el romboencéfalo, el meséncéfalo y el prosencéfalo. El romboencéfalo o encéfalo posterior se subdivide en el bulbo raquídeo, la protuberancia y el cerebelo. El prosencéfalo o encéfalo anterior se compone del diencéfalo y del cerebro. El diencéfalo a su vez consta del tálamo y del hipotálamo [Guyton y Hall, 2003].

El cerebro, la parte más grande del encéfalo, consta de dos hemisferios que están conectados por una masa de sustancia blanca denominada cuerpo caloso. El peso promedio de un cerebro humano adulto es de 1400g y el grosor de la región más superficial, denominada corteza o córtex, es de aproximadamente 3mm. Ambos hemisferios, derecho e izquierdo, contienen estructuras idénticas. La corteza cerebral presenta pliegues o circunvalaciones, separados por cisuras. De esta forma, el área de superficie de la corteza aumenta de forma considerable. Estos surcos delimitan los denominados lóbulos y giros cerebrales. Los lóbulos, cuyos nombres corresponden al hueso bajo el que se ubican, se encuentran separados entre sí por las cisuras principales, que generalmente son profundas. Cada lóbulo presenta a su vez un cierto número de giros delimitados por cisuras secundarias. En cada hemisferio cerebral se distinguen cuatro lóbulos: frontal, parietal, occipital y temporal. Obviamente, estas divisiones se realizan por conveniencia y desde el punto de vista funcional las fibras nerviosas cruzan libremente los límites.

Las funciones desempeñadas por el cerebro consisten en el control de la mayoría de las actividades del organismo. El cerebro procesa la información sensorial, controla y coordina el movimiento y el comportamiento, pudiendo llegar a dar prioridad a las funciones corporales homeostáticas, como los latidos del corazón, la presión sanguínea, el balance de fluidos y la temperatura corporal. El lóbulo frontal, que determina rasgos de nuestra personalidad y muchas emociones, está envuelto en funciones inteligentes tales como la habilidad de planear, tomar decisiones o resolver problemas. En dicho lóbulo se encuentra el giro precentral, que regula las funciones motoras, y las áreas de Broca, que controlan el lenguaje. El lóbulo parietal recibe información de todas las partes del cuerpo, e interpreta y procesa todas las funciones somatosensoriales en el giro postcentral (tacto, temperatura, presión, etc.). Los lóbulos temporales reciben y procesan toda la información auditiva y desempeñan un papel importante en tareas visuales complejas, como el reconocimiento de caras, y en la comprensión del lenguaje escrito (en el giro angular, situado en la unión de los lóbulos parietal, occipital y temporal). El lóbulo occipital recibe y procesa la información visual: formas, color y movimiento del ambiente. Por otro lado, el tálamo, del tamaño de una nuez, actúa como filtro donde confluyen las señales sensitivas excepto las olfativas. Es decir, el tálamo selecciona los estímulos sensoriales relevantes de los poco útiles, y los dirige a la corteza cerebral. El

hipotálamo es relativamente pequeño (del tamaño de un guisante) pero extremadamente importante. Realiza tareas asociadas al control del apetito y de la sed, la conducta sexual y el sueño. Regula además el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino [Snell, 2003]. La figura 1.1 muestra las diferentes regiones cerebrales mencionadas así como su funcionalidad.

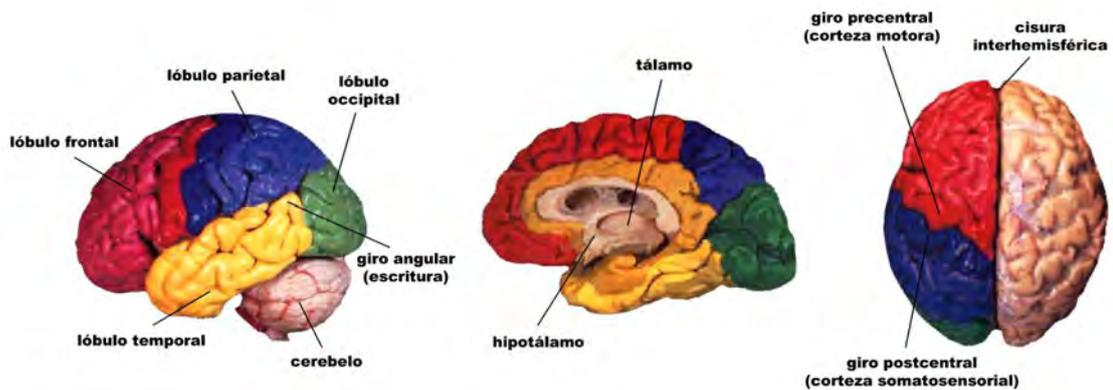


Figura 1.1 Vistas lateral, interna y superior del cerebro. Se han coloreado los diferentes lóbulos: frontal (rojo), parietal (azul), temporal (amarillo) y occipital (verde). Figura traducida y modificada de [Yokochi et al., 1991].

La actividad principal del cerebro consiste en procesar y transmitir flujos enormes de información. Para conseguirlo, se estima que el cerebro contiene entre 50000 y 100000 millones de neuronas [Andreassi, 2000]. Las neuronas son células excitables especializadas en la recepción de estímulos y la transmisión de respuestas mediante impulsos. Además de las neuronas, el sistema nervioso está compuesto por neuroglías, que son células que cumplen funciones de protección y nutrición a las neuronas, e intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información. A pesar de que su tamaño y forma varían considerablemente, todas las neuronas constan de tres partes: cuerpo celular o soma, una o más dendritas y un axón. La figura 1.2 muestra el diagrama básico de una neurona. El cuerpo celular contiene el núcleo que controla toda la actividad. Las dendritas son extensiones cortas que se desprenden del cuerpo celular y le transmiten impulsos. El axón es la prolongación tubular más larga del cuerpo celular y su misión consiste en transmitir información a otras neuronas. La comunicación entre neuronas se realiza en las sinapsis, donde el impulso eléctrico es transmitido de una neurona presináptica a otra postsináptica mediante la segregación de

sustancias químicas denominadas neurotransmisores (ver figura 1.2). De esta manera, las neuronas conforman e interconectan los tres componentes del sistema nervioso: sensitivo, integrador y motor. Así, un estímulo que es captado en alguna región sensorial entrega cierta información que es conducida a través de las neuronas y analizada por el componente integrador, el cual puede elaborar una respuesta, cuya señal es transmitida de nuevo a través de las neuronas y ejecutada mediante una acción motora.

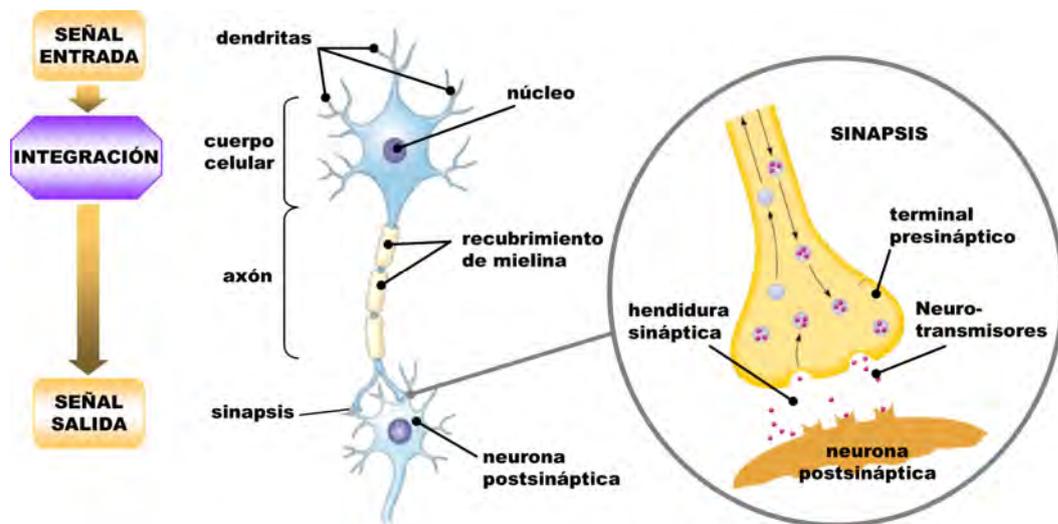


Figura 1.2 Diagrama básico de una neurona indicando la propagación de la información y la conexión con otra neurona en la sinapsis.

La eficiencia de un cerebro depende en gran medida de la miniaturización de sus componentes y de la velocidad de sus neuronas. En general, la velocidad de conducción del impulso neuronal depende fundamentalmente del diámetro del axón y de la mielinización de éste (recubrimiento de mielina que aísla el axón permitiendo mayores velocidades de propagación). Estas velocidades alcanzadas (del orden de los 100m/s) son lentas en comparación con las velocidades de propagación de la información eléctrica en las computadoras. En realidad, la elevada eficiencia del cerebro radica en el gran número de interconexiones entre neuronas (unos 100 trillones de sinapsis en el cerebro humano). La complejidad es tal que si se consiguiera desenredar todas las fibras interconectoras del cerebro y se pusieran una a continuación de la otra, formarían un filamento capaz de rodear dos veces el ecuador de la Tierra. Y esto es sólo una pequeña parte de la maquinaria cerebral, ya que

además existen unas 100 neuroglías por cada neurona, de las que se empieza a comprender su importancia en tareas tales como la producción de mielina y la regulación de las transmisiones sinápticas, entre otras [O'Shea, 2005].

1.2 Generación de la actividad neuronal

El origen de los potenciales cerebrales se debe a la transmisión de la información a través de las neuronas. Éstas son excitadas por estímulos naturales originados en órganos receptores o por impulsos provenientes de otras neuronas. Las neuronas responden mediante impulsos eléctricos a esta estimulación. El impulso nervioso es de naturaleza electroquímica, es decir es una corriente eléctrica producida por gradientes de concentración de algunas sustancias químicas con carga eléctrica. El proceso global de propagación de un impulso nervioso puede dividirse en diferentes etapas: reposo, generación del potencial de acción, propagación del potencial a lo largo del axón, y transmisión sináptica.

Inicialmente, la neurona está en reposo, es decir, no está transmitiendo ningún mensaje o impulso nervioso. En la etapa de reposo, la neurona se encuentra en un estado de tensión debido al desequilibrio de la carga eléctrica existente hacia dentro y hacia fuera de la neurona. Este gradiente eléctrico tiende a conducir los iones dentro o fuera de la neurona distribuyéndolos de manera dispar a ambos lados de la membrana que separa el interior del exterior de la neurona. Esta membrana permanece inicialmente impermeable, es decir, sus canales están cerrados al paso de los diferentes iones. En concreto, el interior de la neurona está cargado negativamente respecto al exterior (alrededor de -70mV) ya que existe una acumulación de iones sodio en el exterior a la vez que iones potasio y partículas con carga negativa se encuentran en su interior [Fisch, 1999]. Esta carga negativa que tiene la neurona en su estado de reposo se conoce como potencial de membrana o de reposo. El desequilibrio eléctrico se mantiene por un sistema de proteínas comúnmente llamado bomba de sodio-potasio.

Cuando la neurona recibe estímulos de una determinada duración e intensidad a través de las dendritas, se produce una variación físico-química en la membrana celular que la convierte en permeable, es decir, los canales se abren y permiten la entrada de iones Na^+ incrementando la positividad en el interior de la neurona. Este cambio súbito en el potencial de membrana es conocido como despolarización y es el responsable del potencial de acción: la carga eléctrica cambia de -70mV a 30mV . La intensidad del estímulo necesario para provocar la descarga y por tanto la actividad de una neurona se conoce como umbral de excitabilidad y una vez alcanzado, la respuesta es efectiva, es decir independiente de la interrupción o aumento del estímulo. Durante la despolarización la neurona está en un estado refractario, ya que no puede volver a ser excitada. Una vez la neurona ha disparado vía el potencial de acción, vuelve a su estado de reposo mediante la repolarización, donde se cierran los canales de sodio y se abren los de potasio, permitiendo la salida de K^+ fuera de la neurona. La salida de potasio es mayor que la necesaria para restablecer el potencial de reposo, quedando la membrana hiperpolarizada, es decir con mayor electronegatividad en su interior. El potencial de reposo es restaurado mediante la bomba sodio-potasio, que consiste en el intercambio de sodio interior por potasio exterior. Se estima que este sistema de intercambio consume un 20% de la energía de todo el cuerpo. La figura 1.3 describe las diferentes etapas correspondientes a la generación de un potencial de acción en una neurona.

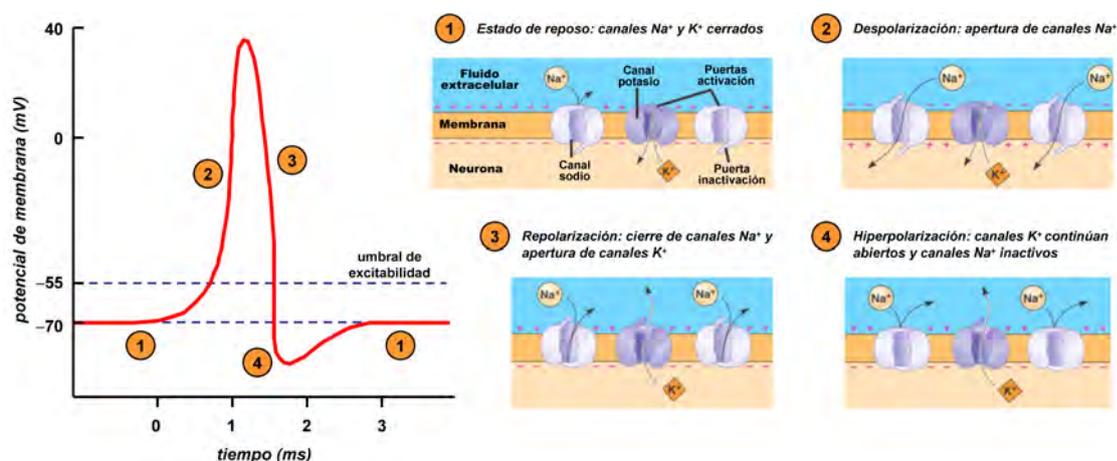


Figura 1.3 Esquema correspondiente a la generación de un potencial de acción indicando los diferentes estados de la membrana y de sus canales de sodio y potasio. Tras la hiperpolarización, la bomba proteínica de sodio-potasio restaura el potencial de reposo.

El potencial de acción se propaga a través del axón de la siguiente manera: la despolarización de la membrana en un punto del axón provoca que el exterior de ese punto quede cargado negativamente al introducirse en la neurona las cargas positivas de sodio; las zonas adyacentes sufren una atracción de sus cationes por la carga negativa del área estimulada; y así el flujo de corriente (cargas positivas y negativas juntas) provocan una despolarización de la zona adyacente. La figura 1.4 representa el recorrido de la despolarización-repolarización a lo largo del axón hasta entrar en contacto con otra neurona (sinapsis) o con un músculo (placa motora).

La llegada del impulso al terminal presináptico provoca la liberación de una sustancia neurotransmisora que recorre la hendidura sináptica (separación entre neuronas) y que interacciona con unos receptores especializados en la neurona postsináptica. Esta interacción produce un cambio transitorio en la permeabilidad de ciertos iones en la parte de la membrana postsináptica, causando a su vez una alteración local en el potencial de reposo denominada potencial postsináptico. Esta variación de la permeabilidad puede permitir la entrada de sodio que despolariza la membrana, y hace que el impulso nervioso se propague nuevamente a través de una segunda neurona, y así sucesivamente. Existen dos tipos de potenciales postsinápticos: excitatorios e inhibitorios. El potencial postsináptico excitatorio (EPSP - *excitatory postsynaptic potential*) es una reducción parcial transitoria del potencial de membrana debida a un incremento local de la permeabilidad a los iones sodio y potasio. La entrada de iones sodio a la neurona hace que el potencial de tensión sea menos negativo, es decir, despolariza parcialmente la neurona. Por el contrario, el potencial postsináptico inhibitorio (IPSP - *inhibitory postsynaptic potential*) consiste en un incremento transitorio de la negatividad intraneuronal producido por la entrada de iones cloro (Cl⁻) y la salida de iones potasio. Esta variación hiperpolariza la neurona, es decir complica que ésta dispare negativizando en mayor medida su potencial de reposo [Sanei y Chambers, 2007]. En realidad, la neurona postsináptica recibe simultáneamente varios potenciales EPSP e IPSP cuyos efectos son sumados espacial y temporalmente, y según el resultado la neurona queda excitada o inhibida (ver figura 1.4). Además, cabe destacar que mientras que el potencial de acción tiene una duración de 1ms, los potenciales postsinápticos pueden alcanzar duraciones de 200ms [Fisch, 1999].

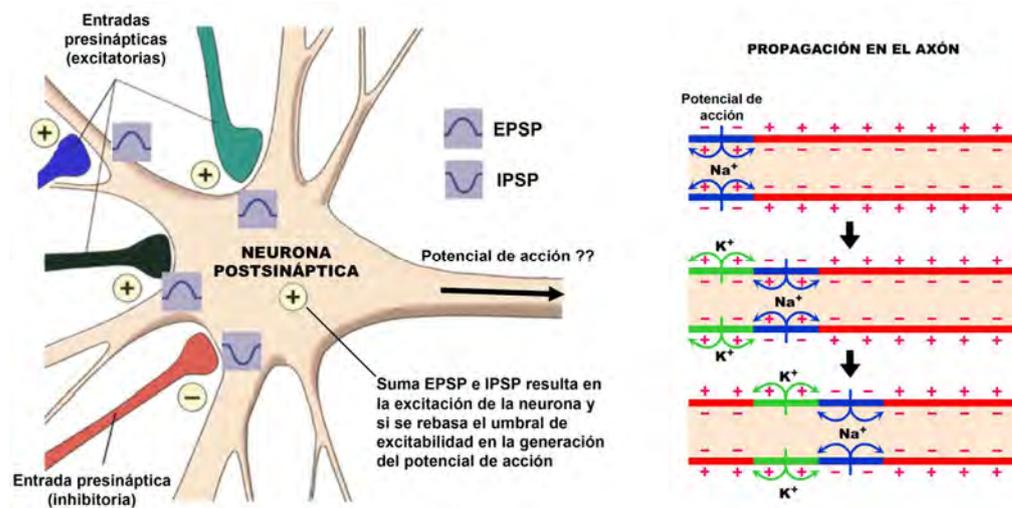


Figura 1.4 Esquema de una neurona postsináptica indicando entradas excitatorias e inhibitorias. En caso de generación de un potencial de acción, se detalla el mecanismo de propagación de dicho potencial a lo largo del axón hasta la próxima sinapsis.

Las señales corticales son consecuencia de la actividad neuronal. Sin embargo, aunque en un registro normal se recoge actividad de varios millones de neuronas, para conseguir una actividad global mínima se precisa que un conjunto de neuronas vecinas estén sincronizadas. Se pueden observar ondas mayores y más lentas cuanto mayor sea la sincronía de los generadores. De esta manera, la corriente de opinión más predominante expresa que la señal electroencefalográfica (EGG) registrada en la superficie del cuero cabelludo refleja la actividad eléctrica asociada a la suma de los potenciales postsinápticos sincronizados y generados por células piramidales orientadas verticalmente y situadas en la corteza cerebral [Fisch, 1999] [Bear et al., 2006]. Así, los potenciales postsinápticos se suman temporal y espacialmente en la corteza, originando dipolos entre las zonas más superficiales y las más profundas. Estos dipolos, originados por la configuración de las neuronas piramidales, dan lugar al movimiento de cargas eléctricas y a la generación de campos eléctricos que se propagan a lo largo del cuero cabelludo, donde se recogen como señal EEG. La figura 1.5 muestra el registro de potenciales EEG en el cuero cabelludo a partir de la generación de campos eléctricos debidos a las corrientes sinápticas que reciben las neuronas piramidales. Además de los potenciales postsinápticos, probablemente también contribuyen a los registros EEG ciertas corrientes intraneuronales intrínsecas originadas por la activación de los canales iónicos, aunque su papel no está del todo establecido [Fisch, 1999]. Inicialmente se creía que los potenciales de acción

producidos por la activación neuronal podían ser el origen de la señal EEG, pero estos potenciales poseen una distribución de campo eléctrico más pequeña (menor penetración en el espacio extracelular) y además tienen una duración menor que los potenciales postsinápticos (alrededor de 1ms en comparación con los 15 a 200ms de los potenciales postsinápticos). Por consiguiente, la contribución de los potenciales de acción tanto en las señales EEG como en los registros clínicos intracraneales es apenas significativa.

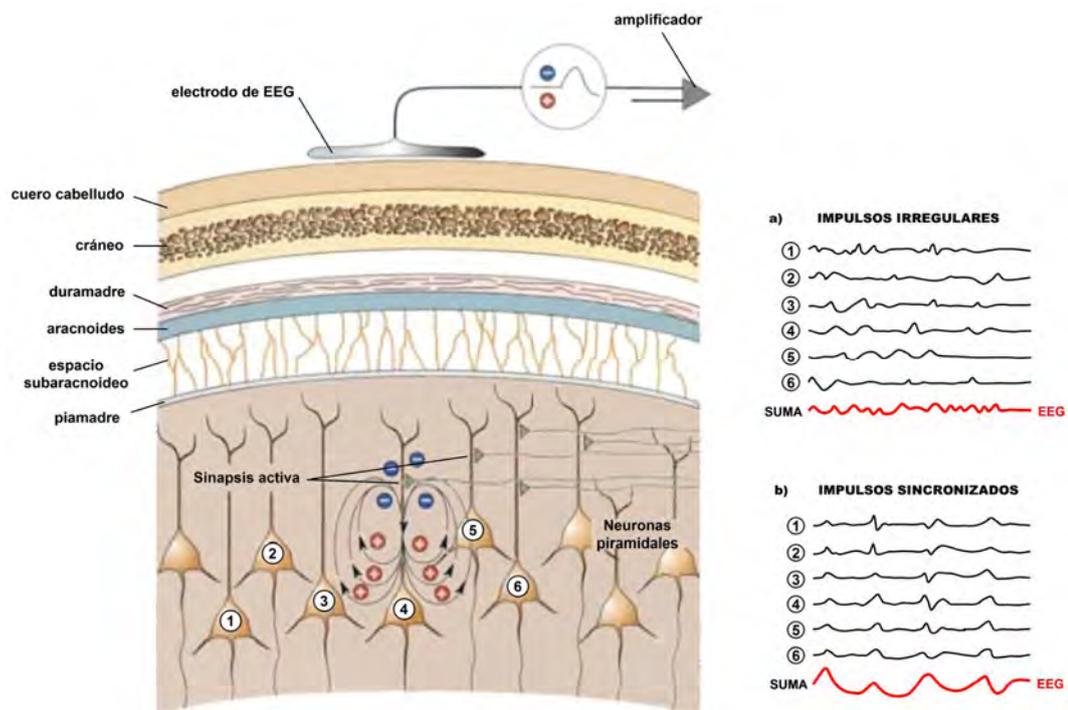


Figura 1.5 Esquema de generación de un pequeño potencial EEG como suma de las corrientes sinápticas de las neuronas piramidales.

Únicamente si miles de neuronas de este tipo contribuyen con sus pequeños voltajes, puede producirse un potencial con suficiente amplitud para ser medido en el cuero cabelludo. Cada neurona situada bajo el electrodo recibe numerosas entradas sinápticas. En los gráficos a) y b) se muestran ejemplos de sincronización utilizando la contribución de 6 neuronas. En a) si los impulsos de entrada se reciben en intervalos irregulares, las respuestas de las neuronas piramidales no están sincronizadas, por lo que la suma de actividad detectada por el electrodo tiene muy baja amplitud. Sin embargo, en b) si el mismo número de impulsos llegan en un intervalo de tiempo muy pequeño, las respuestas de las neuronas están sincronizadas, y por tanto el EEG resultante tiene mayor amplitud. Figura traducida y modificada de [Bear et al., 2006].

De este modo, los electrodos situados en el cuero cabelludo registran la suma de los potenciales postsinápticos de neuronas subyacentes de la corteza cerebral, favoreciendo los cambios de potencial lentos y simultáneos generados en las áreas corticales de neuronas piramidales orientadas en paralelo entre ellas y perpendicularmente al cuero cabelludo (ver

figura 1.5). El tejido situado entre estas neuronas generadoras y los electrodos de registros, a través del cual se propaga la corriente eléctrica, forma un volumen conductor. Este tejido está formado por el cerebro, el líquido cefalorraquídeo, las meninges, el cráneo y el cuero cabelludo. El volumen conductor modifica tanto la amplitud como la morfología de la señal cortical. Además, la amplitud de la señal depende en gran medida de: 1) el grado de sincronización de los potenciales postsinápticos, 2) la orientación de las neuronas piramidales respecto al punto de registro en el cuero cabelludo, y 3) el tamaño del área de activación de la corteza.

Aunque el registro EEG es el resultado de cambios de potencial individuales, la actividad registrada por microelectrodos invasivos colocados en neuronas corticales individuales apenas se correlaciona con dicha señal EEG. Esta falta de correlación es parcialmente debida por un lado a que el registro EEG es la suma de un gran número de potenciales, y por otro lado a que los efectos del volumen conductor tienden a ocultar la dispersión temporal de la contribución individual [Fisch, 1999]. A pesar de todo ello, la localización espacial de los generadores involucrados en la evaluación funcional del cerebro es posible a partir de la distribución de la información derivada de las señales EEG y MEG [Baillet et al., 2001].

1.3 Medición de la actividad neuronal: electroencefalografía (EEG)

1.3.1 Introducción

La medición de la actividad cerebral puede realizarse mediante la adquisición de señales eléctricas o mediante imágenes estructurales o funcionales. Entre las señales bioeléctricas se distingue el EEG, el magnetoencefalograma (MEG), el electrocorticograma (ECoG) y el *local field potential* (LFP). La señal MEG registra los cambios producidos en los campos magnéticos originados por la actividad eléctrica del cerebro. La señal ECoG registra la actividad eléctrica de la corteza cerebral de forma invasiva mediante la implantación de electrodos directamente en esta zona. De esta manera, proporciona una versión mejorada de la señal EEG, ya que para alcanzar los electrodos situados en el cuero cabelludo, las señales eléctricas deben propagarse a través del cráneo, donde se atenúan en gran medida debido a la baja conductividad del hueso.

Por otro lado, los registros de LFP proporcionan una medida localizada de la población neuronal en una esfera de 1mm de radio alrededor del electrodo (se implantan en zonas más profundas que en el ECoG).

Entre los métodos para la medición de la actividad cerebral mediante imágenes destacan la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética funcional (fMRI – *functional magnetic resonance imaging*), la tomografía por emisión de positrones (PET – *positron emission tomography*) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT – *single photon emission computed tomography*). Mientras las técnicas CT, PET y SPECT proporcionan una imagen estática de la estructura del cerebro en un instante determinado (son ampliamente utilizadas para la detección de tumores y lesiones cerebrales), el fMRI permite registrar cambios funcionales y fisiológicos en el cerebro con una baja resolución temporal (1-2 imágenes/segundo).

A continuación se detallan diferentes aspectos de la adquisición de la señal EEG relacionados con la colocación de los electrodos en el cuero cabelludo y con el acondicionamiento de las señales.

1.3.2 Colocación de los electrodos

Para la adquisición de señales EEG existen dos tipos de montaje: monopolar y bipolar. El método monopolar, también denominado referencial, supone la colocación de un electrodo llamado activo en la zona de interés, y de otro llamado referencia en un área de relativa inactividad como los mastoides o los lóbulos de las orejas. Sin embargo, en el montaje bipolar o diferencial se colocan dos electrodos activos en las regiones de interés. De este modo, los electrodos bipolares registran la diferencia entre los potenciales de las dos regiones en cada instante, siendo ampliamente utilizados para evaluar la presencia o ausencia de simetría entre hemisferios cerebrales, que puede ser signo de alguna anomalía cerebral.

La colocación de los electrodos sobre el cuero cabelludo se realiza de acuerdo con el sistema internacional 10-20 [Jasper, 1958]. Dicho sistema proporciona una cobertura

uniforme de todo el cuero cabelludo en adultos mediante la colocación de 19 electrodos y surge ante la necesidad de estandarización con el objetivo de facilitar la comparación de señales EEG registradas del mismo o diferentes pacientes en uno o más laboratorios. Consiste en la colocación de los electrodos en unas posiciones relativas del cuero cabelludo señaladas por intervalos del 10 o 20% de la longitud total de las distancias entre puntos anatómicos conocidos, como el nasion (base nasal) o el inion (proyección del cráneo en la parte de atrás de la cabeza también conocida como protuberancia occipital). Se utiliza una nomenclatura para denominar los electrodos basada en una letra y en un subíndice. La letra es una abreviatura de la región cerebral: prefrontal o frontopolar (Fp), frontal (F), central (C), parietal (P), temporal (T), occipital (O) y auricular (A). El subíndice hace referencia al desplazamiento lateral del electrodo respecto a la línea sagital. Así, el subíndice z indica desplazamiento nulo o situación sobre la línea sagital (línea imaginaria entre el nasion y el inion y que divide el cerebro en dos hemisferios). Se utilizan números impares para electrodos situados en el hemisferio izquierdo, y pares para aquellos colocados en el hemisferio derecho. Estos números aumentan de acuerdo con el desplazamiento hasta la línea sagital. La figura 1.6 muestra el esquema correspondiente al sistema convencional 10-20 para la colocación de los 19 electrodos. La metodología seguida para la colocación de los electrodos del sistema 10-20 convencional se resume en los siguientes pasos [Jasper, 1958]:

- 1) Medición de la distancia entre el nasion y el inion. Siguiendo la línea imaginaria que une el nasion con el inion, se marca la región frontopolar media a un 10% por encima del nasion. A continuación, los puntos correspondientes a Fz, Cz y Pz se marcan a intervalos de un 20%, dejando un intervalo de un 10% entre la región occipital media y el inion.
- 2) Medición de la distancia entre los puntos auriculares pasando por el punto central Cz. A lo largo de esta línea imaginaria, se marcan los puntos centrales (C3 y C4) y los temporales (T3 y T4) a distancias de un 20% y 40% desde la línea central respectivamente.
- 3) Medición del perímetro craneal pasando por las regiones frontopolar, occipital y por los puntos temporales T3 y T4. Mientras que la posición Fp1 viene dada por un 5% a la izquierda de la región frontopolar media siguiendo el perímetro craneal indicado,

los puntos correspondientes a F7, T3, T5, O1, O2, T6, T4, F8 y Fp2 se sitúan a lo largo de dicho perímetro a intervalos de un 10%.

- 4) Medición de las distancias entre Fp1 y Fp2 con C3 y C4 respectivamente para cada hemisferio. Los puntos medios de estas distancias proporcionan las coordenadas para F3 y F4. De manera análoga, se miden las distancias entre C3 y C4 con O1 y O2 respectivamente para cada hemisferio. Los puntos medios de estas distancias proveen la situación de los electrodos P3 y P4.

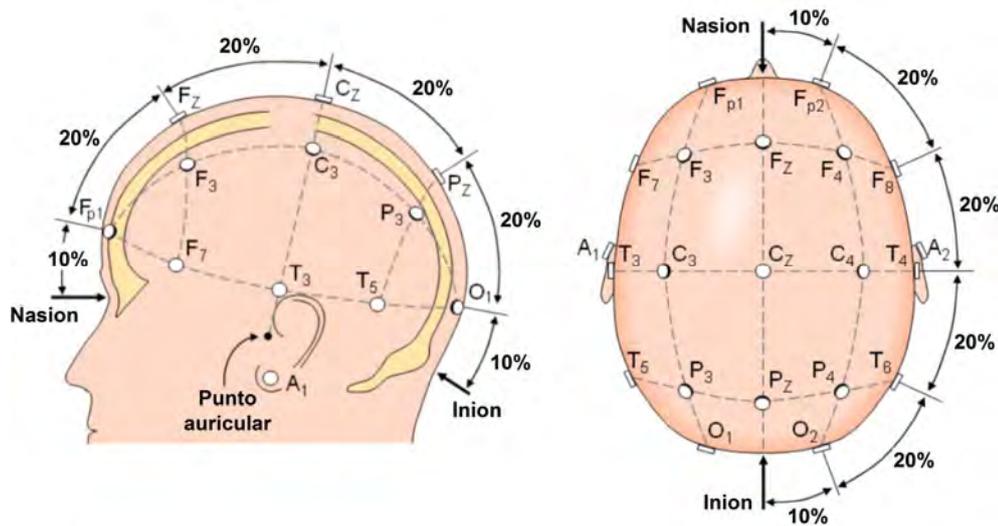


Figura 1.6 Representación esquemática para la colocación de los 19 electrodos del sistema internacional 10-20.

El sistema 10-20 es flexible, permitiendo incorporar un número mayor de electrodos siguiendo el proceso de subdivisión de los intervalos señalados por el estándar. Este método, conocido como sistema 10-20 modificado, es ampliamente utilizado en el ámbito clínico para incrementar la resolución espacial (EEG de alta resolución) cuando los estudios lo requieren, como en la localización de actividad epiléptica o de potenciales evocados. La figura 1.7 muestra un ejemplo de un montaje de 75 electrodos resaltando las posiciones de los 21 electrodos recomendados por el sistema 10-20 convencional.

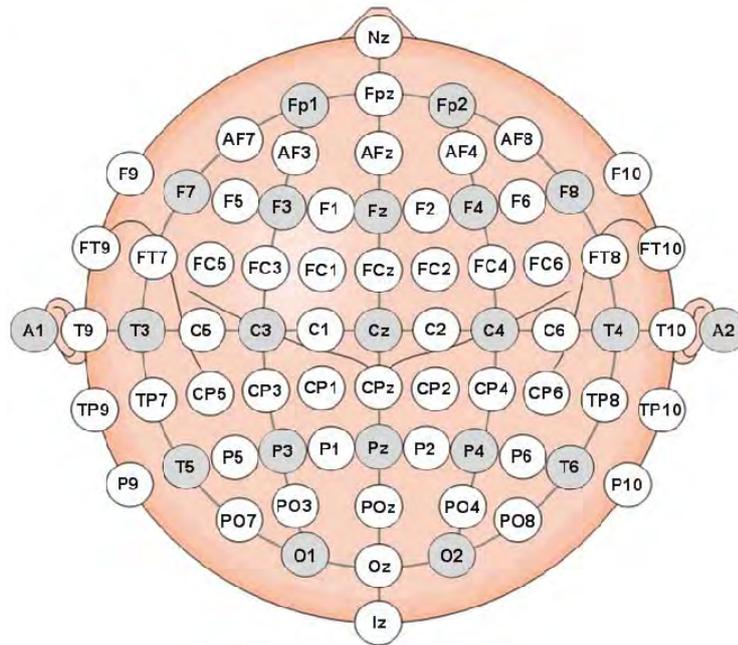


Figura 1.7 Montaje de 75 electrodos según el sistema internacional 10-20 modificado. En color gris se representa el montaje de 21 electrodos correspondiente al sistema 10-20 convencional.

Los electrodos utilizados suelen ser de oro, plata o cloruro de plata (AgCl) ya que estos materiales no interactúan eléctricamente con el cuero cabelludo. Los electrodos utilizados como activos tienen forma de disco-taza con diámetro menor que 3mm. La forma de disco-taza con un orificio en el centro permite la colocación de pasta conductora una vez fijado el electrodo con colodión que es aislante. Antes de la adhesión del electrodo, se prepara la zona fijada limpiándola con alcohol o con pasta abrasiva para mejorar el contacto entre el electrodo y el cuero cabelludo. Para registros multicanal con gran número de electrodos se utilizan comúnmente gorros o cascos de malla con la posición de los electrodos ya prefijada. La figura 1.8 muestra diferentes ejemplos de electrodos utilizados para el registro de la señal EEG. Tras la fijación de los electrodos, se mide a continuación la impedancia de cada uno de ellos, que debe situarse entre 100Ω y 5000Ω . Valores superiores de impedancia pueden atenuar los potenciales cerebrales y causar artefactos de red eléctrica (50/60Hz), mientras que valores inferiores indican generalmente la existencia de cortocircuitos entre electrodos [Rowan y Tolunsky, 2003].

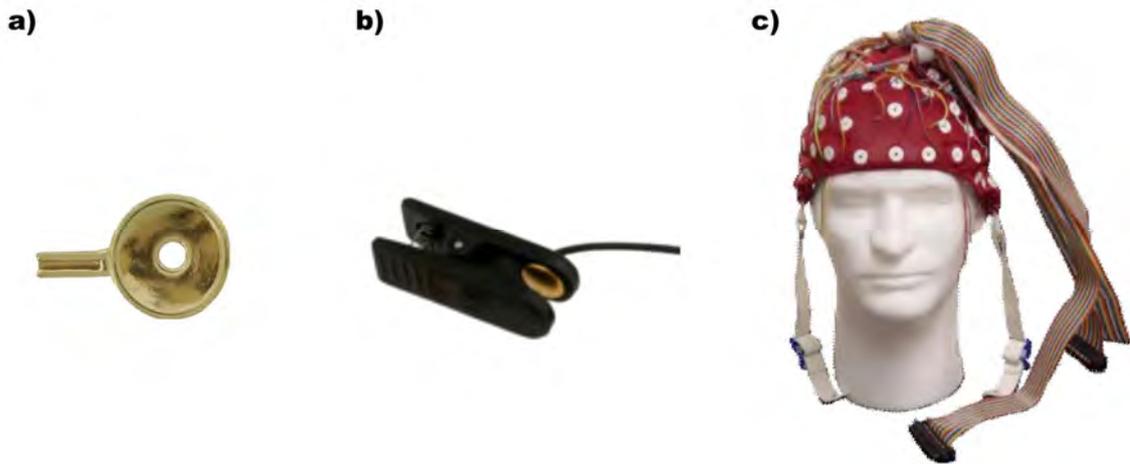


Figura 1.8 Diferentes tipos de electrodos para la adquisición de señales EEG: a) Electrodo de oro en forma de taza; b) electrodo en forma de pinza para el lóbulo de la oreja; c) gorro para aplicaciones multicanal con gran número de electrodos.

1.3.3 Acondicionamiento de las señales

El primer registro de la actividad eléctrica cerebral fue realizado por Hans Berger en 1924 mediante un simple galvanómetro, documentando unas ondas cerebrales de comportamiento oscilatorio cuya forma difería dependiendo de su localización [Berger, 1929]. Sin embargo, los sistemas de registro de señal EEG actuales consisten en diferentes electrodos unidos a amplificadores diferenciales (uno por canal), seguidos de filtros para el acondicionamiento adecuado de las señales. Posteriormente, las señales son generalmente digitalizadas y almacenadas en soporte informático.

La actividad cerebral recogida en el cuero cabelludo es de muy baja amplitud, del orden de μV . Por este motivo, cada electrodo activo es conectado a una entrada del amplificador diferencial, y la otra entrada se une al electrodo común utilizado como referencia. Estos amplificadores diferenciales amplifican entre 1000 y 100000 veces la diferencia de potencial entre el electrodo activo y el de referencia. En los sistemas de adquisición analógicos se filtra la señal resultante y se obtiene el registro EEG en papel, como resultado de la desviación proporcional de una pluma al pasar por encima de un papel.

Sin embargo, la mayoría de sistemas de adquisición actuales son digitales: la señal amplificada se pasa por un filtro antialiasing y posteriormente se digitaliza mediante un conversor analógico-digital (A/D). Aunque en principio la señal EEG tiene un ancho de

banda infinito, la zona donde se produce la actividad de interés tiene un ancho de banda limitado (comúnmente menor que 50Hz). De esta manera, se requiere una frecuencia de muestreo mínima en la digitalización de 100Hz para satisfacer el criterio de Nyquist. Sin embargo, en algunas aplicaciones clínicas se utilizan frecuencias de muestreo de hasta 10KHz. La información de la señal EEG es cuantificada con una resolución típica de 16 bits [Neuman, 1997]. La memoria que se necesita para almacenar las señales es por ejemplo en un registro de 1 hora con 21 electrodos a una frecuencia de muestreo de 100Hz requiere un tamaño de $21 \times 60 \times 60 \times 100 \times 16 = 120.96 \text{Mbits} = 15.12 \text{Mbytes}$.

Para facilitar la visualización y el procesado de señales EEG se suelen utilizar filtros paso-banda con la finalidad de reducir el ruido existente. En concreto, se aplican filtros paso-bajo con frecuencia de corte entre 35 y 70 Hz para evitar artefactos de elevada frecuencia como la actividad muscular. Por otro lado también se utilizan filtros paso-alto con frecuencia de corte entre 0.5 y 1 Hz para eliminar actividades de muy baja frecuencia tales como las señales electrogalvánicas o artefactos de movimiento. Asimismo, se evitan los artefactos de 50/60Hz producidos por la red eléctrica mediante el uso de filtros *notch* [Sanei y Chambers, 2007].

Hay aplicaciones en las que puede ser de interés cambiar la referencia de las señales EEG, una vez ya han sido registradas mediante un montaje monopolar (electrodo activo referenciado generalmente a los mastoides). Existen diferentes tipos de montajes referenciales, como la referencia promedio común y la referencia laplaciana, que facilitan la representación de algunos resultados concretos. En el caso de referencia promedio común, el potencial de cada canal (activo-mastoides) es referenciado al promedio de los potenciales de todos los canales registrados. Este tipo de referencia es el más comúnmente utilizado para la evaluar el efecto de un fármaco sobre el cerebro [Herrmann et al., 1989]. Sin embargo, en la referencia laplaciana cada canal es referenciado a la suma promediada de los electrodos cercanos. De hecho, este tipo de referencia actúa como un filtro espacial que enfatiza determinados tipos de actividad cerebral y suprime los efectos de otros. La referencia laplaciana se utiliza ampliamente en la localización de generadores cerebrales en registros EEG de alta resolución [Gordon y Rzempoluck, 2004]. Dichos registros utilizan un gran número electrodos para recoger la actividad en todo el cuero cabelludo; por lo tanto el término resolución tiene en este caso un

significado espacial, no temporal como sucede en los registros electrocardiográficos de alta resolución. La figura 1.9 muestra, a título de ejemplo, un segmento de 5 segundos correspondiente a 19 canales de EEG referenciados a mastoides, promedio común y laplaciana. Aunque se traten de señales temporales de apariencia visual diferente corresponden al mismo registro EEG.

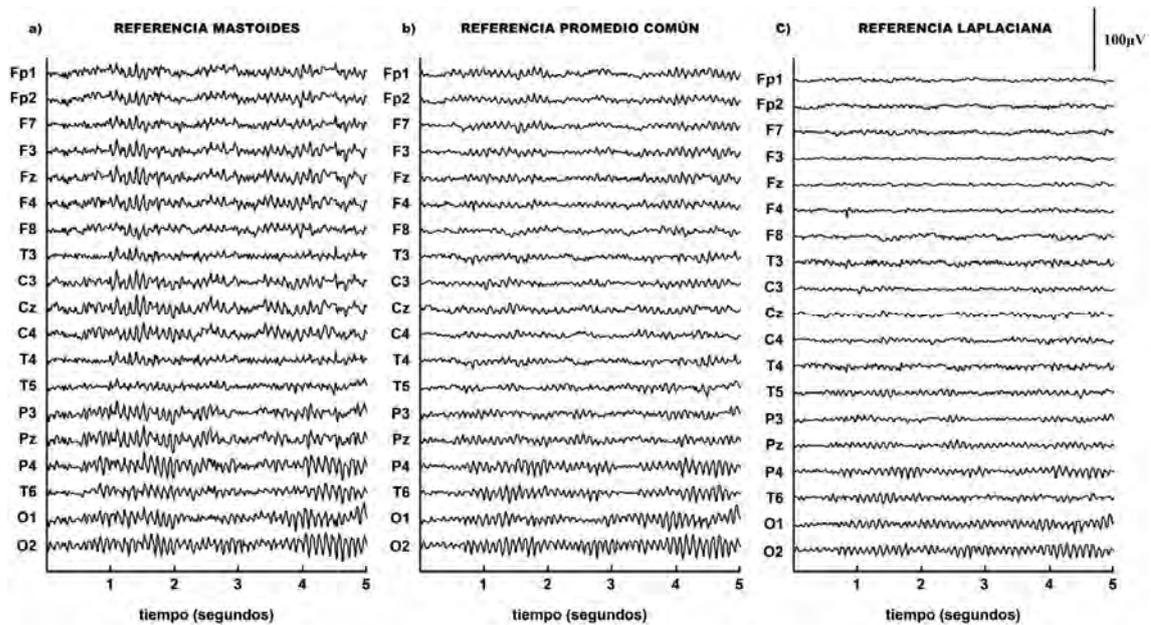


Figura 1.9 Época de 5 segundos correspondiente a un registro de 19 canales de EEG utilizando el sistema 10-20 convencional, y utilizando diferentes referencias: a) referencia mastoides; b) referencia promedio común; c) referencia laplaciana calculada a partir del promedio de la actividad correspondiente a los canales más cercanos a cada electrodo.

1.4 Ritmos cerebrales

Puede pensarse que la actividad cerebral, debido a su elevada complejidad, debe resultar en señales EEG irregulares. Sin embargo, el EEG muestra tanto durante vigilia como sueño un patrón rítmico de actividad. Los conocimientos actuales de los mecanismos responsables de la generación de esta actividad rítmica están basados en experimentación animal. En concreto, la actividad rítmica registrada en el EEG surge de la interacción entre el tálamo y la corteza cerebral: gran número de neuronas talámicas, talamocorticales y corticales presentan propiedades intrínsecas oscilatorias que permiten que formen parte de una especie de redes neuronales que generan la actividad rítmica del EEG. De este modo, mientras el tálamo actúa

como generador o marcapasos de los ritmos cerebrales, la corteza cerebral, que produce la mayoría de la actividad registrada en el cuero cabelludo, proporciona una salida sincronizada en respuesta a las señales provenientes del tálamo [Buzsáki, 2006].

Existen cinco ritmos cerebrales principales que pueden distinguirse gracias a su diferente contenido frecuencial: delta (δ), theta (θ), alfa (α), beta (β) y gamma (γ). Los ritmos alfa y beta fueron descritos por Berger en 1929: una onda regular y relativamente grande que ocurre entre 10 y 11 veces por segundo, y una segunda onda más irregular y pequeña con frecuencia de 20 a 30 ciclos por segundo. Posteriormente, se identificaron otros tipos de ritmos cerebrales continuando con la notación del alfabeto griego. La actividad de estos ritmos está íntimamente relacionada con diferentes estados de conciencia o mentales y pueden indicar algún tipo de patología clínica [Basar, 1988].

El ritmo delta es de elevada amplitud (entre 20 y 200 μ V) y de baja frecuencia (1.3-3.5Hz). Estas ondas lentas están asociadas principalmente con el sueño profundo, y en caso de presentarse durante la vigilia podrían indicar algún tipo de anormalidad como por ejemplo un tumor cerebral [Niedermeyer, 2005a]. Es muy fácil confundir la actividad delta con algunas señales no cerebrales como actividad ocular, sudoración o movimiento (generalmente de músculos de cuello y mandíbula).

Las ondas cerebrales theta son el ritmo cerebral menos común. Se presentan con amplitudes entre 20 y 100 μ V en el rango frecuencial comprendido entre 3.5 y 7.5Hz. El ritmo theta aparece típicamente en el adormecimiento (lapso entre sueño y vigilia). Este tipo de ondas están asociadas a estados de inconsciencia, de inspiración creativa y meditación profunda. Aparecen en mayor medida en niños que en adultos, sobretodo en bebés realizando alguna actividad placentera. De hecho, la presencia de gran actividad theta en adultos es signo de diversas anomalías patológicas [Niedermeyer, 2005a].

El ritmo cerebral alfa aparece en la parte posterior de la cabeza como ondas sinusoidales redondeadas con amplitudes entre 20 y 60 μ V en el rango frecuencial entre 7.5 y 13Hz. El ritmo alfa corresponde a la actividad cerebral más prominente e indica un estado de relajación sin atención exterior o concentración. Las ondas alfa se presentan con mayor amplitud si los

ojos están cerrados. Tan pronto como el individuo empieza a realizar una actividad física o mental aparece el ritmo beta.

La actividad beta se presenta como ondas irregulares de amplitud de 2 a 20 μ V y frecuencia comprendida entre 13 y 30Hz. Este ritmo cerebral está asociado, en los adultos, con actividades activas tales como pensar, prestar atención o resolver problemas concretos. De hecho, se relaciona la adquisición de ritmos beta de elevada amplitud con estados de pánico o histeria [Niedermeyer, 2005a]. La actividad beta se encuentra focalizada en las regiones frontal y central.

Las ondas gamma se presentan con muy baja amplitud y con frecuencias superiores a 30Hz (a veces son conocidas como ritmo beta rápido). A pesar de que su amplitud es muy baja y su ocurrencia muy rara, su detección suele utilizarse para confirmar ciertas patologías cerebrales. Las regiones correspondientes a ritmos EEG de alta frecuencia y a su vez a elevados niveles de flujo sanguíneo (gran consumo de oxígeno) se encuentran principalmente en el área frontocentral [Niedermeyer, 2005a]. La actividad gamma es considerada un buen indicador de sincronización ante la presencia de estímulos sensoriales, visuales y auditivos. La figura 1.10 muestra los ritmos cerebrales normales con sus niveles de amplitud usuales.

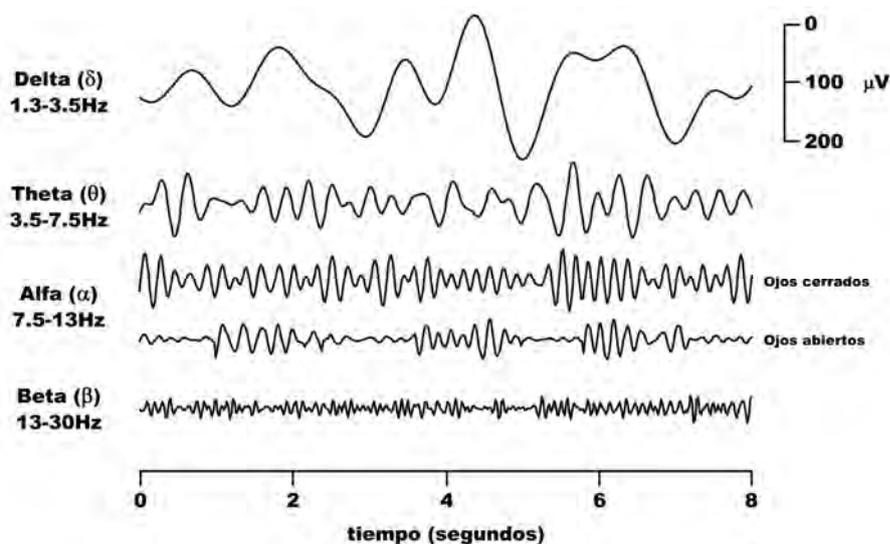


Figura 1.10 Ritmos cerebrales dominantes ordenados de bajo a alto contenido frecuencial. Las ondas delta y theta se observan en niños y durante el sueño adulto; el ritmo alfa aparece cuando no hay atención; y las ondas beta indican actividad física o mental. La actividad gamma no se ha representado en esta figura ya que sus amplitudes son mínimas en comparación con los otros ritmos.

Además, existen otro tipo de ritmos cerebrales que aparecen en forma de transitorios o bien están incluidos dentro de los ritmos principales anteriormente comentados. A continuación se enumeran algunos de estos ritmos [Sanei y Chambers, 2007]:

- Los husos de sueño (*spindles* o actividad sigma) tienen forma sinusoidal con rango 11 a 14Hz y duración alrededor de 1s. Aparecen mayoritariamente durante el sueño ligero (en concreto, son característicos de la fase 2 de sueño aunque pueden aparecer durante las fases 3 y 4 de sueño profundo).
- Los complejos K corresponden a ondas lentas (alrededor de 1Hz) bifásicas, caracterizadas por una descarga negativa seguida de una deflexión positiva de elevada amplitud (generalmente mayor que $100\mu\text{V}$). A diferencia de los husos de sueño, aparecen únicamente durante la fase 2 de sueño.
- El ritmo cerebral mu (μ) aparece en el mismo rango frecuencial que la actividad alfa pero independientemente de la apertura de los ojos. Se encuentra localizado en la fisura de Rolando que separa el lóbulo frontal del parietal, y está relacionado con la intención de movimiento. Únicamente aparece en un 7% de la población.
- El ritmo tau (τ) representa la actividad alfa en las regiones temporales.
- Las ondas lambda (λ) aparecen únicamente en algunos sujetos durante vigilia. Consisten en transitorios agudos y son considerados respuestas a estímulos visuales (exploración visual) y por tanto localizados en la región occipital.
- El ritmo phi (ϕ) es una actividad lenta (menor que 4Hz) que aparece dentro de los dos segundos posteriores al cierre de los ojos.

Las características de los ritmos del EEG, patrones, frecuencias y amplitudes son bastante consistentes dentro del mismo individuo. Se ha demostrado, por ejemplo, un elevado índice de correlación entre los ritmos alfa de un individuo registrados con 3 semanas de diferencia [Tomarken et al., 1992]. Del mismo modo, los patrones de EEG entre personas de una misma familia son más similares que los obtenidos entre personas no relacionadas [Stassen et al., 1988].

1.5 Aplicación clínica del EEG

1.5.1 Introducción

La monitorización de la señal EEG es una herramienta básica para algunas aplicaciones en la medicina clínica. En concreto, el análisis cuantitativo del EEG permite comprender la función cerebral con el objetivo de ayudar en el diagnóstico de estados disfuncionales en disciplinas tales como la Neurología, Neurocirugía, Psiquiatría, Psicología y Farmacología. En ciertas aplicaciones, como en casos de sueño y epilepsia, se requiere un registro simultáneo de EEG con señales de video y audio, ya que proporciona una información más definitiva de determinadas patologías. El EEG puede detectar alteraciones de todo el cerebro o de algunas áreas, es decir, puede servir tanto para detectar lesiones difusas (tóxicas, metabólicas, infecciosas, etc.) o lesiones localizadas o circunscritas (tumores, hemorragias, traumatismos, etc.) [Drislane, 2005]. A continuación se enumeran una serie de aplicaciones donde el EEG ha demostrado su utilidad:

- Pronóstico de estados de conciencia alterada (coma o semicoma).
- Diagnóstico de epilepsia (episodios epilépticos) y diferenciación de otro tipo de enfermedades tales como síncope o desvanecimientos, trastornos de control motor (tics o mioclonías), trastornos de sueño, migrañas, y trastornos endocrinos (feocromocitoma o síndrome carcinoide).
- Caracterización de los ataques epilépticos para su tratamiento adecuado.
- Localización de la región cerebral que origina casos de epilepsia no farmacológica para facilitar una posible cirugía.
- Diferenciación entre encefalopatía orgánica o delirio de otros síndromes psiquiátricos como la catatonía.
- Monitorización de la profundidad anestésica.
- Sospecha de tumor cerebral.
- Diagnóstico auxiliar de muerte cerebral.
- En niños, detección de daños cerebrales y defectos en la maduración y crecimiento cerebral.

- Indicador indirecto de la perfusión cerebral en la endarterectomía carotídea (intervención quirúrgica a fin de extirpar la placa o sustancia grasosa de las arterias carótidas).
- Interfaces cerebro-computadora (*BCI-brain computer interfase*) que permiten un medio de comunicación entre las funciones mentales o cognitivas de un individuo y un instrumento externo, ya sea una computadora o un hardware específico.
- Determinación objetiva de la biodisponibilidad funcional, en sentido amplio, de los fármacos activos sobre el sistema nervioso central en su órgano diana: fármaco-EEG.

1.5.2 Patrones anormales del EEG

En general, los patrones anormales en la señal EEG son indicadores de lesiones o enfermedades características. Los patrones anormales en el EEG no reemplazan la actividad normal, sino que suelen aparecer intermitentemente, únicamente en ciertas regiones cerebrales, o superpuestos a actividad normal de fondo. Dichos patrones anormales se suelen clasificar en tres categorías diferentes [Sharbrough et al., 2005].

- 1) Anormalidades extendidas e intermitentes de baja frecuencia, generalmente asociadas a alguna disfunción cerebral. Son señales en forma de ráfaga que se atenúan alertando al sujeto o abriendo los ojos, y se acentúan mediante la hiperventilación, el cierre de los ojos, o el adormecimiento. Este patrón está relacionado con el aumento de presión intracraneal causado por un tumor. Sin embargo, puede aparecer en un gran variedad de procesos patológicos tales como trastornos metabólicos, tóxicos o tras lesiones intracraneales focalizadas.
- 2) Patrón de EEG bilateral persistente, generalmente asociado a estados de alteración de la conciencia o deterioro cognitivo. Ejemplos típicos son la demencia, el estado de coma y las enfermedades de Alzheimer, Parkinson o Creutzfeldt-Jakob.
- 3) Patrón de EEG focalizado persistente, asociado a alguna patología localizada en una región específica del cerebro. Los ataques o crisis, ya sean de origen epiléptico o no, son un ejemplo típico de este patrón anormal. Dicho patrón puede presentarse de

diferentes formas: distorsión y desaparición del patrón normal de EEG, aparición y aumento de patrones anormales, o desaparición de todos los patrones del EEG.

De hecho, el patrón normal de EEG (considerado para sujetos jóvenes) varía con la edad. El envejecimiento afecta a la actividad cerebral normal durante la vigilia y el sueño, y varía la respuesta cerebral a los estímulos externos. Estos cambios son principalmente debidos a la reducción del número de neuronas con la edad. En este caso, el patrón anormal más frecuente consiste en una reducción de la actividad alfa. Además, dicha actividad se localiza en zonas más anteriores (frontales) en personas de avanzada edad. De igual modo, la reducción de la función mental suele estar relacionada con una disminución del centroide de las ondas delta y theta; y la pérdida intelectual con un aumento de la actividad beta [Van Sweden et al., 1999].

Por otro lado, uno de los síndromes más relacionados con la edad es la demencia, que consiste en una disminución de las habilidades intelectuales y cognitivas. La señal EEG es una de las herramientas comunes para detectar este síndrome y evaluar sus efectos, ya que puede mostrar si el proceso es focalizado o difuso. La demencia puede clasificarse en cortical y subcortical [Van Cott y Brenner, 2005]. Las enfermedades más importantes dentro de la demencia cortical son el Alzheimer, la enfermedad de Pick y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Por otro lado, las enfermedades más comunes de la demencia subcortical son la enfermedad de Parkinson, el estado lacunar (aparición de pequeñas cavidades dentro del tejido cerebral), la enfermedad de Huntington, y la parálisis supranuclear progresiva (desorden del cerebro que ocasiona graves problemas en el control de ciertas acciones motoras y del equilibrio).

La enfermedad de Alzheimer viene caracterizada por una reducción de los ritmos alfa y beta, y un aumento de las actividades delta y theta. En casos severos pueden aparecer incluso algunas descargas epilépticas en el EEG. La enfermedad de Pick presenta una morfología de la señal EEG similar a la enfermedad de Alzheimer, pero localizada únicamente en los lóbulos frontal y temporal. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es en realidad una mezcla de demencia cortical y subcortical que produce una ralentización de los ritmos delta y theta, la disminución de la actividad normal de fondo, y la aparición de ondas agudas periódicas (cada segundo). Sin embargo, la enfermedad de Parkinson causa también una disminución de la

actividad normal de fondo pero unido a un aumento de las actividades delta y theta [Sanei y Chambers, 2007].

La epilepsia es una afección cerebral crónica caracterizada por diversas crisis recurrentes debidas a descargas excesivas hipersincrónicas. Las crisis epilépticas producen cambios repentinos en la señal EEG: puede aparecer en diferentes ritmos pero normalmente se presenta como un desplazamiento de la actividad alfa a frecuencias menores unida a un aumento de la amplitud. Los patrones epilépticos, también llamados ictales, aparecen en la señal EEG al inicio de la afección y suelen estar enmascarados por la actividad muscular de los pacientes al sufrir la crisis. A continuación se enumeran los diferentes tipos de ataques o crisis epilépticas indicando la morfología de las descargas en el EEG [Niedermeyer, 2005b]:

- Crisis tónico-clónica (también llamada *grand mal*) es el tipo de ataque epiléptico más común. Aparece en todos los electrodos pero en mayor medida a nivel anterior (frontal). Consiste en un patrón repetitivo y puntiagudo de elevada amplitud en un rango de frecuencia entre 6 y 12Hz.
- *Petit mal* es un patrón interictal paroxístico con repetición de descargas de alrededor de 70ms y frecuencia 3Hz.
- Crisis del lóbulo temporal (también conocida como crisis psicomotora) se presenta como ráfagas de ondas en forma de sierra de relativamente alta amplitud (60 μ V) y frecuencias entre 4 y 6Hz.
- Crisis cortical o focal se caracteriza por un aumento de la amplitud y una disminución del contenido frecuencial. Se inicia mediante una desincronización local marcada por actividad rápida puntiaguda de bajo voltaje, que gradualmente incrementa su amplitud y disminuye su frecuencia.
- Crisis mioclónica presenta descargas polipuntiaguadas con una distribución bilateral o generalizada con mayor predominancia en el lóbulo frontal.
- Crisis atónica caracterizada por la pérdida de tono muscular y la presencia de ondas puntiaguadas de 10Hz con una distribución espacial generalizada, seguidas de ondas más lentas entre 1.5 y 2Hz.

- Crisis tónica se caracteriza por descargas repetitivas con una frecuencia aproximada de 10Hz.

Este tipo de descargas, características de los pacientes epilépticos, pueden ser confundidas con otro tipo de descargas de parecido contenido frecuencial asociadas a afecciones diferentes de la epilepsia tales como trastornos cerebrovasculares, síncope o problemas psiquiátricos. La figura 1.11 muestra, a título de ejemplo, una época de 15 segundos correspondiente al registro de varios canales EEG durante una crisis epiléptica tónico-clónica.

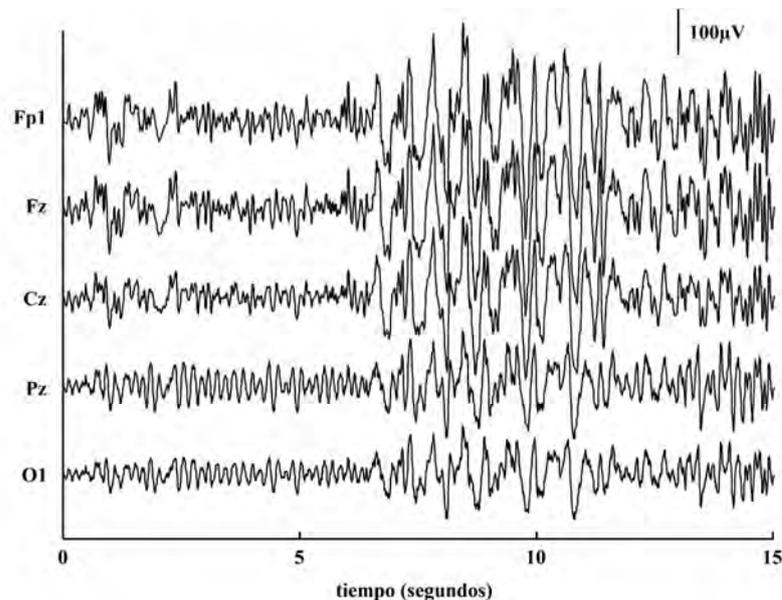


Figura 1.11 Segmento de 15 segundos correspondientes a una crisis tónico-clónica (*grand mal*) generalizada. El patrón anormal en el EEG aparece en todos los canales.

1.5.3 Fármaco-EEG

Los patrones de la señal EEG varían de forma significativa tras la administración de fármacos. La cuantificación de estos cambios es necesaria para poder evaluar objetivamente los efectos de un fármaco en el cerebro, y de esta manera poder determinar cuándo y en qué dosis afecta el compuesto farmacológico al sistema nervioso central [Saletu, 1987]. A continuación se detallan los efectos de los fármacos más representativos de las diferentes clases psicofarmacológicas: neurolépticos, antidepresivos, hipnóticos, tranquilizantes, nootrópicos y psicoestimulantes [Saletu et al., 2002].

Los neurolépticos o antipsicóticos son fármacos comúnmente usados para el tratamiento de la psicosis y en algunos casos de esquizofrenia para hacer desaparecer las alucinaciones. Los neurolépticos presentan dos tipos de perfil en los cambios producidos en el EEG. Los neurolépticos sedativos (como la clorpromazina, la zotepina, la clozapina y el dapiprazol) se caracterizan por un incremento de las actividades delta y theta, una disminución de alfa y un aumento menos consistente de beta. Sin embargo los neurolépticos no sedativos (como el haloperidol) presentan un aumento de la actividad alfa sin el incremento de los ritmos lentos característico de los sedativos.

Los antidepresivos se utilizan principalmente para tratar o aliviar los síntomas de depresión clínica, aunque también se usan comúnmente en el tratamiento del dolor neuropático. Los antidepresivos presentan dos perfiles diferentes en las señales EEG: un perfil timoléptico caracterizado por un aumento de las actividades lenta y rápida y una disminución de la actividad alfa (indicando efectos sedativos); y un perfil timerético representado por un incremento de alfa y una disminución de las actividades lenta y rápida (sugiriendo efectos de activación).

Los hipnóticos y tranquilizantes, como ansiolíticos sedativos, comparten ciertas características farmacológicas en sus efectos sobre la señal EEG. Ambos deprimen el sistema nervioso central y se caracterizan por una disminución de la energía total de la señal, especialmente en el rango frecuencial de alfa, y un incremento de la energía en la banda frecuencial beta. Las principales diferencias entre los hipnóticos y tranquilizantes se encuentran en la actividad lenta: mientras los hipnóticos se caracterizan por un aumento de la actividad delta, en los tranquilizantes no hay variación en dicho ritmo. Existen otro tipo de fármacos conocido como benzodiazepinas (como el diazepam, alprazolam o el lorazepam) que en baja dosis poseen un perfil tranquilizante, y en alta dosis un perfil hipnótico incrementado la actividad delta.

Los fármacos nootrópicos son sustancias que elevan las capacidades cognitivas y las funciones del cerebro mediante el aumento de los neurotransmisores, enzimas y hormonas, mejorando así su oxigenación. Estos fármacos suelen administrarse en pacientes con degradación cognitiva (Alzheimer y Parkinson, por ejemplo) y en casos de déficit de oxígeno

(hipoxia). Generalmente suelen actuar sobre la señal EEG incrementando la actividad alfa y disminuyendo las actividades delta y theta.

Los psicoestimulantes (como la cafeína y la anfetamina) son fármacos que aumentan los niveles de actividad motriz y cognitiva, refuerzan la vigilia, el estado de alerta y la atención. Los cambios producidos en la señal EEG están caracterizados por un aumento de la actividad alfa y una disminución de las actividades lentas (sobretudo theta) y rápida (beta).

La tabla 1.1 muestra las principales variaciones que produce la administración de fármacos sobre los ritmos cerebrales.

TIPO DE FÁRMACO PSICOTRÓPICO	RITMOS CEREBRALES			
	DELTA	THETA	ALFA	BETA
NEUROLÉPTICOS (SEDATIVOS)	↑↑	↑↑	↓↓	↑
NEUROLÉPTICOS (NO SEDATIVOS)	=	=	↑	↑
ANTIDEPRESIVOS (TIMOLÉPTICOS – TIPO AMI)	↑	↑↑	↓↓	↑
ANTIDEPRESIVOS (TIMÉRETICOS – TIPO DMI)	↓	↓	↑↑	↓
HIPNÓTICOS	↑↑	↑	↓↓	↑↑
TRANQUILIZANTES	=	=	↓↓	↑↑
NOOTRÓPICOS	↓	↓	↑	↑
PSICOESTIMULANTES	=	↓	↑↑	↓

Tabla 1.1 Perfil de los cambios en la señal EEG de las principales clases psicofarmacológicas. El sentido de las flechas indica aumento o disminución en las actividades cerebrales tras la administración del fármaco en comparación con la ingesta de placebo. Un mayor número de flechas indica un cambio más notable. Tabla adaptada de [Saletu et al., 2002].

La evaluación y correlación de los cambios de la señal EEG con la profundidad anestésica es uno de los aspectos de mayor interés clínico. Tras la administración de un fármaco anestésico (como el propofol o el tiopental), aparece inicialmente una actividad rápida a nivel frontal. A medida que se profundiza la anestesia, esta actividad disminuye en frecuencia alcanzando mayores amplitudes. La etapa final de la anestesia viene marcada por la aparición de un patrón de brotes-supresión mayormente conocido como *burst-suppression* en el que se alternan ondas de amplitud media-alta con períodos de depresión del voltaje. A partir de esta

etapa, mayor profundidad anestésica produce el cese de la actividad EEG [Bauer y Bauer, 2005].

Además, como herramienta de investigación la fármaco EEG cuantitativa ha demostrado ser un buen biomarcador para la obtención de información relevante sobre la farmacodinamia (dosis mínima efectiva, mecanismos neurofisiológicos, seguridad, etc.), la estimación del curso temporal de los efectos (inicio, pico, duración), y sobre la comparación de la potencia relativa, interacciones e incluso de la predicción de la eficacia terapéutica [Barbanoj et al., 2002].

1.6 Artefactos de la señal EEG

1.6.1 Introducción

Los registros EEG están contaminados por una gran variedad de artefactos. De esta manera, los electrodos de EEG no adquieren únicamente actividad cerebral sino que también registran interferencias de origen biológico (otras actividades fisiológicas) o técnico (electrodo y equipo de adquisición) [Tatum, 2008]. El uso de procedimientos para la detección y de técnicas para la eliminación de estos artefactos es de vital importancia, ya que pueden conducir a resultados erróneos, y por tanto a conclusiones y decisiones clínicas equivocadas.

Los artefactos pueden ser clasificados según su origen (fisiológico o no fisiológico), atendiendo a su persistencia (continua o intermitente) o según su amplitud (constante o variable) [Barlow, 1986]. A continuación se realiza una evaluación más detallada de los diferentes tipos de artefacto clasificados por su origen.

1.6.2 Artefactos de origen fisiológico

Los artefactos fisiológicos son aquellos producidos por actividades eléctricas de origen biológico, tales como el movimiento ocular, el latido cardiaco o la actividad muscular. La contaminación ocular es la de mayor relevancia, debido principalmente a que los movimientos

oculares ocurren frecuentemente, son de gran amplitud y se solapan frecuentemente con la actividad cerebral.

Los movimientos oculares y el parpadeo producen actividad eléctrica que contamina los registros EEG. El nivel de contaminación depende en este caso de la proximidad del electrodo de EEG al ojo, y del ángulo y la dirección en la cual el globo ocular se mueve. De hecho, la actividad ocular se propaga a lo largo del cuero cabelludo, e incluso puede llegar a ser medida a nivel occipital. El artefacto por parpadeo suele producir una onda de forma más abrupta que el movimiento ocular, y por tanto de mayor contenido en alta frecuencia [Barlow, 1986]. Sin embargo, el artefacto por parpadeo puede evitarse si se realizan registros EEG con ojos cerrados. La figura 1.12 muestra, a título de ejemplo, dos segmentos correspondientes a señales EEG contaminados con parpadeos y movimientos oculares. Los artefactos oculares son a veces confundidos con actividad EEG lenta (actividades delta y theta). Dicha actividad ocular no está presente únicamente durante la vigilia sino también durante el sueño, especialmente en el estado denominado REM (*rapid eye movement*) caracterizado por el movimiento rápidos de ojos. La eliminación de los artefactos oculares en registros EEG se ha convertido en un gran problema en el ámbito del procesado de señal biomédico debido a que la actividad ocular puede llegar a ocultar la actividad cerebral tanto en el dominio temporal como en el frecuencial. El objetivo primordial de esta tesis doctoral se centra en la evaluación de la técnica más adecuada para la reducción de este tipo de artefactos.

Las señales EEG también pueden estar contaminadas por artefactos cardiacos originados por la actividad eléctrica y mecánica del corazón. Los artefactos cardiacos pueden aparecer como señal electrocardiográfica (generalmente solo suele observarse la onda abrupta R del complejo QRS, aunque a veces también puede apreciarse la onda T) o como pulso cardiaco (intermitente y con patrón irregular). Aunque la amplitud de la actividad cardiaca registrada en el cuero cabelludo es pequeña en comparación con la amplitud de la señal EEG ($1-2\mu\text{V}$ y $20-100\mu\text{V}$, respectivamente), determinadas situaciones como ciertas posiciones de los electrodos o posturas del cuerpo acentúan la contaminación de actividad cardiaca en los registros EEG [Tyner et al., 1983]. Sin embargo, el carácter repetitivo y el patrón de onda regular que caracterizan la actividad cardiaca ayudan enormemente a su detección y

subsiguiente eliminación. La figura 1.13a muestra un segmento de 5 segundos correspondiente a un registro multicanal de EEG en el que puede apreciarse en determinados canales la presencia de artefactos cardiacos.

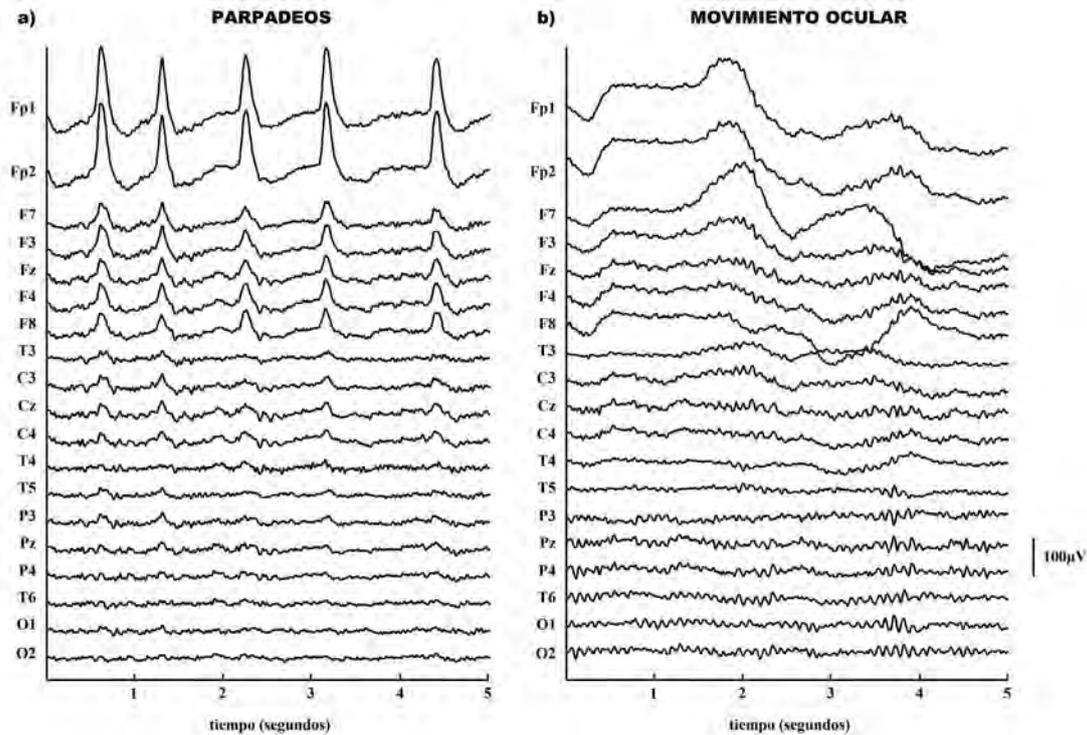


Figura 1.12 Épocas de 5 segundos de registro EEG con artefactos producidos por: a) parpadeos; y b) movimiento ocular. Aunque ambos artefactos contaminan en mayor medida a los electrodos anteriores, la propagación es diferente: mientras que el parpadeo y los movimientos oculares verticales se propagan siguiendo el eje anterior-posterior, los movimientos oculares horizontales afectan en mayor medida a los electrodos frontolaterales.

Otro artefacto común en las señales EEG es el causado por la actividad eléctrica de los músculos al contraerse. Dicha situación se produce generalmente cuando el sujeto no se encuentra relajado. La actividad muscular aparece en mayor medida en los electrodos temporales (cualquier movimiento de la mandíbula se ve reflejado en ellos), aunque también puede observarse en cualquier electrodo (por ejemplo, los artefactos musculares frontales aparecen debidos al fruncido del ceño) [Barlow, 1986]. Además, la actividad muscular se solapa frecuentemente con el EEG en la banda beta (13-35Hz) dificultando en gran medida la eliminación de este tipo de artefactos. La figura 1.13b muestra un registro típico de EEG con contaminación muscular en los electrodos temporales.

Por último, las señales EEG también pueden estar contaminadas por la actividad electrodérmica. Este tipo de artefacto, menos común, aparece como ondas de muy baja frecuencia y elevada amplitud causadas por una variación de la resistencia de la piel debida a la sudoración [Tyner et al., 1983]. Únicamente afecta a aquellos electrodos situados en zonas donde la sudoración es evidente.

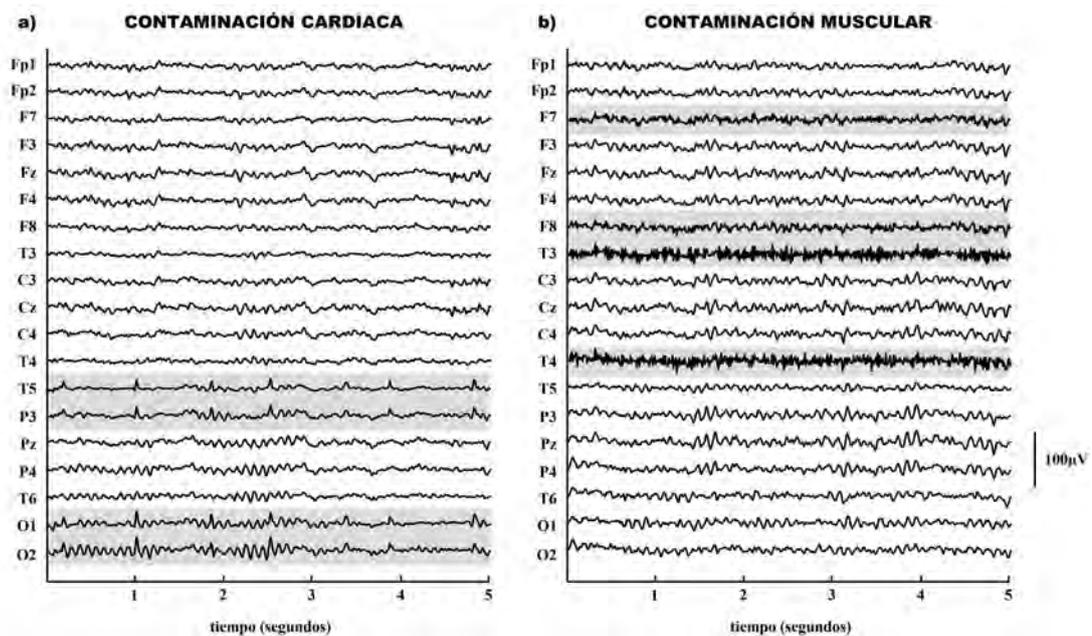


Figura 1.13 Épocas de 5 segundos de registro EEG con: a) artefactos cardiacos; y b) contaminación muscular. En a), la onda R es más prominente a nivel posterior-temporal (canales T5, P3, Pz, y O1) y sólo se ve reflejada en los canales del hemisferio izquierdo. Esto es debido, posiblemente, a la posición del voluntario durante el registro: tumbado con ojos cerrados. En b) la actividad muscular de alta frecuencia aparece en los canales frontotemporales (F7, F8, T3 y T4). Una posible causa de este artefacto muscular podría estar relacionada con el hecho de que el voluntario apretara los dientes en ese instante.

1.6.3 Artefactos de origen no fisiológico

Aparte de los artefactos fisiológicos producidos por el sujeto, las señales EEG también pueden estar contaminadas por otro tipo de artefactos de origen no fisiológico comúnmente generados por los equipos de adquisición, los sensores o electrodos o los cables.

Cualquier movimiento en un electrodo provoca un cambio en el potencial continuo de contacto entre el electrodo y la piel que produce un artefacto conocido como de electrodo (*electrode-pop*). La morfología del artefacto consiste en una variación abrupta respecto al nivel

basal, seguida de un regreso lento y gradual a dicho nivel basal [Towe, 2003]. Un ejemplo típico de este tipo de artefacto, en este caso por una incorrecta fijación del electrodo sobre el cuero cabelludo, puede apreciarse en la figura 1.14a.

Los cables que conectan el electrodo con el equipo de adquisición son otra típica fuente de artefactos externos. En concreto, un mal aislamiento de estos cables puede hacerlos susceptibles a los campos electromagnéticos generados por flujos de corriente en la cercanía de equipos y líneas eléctricas. Como resultado, la interferencia de línea eléctrica de 50/60 Hz es adquirida por los electrodos (puede afectar a uno, varios o a todos los electrodos, dependiendo de la fuente del problema) y contamina las señales EEG. La figura 1.14b muestra un ejemplo de artefacto de red eléctrica (50Hz) en varios canales del registro EEG.

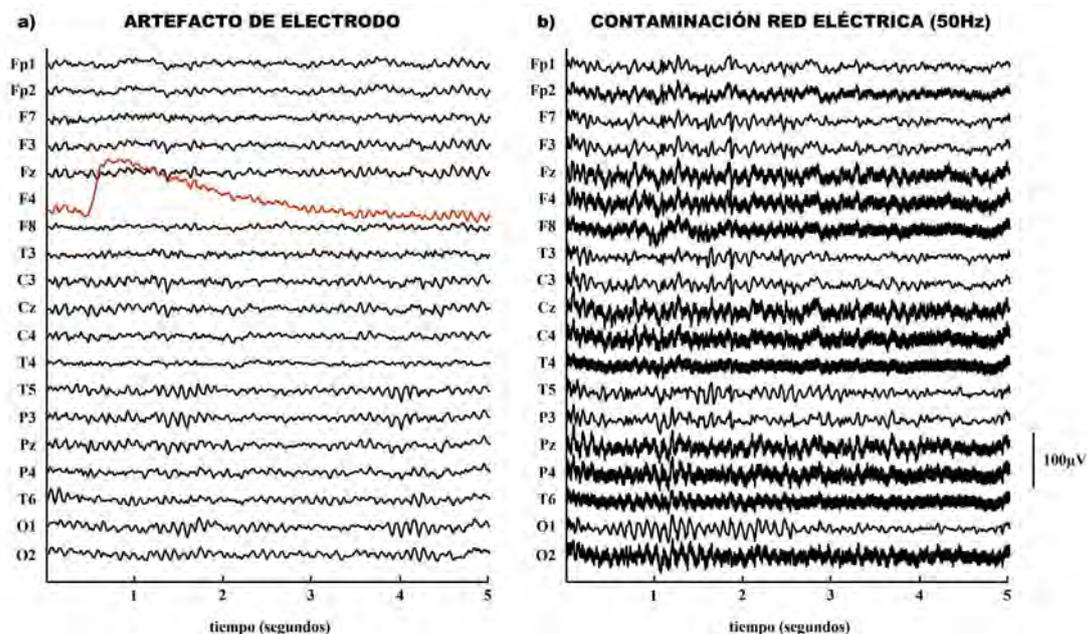


Figura 1.14 Segmentos de 5 segundos de señales EEG con: a) artefacto de electrodo; y b) interferencia de red eléctrica. En a), un mal contacto transitorio del electrodo F4 produce la morfología típica de un artefacto de electrodo. En b), un mal aislamiento del cable del electrodo de referencia A1 causa que todos los canales del hemisferio derecho, referenciados a A1, estén contaminados por artefacto de red eléctrica, en este caso de 50Hz.

1.7 Bibliografía

Andreassi J.L. *Psychophysiology – Human behavior & physiological response*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 4ª edición, 2000.

Baillet S., Mosher J.C. y Leahy R.M. “Electromagnetic brain mapping”. *IEEE Signal Process. Mag.* 18:14-30, 2001.

Barbanoj M.J., Riba J., Morte A., Antonijuan R.M. y Jané F. “Basics of PK-PD using qEEG: acute-repetitive administration, interactions. Focus on anxiolytics with different neurochemical mechanisms as examples”. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24:67-83, 2002.

Barlow J.S. “Artefact processing (rejection and minimization) in EEG data processing” en *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology: clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals* (Editores F.H. Lopes da Silva, W. Storm van Leeuwen y A. Rémond). Cap. 1, pp. 1-61, Amsterdam: Elsevier, 1986.

Basar E. *Dynamics of sensory and cognitive by the brain*. Springer Verlag, 1988.

Bauer G. y Bauer R. “EEG, drug effects and central nervous system poisoning” en *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (Editores E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva). Cap. 34, pp. 701-724, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 5ª edición, 2005.

Bear M.F., Connors B. y Paradiso M. *Neuroscience: exploring the brain*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 3ª edición, 2006.

Berger H. “Über das elektroencephalogramm des menschen”. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 87:527-570, 1929.

Buzsáki G. *Rhythms of the brain*. New York: Oxford University Press, 2006.

Drislane F.W. "The clinical use of ambulatory EEG" en *Atlas of ambulatory EEG* (Editores B.S. Chang, S.C. Schachter y D.L. Schomer). Cap. 3, pp. 17-24, Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005.

Fisch B.J. *Fisch and Spehlmann's EEG Primer: basic principles of digital and analog EEG*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 3ª edición, 1999.

Gordon R. y Rzepoluck E.J. "Introduction to Laplacian montages". *Am. J. Electroneurodiagnostic Technol.* 44:98-102, 2004.

Guyton A.C. y Hall J.E. *Tratado de fisiología médica*. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 10ª edición, 2003.

Herrmann W.M., Abt K., Coppola R., Etevenon E.T., Ferber G., Fink M., Gevins A.S., Hinrichs H., Itil T.M., John E.R., Kubicki S., Künkel H., Kugler J., Lehmann D., Petsche H., Rappelsberger P., Röhmel J., Saito M., Saletu B., Scheuler W., Maurer K. y Nuwer M. "International Pharmaco-EEG Group: Recommendations for EEG and evoked potentials mapping". *Neurophysiology* 22:170-176, 1989.

Jasper H. "The ten-twenty electrode system of the International Federation". *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 10:371-375, 1958.

Neuman M.R. "Biopotential amplifiers" en *Medical Instrumentation: application and design* (Editor J. Webster). Cap. 6, pp. 233-286, New York: John Wiley & Sons Inc., 3ª edición, 1997.

Niedermeyer E. "The normal EEG of the waking adult" en *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (Editores E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva). Cap. 9, pp. 167-192, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 5ª edición, 2005a.

Niedermeyer E. "Epileptic seizure disorders" en *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (Editores E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva). Cap. 27, pp. 505-620, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 5ª edición, 2005b.

- O'Shea M. *The brain. A very short introduction*. New York: Oxford University Press, 2005.
- Rowan A.J. y Tolunsky E. *A primer of EEG – with a miniatlas*. Philadelphia: Butterworth Heinemann, Elsevier Science, 2003.
- Saletu B. “The use of pharmaco-EEG in drug profiling” en *Human psychopharmacology. Measures and methods* (Editores I. Hindmarch y P.D. Stonier). Vol. 1, pp. 173-200, Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 1987.
- Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M., Arnold O. y Pascual-Marqui R.D. “Classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs by single-lead pharmaco-EEG, EEG mapping and tomography (LORETA)”. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24:97-120, 2002.
- Sanei S. y Chambers J.A. *EEG signal processing*. New York: John Wiley & Sons Ltd., 2007.
- Sharbrough F.W. “Nonspecific abnormal EEG patterns” en *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (Editores E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva). Cap. 12, pp. 235-254, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 5ª edición, 2005.
- Snell R.S. *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 5ª edición, 2003.
- Stassen H.H., Lykken D.T. y Bomben G. “The within-pair EEG similarity of twins reared apart”. *Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci.* 237:244-252, 1988.
- Tatum W.O. “Normal EEG” en *Handbook of EEG interpretation*. Cap. 1, pp. 1-51, New York: Demos Medical Publishing, 2008.
- Tomarken A., Davidson R.J., Wheeler R.E. y Kinney L. “Psychometric properties of resting anterior EEG asymmetry: temporal stability and internal consistency”. *Psychophysiology* 29:576-592, 1992.

- Towe B.C. “Bioelectricity and its measurement” en *Standard handbook of biomedical engineering & design* (Editor M. Kutz). Cap. 17, pp. 17.1-17.50, New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2003.
- Tyner F.S., Knott J.R. y Mayer W.B. *Fundamentals of EEG technology. Vol. 1. Basic concepts and methods*. New York: Raven Press, 1983.
- Van Cott A.C. y Brenner R.P. “EEG and dementia” en *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (Editores E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva). Cap. 18, pp. 363-378, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 5ª edición, 2005.
- Van Sweden B., Wauquier A. y Niedermeyer E. “Normal aging and transient cognitive disorders in elderly” en *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields* (Editores E. Niedermeyer y F. Lopes da Silva). Cap. 18, pp. 340-348, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 4ª edición, 1999.
- Yokochi C., Rohen J.W. y Weinreb E.L. *Atlas fotográfico de anatomía del cuerpo humano*. México DF: Interamericana McGraw-Hill, 3ª edición, 1991.

*El cerebro no es un vaso por llenar,
sino una lámpara por encender.*

Plutarco

Historiador 50-120



2

Planteamiento del problema

2.1 Introducción

Este capítulo describe la problemática existente en la práctica clínica que ha dado origen a la realización de esta tesis doctoral. Inicialmente se describe el proceso de generación de la actividad ocular y su propagación a lo largo del cuero cabelludo, así como la técnica más utilizada para su medición. A continuación, se exponen los métodos más relevantes propuestos hasta la actualidad en la literatura para la reducción o filtrado de los artefactos oculares que contaminan las señales EEG. Posteriormente, y teniendo en cuenta estos antecedentes, se presentan los objetivos de esta tesis. Seguidamente, se describen las bases de datos de señales EEG utilizadas y la metodología aplicada en el desarrollo del trabajo para la obtención de los resultados presentados en los siguientes capítulos. Finalmente se explica el marco en el que se ha desarrollado la presente tesis doctoral.

Como se ha mencionado anteriormente, el tema de investigación surge de las necesidades evidenciadas en la práctica clínica, en concreto en la evaluación de la actividad cerebral tras la administración de fármacos. El problema general planteado consiste en eliminar o reducir los

artefactos oculares que contaminan las señales EEG, sin que este procesado tenga ninguna influencia en los resultados finales de estos estudios clínicos.

En general, el análisis cuantitativo y la interpretación de las señales EEG permiten la comprensión de la función cerebral, ayudando de esta manera en el diagnóstico de estados disfuncionales en neurología, psiquiatría y psicofarmacología. Sin embargo, es conocido que cierta actividad no cortical contribuye en los registros EEG, siendo el caso más crítico y relevante la actividad ocular. El tratamiento adecuado de estos artefactos que contaminan la señal EEG se ha convertido en una etapa de máxima importancia debido a que dichos artefactos pueden llevar a resultados y conclusiones equivocados.

El método comúnmente utilizado y considerado *gold standard* para la reducción de los artefactos oculares está basado en la regresión lineal. Sin embargo, esta técnica no sólo reduce la actividad ocular sino que también elimina cierta actividad cerebral, que puede ser de interés y generar resultados finales erróneos o conclusiones confusas. Por tanto, el desarrollo de nuevos métodos automáticos para la reducción de la actividad ocular presente en las señales EEG que superen las limitaciones presentadas por los métodos actualmente más utilizados como la regresión lineal, constituye un paso definitivo en los ensayos clínicos con fármacos. Ello es debido a que un preprocesado apropiado en un entorno interactivo adecuado puede facilitar y clarificar una información muy valiosa al investigador clínico como guía para evaluar los cambios en la topografía y tomografía cerebral tras la administración de un fármaco.

Por tal razón, en esta tesis se diseñan, analizan e implementan métodos automáticos de filtrado de artefactos oculares en señales EEG espontáneas para la mejora cuantitativa en el análisis de fármacos bajo la situación de vigilia.

2.2 Artefactos oculares

Entre las actividades fisiológicas no corticales que contaminan los registros EEG, la actividad ocular es la de mayor relevancia debido a diferentes razones: 1) la proximidad entre

las fuentes de generación de las actividades ocular y cerebral (ojo y cerebro); 2) la magnitud de los potenciales asociados a la actividad ocular es mucho mayor que los de la actividad cerebral; 3) la ocurrencia de la actividad ocular es elevada, ya sea mediante parpadeos o movimientos oculares; y 4) el solapamiento frecuencial entre las actividades ocular y cerebral dificulta en gran medida la correcta separación de dichas actividades y por tanto el filtrado de los artefactos oculares.

Para entender de manera clara la contribución de la actividad ocular en los registros EEG, deben antes presentarse los principios básicos involucrados en la generación de la actividad ocular y de esta manera estudiar la propagación de dicha actividad a lo largo del cuero cabelludo. Por tanto, inicialmente se presenta una breve descripción de los mecanismos de generación de la actividad ocular, así como las técnicas utilizadas para su medición y evaluación.

2.2.1 Generación y propagación de la actividad ocular

El globo del ojo está firmemente retenido por las aletas de la cápsula de Tenon y por tanto no se desplaza verdaderamente dentro de la órbita; únicamente tiene permitidos movimientos de rotación alrededor de tres ejes que se cortan en el centro del globo. Los movimientos del globo ocular se definen según el lugar hacia donde se desplaza la pupila: se denomina elevación o abatimiento cuando la pupila se dirige hacia arriba o hacia abajo respectivamente; abducción cuando la pupila se dirige hacia fuera; y aducción cuando mira hacia dentro. Entre los seis músculos motores del ojo, los situados lateralmente, el recto interno y el recto lateral son los únicos que poseen una sola acción: hacer girar el ojo alrededor de su eje vertical. Mientras el recto interno es aductor el recto lateral es abductor, permitiendo recorrer al ojo su espacio horizontalmente. Los otros músculos tienen una acción ligeramente más complicada ya que producen movimientos alrededor de los tres ejes. La figura 2.1 muestra un esquema de los músculos motores del globo ocular y su diagrama de acción respecto a los movimientos que facilitan. A continuación se detalla la participación de cada uno de los seis músculos motores en los diferentes movimientos del globo ocular [Guyton, 2003]:

- Movimiento abductor: el recto lateral y los oblicuos superior e inferior.

- Movimiento aductor: el recto interno y los rectos superior e inferior.
- Movimiento elevador: el recto superior y el oblicuo inferior.
- Movimiento de abatimiento: el recto inferior y el oblicuo superior.
- Rotación hacia dentro (inciclorsión): el oblicuo superior y el recto superior.
- Rotación hacia fuera (exciclorsión): el oblicuo inferior y el recto inferior.

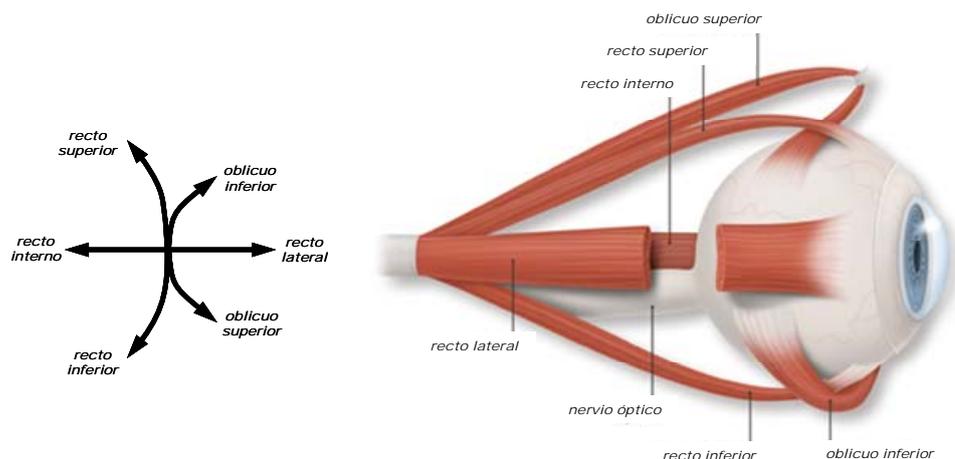


Figura 2.1 Diagrama de acción y vista esquemática de cada uno de los 6 músculos extrínsecos encargados de mover el globo ocular y dirigir la mirada. Cada músculo ocular puede hacer girar el ojo alrededor de uno o varios ejes.

El origen de la actividad ocular consiste en que la córnea del ojo (parte delantera) está cargada positivamente en relación a la retina (parte trasera). Esta diferencia de potencial eléctrico puede modelarse mediante un dipolo orientado desde la retina hacia la córnea. Dicho potencial es independiente de la presencia o ausencia de luz y posee una amplitud entre 0.4 y 1mV. Este potencial estacionario se presenta cuando los ojos están mirando fijamente hacia delante.

Como se ha comentado, los movimientos oculares son debidos a la rotación del globo ocular en cualquier dirección. En realidad, pueden considerarse como la combinación de las rotaciones en dos ejes: vertical y horizontal. Cada uno de estos tipos de rotación produce una variación distinta en el potencial eléctrico ocular. De hecho, cualquier movimiento producido por la rotación del globo ocular genera un potencial eléctrico de elevada amplitud y proporcional al movimiento del ojo. El propósito principal de los movimientos oculares

consiste en la fijación de objetos para permitir que sus imágenes caigan en la región foveal del ojo, que es el área de visión aguda. Los movimientos de fijación del ojo están controlados por dos diferentes mecanismos neuronales. El primero de ellos, llamado mecanismo voluntario de fijación, permite mover los ojos voluntariamente para buscar el objeto sobre el que se desea fijar la vista, como sucede en los movimientos rápidos realizados durante la lectura. El segundo movimiento de fijación consiste en un mecanismo involuntario que mantiene la mirada en el objeto una vez se ha encontrado. Los movimientos voluntarios de fijación están controlados por una pequeña zona cortical localizada en la corteza premotora del lóbulo frontal. Sin embargo, los movimientos involuntarios de fijación y los movimientos oculares lentos son controlados en áreas del lóbulo occipital [Guyton, 2003]. Los movimientos voluntarios e involuntarios del globo ocular pueden presentarse tanto en la situación de ojos abiertos como cerrados.

Los parpadeos también pueden modificar con su movimiento el campo eléctrico generado por el dipolo córnea-retina, incluso cuando no hay rotación del globo ocular [Matsuo et al., 1975]. Hay tres tipos de parpadeo: uno voluntario y dos involuntarios. Se considera parpadeo voluntario si hay la decisión consciente de cerrar momentáneamente los ojos. Entre los parpadeos involuntarios, uno es el llamado reflejo que se produce como respuesta a un estímulo intenso de luz o ruido, y el otro tipo de parpadeo involuntario se produce unas 15000 veces al día con el objetivo de mantener la córnea húmeda. La cantidad de parpadeos, que en una situación relajada es de aproximadamente 15 a 20 por minuto, depende en gran medida de factores psicológicos como el estado de humor o la atención de tareas [Andreassi, 2000]. La incidencia del parpadeo en la contaminación de registros EEG es eliminada mediante la adquisición, siempre que sea posible, de la actividad espontánea cerebral con los ojos cerrados [Barlow, 1986].

La actividad ocular se propaga a lo largo del cuero cabelludo y puede llegar a ser registrada hasta en electrodos situados en regiones occipitales. Debido a que la conductividad del cráneo es muy baja, la piel es el medio conductor de los potenciales oculares a lo largo del cuero cabelludo. Generalmente, las propiedades de conducción de la piel son constantes en el tiempo, a excepción de cambios bruscos de temperatura y humedad. Por otro lado, los

párpados presentan una situación especial ya que, debido a que su posición respecto a los ojos no es fija, pueden influir en la propagación de los potenciales oculares. De esta manera, la propagación de los potenciales relacionados con movimientos oculares difiere para condiciones de ojos abiertos y cerrados [Gratton, 1998]. De igual modo, la propagación es diferente dependiendo si el movimiento ocular es mayoritariamente vertical u horizontal. La actividad ocular producida por movimientos oculares verticales y parpadeos se propaga de manera simétrica a lo largo del eje sagital (anterior-posterior). Por otro lado, la actividad ocular horizontal se propaga siguiendo el eje coronal afectando en mayor medida a regiones fronto-laterales del cuero cabelludo. En general, el gradiente del potencial ocular eléctrico será mayor en zonas cercanas a los ojos (frontal) que en regiones distantes (parietal y occipital). Además, las diferencias en la propagación de potenciales oculares entre situaciones de ojos abiertos y cerrados, y entre movimientos verticales y parpadeos no radica en la dirección sino en el gradiente [Anderer et al., 1992].

2.2.2 Medición de la actividad ocular: electrooculografía (EOG)

La técnica más utilizada en la práctica clínica para la evaluación de la actividad eléctrica ocular es el electrooculograma (EOG), que registra los cambios de potencial eléctrico del dipolo córnea-retina mediante la colocación de electrodos en la cercanía de los ojos. De hecho la señal EOG ha sido utilizada en una gran variedad de aplicaciones tales como la medición de los movimientos rápidos de ojos (REM – *rapid eye movement*) durante el sueño, la evaluación de la destreza en la búsqueda visual, la experimentación de ilusiones ópticas, el registro de la fijación visual durante la percepción, la eficiencia de la lectura, y la ayuda en el diagnóstico de diferentes psicopatologías como la esquizofrenia [Andreassi, 2000].

Los electrodos utilizados para la adquisición del EOG son similares a los electrodos pequeños en forma de disco-taza (diámetro inferior a 3mm) usados en los registros de señales EEG. Previamente a su colocación, se prepara la zona limpiándola para que su impedancia no supere los 2000Ω . La figura 2.2 representa las posiciones típicas en la colocación de los electrodos para la adecuada detección de los movimientos oculares verticales y horizontales.

Los movimientos horizontales pueden registrarse en un solo ojo (monocular) o en ambos ojos (binocular) mediante la colocación de electrodos en los cantos externos de cada ojo. Los registros binoculares consideran que los movimientos de ambos ojos están conjugados y que sus correspondientes dipolos se mueven de manera sincronizada y simultánea. Para conseguir registros precisos es necesario que los electrodos se coloquen adyacentes al plano horizontal pasando por la córnea del ojo. En el caso de los movimientos horizontales, la polaridad del potencial eléctrico indica la dirección del movimiento del globo ocular: generalmente positiva hacia la izquierda y negativa hacia la derecha. Para la detección de los movimientos verticales o de parpadeos, se sitúa un electrodo encima del ojo y otro debajo a una distancia de unos 2.5cm de la pupila en cada caso. En la práctica clínica suelen utilizarse los registros binoculares para el registro de los movimientos horizontales y los registros monoculares para los movimientos verticales [Andreassi, 2000]. Sin embargo, en algunas situaciones, como es el caso de los estudios de fármaco-EEG, suele preferirse la adquisición de los movimientos verticales mediante un electrodo colocado en el centro de la frente (2.5cm por encima de la pupila de los ojos) referenciado al promedio de dos electrodos situados 2.5cm por debajo de la pupila de cada ojo. Este tipo de registros permite la medición de la actividad vertical ocular de manera binocular mediante la colocación de tres electrodos [Anderer et al., 1987].

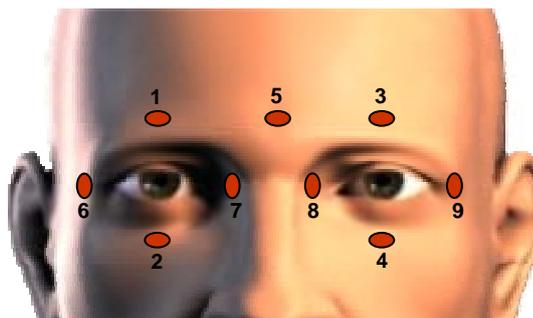


Figura 2.2 Situación de los electrodos para los registros de EOG. Los electrodos 1, 2, 3, 4 y 5 son para los movimientos oculares verticales y los parpadeos: 1-2 y 3-4 para registros monoculares, y 5–promedio(2,4) para binoculares. Por otro lado, los electrodos 6, 7, 8 y 9 para los movimientos horizontales: monoculares mediante 6-7 y 8-9, y binocular mediante 6-9.

La figura 2.3 presenta las morfologías características correspondientes a movimientos oculares verticales y horizontales puros que han sido registrados con ojos cerrados mediante varios canales de EOG y su propagación a las diferentes derivaciones de EEG. Asimismo, la

figura 1.12, del capítulo anterior, mostraba otros tipos de actividad ocular como los parpadeos o los movimientos espontáneos libres del globo ocular en una situación de vigilia con ojos cerrados. Mientras los parpadeos causan un pico característico de potencial de una amplitud de hasta $800\mu\text{V}$ y duración alrededor de 200-400ms, los movimientos oculares tienen generalmente menor amplitud pero mayor duración [Brunia et al., 1989]. El contenido frecuencial de la actividad ocular puede llegar hasta los 20Hz, aunque la mayor parte de la energía se encuentra localizada por debajo de los 7.5Hz, especialmente en la banda delta (1.3-3.5Hz) [Hagemann y Naumann, 2001].

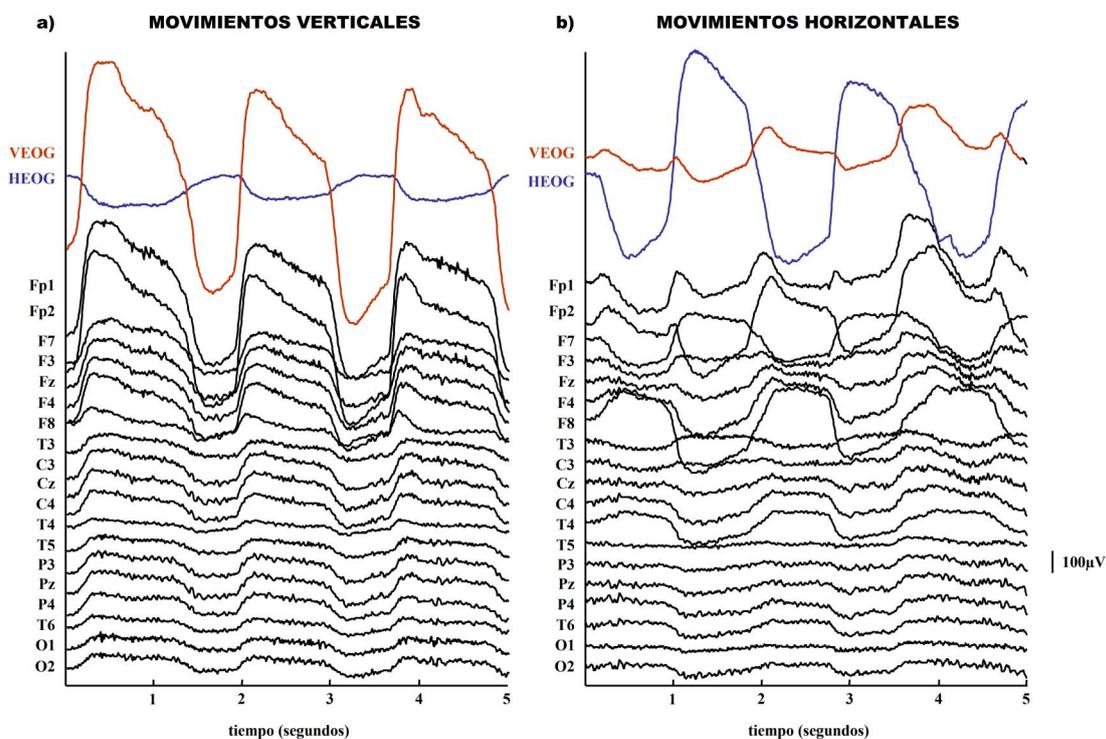


Figura 2.3 Épocas de 5 segundos de registro EOG y EEG con artefactos producidos por movimientos oculares forzados: a) verticales; y b) horizontales. Puede apreciarse que la propagación es diferente: los movimientos oculares verticales se propagan siguiendo el eje anterior-posterior, y los movimientos oculares horizontales afectan principalmente a los electrodos frontolaterales F7 y F8.

Los potenciales eléctricos generados por la actividad ocular interfieren con el campo eléctrico de origen neuronal en todo el cuero cabelludo, especialmente en la región frontal que es la más próxima a los ojos. De hecho, los electrodos de EEG y EOG no recogen las actividades cerebral y ocular por separado, sino que ambos registran una mezcla de estas

actividades en puntos determinados del cuero cabelludo. De esta manera, tal y como se había comentado, las señales EEG están contaminadas por artefactos oculares, pero de forma análoga, los registros EOG también se encuentran artefactuados por la actividad cerebral recogida por sus electrodos. A este fenómeno se le denomina contaminación bidireccional, debido a que la actividad ocular interfiere a la cerebral y viceversa. Esta contaminación bidireccional, unida a la gran amplitud de los potenciales oculares y al solapamiento frecuencial entre las actividades ocular y cerebral, dificulta en gran medida el filtrado de los artefactos oculares en registros EEG.

2.3 Motivación

El análisis cuantitativo de las señales EEG proporciona una medida objetiva y de gran utilidad en el ámbito de la neuropsicofarmacología clínica para la evaluación de la biodisponibilidad de un fármaco en el cerebro humano [Saletu et al., 1987]. En los estudios de fármaco-EEG, los efectos del fármaco se determinan mediante los cambios en las señales EEG entre condiciones pre- y post-medicación. Estas variaciones del EEG se cuantifican frecuentemente mediante el cálculo de variables espectrales en las diferentes bandas frecuenciales de interés clínico. Además, la utilización de los cambios en el tiempo de estas variables espectrales del EEG en combinación con los niveles plasmáticos del fármaco permiten la estimación de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK-PD) de la acción del fármaco para predecir niveles de dosificación e intervalos de administración [Barbanoj et al., 2002]. De igual manera, otros métodos multicanal, como el mapeo topográfico cerebral, o de neuroimagen, como la tomografía electromagnética cerebral de baja resolución (LORETA – *low resolution electromagnetic tomography*) han proporcionado recientemente una información más precisa que el análisis individual de un canal de EEG [Pascual-Marqui et al., 1994].

Sin embargo, la primera etapa de los estudios de fármaco-EEG, previa a cualquier análisis como los mencionados anteriormente, debe consistir siempre en un preprocesado basado en la reducción o eliminación, a ser posible, de los artefactos que contaminan las señales EEG. El

tratamiento adecuado de estos artefactos sienta las bases para la obtención de señales EEG libres de cualquier componente de interferencia, proporcionando de esta manera, fiabilidad a los resultados obtenidos posteriormente y validez a las conclusiones derivadas de éstos.

En la literatura existen diferentes técnicas para realizar el preprocesado de artefactos, algunos conocidos como el simple rechazo de los segmentos artefactuados, o el método basado en regresión lineal y considerado *gold standard* en los estudios de fármaco-EEG. Sin embargo, existen otras técnicas más avanzadas entre las que se encuentran el filtrado adaptativo [He et al., 2004] y los algoritmos basados en separación ciega de fuentes [Makeig et al., 1996] [Vigario, 1997] [Jung et al., 2000]. Estas nuevas técnicas surgen principalmente con el objetivo de superar las limitaciones que presenta el método considerado *gold standard*. Dichas limitaciones pueden falsear los resultados y por tanto las interpretaciones realizadas en los estudios de evaluación de fármacos. De hecho, una incorrecta reducción de los artefactos oculares o la eliminación concomitante de actividad cerebral, puede afectar en gran medida a los resultados tomográficos relacionados con la identificación anatómica de las regiones cerebrales involucradas en la acción neuropsicofarmacológica [Romero et al., 2009].

La gran variedad de métodos propuestos en la literatura, y su utilización en diferentes aplicaciones tales como en potenciales evocados, pone de manifiesto la necesidad por un lado de una revisión de estas técnicas desde un punto de vista clínico práctico relacionado con los estudios de fármaco-EEG y la propuesta de un método de filtrado adecuado que sea efectivo y validado, y por otro del desarrollo de algoritmos automáticos que faciliten la tarea de investigación clínica.

Todo lo anterior, sumado a la experiencia en procesado de señales biológicas del personal del Grupo de Investigación de Señales y Sistemas Biomédicos (SISBIO-UPC) ha permitido formular una línea de investigación dentro de la cual se enmarca esta tesis como punto de partida, dirigida a la creación de nuevas herramientas de procesado de señal que faciliten el aprendizaje, el desarrollo y la investigación en el ámbito clínico de los estudios de fármaco-EEG realizados tanto en vigilia como en sueño. Más adelante en este capítulo, se exponen los

objetivos de la tesis, que tras su alcance, permitirán el desarrollo de posteriores estudios de evaluación de la actividad cerebral tras la administración de fármacos.

2.4 Métodos para la reducción de artefactos oculares

2.4.1 Rechazo de épocas

El tratamiento adecuado de los artefactos oculares que contaminan las señales EEG es una etapa crítica de especial importancia en el procesado de datos EEG debido principalmente a que dichos artefactos podrían conducir a resultados espurios y conclusiones erróneas. Los métodos o técnicas denominados de reducción o filtrado pretenden eliminar o como mínimo disminuir la actividad ocular presente en los registros EEG. Sin embargo, la solución más simple consiste en la eliminación o rechazo de aquellas épocas o segmentos con evidente contaminación ocular, aunque esta pérdida de información suele ser inadmisibile en la práctica clínica. Una excepción corresponde a los registros polisomnográficos realizados en estudios de sueño, donde el rechazo de aquellos segmentos de señal contaminados constituye el método más comúnmente utilizado para el filtrado de artefactos, ya que el tamaño de datos es elevado (8 horas de registro). En dichos procedimientos de rechazo se define época con artefacto ocular a aquel segmento en el que alguna de las derivaciones del EOG sobrepasa un umbral normalmente de amplitud (por ejemplo, $50\mu\text{V}$). Sin embargo, estos métodos presentan una problemática variada: por un lado no rechazan los segmentos con baja actividad ocular y esto puede influir en los resultados; y por otro lado como el nexo entre los movimientos oculares y la cognición es muy próximo, también podría eliminarse de forma simultánea información relevante [Croft y Barry, 2000].

De todas maneras, como tratamiento idóneo se prefiere la reducción o filtrado de los artefactos al rechazo de segmentos contaminados, ya que, como se comentaba, este último conlleva una pérdida de información especialmente relevante en el caso de señales de limitado tamaño, o cuando los artefactos, como en el caso de los movimientos oculares, ocurren con cierta frecuencia [Barlow, 1986]. A continuación se describen diferentes técnicas utilizadas

para reducir la actividad ocular entre las que se encuentran el método basado en la regresión lineal y considerado *gold standard* en el ámbito de la neuropsicofarmacología, u otros procedimientos más avanzados que han ido apareciendo en la literatura tales como algoritmos adaptativos, separación ciega de fuentes o métodos autorregresivos.

El rechazo de épocas o segmentos se utilizarán en esta tesis pero no se aplicará a artefactos oculares, sino a artefactos de movimiento, saturación, musculares, etc. El procedimiento que se seguirá aparece en [Anderer et al., 1992], y consta de dos etapas: una primera de minimización de la contaminación ocular, y otra de rechazo automático de artefactos ya sean remanentes de origen ocular o de otro tipo. Concretamente, la primera etapa propuesta por [Anderer et al., 1992] está basada en la reducción de la actividad ocular mediante la regresión lineal, que será explicada con mayor detalle en el apartado 2.4.2 y que es considerada como *gold standard*. Esta tesis propone en los siguientes capítulos un método alternativo para esta primera etapa. Por otro lado, sí se aplicará en la tesis la segunda etapa que pretende garantizar que las épocas o segmentos de la señal EEG filtrados no presentan artefactos. La identificación automática de artefactos está basada en variables temporales y frecuenciales de las señales EEG [Anderer et al., 1987]. Una vez segmentadas las señales en épocas de cinco segundos, para que una de estas épocas no sea identificada como artefactuada debe cumplir los siguientes criterios:

- La amplitud máxima de los canales de EEG no debe exceder $\pm 150\mu\text{V}$, con el objetivo de identificar posibles artefactos de electrodo o contaminación ocular remanente.
- La potencia absoluta en la banda frecuencial 35-45Hz debe ser inferior a $25\mu\text{V}^2$ en todos los canales de EEG (a excepción de los canales frontopolares, frontales y temporales donde el umbral se sitúa en $50\mu\text{V}^2$), con el objetivo de evitar los artefactos musculares.
- El ratio de potencias absolutas entre las bandas frecuenciales alfa (7.5-13Hz) y delta (1.3-3.5Hz) debe ser superior a un umbral dependiente de la amplitud del canal EEG y de la actividad alfa presente en dicha señal. Este criterio tiene un doble objetivo: por un lado la detección de patrones de somnolencia asociados a una disminución de la actividad alfa, y por otro lado la penalización de una incorrecta eliminación de la contaminación ocular indicada por un incremento de la actividad delta.

2.4.2 Gold standard: Regresión lineal

Entre los métodos de corrección, reducción o filtrado ocular, el análisis por regresión lineal es el más utilizado en los estudios clínicos basados en la evaluación de la actividad cerebral espontánea durante la situación de vigilia. El análisis por regresión lineal consiste en el cálculo de la proporción de una variable que es explicada por otra; que en términos de corrección ocular, corresponde a la estimación de la cantidad de EOG que hay en un determinado canal de EEG. Dichas técnicas asumen que las señales EEG registradas (EEG_{reg}) son una superposición lineal de las actividades cerebral $c(t)$ y ocular $o(t)$.

$$EEG_{reg}(t) = c(t) + o(t) \quad (2.1)$$

De esta manera, el propósito de los métodos basados en el análisis de regresión es estimar la actividad ocular a partir de ciertas señales de referencia donde queda recogida esta actividad. De hecho, estos métodos consisten en el cálculo de un factor de propagación de la actividad ocular (representada por las diferentes derivaciones de EOG) a un canal de EEG. A continuación, se reconstruye la señal EEG corregida (EEG_{corr}) mediante la simple sustracción de la proporción de señal EOG presente en la señal EEG registrada.

Así, una primera limitación de estos métodos es que necesitan al menos de una buena señal de referencia donde poder estimar el artefacto ocular. Concretamente, la utilización de dos derivaciones de la señal EOG, vertical y horizontal en este caso, para el procedimiento de corrección ocular ha demostrado mejores resultados que el uso de un único canal [Elbert et al., 1985]. La figura 2.4 muestra el esquema de cancelación de la actividad ocular de un canal EEG mediante el uso de dos canales de EOG, una vez calculados los correspondientes factores de regresión o propagación.

Por otro lado, el cálculo de los factores de propagación puede realizarse tanto en el dominio frecuencial [Woestenburg et al., 1983] como en el dominio temporal [Verleger et al., 1982]. La aproximación frecuencial implica la estimación del contenido frecuencial de las señales EEG y EOG mediante la transformada de Fourier. Una vez aplicada la regresión sobre ambas transformadas, los coeficientes de regresión resultantes son en función de la frecuencia

y proporcionan una estimación de la cantidad de artefacto ocular para cada derivación de EEG y componente frecuencial. La corrección en el dominio temporal es un caso particular de aproximación en el dominio frecuencial donde se asume la hipótesis que la actividad ocular se propaga de igual manera en todo el contenido frecuencial. Por tanto, esta versión temporal no requiere la transformada de Fourier, ya que únicamente calcula un coeficiente de regresión constante para cada instante temporal y para cada electrodo de EEG. Ambas versiones, temporal y frecuencial, proporcionan resultados de filtrado similares en diferentes niveles de contaminación ocular [Croft y Barry, 1998].

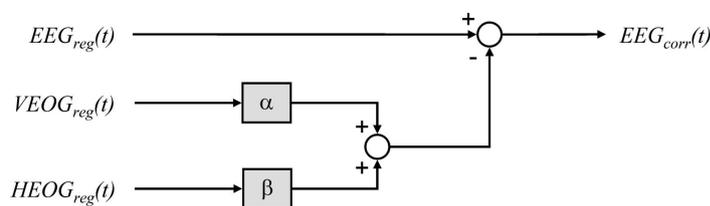


Figura 2.4 Esquema de cálculo de un canal de EEG corregido mediante la eliminación de la actividad ocular a partir de las derivaciones de EOG vertical y horizontal. Los parámetros α y β representan los factores de propagación de la actividad ocular vertical y horizontal, respectivamente.

2.4.3 Filtrado adaptativo

Con el objetivo de solventar los inconvenientes presentados por el método basado en regresión lineal, han ido apareciendo en la literatura diferentes aproximaciones basadas entre otras en el filtrado adaptativo, en la estimación de las actividades ocular y cerebral mediante modelos autorregresivos, o en la separación ciega de fuentes (BSS – *blind source separation*). A continuación se describen brevemente estos métodos más avanzados para la corrección ocular.

La reducción de la contaminación ocular en las señales EEG mediante el filtrado adaptativo también necesita de señales de referencia relacionadas con la interferencia ocular, en este caso, los canales de EOG vertical y horizontal. Los filtros adaptativos autoajustan un vector de pesos de acuerdo con un algoritmo de minimización. Estos pesos, representados por los coeficientes de un filtro FIR (*finite impulse response*), modelan la contaminación por actividad ocular en los canales de EEG [Vasegui, 2000]. A diferencia del método basado en

regresión lineal donde los coeficientes de propagación son invariantes en el tiempo, el filtrado adaptativo puede cambiar su comportamiento reajustando automáticamente los coeficientes del filtro en cada punto o muestra temporal. Por tanto, el filtrado adaptativo es una mejora de la regresión lineal: los factores de propagación no tienen que ser constantes o independientes de la frecuencia [Sörnmo y Laguna, 2005]. En términos de modelado, se asume que las señales EEG registradas son una mezcla no necesariamente instantánea de las actividades cerebral y ocular. La figura 2.5 muestra el diagrama esquemático de la reducción de la actividad ocular en señales EEG mediante filtrado adaptativo.

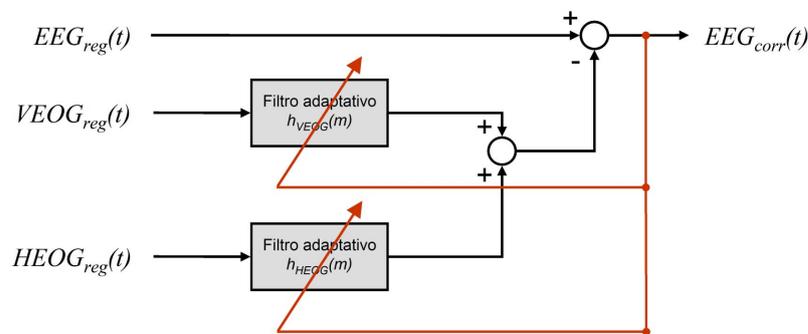


Figura 2.5 Diagrama de bloques de la corrección de la contaminación ocular de un canal de EEG mediante filtrado adaptativo utilizando como entradas de referencia los dos canales de EOG registrados.

2.4.4 Método autoregresivo general ARMAX

Esta técnica de corrección permite relajar las hipótesis adoptadas en el método basado en regresión, ya que podrían ser no del todo ciertas. Concretamente, como se ha comentado anteriormente, el método de regresión lineal asume que la señal EEG registrada es una combinación lineal de la actividad cerebral subyacente y la actividad ocular estimada a partir de los canales EOG adquiridos (ver ecuación 2.1). Además, el método basado en la regresión en el dominio temporal asume las siguientes hipótesis:

- La actividad cerebral real $c(t)$ puede ser modelada como proceso estocástico incorrelado (blanca) con media nula.
- La actividad ocular se propaga de igual manera en todo el rango frecuencial.

Estas hipótesis pueden ser relajadas mediante la utilización de un modelo generalizado, donde las EEG registradas sean modeladas por un proceso ARMAX [Haas et al., 2003]:

$$\underline{EEG}_{reg}(t) = \sum_{k=1}^p A_k \cdot \underline{EEG}_{reg}(t-k) + \sum_{k=0}^q B_k \cdot \underline{EOG}_{reg}(t-k) + \sum_{k=1}^r C_k \cdot \underline{\sigma}(t-k) + \underline{\sigma}(t) \quad (2.2)$$

donde p, q, r son los órdenes del modelo; \underline{EEG}_{reg} y \underline{EOG}_{reg} vectores que representan todos los canales de EEG y EOG registrados respectivamente; y $\underline{\sigma}(t)$ un proceso de media nula e incorrelado utilizado para la generación de la actividad cerebral real. El criterio utilizado en este caso para la selección de los órdenes del modelo consiste en minimizar la varianza de $\underline{\sigma}(t)$, añadiendo además una penalización para evitar la selección de órdenes innecesariamente elevados.

Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que la complejidad del modelo ARMAX limita en gran medida la utilización de este método de corrección por su coste computacional. Además, los resultados obtenidos en el filtrado de la actividad ocular son sensiblemente peores que con el filtrado adaptativo [Shooshtari et al., 2006] [Puthusserypady y Ratnarajah, 2006]. Principalmente, por estos motivos no se evaluará esta técnica en la presente tesis doctoral.

2.4.5 Separación ciega de fuentes (BSS – *Blind Source Separation*)

Uno de los problemas más importantes que se presenta con gran frecuencia en el ámbito del procesado de señal es el conocido como ‘*Cocktail party problem*’. Este problema consiste en la separación o recuperación de varias señales que han sido previamente mezcladas simultáneamente, pero utilizando únicamente estas señales mezcla. En términos relacionados con el contenido de esta tesis, el problema se traslada a la separación de las actividades cerebral y ocular a partir de los registros EOG y EEG, que pueden ser considerados como mezclas de dichas actividades. La separación ciega de fuentes (BSS) ha aparecido como una potente técnica capaz de resolver este problema. Esta técnica está basada en la siguiente hipótesis: suponiendo que las señales originales, denominadas señales fuente, se mezclan linealmente y que es posible adquirir estas mezclas con los sensores o electrodos adecuados, la BSS es capaz

de estimar los coeficientes que caracterizan dicha combinación lineal, y por tanto recuperar las señales fuente originales [Hyvärinen et al., 2001]. La figura 2.6 ilustra el diagrama esquemático de la BSS desde el punto de vista de la separación de las actividades cerebral y ocular a partir de las señales EOG y EEG registradas.

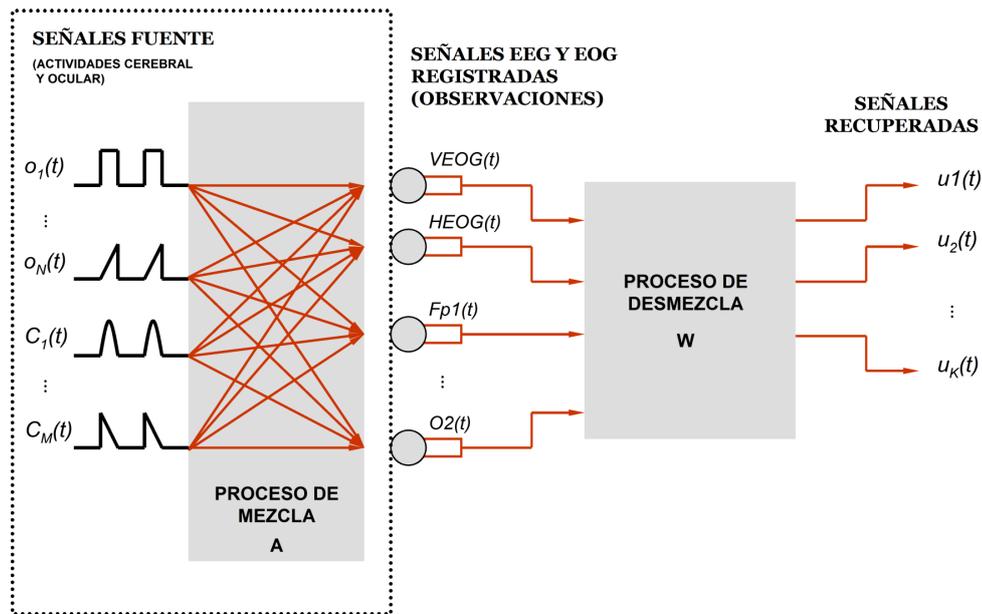


Figura 2.6 Esquema de descomposición que utiliza el método de separación ciega de fuentes aplicado al procesado con señales EOG y EEG. El objetivo es recuperar las señales fuente a partir únicamente de las observaciones, en este caso, las señales EOG y EEG adquiridas. Para ello, no se posee ningún conocimiento de las fuentes originales ni del proceso de mezcla.

La metodología de esta técnica respecto al filtrado de artefactos oculares puede enumerarse en los siguientes pasos: 1) descomposición de las señales EOG y EEG registradas en actividades eléctricas independientes; 2) identificación de las actividades de origen artefactual, en este caso ocular; y 3) reconstrucción de las señales EEG corregidas sin estas componentes relacionadas con artefactos.

Una manera abreviada de formular la problemática de la BSS es mediante la estimación paramétrica del siguiente modelo de generación de datos:

$$x = A \cdot s \quad (2.3)$$

donde \underline{x} y \underline{s} son vectores de n y m componentes respectivamente, y A la matriz de mezcla lineal. En el presente caso de estudio, las señales mezcla (\underline{x}) corresponden a las señales EOG y EEG registradas, y las señales fuente (\underline{s}) representan las actividades cerebral y ocular. El objetivo de los algoritmos de BSS consiste en estimar una versión de las señales fuente originales (\underline{u}) a partir de la suposición de algún tipo de independencia entre estas señales fuente.

$$\underline{u} = W \cdot \underline{x} \quad (2.4)$$

La independencia estadística es la más robusta e implica que los cumulantes cruzados de todos los órdenes deben ser nulos, aunque en la práctica únicamente se consideran los cumulantes hasta cuarto orden como máximo [Hyvärinen et al., 2001]. La resolución del problema de BSS mediante la hipótesis de independencia estadística de las señales fuente es conocida como Análisis de Componentes Independientes (ICA – *independent component analysis*).

Recientemente se han introducido diferentes principios y algoritmos para la resolución del problema de BSS, basados en diversa información estadística proporcionada por las señales mezcla registradas. Estos algoritmos pueden clasificarse de manera general en dos tipos, dependiendo si se utilizan estadísticos de segundo orden (PCA, AMUSE, SOBI, etc.) o de orden superior (JADE, INFOMAX, FastICA, etc.) para la estimación de la descomposición. En el capítulo 4 de esta tesis se realiza una descripción detallada de los diferentes algoritmos de los dos tipos, cuyo comportamiento será evaluado posteriormente en la reducción de la contaminación ocular en señales EEG espontáneas.

La técnica de BSS ha sido aplicada en diferentes campos tecnológicos tales como en el procesado y análisis de señales biomédicas, el reconocimiento de imágenes, el procesado de datos geofísicos, las comunicaciones *wireless*, el procesado de voz y la minería de datos [Cichocki y Amari, 2002]. Respecto al campo del procesado de señales biomédicas, las aplicaciones son diversas pero siempre relacionadas con el gran interés suscitado en referencia a la evaluación no invasiva de los cambios fisiológicos que ocurren en los órganos internos del cuerpo humano. Estas variaciones pueden medirse como señales biomédicas que indican la función o disfunción de los sistemas fisiológicos. La aplicación más prometedora del método

basado en BSS incluye la adquisición de señales multicanal como ocurre en los casos del EEG, MEG, electrocardiografía (ECG) o en la electromiografía (EMG). Algunos ejemplos de la aplicación del BSS en el procesado de señales biomédicas son:

- Extracción del ECG fetal mediante el filtrado del ECG materno [Zarzoso et al., 1997].
- Descomposición y mejora de las señales EMG de superficie [Farina et al., 2004].
- Localización de los generadores cerebrales involucrados en potenciales evocados [Tang et al., 2004].
- Cancelación de ruido y artefactos en señales EEG y MEG [Makeig et al., 1996] [Jung et al., 2000].

2.4.6 Discusión

El método basado en regresión lineal es la aproximación más comúnmente utilizada para la reducción de la contaminación ocular en señales EEG. Sin embargo, este procedimiento no tiene en cuenta el fenómeno de contaminación bidireccional, es decir, los registros de EOG también están contaminados por actividad cerebral. En consecuencia, cierta información cerebral, que puede ser de interés, es también eliminada de los registros de EEG tras la sustracción lineal. Con el objetivo de reducir esta cancelación de las componentes cerebrales de las señales EEG, [Gasser et al., 1992] propuso la utilización de un filtrado paso-bajo de las señales EOG previo a la aplicación del procedimiento de regresión.

Por otro lado, [He et al., 2004] propuso el filtrado adaptativo mediante el algoritmo RLS para la reducción de los artefactos oculares en señales simuladas. Sin embargo, los autores no consideraron la contaminación bidireccional en el estudio, reconociendo que podría deteriorar el método, e indicaron posibles modificaciones como el suavizado de las señales de referencia EOG.

Adicionalmente, se han propuesto otras aproximaciones basadas en la metodología de la separación ciega de fuentes. El primer procedimiento basado en BSS estaba basado en el PCA. Sin embargo, presentaba diferentes inconvenientes asociados a la hipótesis de ortogonalidad entre las actividades cerebral y ocular, y a la dificultad de separar los artefactos oculares de la

actividad cerebral cuando sus amplitudes eran similares. Como se ha comentado anteriormente, existen otros algoritmos y principios para la estimación de las señales fuente, basados generalmente en estadísticos de segundo orden y de orden superior. La mayoría de los estudios de EEG con aplicaciones de BSS para el filtrado de artefactos identifican las señales fuente asociadas a éstos mediante inspección visual, la cual conlleva criterios subjetivos y requiere mucho tiempo. Además, la evaluación objetiva y cuantitativa de la eficacia de cada método de filtrado ocular es complicada, ya que se requiere un conocimiento previo de las actividades ocular y cerebral originales. En la literatura, existen diversos estudios empíricos dedicados a la evaluación objetiva de diferentes técnicas de filtrado ocular en señales simuladas compuestas por mezclas de las actividades ocular y cerebral [Wallstrom et al., 2004] [He et al., 2004] [Kierkels et al., 2006]. Sin embargo, estos estudios muestran conclusiones opuestas: mientras que [Wallstrom et al., 2004] propone la regresión y el PCA, [He et al., 2004] sugiere el filtrado adaptativo, y [Kierkels et al., 2006] recomienda los algoritmos de BSS basados en estadísticos de segundo orden a pesar de no evaluar el filtrado adaptativo. Además, un trabajo reciente basado en señales reales y en la utilización de expertos para la identificación de los artefactos oculares, concluyó que el procedimiento basado en regresión reduce la contaminación ocular de manera más eficaz que los métodos de BSS cuando se dispone de pocos canales de EEG.

Respecto a las señales simuladas, en [Wallstrom et al., 2004] los coeficientes para la mezcla instantánea eran parcialmente aleatorios, y por tanto las señales EEG simuladas no correspondían a canales específicos de EEG. Por otro lado, en [Kierkels et al., 2006] se simulaban movimientos oculares rápidos y forzados, realizados con ojos abiertos, mediante el método de elementos frontera (BEM – *Boundary element method*), utilizando una localización aleatoria para los dipolos cerebrales simulados a partir de un único canal de EEG. Por último, en [He et al., 2004] se utilizaba una función arbitraria de ganancia para la propagación ocular basada en los resultados obtenidos en [Gasser et al., 1985].

La presente tesis pretende resolver todas estas cuestiones y resultados aparentemente contradictorios. En primer lugar se utilizarán señales simuladas que se ajusten fielmente a un experimento real y después se analizarán casos reales de estudios de fármaco-EEG. A

continuación, se realizará un análisis comparativo entre diversas técnicas de filtrado ocular con el objetivo de diseñar y proponer un método de filtrado validado para estudios de EEG espontáneo tras la administración de fármacos.

2.5 Objetivos de la tesis

En secciones anteriores se han descrito brevemente los aspectos más importantes de la fisiología, generación y propagación de las actividades bioeléctricas cerebral y ocular, así como su medición mediante las señales EEG y EOG respectivamente. Además, se han mostrado diferentes aplicaciones de la señal EEG en el diagnóstico clínico tanto en neurología como en psicología, resaltando especialmente el ámbito de la neuropsicofarmacología con la evaluación de la actividad cerebral tras la administración de fármacos. También se ha presentado la problemática existente con los artefactos que contaminan las señales EEG, que pueden llevar a resultados erróneos, y conclusiones y decisiones clínicas equivocadas. Finalmente, se han descrito varias técnicas de reducción de la interferencia ocular en señales EEG y las diferentes limitaciones que presentan cada una de ellas. Teniendo en consideración toda esta información se está en disposición de presentar los objetivos de esta tesis doctoral.

El objetivo principal es el diseño y evaluación objetiva de métodos automáticos de filtrado de artefactos oculares en señales EEG espontáneas para la mejora cuantitativa en los estudios de fármacos. En particular, se definen los siguientes objetivos específicos:

- Estudio de las diferentes situaciones de contaminación ocular en las señales EEG y su problemática bajo la situación de vigilia, mediante la exploración preliminar de las bases de datos.
- Diseño de procedimientos para casos simulados de vigilia basados en la adquisición de señales EEG y EOG contaminadas bidireccionalmente, utilizando tanto mezclas instantáneas como convolutivas.
- Estimación de un modelo general MIMO (*multiple input-multiple output*) para la descripción de la propagación de las actividades ocular y cerebral de las señales EOG a las señales EEG y viceversa, que sirva para la simulación de situaciones realistas de vigilia.

- Diseño y validación de reglas booleanas basadas en características temporales, frecuenciales y de topografía espacial para la detección automática de las componentes de origen ocular en métodos de BSS.
- Análisis de métodos de preblanqueo de señales (convencional, robusto, etc.) como preprocesado previo a la descomposición en componentes fuente y selección del más eficaz para la reducción de la interferencia ocular en las señales EEG espontáneas mediante BSS.
- Estudio comparativo de técnicas de separación ciega de fuentes con respecto a métodos tradicionales en situaciones simuladas de vigilia.
- Estudio del comportamiento de las técnicas evaluadas de reducción de artefactos oculares en diferentes configuraciones de canales de EEG y EOG utilizadas en aplicaciones clínicas: infancia (6 canales de EEG) y cuando no está disponible ninguna derivación de EOG.
- Evaluación objetiva del filtrado ocular mediante la cuantificación de la mejora al utilizar el nuevo método automático de filtrado respecto al método *gold standard* en el análisis del efecto fármaco: Realización de este análisis utilizando diferentes aproximaciones para evaluar la acción neuropsicofarmacológica del compuesto: topografía cerebral, relación farmacocinética-farmacodinámica, tomografía cerebral, etc.
- Implementación de una herramienta informática con entorno amigable para el uso clínico en el procesado de señales EEG espontáneas para la evaluación de la actividad cerebral en el estudio de fármacos bajo la situación de vigilia.

2.6 Descripción de las bases de datos

En el desarrollo de la presente tesis se han utilizado dos bases de datos de señales EEG registradas tras la administración de fármacos. La primera base de datos comprende diferentes dosis de un fármaco ansiolítico (benzodiazepina), y la segunda evalúa el comportamiento de varios compuestos antipsicóticos clásicos y de nueva generación (neurolepticos). Tanto para la adquisición de las señales, así como para su procesado y presentación de los diferentes

resultados, se siguieron las recomendaciones sugeridas por el *International Pharmac-EEG Group* (IPEG) para la realización de estudios de fármaco-qEEG en humanos [Stille y Herrmann, 1982] [Düermuth et al., 1987].

2.6.1 Protocolo experimental e instrumentación

Estas bases de datos se componen de registros de vigilia-controlada en voluntarios sanos con ojos cerrados. Las bases de datos provienen de estudios realizados en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona siguiendo las Declaraciones de Helsinki y Tokio concernientes a la experimentación con humanos, y aprobado tanto por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital como por el Ministerio de Sanidad de España. Además, los voluntarios no pudieron tomar ningún tipo de medicación durante las dos semanas previas a la realización del estudio, y tuvieron que abstenerse de fumar e ingerir alcohol y bebidas estimulantes 48 horas antes de cada sesión experimental. El diseño de ambos estudios experimentales fue doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo. Durante los registros de EEG espontáneo en vigilia-controlada, el investigador intenta mantener a los voluntarios alerta, despertándolos mediante estimulación acústica tan pronto como algún patrón de somnolencia aparece en las señales EEG. Estas señales EEG fueron registradas mediante 19 derivaciones de acuerdo con el sistema internacional 10/20 (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 y O2; ver figura 1.6), referenciadas al promedio de los mastoides. Además del EEG, también se registraron dos canales de EOG: vertical y horizontal. El EOG vertical (VEOG) fue adquirido con un registro binocular mediante la colocación de un electrodo en la mitad de la frente (2.5cm por encima de la pupila) y el promedio de dos electrodos situados debajo del ojo izquierdo y derecho (2.5cm por debajo de la pupila). De la misma manera, para la adquisición del EOG horizontal (HEOG) también se utilizó un registro binocular a partir de la colocación de los electrodos en los cantos exteriores de ambos ojos.

Para el registro de todas las señales EEG y EOG se utilizaron electrodos de oro, fijados al inicio de cada sesión experimental y mantenidos en el mismo lugar, sin quitarlos, hasta una vez finalizada dicha sesión. Los registros se llevaron a cabo mediante un polígrafo Grass Model 8-

plus de 23 canales utilizando filtros paso-alto y paso-bajo con frecuencias de corte asociadas de 0.5Hz y 45Hz, respectivamente. La impedancia de cada uno de los electrodos fue comprobada sistemáticamente antes de cada secuencia de adquisición para que estuviera por debajo de 5K Ω . Las señales fueron digitalizadas en tiempo real con una frecuencia de muestreo de 100Hz, mediante el uso de un módulo de adquisición Neuroscan SYNAMPS. A continuación se describen las características principales de cada una de las bases de datos utilizadas en el desarrollo de la presente tesis doctoral.

2.6.2 Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son fármacos psicotrópicos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) con efectos sedantes e hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorrelajantes. Por esta razón, las benzodiazepinas son usadas ampliamente en la clínica para la terapia de ansiedad, insomnio y otros estados afectivos [McKernan et al., 2000]. El término benzodiazepina se refiere a su estructura química, compuesta por un anillo de benceno unido a otro anillo de seis o siete miembros heterocíclicos llamado diazepina. La denominación de estos compuestos suele peculiarizarse por la terminación -lam o -lan (triazolam, alprazolam, oxazolam, etc.) y por la terminación -pam o -pan (diazepam, lorazepam, flurazepam, clonazepam, etc.). No obstante, hay excepciones como el clorazepato potásico (*Tranxilium*[®]) o el clordiazepóxido (*Librium*[®]).

Los receptores específicos del SNC para las benzodiazepinas forman parte del complejo ácido gamma-amniobutírico (GABA). Los receptores de GABA, un neurotransmisor con acción inhibitoria, están integrados en un sistema bidireccional inhibitorio conectado entre diversas áreas del SNC. El efecto principal de las benzodiazepinas consiste en potenciar la acción inhibitoria mediada por el GABA. A pesar de que en el uso clínico las benzodiazepinas ejercen efectos cualitativos muy similares, existen importantes diferencias cuantitativas en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, que son la base de sus variados patrones de aplicación terapéutica [Charney et al., 2001].

Concretamente, la benzodiazepina utilizada en el estudio de fármaco-EEG de la base de datos es el alprazolam. Su estructura química, mostrada en la figura 2.7, se parece a la de los antidepresivos tricíclicos por el anillo triazolo agregado a su estructura. El alprazolam, que es entre 7 a 10 veces más potente que el conocido diazepam, está indicado en el tratamiento de trastornos por ansiedad generalizada y en el tratamiento por crisis de angustia con o sin agorafobia [Vademecum, 2008]. El alprazolam deprime el SNC uniéndose al receptor $GABA_A$ que es responsable de mediar los efectos del GABA en el cerebro sobre el sistema activador reticular ascendente bloqueando la excitación tanto cortical como límbica. Tras una dosis, el alprazolam es rápidamente absorbido mostrando valores máximos en suero entre 1 y 2 horas después de la administración oral. El fármaco se distribuye ampliamente en todo el cuerpo, alcanzando una unión a proteínas plasmáticas entre el 80 y el 90%. El alprazolam se metaboliza en el hígado para ser transformado en alfa-hidroxi-alprazolam y otros metabolitos inactivos. Finalmente, la vida media de eliminación del alprazolam es de 12 a 15 horas, siendo el tracto urinario la principal vía de eliminación. Alprazolam se comercializa en forma de tabletas o comprimidos de 0.25, 0.5, 1 y 2mg.

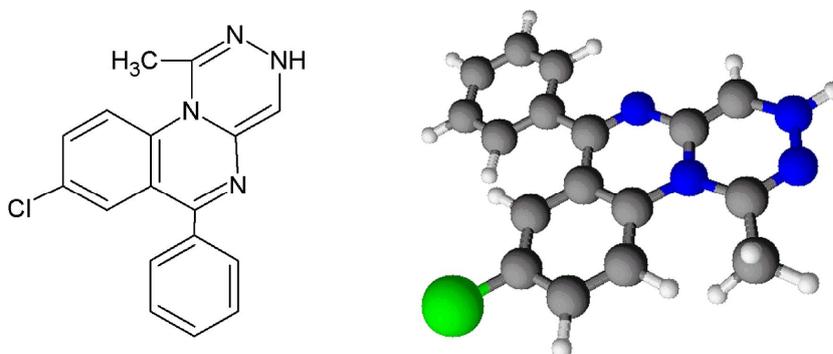


Figura 2.7 Estructura química del alprazolam en 2-D y 3-D. Su fórmula química es $C_{17}H_{13}N_4Cl$. Los colores de las moléculas representan: cloro (verde), carbono (gris), nitrógeno (azul) e hidrógeno (blanco).

En el estudio participaron nueve voluntarios sanos, cinco hombres y cuatro mujeres, con edades comprendidas entre 21 y 28 años (media 24.56 ± 2.51 años). Los voluntarios firmaron previamente un consentimiento informado aceptando los posibles riesgos de la participación en el estudio. Un requisito fundamental para su inclusión en el estudio fue que los voluntarios

no hubiesen tenido trastornos neurológicos ni psiquiátricos con anterioridad. De la misma manera, los voluntarios respondieron dos tests de personalidad con el objetivo de excluir aquellos con valores extremos asociados a ansiedad y neuroticismo.

El estudio comprendía cuatro sesiones experimentales en las que se administraron comprimidos orales de diferentes dosis de alprazolam (0.25, 0.5 y 1mg) y lactosa (placebo) siguiendo una tabla de randomización Latina 4×4 repetida tres veces [Riba et al., 2001]. Las sesiones experimentales estaban separadas por una semana de descanso o blanqueo. Cada día de sesión experimental, los voluntarios llegaban en ayuno al laboratorio, y previamente a la administración de la medicación (una de las dosis de alprazolam o placebo) se les obtenía una muestra de orina con el objetivo de testear la ingesta de fármacos o drogas ilícitas para el estudio, y se les colocaba un catéter en la vena cubital para la extracción de muestras sanguíneas. Durante la adquisición de los registros de EEG, los voluntarios permanecieron sentados en una silla reclinable situada en una habitación tranquila y silenciosa. Se adquirieron registros de EEG en varios puntos temporales durante la sesión experimental: previo a la administración del fármaco (denominado basal), y a +30min, +45min, +1h, +1.5h, +2.5h y +4h tras su ingesta. Además, con el objetivo de evaluar el comportamiento farmacocinético de las dosis de alprazolam, se realizaron extracciones de sangre en diferentes instantes temporales: basal, +30min, +45min, +1h, +1.5h, +2h, +2.5h, +3h y +4h.

2.6.3 Neurolépticos

Los neurolépticos o antipsicóticos son fármacos psicoactivos que comúnmente, pero no de forma exclusiva, son utilizados para el tratamiento de la psicosis tipificada como esquizofrenia. Los neurolépticos no presentan efectos hipnóticos en dosis terapéuticas. En la actualidad se han desarrollado dos generaciones de neurolépticos: la primera generación, descubierta en los años 50, son los llamados neurolépticos clásicos o típicos; y la segunda, de descubrimiento más reciente y de mayor uso en la actualidad, constituye el grupo de los neurolépticos atípicos. La acción farmacológica de ambos grupos radica en el bloqueo de los receptores de la vía de la dopamina (D2), y en algunos casos también los de serotonina, en el cerebro. Sin embargo, se han observado diferentes efectos secundarios en relación a estos fármacos tales como el

aumento de peso, agranulocitosis (disminución del número de neutrófilos), discinesia (aparición de movimientos anormales e involuntarios), y acatasia tardía (incapacidad de mantenerse quieto) [Velasco et al., 2004].

Los neurolépticos pueden administrarse por vía oral, sublingual, intramuscular o endovenosa según el caso y el producto comercial. Por otro lado, se ha estipulado que la esquizofrenia podría ser causada por una excesiva actividad dopaminérgica. Como estos fármacos actúan como antagonistas de los receptores D2 bloqueando sus efectos, producen un estado de tranquilidad e indiferencia inmediato [Jones y Pilowsky, 2002]. Sin embargo, no todos los antipsicóticos son completamente eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia y, en algunos pacientes, no tienen ningún efecto terapéutico. Además, algunos de los neurolépticos más recientes tienen una asociación débil con los receptores D2 y sin embargo son más efectivos que aquellos que son más afines a este receptor [Potter y Hollister, 2001].

Los neurolépticos utilizados en el estudio de fármaco-EEG de la base de datos son el haloperidol, la risperidona y la olanzapina. El haloperidol es un fármaco del grupo de los clásicos o típicos y fue uno de los primeros medicamentos utilizados en el siglo XX para el tratamiento general de cualquier enfermedad mental. Por su estructura química, mostrada en la figura 2.8, forma parte del grupo de las butiroferonas. Actualmente, el haloperidol está indicado para tratar la esquizofrenia, algunos estados de agitación psicomotriz, y estados maníacos, de pánico y de ansiedad [Vademecum, 2008]. Como la gran mayoría de los neurolépticos de primera generación, presenta con frecuencia efectos secundarios o adversos como extrapiramidalismo (trastorno motor como temblor en reposo), acatasia, y disquinesias tardías (movimientos anormales de las manos y la boca) [Joy et al., 2006]. Respecto a su comportamiento farmacocinético, la absorción es rápida (entre 2 a 6h) y el grado de unión a proteínas plasmáticas alcanza el 92%. El haloperidol se metaboliza en el hígado dando lugar entre otros metabolitos al hidroxihaloperidol. Finalmente, se elimina vía heces y orina siendo su semivida de eliminación de 13 a 40 horas. En la actualidad, se comercializa en gotas orales en solución (2mg/ml) o en comprimidos de 10mg.

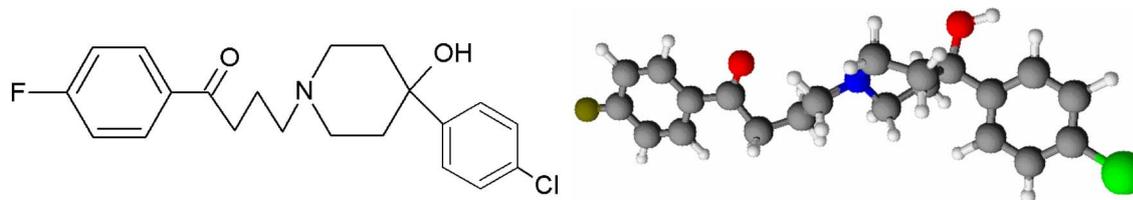


Figura 2.8 Estructura química del haloperidol en 2-D y 3-D. Su fórmula química es $C_{21}H_{23}ClFNO_2$. Los colores de las moléculas representan: cloro (verde), carbono (gris), nitrógeno (azul), hidrógeno (blanco), oxígeno (rojo) y flúor (amarillo).

La risperidona es un neuroléptico atípico de fuerte acción en los receptores D2 de la dopamina y de la serotonina (5-HT). De acuerdo con su estructura química, representada en la figura 2.9, la risperidona está clasificada en el grupo de las benzoisoxazolas. La risperidona está indicada para el tratamiento de psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas, el tratamiento sintomático de cuadros psicóticos en pacientes diagnosticados de demencia, y como medicación concomitante de los estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de episodios maníacos asociados a trastornos bipolares [Vademecum, 2008]. Cabe resaltar además que produce mínima sedación y tiene bajo riesgo de efectos extrapiramidales. En relación a sus características farmacocinéticas, la risperidona alcanza la concentración sérica máxima al cabo de 1 hora. El tiempo preciso para que aparezca su acción farmacológica es de 1-3h y la duración de la misma de 24 horas. El grado de unión a las proteínas plasmáticas es del 80-90%. La risperidona se metaboliza en un 30 al 70% en el hígado dando lugar al metabolito activo 9-hidroxirisperidona. En la actualidad se comercializa en solución oral (1mg/ml) y en tabletas de comprimidos de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 y 6mg.

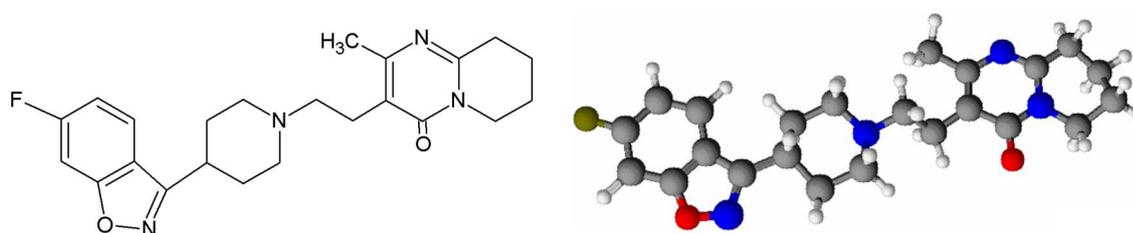


Figura 2.9 Estructura química de la risperidona en 2-D y 3-D. Su fórmula química es $C_{23}H_{27}FN_4O_2$. El color de las moléculas representa: carbono (gris), nitrógeno (azul), hidrógeno (blanco), oxígeno (rojo) y flúor (amarillo).

Por último, la olanzapina es un neuroléptico atípico que presenta una mayor afinidad por el receptor de la serotonina 5-HT₂ que por el receptor D2 de la dopamina. La olanzapina se clasifica estructuralmente como una tienobenzodiazepina (ver figura 2.10). Sus indicaciones terapéuticas son en el tratamiento de la esquizofrenia y de episodios maníacos moderados o graves [Vademecum, 2008]. Respecto a su comportamiento farmacocinético, la olanzapina es absorbida ampliamente, alcanzando la concentración plasmática máxima al cabo de 5-8 horas de su administración oral. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 93%. La olanzapina es metabolizada en el hígado por el sistema del citocromo P450, originando los metabolitos N-desmetilo y 2-hidroximetilo, con actividad farmacológica considerablemente menor que la olanzapina. Es eliminada en un 57% por el tracto urinario, variando su semivida de eliminación de 21 a 51h dependiendo de factores como la edad, el sexo o el consumo de tabaco. En la actualidad, la olanzapina está disponible comercialmente en tabletas en composiciones de 2.5, 5, 7.5 y 10mg.

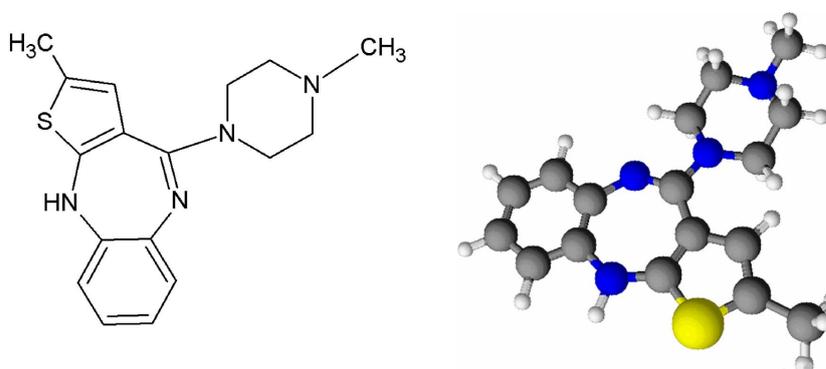


Figura 2.10 Estructura química de la olanzapina en 2-D y 3-D. Su fórmula química es C₁₇H₂₀N₄S. Los colores de las moléculas representan: azufre (amarillo), carbono (gris), nitrógeno (azul) e hidrógeno (blanco).

De forma análoga al estudio de alprazolam, la base de datos con fármacos neurolépticos proviene de un estudio clínico realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, y financiado por la Fundación de La Marató de TV3 del año 2000 sobre esquizofrenia y otras enfermedades mentales. En el estudio participaron 20 voluntarios sanos de ambos sexos (10 hombres y 10 mujeres) con edades comprendidas entre los 20 y los 32 años (media 23.75±2.63). Los voluntarios incluidos tenían buena salud física confirmada por su

historia médica, y buena salud psicológica evaluada mediante la entrevista clínica estructura para trastornos del eje I (trastornos de personalidad - DSM-IV) [First et al., 1999].

El estudio comprendía cuatro sesiones o días experimentales separados por una semana de blanqueo. En cada sesión experimental, los voluntarios en ayuno recibían a las 8:00am una dosis oral única de placebo, de 3mg de haloperidol, de 5mg de risperidona o de 1mg de olanzapina. A pesar de que estas dosis se encuentran por debajo del umbral terapéutico (5mg/día de haloperidol, 2mg/día de risperidona y 10mg/día de olanzapina) [Miyamoto et al., 2002], pueden considerarse equipotentes desde un punto de visto farmacodinámico ya que se administraron a voluntarios sanos. Durante la adquisición de los registros de EEG, los voluntarios permanecieron sentados en una silla reclinable situada en una habitación tranquila y silenciosa. Se adquirieron registros de EEG en varios instantes temporales durante la sesión experimental: basal y a +1h, +2h, +3h, +4h, +5h, +6h, +7h, +8h, +9h, +10h, +11h y +12h tras la administración del fármaco. Además, con el objetivo de evaluar los comportamientos farmacocinéticos del haloperidol, risperidona y olanzapina, se realizaron extracciones de sangre en diferentes puntos temporales: basal, y de +1h a +10h tras la ingesta del fármaco con intervalos de 1 hora.

2.7 Metodología

En esta sección se describe en líneas generales la metodología empleada en esta tesis, basada en las herramientas, técnicas y medios disponibles para realizar el estudio. Como se ha descrito en la sección anterior, se cuenta con bases de datos fruto de la experimentación clínica con fármacos en voluntarios sanos. Adicionalmente, se dispone de los resultados obtenidos en los estudios clínicos anteriores sobre la influencia o el efecto de estos fármacos en la actividad cerebral medida con EEG. Se propone el siguiente plan de trabajo:

- Utilización de técnicas de procesado para la extracción de parámetros frecuenciales que caractericen los ritmos frecuenciales.

- Generación de bases de datos simuladas donde la propagación ocular sea dependiente e independiente de la frecuencia, con el objetivo de tener herramientas donde poder evaluar de forma objetiva diferentes métodos de reducción de la contaminación ocular en señales EEG.
- Obtención de unas reglas booleanas sencillas para la identificación automática de las componentes de origen ocular. Estas reglas serán de gran utilidad para la aplicación de los métodos de corrección ocular basados en BSS.
- Estudio comparativo, basado en un análisis estadístico multivariable usando mapas topográficos, de la eficacia de las diferentes técnicas de reducción ocular estudiadas en diferentes aplicaciones clínicas contemplando los casos de un menor número de canales de EEG y la ausencia de canales de referencia EOG.
- Una vez seleccionada la mejor técnica para el filtrado de los artefactos oculares en señales EEG espontáneas, se pretende aplicar dicho método a bases de datos reales con el objetivo de evaluar la incidencia de una mejor corrección ocular en los resultados y conclusiones sobre el efecto de fármacos en los ritmos cerebrales.

Si bien en los capítulos posteriores se realiza una descripción detallada de cada procedimiento, en esta sección se mencionan los métodos y los aspectos más relevantes con el fin de dar una visión general al trabajo presentado en esta memoria.

2.7.1 Señales simuladas vs señales reales

Recientemente, estudios de filtrado de artefactos oculares aplicando diferentes métodos han obtenido resultados no concluyentes ni coherentes entre sí. Mientras unos proponen el análisis de componentes principales como mejor método [Wallstrom et al., 2004], otros recomiendan el uso de la BSS [Kierkels et al., 2006] o incluso de la regresión lineal [Schlögl et al., 2007]. La razón principal de esta diversidad de resultados reside en el hecho de que la evaluación de las técnicas de filtrado ocular se ha realizado en general de manera visual mediante un criterio subjetivo, o en algunos casos mediante parámetros alejados del interés clínico.

Por tanto, se hace manifiesta la necesidad de utilizar señales simuladas con el propósito de evaluar de manera objetiva la eficacia de los métodos de reducción de la actividad ocular. La generación de señales EOG y EEG simuladas a partir de señales reales permite disponer de las actividades originales ocular y cerebral por separado. De esta manera, se sientan las bases para poder realizar un estudio comparativo cuantificando el grado de error o desviación cometido por cada técnica de filtrado ocular.

Debido a que en la literatura existe una cierta controversia sobre si la propagación ocular a lo largo del cuero cabelludo es independiente o dependiente de la frecuencia, se pretende utilizar las dos aproximaciones para la generación de casos simulados: mezcla instantánea y mezcla convolutiva de las actividades ocular y cerebral. Estas actividades ocular y cerebral se obtienen en ambas aproximaciones a partir de un acondicionamiento y preprocesado previo efectuado sobre señales EOG y EEG reales de las bases de datos. Además, en ambos modelos, instantáneo y convolutivo, se contempla la contaminación bidireccional de las actividades ocular y cerebral, es decir, la propagación de la actividad ocular hacia los canales de EEG y la propagación de la actividad cerebral hacia los canales de EOG.

En el caso de las mezclas instantáneas se parte de la hipótesis que la propagación de las actividades cerebral y ocular en el cuero cabelludo es muy rápida (de ahí instantánea) [Malmivuo y Plonsey, 1995], y se plantea la generación de mezclas simultáneas de estas actividades con factores de propagación constantes. Sin embargo, las mezclas convolutivas parten de la suposición de que la propagación a lo largo del cuero cabelludo podría no ser independiente de la frecuencia [Gasser et al., 1985] [Sörnmo y Laguna, 2005], planteando en este caso la generación de señales EOG y EEG simuladas como mezclas de las actividades ocular y cerebral donde ambas propagaciones son modeladas mediante filtros con función de transferencia determinada a partir de señales EOG y EEG reales provenientes de las bases de datos.

El nivel de similitud entre las señales simuladas originales y las corregidas tras el filtrado se medirá mediante diferentes parámetros con el objetivo de comparar la eficiencia de los diferentes métodos de reducción de artefactos oculares. Generalmente, en estas aplicaciones el nivel de similitud suele calcularse mediante el error cuadrático medio entre las señales EEG

real y la corregida [Wallstrom et al., 2004] [He et al., 2007]. Sin embargo, este índice no es el más apropiado debido a su gran dependencia del escalado de las señales. En esta tesis, se propone calcular el nivel de similitud entre las señales EEG real y corregida, además de con el error cuadrático medio, mediante el coeficiente de correlación de Pearson, que mide la relación lineal entre las dos señales (un valor de 1 indica una correlación positiva perfecta) y es independiente del escalado de las señales.

Por último, se propone la aplicación de otro parámetro típico ampliamente utilizado en la validación de técnicas para la cancelación de ruido, y adaptado en este caso para la evaluación de la eficacia de los métodos de filtrado ocular. Este índice consiste en el cálculo de la mejora producida en el ratio entre la energía de la actividad cerebral en relación con la energía del artefacto ocular (SAR – *signal to artifact ratio*). El parámetro SAR se calcula previamente para cada canal de EEG en las señales simuladas con el objetivo de evaluar el alcance de la contaminación ocular a lo largo del cuero cabelludo. La mejora en este índice puede obtenerse mediante el cálculo posterior del índice tras aplicar los diferentes métodos de filtrado ocular. Las ecuaciones para el cálculo del índice SAR y de su mejora (Δ SAR) se describen en los capítulos 3 y 5, aplicando la notación propia utilizada en el proceso de generación de las señales simuladas.

2.7.2 Variables frecuenciales

El análisis clásico de la evaluación de los cambios en el EEG, directamente relacionados a su vez con las variaciones bioquímicas producidas por el fármaco de estudio, consiste en la parametrización de las funciones de densidad espectral de potencia (DEP) en diferentes variables de interés clínico. El procedimiento puede enumerarse en los siguientes pasos. Inicialmente, las señales EEG son re-referenciadas al promedio común, ya que dicha referencia es recomendada para la evaluación cuantitativa de estudios de fármaco-EEG [Anderer et al., 1987] [Yamadera et al., 1993]. A continuación, las curvas DEP se calculan para cada canal EEG mediante el periodograma de Welch usando una ventana de Hanning de 5 segundos de duración [Anderer et al., 1992]. Seguidamente, se promedian las curvas DEP de todas las

épocas libres de artefactos para cada electrodo. Finalmente, las curvas espectrales promedio, que contienen información de 1.3 a 35 Hz, se cuantifican en 37 variables de interés clínico:

- Potencia absoluta total (1.3-35Hz).
- Potencia absoluta y relativa (referenciada a la potencia absoluta total) en 12 bandas frecuenciales diferentes:
 - Actividad delta (1.3-3.5Hz)
 - Actividad theta (3.5-7.5Hz)
 - Actividad combinada lenta: delta+theta (1.3-7.5Hz)
 - Actividad alfa1 (7.5-10Hz)
 - Actividad alfa2 (10-13Hz)
 - Actividad combinada alfa: alfa1+alfa2 (7.5-13Hz)
 - Actividad beta1 (13-16Hz)
 - Actividad beta2 (16-20Hz)
 - Actividad beta3 (20-25Hz)
 - Actividad beta4 (25-30Hz)
 - Actividad beta5 (30-35Hz)
 - Actividad combinada beta: beta1+beta2+beta3+beta4+beta5 (13-35Hz)
- Frecuencia dominante en la actividad alfa
- Potencia absoluta y relativa de la frecuencia dominante
- Frecuencias de los centroides y variabilidad frecuencial (desviación en Hz) de las actividades total, combinada lenta, combinada alfa y combinada beta.
- Índice de nivel de vigilancia: cociente alfa/actividad lenta: $\text{alfa}/(\text{delta}+\text{theta})$

2.7.3 Aplicación en señales reales. Efecto fármaco

El análisis fármaco-EEG cuantitativo es el único método no invasivo para evaluar la función cerebral de forma continua, repetitiva y a relativamente bajo coste. La utilización de este análisis permite obtener información relevante sobre la farmacodinamia (dosis mínima efectiva, mecanismos neurofisiológicos, seguridad, etc.), la estimación del curso temporal de

los efectos (inicio, pico y duración), las interacciones e incluso predecir la eficacia terapéutica [Barbanoj et al., 2002]. Como se ha comentado anteriormente, el método comúnmente utilizado en fármaco-qEEG consiste en el análisis de los cambios obtenidos en algunas variables espectrales del EEG relacionadas con las principales bandas frecuenciales.

Para la evaluación del efecto de un fármaco en las señales EEG, se realiza un procedimiento basado en el cálculo de las variables de interés a un tiempo determinado tras la administración del fármaco, corregido por las variables estimadas en el tiempo basal (antes de la ingesta). Además, generalmente se compara estadísticamente esta variación neta relativa al fármaco (tiempo menos basal) con el cambio neto obtenido por el mismo sujeto en los mismos tiempos tras la administración de placebo. La figura 2.11 muestra como ejemplo un esquema de adquisición de registros EEG para la evaluación de un fármaco.

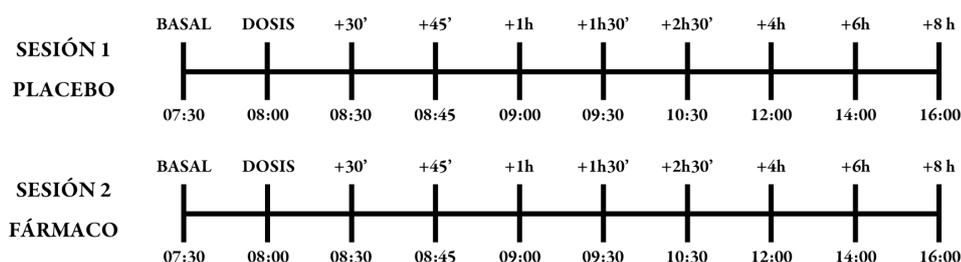


Figura 2.11 Proceso de adquisición de registros EEG en un estudio neurofarmacológico de comparación de un compuesto con placebo. Estos estudios suelen ser aleatorios, cruzados y doble ciego.

El análisis estadístico, dado el importante número de variables evaluadas, se realiza bajo la perspectiva de un análisis de datos descriptivos [Abt, 1990], y de acuerdo con las pautas marcadas en la guía del IPEG para el diseño y análisis estadístico de estudios farmacodinámicos [Ferber et al., 1999]. Este análisis consiste en efectuar tests descriptivos, preferentemente de hipótesis nulas simples, tales como la igualdad de efectos de dos tratamientos, en todos los tiempos de observación, localizaciones (electrodos) y mediciones (variables).

Se utiliza análisis univariante consistente en la caracterización del tipo de cambios inducido por los fármacos en cada una de las 37 variables. Para ello, en cada instante de tiempo

tras la administración del fármaco se aplican test de t de muestras relacionadas entre los cambios inducidos por el fármaco y los inducidos por placebo.

2.7.4 Topografía cerebral: Mapas de probabilidad estadística (SPM)

Como se ha comentado en la sección anterior, el análisis estadístico en los estudios de fármaco-qEEG conlleva una gran cantidad de resultados estadísticos: para cada canal, variable, y tiempo de registro (los resultados estadísticos generados únicamente para un tiempo de registro en un estudio de la base de datos con 19 canales de EEG y evaluando 37 variables clínicas, suman un total de 57 tests multivariantes y 703 tests univariantes). Con el objetivo de condensar y facilitar la interpretación de todo este cúmulo de información, se recomienda utilizar mapas topográficos de probabilidad de significación estadística (SPM – *significance probability maps*), donde se sustituye el p-valor relativo a la significación estadística para cada canal por un código de color [Bartels y Subach, 1976]. En este caso, el análisis topográfico se basa en el mapeo de 19 valores individuales correspondientes a los electrodos de EEG, obteniendo el color de los valores intermedios mediante interpolación cúbica de los cuatro electrodos más cercanos. La figura 2.12 muestra a título de ejemplo dos mapas SPM con aumentos y disminuciones estadísticamente significativos.

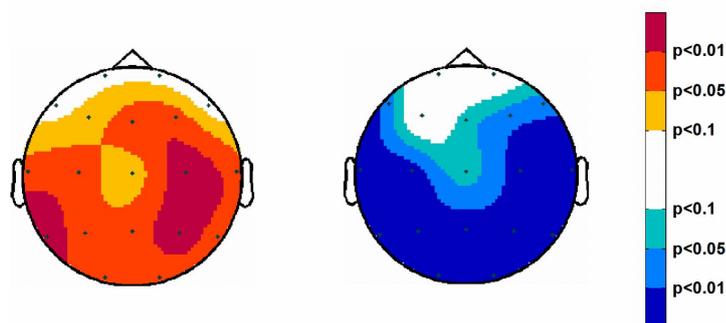


Figura 2.12 Ejemplo de cambios estadísticamente significativos representados mediante mapas SPM. Como el p-valor no dispone de signo, el aumento o la disminución, representados por colores cálidos o fríos respectivamente, viene determinado por el signo del estadístico t de Student.

Para cada test estadístico, se escogen niveles de significación α nominal del 1%, 5% y 10% (éste último para detectar sólo tendencias estadísticas aunque no significativas), y se calcula el p-valor, de forma que todos los p-valores inferiores a 0.05 se diferencien claramente en la representación gráfica de los resultados mediante los mapas SPM. Adicionalmente, al calcular los p-valores en los diferentes canales de EEG y tiempos de registro, se obtienen ciertos patrones de p-valores en la estructura de datos. De acuerdo con el diseño experimental que se utilice, se consideran patrones con justificación farmacológica aquellos que tengan un p-valor inferior a 0.05 y muestren: 1) clusters espaciales; 2) cursos temporales adecuados; y/o 3) dosis dependencia. La interpretación de los resultados se lleva a cabo no solamente observando los p-valores sino, simultáneamente, teniendo en cuenta las expectativas clínicas fundamentadas en la estructura del estudio. Por tanto, los p-valores calculados y sus patrones con justificación farmacológica son usados como 'juicios de valor'.

2.7.5 Relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas (PK-PD)

Recientemente ha comenzado a desarrollarse un interés paulatino por conocer la posible asociación entre la eficacia de un fármaco y los parámetros farmacocinéticos. A estos estudios se les ha denominado de forma genérica modelado farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD – *pharmacokinetics-pharmacodynamics*). Las hipótesis de partida de estos modelos PK-PD pueden resumirse en: 1) los cambios en el EEG están directamente relacionados con los cambios bioquímicos que el fármaco induce en el cerebro; y 2) los efectos en el comportamiento del individuo están directamente relacionados con estos cambios bioquímicos [Fink, 1984]. Sin embargo, la gran utilidad de los modelos PK-PD está basada en los siguientes principios [Barbanoj et al., 2002]:

- Las relaciones entre los cambios conductuales y el EEG pueden ser modeladas mediante las concentraciones plasmáticas del fármaco (PK) y los efectos en el EEG cuantificados por los cursos temporales de algunas variables espectrales de interés (PD).
- Los fármacos que tengan efectos en el EEG sobre voluntarios sanos tendrán una utilidad análoga sobre pacientes.

Las diversas aplicaciones del modelado PK-PD han demostrado un enorme interés y valía en estudios farmacológicos, neurológicos y psiquiátricos. La tabla 2.1 muestra como ejemplo algunas de las utilidades principales de estos modelos en la predicción de las propiedades farmacodinámicas, del curso temporal de los efectos, de la potencia relativa del fármaco o incluso de las interacciones con otros compuestos farmacológicos.

OBJETIVOS	EJEMPLOS DE PREDICCIÓN
FARMACODINAMIA	
Dosis activa en el SNC	Mínima dosis efectiva
Patrón de los efectos en el SNC	Mecanismo neurofisiológico
Seguridad del fármaco	Sedación
CURSO TEMPORAL DE LOS EFECTOS	
Inicio, pico, duración	Intervalo de aplicación de la dosificación
COMPARACIÓN DE POTENCIA RELATIVA	
Dosis	Tipo de dosis dependencia
Tipo de administración	Biodisponibilidad
Formulaciones	Bioequivalencia
INTERACCIONES	Entre fármacos, con alcohol, alimentos

Tabla 2.1 Principales aspectos de la actividad de un fármaco en el SNC evaluados mediante modelos PK-PD en voluntarios sanos.

Tabla adaptada de [Barbanoj et al., 2002].

La correcta estimación de los modelos PK-PD depende en gran medida del nivel de correlación entre las concentraciones plasmáticas del fármaco y el cambio temporal de alguna/s variables espectrales, de forma que un elevado valor de correlación entre la curvas de concentración y temporal de alguna variable (donde el efecto del fármaco sea claramente distinguible) suele ayudar a obtener modelos PK-PD de mayor fiabilidad para la predicción. Por tanto, se propone utilizar en el desarrollo de esta tesis este grado de correlación como indicador indirecto de la eficacia de los métodos de reducción de la actividad ocular.

2.7.6 Tomografía cerebral: localización espacial de los generadores de los ritmos frecuenciales (LORETA)

En la actualidad las técnicas más utilizadas para la evaluación funcional mediante imagen del cerebro humano son el fMRI, PET y SPECT. Estos métodos, denominados de tomografía cerebral, proporcionan una representación tridimensional relacionada con los cambios producidos en el metabolismo o en el flujo sanguíneo. A pesar de que la resolución espacial de estas técnicas es excelente, su resolución temporal no es lo suficientemente buena para seguir la velocidad con la cual los procesos neuronales ocurren. De hecho, se ha demostrado que el curso temporal de la respuesta hemodinámica del fMRI corresponde a un filtrado paso-bajo de la actividad eléctrica neuronal [Logothetis et al., 2001].

Recientemente han aparecido en la literatura un gran número de métodos de imagen funcional del cerebro humano basados en las señales EEG y MEG con el propósito de mejorar la resolución temporal [Baillet et al., 2001]. Sin embargo, estos métodos poseen la limitación de que las señales EEG y MEG no contienen la suficiente información sobre la distribución tridimensional de la actividad neuronal. En otras palabras, las señales EEG y MEG, incluso utilizando infinito número de electrodos, pueden explicarse por diferentes distribuciones de los generadores, más superficiales o profundos. Esto implica que la denominada solución inversa del problema, consistente en determinar la distribución de los generadores cerebrales que explican la actividad registrada en el cuero cabelludo por las señales EEG o MEG, no es única. Por otro lado, afortunadamente las señales EEG y MEG no son causadas por distribuciones aleatorias o caprichosas de los generadores eléctricos neuronales, más bien obedecen a ciertas restricciones electrofisiológicas y neuroanatómicas, permitiendo la obtención de una solución aproximada plausible al problema inverso [Pascual-Marqui, 1999].

Además, esta solución plausible que proporciona la tomografía tridimensional de la actividad eléctrica cerebral es de especial importancia en el ámbito de los estudios de fármaco-EEG, ya que permite la identificación y localización de las áreas cerebrales involucradas en la acción psicofarmacológica de un compuesto [Saletu et al., 2006]. Concretamente, el método de imagen funcional cerebral consistente con las señales EEG registradas, y que será utilizado en el desarrollo de esta tesis, corresponde a la tomografía electromagnética cerebral de baja

resolución (LORETA – *low-resolution brain electromagnetic tomography*). La técnica LORETA estima la distribución tridimensional de densidad de corriente intracraneal a partir de los valores de voltaje del EEG captados por los electrodos situados en el cuero cabelludo [Pascual-Marqui et al., 1994]. La solución de LORETA al problema inverso corresponde a la distribución con máxima similitud o sincronización en términos de orientación e intensidad entre poblaciones vecinas de neuronas, representadas mediante vóxels. De hecho, se ha demostrado que, entre todos los métodos existentes para solucionar el problema inverso, únicamente LORETA es capaz de la correcta localización de generadores profundos [Phillips et al., 2002]. La versión estandarizada de LORETA aplicada en esta tesis (*sLORETA – standardized LORETA*) implementa un modelo cerebral esférico utilizado en el Atlas cerebral humano de Talairach [Talairach y Tounoux, 1988]. En base a este atlas, la solución de LORETA está restringida a la materia gris cortical y al hipocampo. La solución espacial consiste de 6239 vóxels con una resolución de 0.125cm^3 [Pascual-Marqui, 2002].

La técnica de neuroimagen LORETA ha sido ampliamente utilizada para la localización espacial de los generadores de transitorios eléctricos espontáneos y evocados [Anderer et al., 1998] y de diferentes ritmos frecuenciales [Frei et al., 2001] [Anderer et al., 2001]; y para comparaciones estadísticas de distribuciones de densidades de corriente intracraneales entre sujetos pacientes y control en diferentes situaciones [Flor-Henry et al., 2004] y en la evaluación y clasificación de fármacos [Saletu et al., 2006]. En esta tesis se propone la evaluación de la posible influencia del método de filtrado ocular seleccionado en los mapas tomográficos obtenidos con LORETA, y que son indicadores de las áreas cerebrales involucradas en la acción farmacológica sobre los generadores de los principales ritmos frecuenciales.

2.8 Marco de la tesis

Esta tesis doctoral se ha desarrollado fruto de la colaboración entre dos centros de investigación:

- Grupo de Investigación de Señales y Sistemas Biomédicos (SISBIO) del Departamento de Ingeniería de Sistemas, Automática e Informática Industrial (ESAI) y del Centro de Investigación en Ingeniería Biomédica (CREB) de la Universidad Politécnica de Cataluña (UPC).
- Centro de Investigación de Medicamentos (CIM) del Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (IRHSCSP) de Barcelona.

Además, esta tesis doctoral queda encuadrada en el marco de varios proyectos de investigación públicos y privados:

- *Técnicas avanzadas de tratamiento de señales biomédicas para la monitorización, diagnóstico y terapia de patologías cardiorrespiratorias* de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT) con referencia TIC2001-2167-C02-01, entre los años 2001 y 2004.
- *Cambios en el EEG tras una administración oral única de neurolépticos en esquizofrenia: evaluación de las características como predictor de respuesta utilizando una estrategia alternativa como familiares e integrando niveles plasmáticos y neurolépticos atípicos* de la Fundació La Marató de TV3 con referencia 013300, entre los años 2002 y 2004.
- *Tratamiento en interpretación de señales biomédicas para la evaluación clínica y la rehabilitación* de la CICYT con referencia TEC2004-02274, entre los años 2004 y 2007.
- *Análisis farmacocinético/farmacodinámico de los cambios en el EEG tras la administración oral única de neurolépticos (haloperidol, risperidona y olanzapina) en voluntarios sanos y esquizotípicos, aplicando aproximación poblacional* del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) con referencia CP04-00121, entre los años 2005 y 2007.
- *Análisis de las interacciones dinámicas en bioseñales no invasivas multicanal para la terapia y la rehabilitación* del Ministerio de Ciencia e Innovación con referencia TEC2008-02754/TEC, desde el año 2009.

2.9 Bibliografía

- Abt K. "Statistical aspects of neurophysiologic topography". *J. Clin. Neurophysiol.* 7:519-534, 1990.
- Anderer P., Saletu B., Kinsperger K. y Semlitsch H. "Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology – Part I: methodological aspects". *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 9:371-384, 1987.
- Anderer P., Semlitsch H.V., Saletu B., y Barbanoj M.J. "Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology". *Psychiat. Res.* 45:79-93, 1992.
- Anderer P., Pascual-Marqui R.D., Semlitsch H.V. y Saletu B. "Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related evoked potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA)". *Electroencephalograph. Clin. Neurophysiol.* 108:160-174, 1998.
- Anderer P., Klösch G., Gruber G., Trenker E., Pascual-Marqui R.D., Zeitlhofer M., Barbanoj M.J., Rappelsberger P. y Saletu B. "Low-resolution brain electromagnetic tomography revealed simultaneously active frontal and parietal sleep spindle sources in the human cortex". *Neuroscience* 103:581-592, 2001.
- Andreassi J.L. *Psychophysiology – Human behavior & physiological response*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 4ª edición, 2000.
- Baillet S., Mosher J.C. y Leahy R.M. "Electromagnetic brain mapping". *IEEE Signal Process. Mag.* 18:14-30, 2001.
- Barbanoj M.J., Riba J., Morte A., Antonijoan R.M y Jané F. "Basics of PK-PD usign QEEG: acute/repetitive administration, interactions. Focus on anxiolytics with different

- neurochemical mechanisms as examples". *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24:67-83, 2002.
- Barlow J.S. "Artefact processing (rejection and minimization) in EEG data processing" en *Handbook of electroencephalography and clinical electrophysiology: clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals* (Editores F.H. Lopes da Silva, W. Storm van Leeuwen y A. Rémond). Cap. 1, pp. 1-61, Amsterdam: Elsevier, 1986.
- Bartels P.H. y Subach J.A. "Automated interpretation of complex scenes" en *Digital processing of biomedical imagery* (Editores E. Preston y M. Onoe), pp. 101-114, New York: Academic Press, 1976.
- Brunia C.H.M., Möcks J. y Van den Berg-Lenssen M.M.C. "Removing ocular artifacts while saving contaminated trials". *J. Psychophysiol.* 3:2-13, 1989.
- Charney D.S., Mihic S.J. y Harris R.A. "Hypnotics and sedatives" en *Goodman & Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics* (Editores J.G. Hardman y L.E. Limbird). Cap. 17, pp. 399-428, 10ª edición, New York: McGraw Hill, 2001.
- Cichocki A. y Amari S. *Adaptive blind signal and image processing. Learning algorithms and applications*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002.
- Croft R.J. y Barry R.J. "EOG correction: a new perspective". *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 107:387-394, 1998.
- Croft R.J. y Barry R.J. "Removal of ocular artefact from the EEG: a review". *Neurophysiol. Clin.* 30:5-19, 2000.
- Düermuth G., Ferber G., Herrmann W.M., Hinrichs H. y Künkel H. "International Pharmacology-EEG Group (IPEG): committee on standardization of data acquisition and signal analysis in pharmacology-EEG investigations". *Neuropsychobiology* 17:213-218, 1987.

- Elbert T., Lutzenberger W., Rockstroh B. y Birbaumer N. "Removal of ocular artifacts from the EEG – a biophysical approach to the EOG". *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 60:455-463, 1985.
- Farina D., Févotte C., Doncarli C. y Merletti R. "Blind separation of linear instantaneous mixtures of nonstationary surface myoelectric signals". *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51:1555-1567, 2004.
- Ferber G., Abt K., Fichte K. y Luthringer R. "IPEG guideline on statistical design and analysis for pharmacodynamic trials. International Pharmacology-EEG Group". *Neuropsychobiology* 39:92-100, 1999.
- Fink M. "Pharmacoelectroencephalography: a note on its history". *Neuropsychobiology* 12:173-178, 1984.
- First M.B., Spitzer R.L, Gibbon M. y Williams J.B.W. *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV: versión clínica*. Elsevier España, 1999.
- Flor-Henry P., Lind J.C. y Koles Z.J. "A source-imaging (low-resolution electromagnetic tomography) study of the EEGs from unmedicated males with depression". *Psychiatry Res.* 130:191-207, 2004.
- Frei E., Gamma A., Pascual-Marqui R.D., Lehmann D., Hell D. y Vollenweider F.X. "Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)". *Hum. Brain Mapp.* 14:152-165, 2001.
- Gasser T., Sroka L. y Möcks J. "The transfer of EOG activity into the EEG for eyes open and closed". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 61:181-193, 1985.
- Gasser T., Ziegler P. y Gattaz F. "The deleterious effect of ocular artifacts on the quantitative EEG, and a remedy". *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 241:352-356, 1992.

- Gratton G. "Dealing with artifacts: The EOG contamination of the event-related brain potential." *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* 30:44-53, 1998.
- Guyton A.C. y Hall J.E. *Tratado de fisiología médica*. México DF: McGraw-Hill Interamericana, 10ª edición, 2003.
- Haas S.M., Frei M.G., Osorio I., Pasik-Duncan B. y Radel J. "EEG ocular artifact removal through ARMAX model system identification using extended least squares". *Comm. Info. Systems* 3:19-40, 2003.
- Hagemann D. y Naumann E. "The effects of ocular artifacts on (lateralized) broadband power in the EEG". *Clin. Neurophysiol.* 112:215-231, 2001.
- He P., Wilson G. y Russell C. "Removal of ocular artifacts from electroencephalography by adaptive filtering". *Med. Biol. Eng. Comput.* 42:407-412, 2004.
- He P., Wilson G., Russell C. y Gerschutz M. "Removal of ocular artifacts from the EEG: a comparison between time-domain regression method and adaptive filtering method using simulated data". *Med. Biol. Eng. Comput.* 45:495-503, 2007.
- Hyvärinen A., Karhunen J. y Oja E. *Independent component analysis*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- Iriarte J., Urrestarazu E., Valencia M., Alegre M., Malanda A., Viteri C. y Artieda J. "Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study". *J. Clin. Neurophysiol.* 20:249-257, 2003.
- Jones H.M. y Pilowsky L.S. "Dopamine and antipsychotic drug action revisited". *Br. J. Psychiatry* 181:271-275, 2002.
- Joy C.B., Adams C.E. y Lawrie S.M. "Haloperidol versus placebo for squizofrenia". *Cochrane Database Syst. Rev.* 4:CD003082, 2006.

- Joyce C.A., Gorodnitsky I.F. y Kutas M. “Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation”. *Psychophysiology* 41:313-325, 2004.
- Jung T-P., Makeig S., Humphries C., Lee T-W., McKeown M.J., Iragui V. y Sejnowski T.J. “Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation”. *Psychophysiology* 37:163-178, 2000.
- Kierkels J.J., van Boxtel G.J. y Vogten L.L. “A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings”. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 53:246-253, 2006.
- Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Trinath T. y Oeltermann A. “Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal”. *Nature* 412:150-157, 2001.
- Makeig S., Bell A.J., Jung T-P. y Sejnowski T.J. “Independent component analysis of electroencephalographic data”. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 8:145-151, 1996.
- Malmivuo J. y Plonsey R. “Volume source and volumen conductor” en *Bioelectromagnetism. Principles and applications in bioelectric and biomagnetic fields*. Cap. 7, pp. 133-147, New York: Oxford University Press, 1995.
- Matsuo F., Peters J.F. y Reilly E.L. “Electric phenomena associated with movements of the eyelid”. *Electroencephalograph. Clin. Neurophysiol.* 44:212-216, 1975.
- McKernan R.M., Rosahl T.W., Reynolds D.S., Sur C., Wafford K.A., Atack J.R., et al. “Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype”. *Nat. Neurosci.* 3:587-592, 2000.
- Miyamoto S., Duncan G.E., Goff D.C. y Lieberman J.A. “Therapeutics of schizophrenia” en *American College of Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress* (Editores K.L. Davis, D. Charney, J.T. Coyle y C. Nemeroff). Cap. 56, pp. 775-808, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

- Pascual-Marqui R.D., Michel C.M. y Lehmann D. "Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain". *Int. J. Psychophysiol.* 18_49-65, 1994.
- Pascual-Marqui R.D. "Review of methods for solving the EEG inverse problem". *Int. J. Bioelectromagn.* 1:75-86, 1999.
- Pascual-Marqui R.D. "Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details". *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24:5-12, 2002.
- Phillips C., Rugg M.D. y Friston K.J. "Anatomically informed basis functions for EEG source localization: combining functional and anatomical constraints". *Neuroimage* 16:678-695, 2002.
- Potter W.Z. y Hollister L.E. "Antipsychotic agents and lithium" en *Basic & Clinical Pharmacology* (Editor B.G. Katzung). Cap. 29, pp. 478-497, New York: McGraw-Hill, 2001.
- Puthusserypady S. y Ratnarajah T. "Robust adaptive techniques for minimization of EOG artefacts from EEG signals". *Sig. Process.* 86:2351-2363, 2006.
- Riba J., Rodríguez-Fornells A., Urbano G., Morte A., Antonijoan R.M. y Barbanoj M.J. "Differential effects of alprazolam on the baseline and fear-potential startle reflex in humans: a dose-response study". *Psychopharmacology (Berl)* 157:358-367, 2001.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain". *Hum. Brain Mapp.* 30:1470-1480, 2009.
- Saletu B., Anderer P., Kinsperger K. y Grünberger J. "Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology. Part II: Clinical applications (pharmacological EEG imaging)". *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 9:385-408, 1987.

- Saletu B., Anderer P. y Saletu-Zyhlarz G.M. "EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs". *Clin. EEG Neurosci.* 37:66-80, 2006.
- Schlögl A., Keinrath C., Zimmermann D., Scherer R., Leeb R. y Pfurtscheller G. "A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings". *Clin. Neurophysiol.* 118:98-104, 2007.
- Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B., Schuster P. y Presslich O. "A solution reliable and valid reduction of ocular artefacts, applied to the P300 ERP". *Psychophysiology* 23:695-703, 1986.
- Shooshtari P., Mohamadi G., Ardekani B.M. y Shamsollahi M.B. "Removing ocular artifacts from EEG signals using adaptive filtering and ARMAX modeling". *Proceedings of World Academy of Sciences, Engineering and Technology (WASET)*, 11:277-280, 2006.
- Sörnmo L. y Laguna P. "EEG signal processing" en *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Cap. 3, pp. 55-180, Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005.
- Stille G. y Herrmann W.M. "Guidelines for pharmaco-EEG studies in man". *Pharmacopsychiatry* 15:107-108, 1982.
- Talairach J. y Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1988.
- Tang A.C., Sutherland M.T. y McKinney C.J. "Validation of SOBI components from high-density EEG". *Neuroimage* 25:539-553, 2004.
- Vademecum Internacional*. Barcelona: CMP Medicom Editorial, 2008.
- Vasegui S.V. "Adaptive filters" en *Advanced digital signal processing and noise reduction*. Cap. 7, pp. 205-226, Chichester: John Wiley & Sons, 2000.

- Velasco A., Alsásua A., Dueñas A., De la Gala F., García P., García A., Jimeno A., Macías J.L., Martínez R. y Serrano J. *Farmacología clínica y terapéutica médica*. McGraw-Hill Interamericana, 2004.
- Verleger R., Gasser T. y Möcks J. "Correction of EOG artifacts in event-related potentials of EEG: aspects of reliability and validity". *Psychophysiology* 19:472-480, 1982.
- Vigario R.N. "Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 103:395-404, 1997.
- Wallstrom G.L., Kass R.E., Miller A., Cohn J.F. y Fox N.A. "Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods". *Int. J. Psychophysiol.* 53:105-119, 2004.
- Woestenburg J.C., Verbaten M.N. y Slagen J.L. "The removal of the eye-movement artifact from the EEG by regression analysis in the frequency domain". *Biol. Psychol.* 16:127-147, 1983.
- Yamadera H., Kato M., Ueno T., Tsukahara Y. y Okuma T. "Pharmaco-EEG mapping of diazepam effects using different references and absolute and relative power". *Pharmacopsychiatry* 26:254-258, 1993.
- Zarzoso V., Nandi A.K. y Bacharakis E. "Maternal and foetal ECG separation using blind source separation methods". *IMA J. Math. Appl. Med. Biol.* 14:207-225, 1997.

*La mayor parte de lo que vemos
lo construye el cerebro.*

Marcus Raichle
Neurólogo



3

Filtrado ocular mediante métodos clásicos

3.1 Introducción

En este capítulo se realiza una descripción detallada de los dos métodos clásicos de filtrado de los artefactos oculares que contaminan las señales EEG: la regresión lineal y el filtrado adaptativo. Ambos métodos, que fueron presentados brevemente en el capítulo anterior (apartados 2.4.2 y 2.4.3, respectivamente), pretenden reducir el efecto de la contaminación ocular en el EEG, en lugar de rechazar aquellas épocas o segmentos de datos contaminados. Además, el procedimiento basado en la regresión lineal es considerado como metodología *gold standard* para el filtrado ocular en estudios de fármaco-qEEG.

3.2 Regresión lineal

3.2.1 Regresión lineal en el dominio temporal

Los procedimientos basados en regresión lineal consisten en la estimación de los factores de propagación de la actividad ocular de cada canal de EOG a cada derivación de EEG, y la

reconstrucción de la señal EEG corregida mediante la sustracción de la parte proporcional de la señal EOG presente en la señal EEG registrada. En esta tesis se aplicará la manera más comúnmente utilizada para calcular los factores o coeficientes de regresión asociados a la propagación ocular, y que se realiza en el dominio temporal mediante la minimización del error cuadrático medio entre el EEG registrado y la combinación lineal de las señales EOG. Se asume la condición que las señales registradas de EEG y EOG no están correlacionadas en ningún instante de tiempo:

$$\alpha = \frac{\sum_{i=1}^n EEG_{reg}(i) \cdot VEOG_{reg}(i)}{\sum_{i=1}^n VEOG_{reg}^2(i)}; \quad \beta = \frac{\sum_{i=1}^n EEG_{reg}(i) \cdot HEOG_{reg}(i)}{\sum_{i=1}^n HEOG_{reg}^2(i)} \quad (3.1)$$

donde α y β representan los factores de regresión asociados a la propagación de la actividad ocular vertical y horizontal, respectivamente.

Además, se seguirá el procedimiento basado en regresión lineal descrito por [Semlitsch et al., 1986], que es un método considerado *gold standard* para la reducción de los artefactos oculares en los estudios neuropsicofarmacológicos debido a su simplicidad y relativo buen funcionamiento en situaciones de vigilia tanto con ojos abiertos como cerrados [Anderer et al., 1992]. Dicho procedimiento calcula los factores de propagación α y β (ecuación 3.1) para cada pareja de canales EOG-EEG, utilizando únicamente aquellas muestras con elevada actividad ocular. Para proporcionarle mayor robustez a la estimación de los coeficientes de regresión, los factores verticales se calculan utilizando sólo aquellas muestras donde la actividad ocular es mayoritariamente vertical ($VEOG > \pm 100 \mu V$ y $HEOG < \pm 50 \mu V$); y los horizontales donde la actividad ocular es mayoritariamente horizontal ($HEOG > \pm 100 \mu V$ y $VEOG < \pm 50 \mu V$). La tabla 3.1, mostrada a continuación, detalla un ejemplo de los valores de factores de regresión obtenidos del promedio de varios estudios clínicos que comprenden un total de 200 sesiones experimentales.

CANAL	α (VEOG)		β (HEOG)	
	MEDIA	STD	MEDIA	STD
Fp1	0.81	0.12	0.07	0.06
Fp2	0.82	0.12	-0.05	0.08
F7	0.28	0.12	0.29	0.10
F3	0.36	0.09	0.10	0.06
Fz	0.38	0.07	0.00	0.03
F4	0.36	0.09	-0.09	0.05
F8	0.28	0.11	-0.27	0.10
T3	0.08	0.04	0.10	0.04
C3	0.17	0.05	0.06	0.03
Cz	0.19	0.05	0.00	0.03
C4	0.17	0.06	-0.06	0.03
T4	0.09	0.05	-0.11	0.05
T5	0.05	0.02	0.04	0.02
P3	0.09	0.03	0.02	0.03
Pz	0.11	0.04	0.00	0.03
P4	0.09	0.03	-0.02	0.03
T6	0.05	0.02	-0.04	0.02
O1	0.03	0.02	0.01	0.02
O2	0.04	0.02	-0.01	0.02

Tabla 3.1 Factores de propagación vertical y horizontal para actividad espontánea bajo la situación de vigilia con ojos cerrados.

El cálculo se ha realizado a partir del promedio (*grand mean*) de los factores obtenidos en 4 estudios clínicos que comprenden un total de 200 sesiones experimentales.

En el caso de estudios de fármaco-EEG, los factores de regresión se calculan a partir de todos los registros de EEG espontáneo realizados a un voluntario en una misma sesión experimental. Al inicio de cada sesión experimental, al voluntario se le colocan los electrodos y no se le extraen hasta el fin de ésta. Por tanto, como los factores de propagación calculados únicamente dependen de la situación de los electrodos y de la conductividad en el cuero cabelludo del voluntario, siempre y cuando no varíen estos parámetros, cuanto mayor sea el número de registros mayor será la fiabilidad y la robustez del método de cálculo y por tanto de los factores estimados.

Además, la validez de los factores de regresión es comprobada mediante un algoritmo automático que evalúa que dichos factores sean fiables y coherentes con los mecanismos

conocidos de la propagación de la actividad ocular. De esta manera, los factores de propagación deben cumplir los siguientes criterios:

- El número de muestras utilizado debe ser mayor que 200 tanto para el cálculo de los factores verticales como de los horizontales. Este criterio garantiza un número mínimo de instantes temporales con elevada actividad ocular vertical u horizontal donde realizar el cálculo de dichos factores.
- Todos los factores de propagación verticales han de ser positivos, a excepción de los canales occipitales y temporales donde se permite que sean negativos siempre y cuando sean inferiores a 0.1 en valor absoluto.
- Los factores de propagación verticales deben seguir un gradiente anterior-posterior ($F_p > F > C > P > O$), siendo F_p , F , C , P y O el promedio de los canales frontopolares, frontales, centrales, parietales y occipitales, respectivamente.
- Respecto a los factores horizontales, debido a la polaridad presente en este movimiento ocular, los factores de propagación referentes a los canales situados en el hemisferio izquierdo deben ser negativos, y los situados en el derecho positivos. Se realiza una excepción con los canales frontopolares y occipitales, ya que presentan un valor muy pequeño al estar cercanos a la línea sagital.
- Los factores de propagación horizontales deben ser máximos en valor absoluto en las derivaciones F7 y F8.

En el caso que los factores de propagación calculados para un voluntario y sesión experimental no cumplan los requisitos anteriores, se sustituyen siempre que fuera posible por el promedio de los factores calculados para el mismo voluntario en el resto de sesiones experimentales. En la hipotética situación que para un individuo no hubiera factores válidos en ninguna de las sesiones experimentales, los factores aplicados corresponderían al promedio total (denominado *grand mean*) de todos los voluntarios y sesiones experimentales de ese estudio.

3.2.2 Regresión lineal filtrada

Sin embargo, la limitación más importante que presenta la regresión lineal consiste en la imposibilidad de adquirir registros provenientes solamente de la actividad ocular debido a la contaminación bidireccional entre las actividades cerebral y ocular. Como se ha comentado anteriormente, cualquier señal de EEG o EOG no adquiere la actividad cerebral y ocular por separado, sino que registran una mezcla de las actividades ocular y cerebral presentes en esa zona. Por tanto, el método basado en regresión lineal asume una hipótesis errónea al considerar que los registros de EOG y EEG no están correlacionados. De esta manera, la regresión no sólo reduce los artefactos oculares sino que también elimina la actividad cerebral registrada en común por los electrodos de EOG y EEG [Jung et al., 2000]. Por otro lado, diferentes estudios han sugerido que las componentes de elevada frecuencia de las señales EOG no son de origen ocular sino neuronal [Whitton et al., 1978] [Gasser et al., 1985]. Con el objetivo de reducir la cancelación relevante de actividad cerebral, se ha propuesto el filtrado paso-bajo de las señales EOG antes de realizar la regresión lineal en el dominio temporal [Gasser et al., 1992]. Concretamente, se estima que la actividad ocular es prácticamente negligible a partir de 7.5Hz. La figura 3.1 muestra el esquema de cancelación de los artefactos oculares mediante el filtrado paso-bajo de las señales de referencia EOG. Sin embargo, un estudio reciente afirma que los efectos de los artefactos oculares en las señales EEG no sólo están presentes en los rangos frecuenciales delta y theta, sino que también en las bandas alfa y beta, por lo que este método denominado a partir de ahora como ‘regresión filtrada’ no parece ser una solución del todo adecuada al problema [Hagemann y Naumann, 2001].

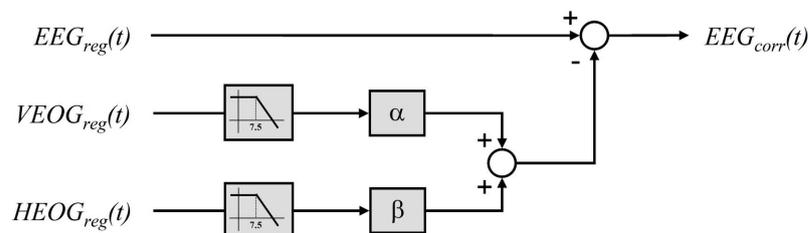


Figura 3.1 Esquema de cálculo de un canal de EEG corregido mediante la cancelación de la actividad ocular a partir del filtrado paso-bajo de las derivaciones de EOG vertical y horizontal, con el objetivo de minimizar la eliminación de actividad cerebral de interés debido a la contaminación bidireccional entre las actividades ocular y cerebral.

3.3 Filtrado adaptativo

3.3.1 Algoritmo RLS (*recursive least squares*)

De entre los algoritmos de filtrado adaptativo, se ha optado en esta tesis por utilizar el algoritmo RLS (*recursive least squares*) ya que ha demostrado para esta aplicación una mejor estabilidad y rapidez de convergencia [He et al., 2004]. Las señales EEG corregidas se obtienen en este caso mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} EEG_{corr}(n) = & EEG_{reg}(n) - \sum_{m=1}^M h_{VEOG}(m) \cdot VEOG_{reg}(n+1-m) - \dots \\ & \dots - \sum_{m=1}^M h_{HEOG}(m) \cdot HEOG_{reg}(n+1-m) \end{aligned} \quad (3.2)$$

donde $h_{VEOG}(m)$ y $h_{HEOG}(m)$ representan los filtros FIR o vectores de pesos de longitud M que modelan la interferencia ocular de las señales $VEOG_{reg}$ y $HEOG_{reg}$ respectivamente, en un canal de EEG. La función objetivo a minimizar está basada en que las señales EEG corregidas sean lo más similares posibles a la actividad cerebral y es la siguiente:

$$\begin{aligned} \varepsilon(n) = & \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{corr}^2(i) = \dots \\ \dots = & EEG_{corr}^2(n) + \lambda \cdot EEG_{corr}^2(n-1) + \dots + \lambda^{n-M} \cdot EEG_{corr}^2(M) \end{aligned} \quad (3.3)$$

donde n corresponde al instante o muestra de tiempo actual, y λ es el denominado factor de olvido ($0 < \lambda < 1$). La introducción de este factor de olvido permite que el algoritmo también pueda aplicarse a procesos no estrictamente estacionarios. De esta manera, los coeficientes de los filtros $h_{VEOG}(m)$ y $h_{HEOG}(m)$ que minimizan $\varepsilon(n)$ pueden obtenerse mediante la diferenciación parcial de $\varepsilon(n)$, resultando un total de $2M$ ecuaciones [He et al., 2004]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial h_{VEOG}(m)} = & 2 \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{corr}(i) \cdot \frac{\partial EEG_{corr}(i)}{\partial h_{VEOG}(m)} = \dots \\ \dots = & -2 \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{corr}(i) \cdot VEOG_{reg}(i+1-m) \end{aligned} \quad (3.4)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varepsilon(n)}{\partial h_{HEOG}(m)} &= 2 \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{corr}(i) \cdot \frac{\partial EEG_{corr}(i)}{\partial h_{HEOG}(m)} = \dots \\ &\dots = -2 \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{corr}(i) \cdot HEOG_{reg}(i+1-m) \end{aligned} \quad (3.5)$$

para $m=1,2,\dots, M$. Este conjunto de $2M$ ecuaciones puede reducirse a una sola ecuación mediante notación matricial.

$$R(n) \cdot \underline{H}(n) = \underline{P}(n) \quad (3.6)$$

donde:

$$R(n) = \begin{bmatrix} R_{VV} & R_{VH} \\ R_{HV} & R_{HH} \end{bmatrix}; \quad \underline{H}(n) = \begin{bmatrix} \underline{H}_V \\ \underline{H}_H \end{bmatrix}; \quad \underline{P}(n) = \begin{bmatrix} \underline{P}_V \\ \underline{P}_H \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

siendo R_{VV} , R_{VH} , R_{HV} y R_{HH} matrices cuadradas ($M \times M$) de la forma:

$$R_{VV}(n) = \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot VEOG_{reg}(i+1-j) \cdot VEOG_{reg}(i+1-k) \quad (3.8)$$

$$R_{VH}(n) = \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot VEOG_{reg}(i+1-j) \cdot HEOG_{reg}(i+1-k)$$

$$R_{HV}(n) = \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot HEOG_{reg}(i+1-j) \cdot VEOG_{reg}(i+1-k)$$

$$R_{HH}(n) = \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot HEOG_{reg}(i+1-j) \cdot HEOG_{reg}(i+1-k) \quad \text{con } j,k=1, 2,\dots, M$$

y \underline{H}_V , \underline{H}_H , \underline{P}_V y \underline{P}_H son vectores columna de dimensión M con la siguiente forma:

$$\underline{H}_V = [h_{VEOG}(1) \quad h_{VEOG}(2) \quad \dots \quad h_{VEOG}(M)]^T \quad (3.9)$$

$$\underline{H}_H = [h_{HEOG}(1) \quad h_{HEOG}(2) \quad \dots \quad h_{HEOG}(M)]^T$$

$$\underline{P}_V(n) = \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{reg}(i) \cdot VEOG_{reg}(i+1-j) \quad (3.10)$$

$$\underline{P}_H(n) = \sum_{i=M}^n \lambda^{n-i} \cdot EEG_{reg}(i) \cdot HEOG_{reg}(i+1-j) \quad \text{con } j=1, 2,\dots, M$$

A partir de la ecuación (3.6) pueden calcularse los coeficientes de los filtros directamente mediante la inversa de matrices:

$$\underline{H}(n) = [\underline{R}(n)]^{-1} \cdot \underline{P}(n) \quad (3.11)$$

Sin embargo, la inversión de matrices conlleva un coste computacional excesivo que puede ser reducido en gran manera mediante la utilización del algoritmo RLS. De esta manera, el algoritmo RLS calcula los coeficientes de los filtros resolviendo la ecuación (3.11) recursivamente para cada muestra temporal. De las ecuaciones (3.7) a (3.11) puede deducirse que:

$$\underline{R}(n) = \lambda \cdot \underline{R}(n-1) + \underline{EOG}(n) \cdot \underline{EOG}(n)^T \quad (3.12)$$

$$\underline{P}(n) = \lambda \cdot \underline{P}(n-1) + \underline{EEG}_{reg}(n) \cdot \underline{EOG}(n)$$

donde

$$\underline{EOG}(n) = \begin{bmatrix} \underline{VEOG}(n) \\ \underline{HEOG}(n) \end{bmatrix}; \text{ con} \quad (3.13)$$

$$\underline{VEOG}(n) = [\underline{VEOG}(n) \quad \underline{VEOG}(n-1) \quad \dots \quad \underline{VEOG}(n+1-M)]^T$$

$$\underline{HEOG}(n) = [\underline{HEOG}(n) \quad \underline{HEOG}(n-1) \quad \dots \quad \underline{HEOG}(n+1-M)]^T$$

Una vez llegados a este punto, utilizando el lema de inversión de matrices [Vasegui, 2000] puede obtenerse la siguiente relación recursiva:

$$\underline{H}(n) = \underline{H}(n-1) + \underline{K}(n) \cdot \underline{EEG}_{corr}\left(\frac{n}{n-1}\right) \quad (3.14)$$

donde $\underline{H}(n)$ y $\underline{H}(n-1)$ son los coeficientes de los filtros en los instantes n y $n-1$, respectivamente, y además con:

$$\underline{K}(n) = \frac{[\underline{R}(n-1)]^{-1} \cdot \underline{EOG}(n)}{\lambda + \underline{EOG}(n)^T \cdot [\underline{R}(n-1)]^{-1} \cdot \underline{EOG}(n)} \quad (3.15)$$

$$\underline{EEG}_{corr}\left(\frac{n}{n-1}\right) = \underline{EEG}_{reg}(n) - \underline{EOG}(n)^T \cdot \underline{H}(n-1) \quad (3.16)$$

Por tanto, una vez detallado el funcionamiento recursivo del algoritmo adaptativo RLS para la corrección de la actividad ocular, puede apreciarse que hay dos parámetros

involucrados en el método: por un lado el orden del filtro FIR o el número de pesos M , y por otro el factor de olvido λ . Teóricamente, el valor de M viene determinado por las características de la función de transferencia entre el EOG y el EEG. El factor de olvido ajusta el peso de las muestras anteriores en la actualización de los coeficientes del filtro, y depende principalmente de la estabilidad de la relación entre las señales entrada de referencia ($VEOG_{reg}$ y $HEOG_{reg}$) y la entrada primaria EEG_{reg} . Matemáticamente, λ está relacionado con la ventana temporal que representa el número de muestras previas que son usadas para el cálculo de los coeficientes del filtro actuales. En esta tesis, se realiza en el apartado 6.4.2 un estudio del comportamiento del filtrado adaptativo en la reducción de la actividad ocular en función de M y λ con el objetivo de escoger sus valores más adecuados para esta aplicación.

La técnica de filtrado adaptativo con algoritmo RLS ha proporcionado buenos resultados en la eliminación de los artefactos oculares en señales EEG simuladas, aunque no sensiblemente mejores que los obtenidos con el método de regresión [He et al., 2007]. Por otro lado, es necesario tener en cuenta algunas consideraciones al valorar los resultados de [He et al., 2007]. Se planteaba la generación de las señales simuladas considerando únicamente la propagación de la actividad ocular y prescindiendo de la propagación de la actividad cerebral. Además, para dicha propagación ocular se aplicaba una función arbitraria dependiente de la frecuencia. Ambos aspectos no reproducen fielmente un experimento real y pueden penalizar los resultados obtenidos por ambos métodos en uno u otro sentido.

3.3.2 Algoritmo adaptativo RLS filtrado

En esta tesis se propone una modificación del filtrado adaptativo. De forma análoga al procedimiento realizado con el método basado en regresión lineal y con el mismo objetivo de minimizar la influencia de la contaminación bidireccional, se propone el filtrado paso-bajo (con frecuencia de corte de 7.5Hz) de las señales EOG una vez realizado el cálculo de los filtros adaptativos y previamente a la sustracción. La figura 3.2 muestra el diagrama esquemático de este procedimiento nombrado a partir de ahora como ‘algoritmo adaptativo RLS filtrado’.

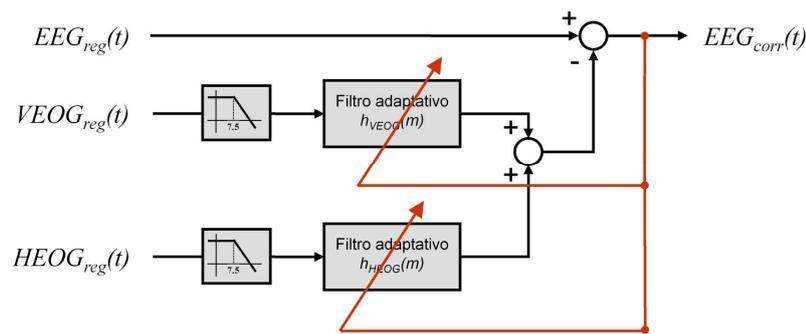


Figura 3.2 Diagrama de bloques correspondiente a la corrección de la contaminación ocular en un canal de EEG mediante filtrado adaptativo con filtrado paso-bajo previo a la sustracción de la interferencia ocular.

3.4 Discusión

En este capítulo se han descrito dos métodos clásicos utilizados comúnmente en el entorno clínico para el filtrado de los artefactos oculares que contaminan las señales EEG: la regresión lineal y el filtrado adaptativo. La regresión lineal múltiple, ya sea en el dominio temporal o en el dominio frecuencial, es además el método considerado *gold standard* para el filtrado de artefactos ocular en estudios de fármaco-EEG. De hecho, ambos procedimientos consisten en la estimación y eliminación de la componente ocular que hay presente en las señales EEG. La diferencia entre ambos reside en el hecho que mientras para la regresión la propagación de la actividad ocular a los electrodos de EEG es constante (y por tanto, independiente de la frecuencia), para el filtrado adaptativo dicha propagación es dependiente de la frecuencia.

Respecto a la regresión, se ha explicado con detalle el procedimiento seguido en esta tesis para la obtención de los factores de regresión y se han puesto ejemplos de valores obtenidos a partir del promedio de diferentes estudios. Adicionalmente, se ha descrito el algoritmo diseñado para la validación automática de los factores de regresión obtenidos para un determinado voluntario en una sesión clínica.

Por otro lado, se ha detallado el método correspondiente al filtrado adaptativo mediante el algoritmo RLS aplicado a la reducción de artefactos oculares. Este método depende de dos

parámetros: el número de coeficientes del filtro, M , y el denominado factor de olvido, λ . De hecho, puede probarse que si se fija el valor de ambos parámetros a la unidad, el filtrado adaptativo es equivalente a la regresión lineal en el dominio temporal [He et al., 2007].

Por último, con el objetivo de solucionar la limitación conocida que presenta estos dos métodos de filtrado que consiste en la eliminación simultánea de actividad cerebral junto con la contaminación ocular, se ha descrito una modificación, válida para ambos métodos. La razón de esta limitación reside en que ambos procedimientos asumen una hipótesis errónea al considerar que los registros de EOG y EEG no están correlacionados. La modificación propuesta consiste en la realización de un filtrado paso-bajo de las señales EOG previamente a la aplicación de los procedimientos de regresión y filtrado adaptativo.

3.5 Bibliografía

Anderer P., Semlitsch H.V., Saletu B., y Barbanoj M.J. "Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology". *Psychiat. Res.* 45:79-93, 1992.

Gasser T., Sroka L. y Möcks J. "The transfer of EOG activity into the EEG for eyes open and closed". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 61:181-193, 1985.

Gasser T., Ziegler P. y Gattaz F. "The deleterious effect of ocular artifacts on the quantitative EEG, and a remedy". *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 241:352-356, 1992.

Hagemann D. y Naumann E. "The effects of ocular artifacts on (lateralized) broadband power in the EEG". *Clin. Neurophysiol.* 112:215-231, 2001.

He P., Wilson G. y Russell C. "Removal of ocular artifacts from electroencephalography by adaptive filtering". *Med. Biol. Eng. Comput.* 42:407-412, 2004.

- He P., Wilson G., Russell C. y Gerschutz M. "Removal of ocular artifacts from the EEG: a comparison between time-domain regression method and adaptive filtering method using simulated data". *Med. Biol. Eng. Comput.* 45:495-503, 2007.
- Jung T-P., Makeig S., Humphries C., Lee T-W., McKeown M.J., Iragui V. y Sejnowski T.J. "Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation". *Psychophysiology* 37:163-178, 2000.
- Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B., Schuster P. y Presslich O. "A solution reliable and valid reduction of ocular artefacts, applied to the P300 ERP". *Psychophysiology* 23:695-703, 1986.
- Vasegui S.V. "Adaptive filters" en *Advanced digital signal processing and noise reduction*. Cap. 7, pp. 205-226, Chichester: John Wiley & Sons, 2000.
- Whitton J.L., Lue F. y Moldofsky H. "A spectral method for removing eye movement artifacts from the EEG". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 44:735-741, 1978.

Los ojos no sirven de nada a un cerebro ciego.

Proverbio árabe



4

Filtrado ocular basado en BSS

4.1 Introducción

La técnica conocida como Separación Ciega de Fuentes (BSS, *Blind Source Separation*) consiste en la recuperación de señales originales partiendo de mezclas observadas. En el ámbito del EEG, una vez llevado a cabo el registro de las señales por medio de electrodos, generalmente se obtiene una mezcla de información, de la cual en realidad no se conocen ni las fuentes originales ni el modo en qué se han mezclado las diferentes actividades bioeléctricas. De esta manera, el objetivo de la técnica BSS reside en reconstruir la información original (señales fuente) únicamente a partir de la información mezclada (señales registradas). Respecto a la aplicación que ocupa esta tesis doctoral, el filtrado de artefactos oculares, el problema de BSS se reduce a la separación de las actividades fuente oculares y cerebrales a partir de las señales EOG y EEG registradas.

Visto de esta manera, la BSS parece un problema de difícil solución ya que se deben estimar las señales fuente originales sin conocimiento alguno previo del proceso de mezcla. Sin embargo, puede obtenerse una primera solución a este problema si se considera la hipótesis basada en la independencia estadística de las señales fuente [Comon, 1994]. De todas maneras,

esta solución presenta ciertas indeterminaciones o ambigüedades relacionadas con el escalado arbitrario, la permutación o el retraso de las señales fuente [Choi et al., 2005]. Aunque estas indeterminaciones conllevan severas limitaciones en ciertas aplicaciones, en la relacionada con el EEG, estos inconvenientes no son esenciales ya que la información relevante de las señales fuente está contenida principalmente en la morfología de la señal temporal o en sus patrones frecuenciales, y no en su energía o en el orden en que aparecen en la solución de la descomposición.

Además, otro aspecto de especial importancia para la estimación de las señales fuente originales radica en que es necesario un número de observaciones igual al de señales fuente presentes. En la aplicación del filtrado de artefactos oculares, para poder separar las actividades ocular y cerebral, en realidad únicamente se necesita un mínimo de dos registros que adquieran la mezcla. En otras aplicaciones, los casos subdeterminado (número de mezclas menor que el número de señales fuente) y sobredeterminado (número de mezclas mayor que el número de fuentes) tienen solución mediante la utilización de diferentes aproximaciones basadas en la reducción de la dimensión de los datos o en algoritmos iterativos donde la matriz de mezcla y las señales fuente son estimadas por separado.

Los métodos basados en BSS consideran el siguiente modelo, en su forma más básica, para la generación de mezclas lineales, adaptado al problema de la separación de las actividades ocular y cerebral:

$$X = A \cdot S + V \quad \text{con } X = \begin{pmatrix} \overline{EOG}_m(n) \\ \overline{EEG}_m(n) \end{pmatrix} \text{ y } S = \begin{pmatrix} \overline{o}(n) \\ \overline{c}(n) \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

donde $X \in \mathfrak{R}^{M \times n}$ es la matriz de observación compuesta por los vectores \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m que representan las señales EOG y EEG registradas, $S \in \mathfrak{R}^{N \times n}$ es la matriz de fuentes compuesta por los vectores $\overline{o}(n)$ y $\overline{c}(n)$ correspondientes a las actividades fuente oculares y cerebrales, $A \in \mathfrak{R}^{M \times N}$ es la matriz de mezcla desconocida, $V \in \mathfrak{R}^{M \times n}$ es la matriz que representa el ruido presente en el proceso de mezcla, n es el número de muestras disponibles, M corresponde al número de observaciones o señales registradas, y N es el número de fuentes que generalmente

suele ser desconocido. Como se ha comentado anteriormente, el problema de la BSS se basa en la estimación de las actividades fuente y de la matriz de mezcla a partir únicamente de las señales registradas en el cuero cabelludo:

$$Y = W \cdot \begin{pmatrix} \overline{EOG}_m(n) \\ \overline{EEG}_m(n) \end{pmatrix} \quad (4.2)$$

donde $Y \in \mathfrak{R}^{N \times n}$ es una matriz formada por todas las componentes fuente estimadas y que si el problema ha sido bien resuelto corresponde a la matriz S ; y $W \in \mathfrak{R}^{n \times m}$ es la denominada matriz de desmezcla o de separación. A pesar de que existen numerosos algoritmos disponibles para solucionar el problema de BSS, sus principios pueden resumirse en las siguientes aproximaciones [Hyvärinen et al., 2001]:

- El más popular de los métodos es el conocido como Análisis de Componentes Independientes (ICA – *Independent Component Analysis*). Estas técnicas consisten en la estimación de fuentes lo más independientes posibles. En este caso, la independencia estadística de las fuentes es evaluada de diferentes maneras: información mutua, no gaussianidad, verosimilitud, etc. De todas maneras, si se asume que las señales fuente son estadísticamente independientes entre sí, se requiere la utilización de estadísticos de orden superior (HOS – *higher order statistics*) para resolver el problema.
- Si las señales fuente tienen estructura temporal, es decir, no son únicamente variables aleatorias, son necesarias condiciones menos restrictivas que la independencia estadística. Generalmente, la aplicación de estadísticos de segundo orden (SOS – *second order statistics*) es suficiente para estimar la matriz de mezcla y las fuentes.

4.2 Preblanqueo

Una etapa de especial importancia para la resolución del problema de BSS consiste en realizar un cierto preprocesado a los datos registrados conocido como preblanqueo. Un vector

aleatorio de media nula $\bar{y} = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$ es blanco si todos sus elementos y_i no están correlacionados y tienen varianza unidad, es decir, la matriz de covarianza es igual a la unidad.

$$E\{\bar{y} \cdot \bar{y}^T\} = I \quad (4.3)$$

donde I es la matriz identidad. El ejemplo más conocido corresponde al ruido blanco.

De esta manera, el blanqueo, también llamado redondeamiento, consiste en aplicar una transformación lineal a los datos observados de tal manera que las señales resultantes sean blancas. Esta transformación lineal siempre es posible.

$$Z(n) = Q \cdot X(n) \quad (4.4)$$

donde X es la matriz de observación formada por las señales registradas, Q es la matriz de preblanqueo, y Z es la matriz de observación transformada de manera que los vectores señal que la componen son blancos (no están correlacionados y tienen varianza unidad).

Desde el punto de vista de la BSS, el preblanqueo es una forma débil de independencia ya que realiza una transformación en la cual los datos no están correlacionados. De hecho, el preblanqueo transforma la matriz de mezcla A en una nueva matriz \tilde{A} .

$$Z(n) = Q \cdot X(n) = Q \cdot A \cdot S(n) = \tilde{A} \cdot S(n) \quad (4.5)$$

siendo $S(n)$ la matriz compuesta por las señales fuente.

La gran utilidad del preblanqueo como preprocesado previo a la BSS reside en que esta nueva matriz \tilde{A} es ortogonal. Esta ortogonalidad indica una reducción significativa del grado de complejidad del problema de BSS: si inicialmente deben estimarse los N^2 elementos de la matriz de mezcla (considerada en este caso cuadrada: número de fuentes N igual al número de observaciones), las matrices de mezcla ortogonales únicamente contienen $N(N-1)/2$ grados de libertad (para dimensiones N elevadas, puede considerarse la mitad de elementos). Por esta razón, suele afirmarse que el preblanqueo resuelve la mitad del problema de BSS. Existen

diferentes procedimientos para la realización del preblanqueo, describiendo a continuación los más importantes y utilizados.

4.2.1 Método convencional

El método más sencillo y utilizado para realizar el preblanqueo de las señales registradas se basa en la descomposición en valores y vectores propios de la matriz de covarianza de X :

$$C_X = E\{X(n) \cdot X^T(n)\} = E \cdot D \cdot E^T \quad (4.6)$$

donde E es una matriz ortogonal formado por los vectores propios de C_X ($E \cdot E^T = E^T \cdot E = I$), y D es la matriz diagonal con los valores propios, $D = \text{diagonal}(d_1, d_2, \dots, d_N)$. De esta manera, una posible matriz de blanqueo viene dada por [Hyvärinen et al., 2001]:

$$Q = D^{-1/2} \cdot E^T \quad (4.7)$$

donde $D^{-1/2} = \text{diagonal}(d_1^{-1/2}, d_2^{-1/2}, \dots, d_N^{-1/2})$. Puede probarse que la matriz resultante Z es blanca ya que cumple que su matriz de covarianza es igual a la identidad.

$$\begin{aligned} E\{Z(n) \cdot Z^T(n)\} &= E\{(Q \cdot X(n)) \cdot (Q \cdot X(n))^T\} = Q \cdot E\{X(n) \cdot X^T(n)\} \cdot Q^T = \dots \\ &\dots = (D^{-1/2} \cdot E^T) \cdot (E \cdot D \cdot E^T) \cdot (E \cdot D^{-1/2}) = I \end{aligned} \quad (4.8)$$

La matriz de transformación Q , obtenida a partir de la descomposición singular en valores y vectores propios, no es única, ya que puede obtenerse otra nueva matriz de blanqueo si multiplicamos por la izquierda por la matriz ortogonal de vectores propios E :

$$Q = E \cdot D^{-1/2} \cdot E^T \quad (4.9)$$

El preblanqueo convencional es el método más utilizado e implementado en la mayoría de algoritmos de BSS, como preprocesado previo de ayuda a la descomposición de las señales fuente [Hyvärinen et al., 2001].

4.2.2 Método para la reducción de ruido

El método convencional de preblanqueo, explicado en el apartado anterior, utiliza la matriz de covarianza C_X , de tal manera que el efecto debido a la presencia de ruido aditivo en el proceso de mezcla no puede ser eliminado. Sin embargo, puede proponerse un nuevo método de preblanqueo, algo más robusto respecto al ruido, basado en la matriz de covarianza retardada $C_X(\tau)$, y que no sea sensible al ruido blanco [Choi et al., 2005].

$$C_X(\tau) = E\{X(n) \cdot X^T(n-\tau)\} \quad (4.10)$$

En este caso, la matriz de transformación Q puede calcularse de forma análoga al método convencional realizando la descomposición singular en valores y vectores propios de la matriz de covarianza retardada $C_X(\tau)$ [Belouchrani y Cichocki, 2000]. En esta tesis doctoral, este método de preblanqueo para la reducción de ruido blanco se ha aplicado mediante la utilización de un retardo igual a una muestra ($\tau=1$). A pesar de que este método de preblanqueo fue diseñado originariamente con el objetivo de realizar una versión robusta del algoritmo de BSS denominado SOBI, que se explicará con detalle en el apartado 4.3.1 [Choi et al., 2002], también se aplicará como preblanqueo previo a los diferentes algoritmos de BSS evaluados en la presente tesis doctoral.

4.2.3 Método robusto

Como se ha comentado en el apartado anterior, el preblanqueo convencional no tiene en cuenta el término de ruido añadido en el proceso de mezcla $V(n)$. Este hecho puede apreciarse si se calcula la matriz de covarianza en la ecuación (4.1) resulta:

$$C_X = E\{X(n) \cdot X^T(n)\} = A \cdot A^T + E\{V(n) \cdot V^T(n)\} = A \cdot A^T + \Psi \quad (4.11)$$

considerando $E\{S(n) \cdot S^T(n)\} = 0$ por ser fuentes independientes. De este modo, el método convencional está basado en la estimación del modelo de generación de datos mediante una función de coste que consiste en hacer el término asociado al ruido, representado por $C_X - A \cdot A^T$, lo más pequeño posible. A partir de este procedimiento, puede plantearse una metodología

más robusta, que no ignore los elementos de la diagonal de la matriz de ruido Ψ , mediante el ajuste del modelo $A \cdot A^T$ a la descomposición singular de la matriz $C_X \cdot \Psi$, en vez de directamente de la matriz de covarianza C_X (como realiza el método convencional). Sin embargo, en un sistema de adquisición real, la covarianza del ruido Ψ suele ser desconocida, y por tanto, también debe de ser estimada. Por esta razón, a partir de la aplicación del método de estimación de mínimos cuadrados no ponderado, se propone la siguiente función de coste para la estimación de la matriz Ψ [Cao et al., 2003]:

$$L(A, \Psi) = \text{tr} \left[A \cdot A^T - (C - \Psi) \right] \cdot \left[A \cdot A^T - (C - \Psi) \right]^T \quad (4.12)$$

donde $\text{tr}[\cdot]$ indica la traza de la matriz. Si se minimiza la función de coste anterior, puede hallarse una estimación de la matriz Ψ :

$$\hat{\Psi} = \text{diag} (C - \hat{A} \cdot \hat{A}^T) \quad (4.13)$$

donde $\text{diag}(\cdot)$ representa una matriz diagonal. Por otro lado, la estimación de la matriz de mezcla \hat{A} puede obtenerse a partir de la descomposición singular de la matriz de covarianza C_X :

$$C_X = A \cdot A^T = E \{ X(n) \cdot X^T(n) \} = E \cdot D \cdot E^T; \quad \hat{A} = E \cdot D^{1/2} \quad (4.14)$$

Cabe destacar que tanto la matriz A como la matriz diagonal Ψ deben estimarse conjuntamente a partir de los datos registrados. Una vez el proceso iterativo de estimación de las matrices \hat{A} y $\hat{\Psi}$ converge a un estado estacionario, la matriz de preblanqueo Q puede calcularse mediante la pseudoinversa de la matriz \hat{A} [Cao et al., 2003]:

$$Q = \left[\hat{A}^T \cdot \hat{\Psi}^{-1} \cdot \hat{A} \right]^{-1} \cdot \hat{A}^T \cdot \hat{\Psi}^{-1} \quad (4.15)$$

El método de preblanqueo robusto, necesario para la reducción de la componente de ruido de las señales, puede resumirse en los siguientes pasos [Zhao et al., 2005]:

- Cálculo de la matriz de covarianza C_X .
- Aplicación del valor inicial $\Psi(0) = \text{diag} (C_X^{-1})^{-1}$.

- Descomposición en valores y vectores propios de la matriz de covarianza C_X . Además, el preblanqueo robusto suele llevar asociada una reducción de la dimensionalidad de los datos mediante la selección de los valores propios que acumulan la mayor parte de la varianza de las señales.
- Estimación de $\hat{\Psi}$ y \hat{A} mediante las ecuaciones (4.13) y (4.14) respectivamente.
- Iteración del algoritmo en el paso anterior hasta que los valores de \hat{A} y $\hat{\Psi}$ converjan hacia un estado estacionario.
- Cálculo de la matriz de preblanqueo Q .

Finalmente, puede resumirse que la principal diferencia entre los métodos de preblanqueo convencional y robusto radica en que mientras el método convencional ajusta el modelo de datos a partir de toda la matriz de covarianza (elementos dentro y fuera de la diagonal), el método robusto ajusta dicho modelo de generación de los datos únicamente a partir de los elementos de fuera de la diagonal de la matriz de covarianza C_X , reduciendo de este modo el factor asociado al ruido existente en la adquisición de los datos.

Este método robusto ha demostrado buenos resultados como preblanqueo previo a la descomposición de BSS en aplicaciones con gran número de canales y en entornos donde la energía del ruido es superior a la de la señal ($\text{SNR} < 0\text{dB}$), tanto en señales EEG [Zhao et al., 2005] como MEG [Cao et al., 2003] [Escudero et al., 2007].

4.3 Reducción de artefactos

4.3.1 Introducción

La reducción de los artefactos que contaminan las señales EEG mediante la metodología BSS fue iniciada por [Makeig et al., 1996] y [Vigario, 1997]. Esta aplicación surge con el objetivo de dar solución a las limitaciones principales del método basado en regresión lineal: se necesita un canal de referencia donde se registre la actividad del artefacto, y además se elimina simultáneamente actividad cerebral debido a la contaminación bidireccional. Una de las

innovaciones de la BSS en la aplicación de filtrado de artefactos radica en que no requiere de estas señales de referencia, a diferencia de los métodos basados en regresión lineal y algoritmos adaptativos. La figura 4.1 muestra el diagrama básico para la reducción de componentes artefactuales de las señales EEG. A continuación, se enumeran los pasos a seguir para la utilización de la metodología basada en BSS para la reducción de artefactos oculares en las señales EEG:

- Descomposición en señales fuente o componentes de las señales EOG y EEG registradas. A pesar de que en este caso las señales de referencia EOG no son estrictamente necesarias, su utilización puede ayudar en gran medida a la mejor estimación de las componentes.
- Identificación de las componentes fuente asociadas con artefactos, en este caso de origen ocular.
- Estimación de las señales EEG corregidas mediante la reconstrucción o deflación a partir del modelo de generación inverso sin tener en cuenta las señales fuente asociadas con actividad no cerebral.

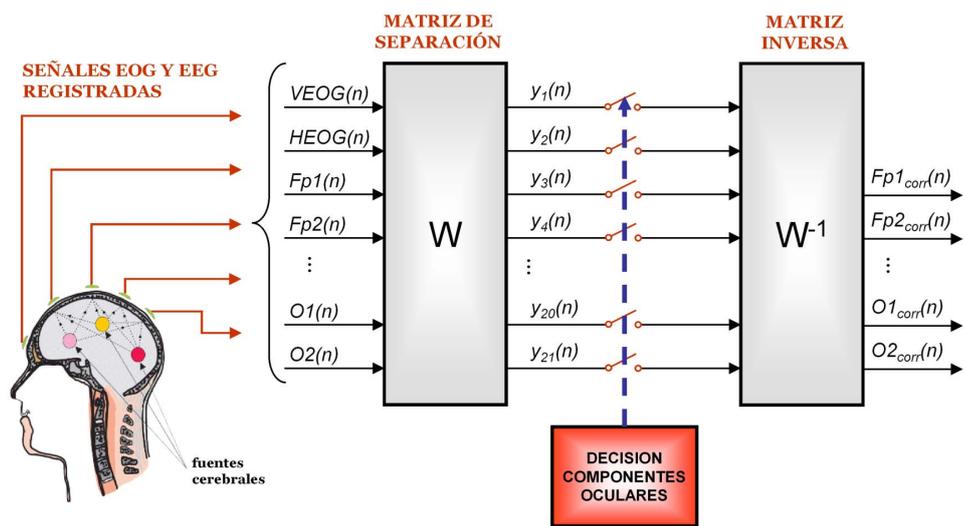


Figura 4.1 Diagrama esquemático básico para la minimización de los artefactos de origen ocular que contaminan las señales EEG registradas. En este caso, se contempla la adquisición de dos canales de EOG y 19 canales de EEG, correspondiente a la configuración tipo de las bases de datos disponibles.

Existe una gran variedad de algoritmos para dar solución al problema de la BSS, y por tanto diferentes procedimientos para descomponer las señales registradas en señales fuente. En los últimos años, se han desarrollado numerosos algoritmos que permiten la obtención de las señales fuente originales en un proceso de mezcla, para las múltiples aplicaciones que se pueden presentar a nivel de biomedicina, audio, eliminación de ruido e interferencia, telecomunicaciones, etc. A continuación, se describen los algoritmos más relevantes utilizados en la presente tesis doctoral, que quedan clasificados en métodos de decorrelación temporal, que utilizan únicamente estadísticos de segundo orden, y métodos ICA, en los que se requiere la aplicación de estadísticos de orden superior.

4.3.2 Algoritmos basados en estadísticos de segundo orden

En este apartado, se describen los algoritmos de BSS, que utilizan como máximo estadísticos de segundo orden (SOS), y suelen ser comúnmente denominados de decorrelación espacio-temporal. Entre ellos, el procedimiento más sencillo corresponde al Análisis de Componentes Principales (PCA – *Principal Component Analysis*), aunque existen otros tipos de aproximaciones basadas en la explotación de la estructura temporal de las señales EOG y EEG. A continuación, se describen con detalle los diferentes métodos basados en SOS utilizados en esta tesis doctoral.

➤ Análisis de Componentes Principales (PCA)

El PCA es una técnica estadística utilizada habitualmente para la compresión de datos (reducción del número de variables sin pérdida de información) y la extracción de características. Técnicamente, el PCA corresponde a una transformación lineal de los datos a un nuevo sistema de coordenadas ortogonal, en el cual las componentes (proyecciones de los datos en este nuevo sistema) no están correlacionados entre sí. En este sentido, el PCA busca direcciones ortogonales, según el orden de importancia en cuanto a la variabilidad total asociada, con el objetivo de encontrar unas nuevas señales no correlacionadas que sean función lineal de las señales originales. A este nuevo conjunto de señales no correlacionadas se le

denomina componentes principales, y corresponden a las direcciones en las que los datos tienen la máxima varianza. Adicionalmente, el PCA busca la transformación o rotación espacial según la cual las señales quedan mejor representadas en términos de mínimos cuadrados, es decir, que la diferencia entre las señales y sus proyecciones tengan el menor error cuadrático medio.

A pesar de que existen diversos métodos para calcular las componentes principales, el más sencillo consiste en la descomposición de la matriz de covarianza de los datos en valores y vectores propios según la ecuación (4.6). Seguidamente, se ordena la matriz diagonal (D) con los valores propios de mayor a menor en valor absoluto, con sus correspondientes vectores propios (E). A partir de este punto, las componentes principales pueden obtenerse como las proyecciones de los datos en el sistema de coordenadas definido por la matriz E .

$$Y = E^T \cdot X \quad (4.16)$$

siendo Y la matriz formada por todas las componentes principales estimadas.

Por tanto, el PCA puede entenderse como una ortogonalización de los datos, es decir, una rotación en el espacio n -dimensional a un nuevo espacio representado por ejes ortogonales. Por esta razón, el PCA es usado por muchos algoritmos de BSS como método estándar de preblanqueo de los datos (ver método convencional en el apartado 4.4.1).

Respecto a la aplicación que ocupa la presente tesis doctoral, el método de BSS basado en PCA para la reducción de artefactos oculares en señales EEG ha sido utilizado en diferentes trabajos [Lins et al., 1993] [Lagerlund et al., 1997] [Wallstrom et al., 2004], obteniendo buenos resultados pero con ciertas limitaciones cuando las amplitudes de las actividades ocular y cerebral son similares. Sin embargo, el inconveniente mayor de este método de separación corresponde a la hipótesis adoptada en relación a que las actividades cerebral y ocular sean ortogonales, principio que generalmente no tiene porqué ser cierto.

➤ *Métodos de decorrelación espacio-temporal*

En algunas aplicaciones, como en los registros de EOG y EEG, no se mezclan variables aleatorias sino señales con una cierta estructura temporal. En ese caso, algunos estadísticos bien definidos para la estructura temporal (matrices de covarianza retardadas $C_x(\tau)$, previamente descritas en la ecuación 4.10) pueden servir de gran ayuda a la estimación del modelo de BSS. Además, estos estadísticos pueden proporcionar la información necesaria para la resolución del problema en el caso de que las señales fuentes sean gaussianas, hecho que imposibilita la estimación del modelo mediante algoritmos basados en la independencia estadística de las fuentes (ver apartado 4.3.2). De hecho, si se considera la información temporal de las fuentes, la utilización de SOS es suficiente para resolver el problema lineal instantáneo de BSS [Chang et al., 1999] [Ting et al., 2006].

De esta manera, los métodos de decorrelación espacio-temporal emplean condiciones más débiles para la separación de las fuentes, basadas en la hipótesis que las señales fuente tienen cierta estructura temporal con diferentes funciones de autocorrelación, equivalente a decir que tienen diferentes funciones densidad espectral de potencia. Estos métodos se denominan de decorrelación espacio-temporal debido a que no sólo realizan una decorrelación espacial, como es el caso del preblanqueo, sino que también se impone una decorrelación temporal de las señales fuente: las covarianzas (autocovarianzas y covarianzas cruzadas) correspondientes a diferentes retardos temporales deben ser nulas debido a la independencia de las señales fuente [Molgedey y Schuster, 1994]. A continuación, se describen los dos algoritmos de decorrelación espacio-temporal más utilizados: AMUSE y SOBI.

- *Algoritmo AMUSE (Algorithm for Multiple Unknown Signals Extraction)*

El algoritmo AMUSE tiene cierta semejanza con el PCA. De hecho, el algoritmo AMUSE realiza dos veces el PCA en cascada: inicialmente se aplica el PCA para el preblanqueo; y en un segundo paso, se efectúa el PCA sobre la matriz de covarianza retardada de los datos blanqueados. El algoritmo AMUSE corresponde al caso más simple ya que únicamente utiliza un retardo temporal generalmente igual a la unidad ($\tau=1$). De hecho, AMUSE emplea una

versión ligeramente diferente de la matriz de covarianza retardada con el objetivo de asegurar que esta matriz sea simétrica (de esta manera, la descomposición en valores y vectores propios es mucho más sencilla de calcular) [Tong et al., 1991]:

$$C'_Z(\tau) = \frac{1}{2} [C_Z(\tau) + C_Z^T(\tau)] \quad \text{siendo } C_Z(\tau) = E\{Z(n) \cdot Z^T(n - \tau)\} \quad (4.17)$$

donde Z representa los datos blanqueados. El algoritmo AMUSE se basa en encontrar una matriz que cancele $C'_Z(\tau)$, es decir las covarianzas instantáneas y aquellas correspondientes al retardo τ . Esta matriz puede hallarse mediante la descomposición en valores y vectores propios de la matriz $C'_Z(\tau)$. Dado que las señales fuente se consideran independientes, la matriz de covarianza retardada de éstas, $C_S(\tau) = E\{S(t) \cdot S^T(n - \tau)\}$, es una matriz diagonal, siendo S la matriz formada por las señales fuente. Por tanto, mediante la descomposición en valores y vectores propios de la matriz $C'_Z(\tau)$, puede obtenerse dicha matriz diagonal y por tanto la matriz de separación W .

$$C'_Z(\tau) = W^T \cdot D \cdot W = W^T \cdot C_S(\tau) \cdot W \quad (4.18)$$

De esta manera, las fuentes estimadas o componentes Y pueden obtenerse como función lineal de las señales observadas X operando con las matrices de preblanqueo Q y de separación W :

$$Y = W^T \cdot Q \cdot X \quad (4.19)$$

Una característica especial del algoritmo AMUSE, que lo diferencia del resto de algoritmos de BSS, consiste en que las componentes aparecen automáticamente ordenadas de acuerdo con los valores propios de la matriz de covarianza retardada. Además, el algoritmo es muy simple y de rápida computación. Sin embargo, presenta el inconveniente de que sólo funciona si todos los valores propios de la matriz $C'_Z(\tau)$ son diferentes. Si alguno de los valores propios tiene multiplicidad mayor que uno, los vectores propios asociados no son únicos, y por consiguiente las señales componente no pueden ser estimadas. Un ejemplo típico con valores propios múltiples corresponde al caso en que las señales fuente tienen el mismo espectro de potencia, y por tanto autocovarianzas idénticas. Otro inconveniente del algoritmo AMUSE

consiste en que es muy sensible al ruido presente en el proceso de mezcla, ya que emplea un único retardo para la matriz de covarianza retardada.

Este algoritmo ha demostrado un buen comportamiento en diferentes aplicaciones biomédicas, tales como la extracción del latido fetal a partir del ECG materno [Najafabadi et al., 2006], el filtrado de artefactos musculares en señales EEG de sueño [Crespo-García et al., 2008], o el diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer a partir de señales EEG [Cichocki et al., 2005] o MEG [Escudero et al., 2008].

- *Algoritmo SOBI (Second Order Blind Identification)*

El algoritmo SOBI es una extensión del algoritmo AMUSE, considerando diversos retardos en vez de uno sólo. Por tanto, si AMUSE está basado en la diagonalización de una matriz de covarianza retardada, SOBI consiste en la diagonalización simultánea de diversas matrices de covarianza retardadas [Belouchrani et al., 1997]. Estas matrices de covarianza retardadas no comparten la misma estructura de valores y vectores propios debido a que las señales registradas poseen un número finito de muestras, y además están contaminadas con ruido. De este modo, desde un punto de vista estadístico, es necesario considerar la estructura promedio de valores y vectores propios mediante la utilización simultánea de diversas matrices de covarianza retardadas, para la obtención de una solución más exacta y robusta [Cichocki y Amari, 2002].

Sin embargo, la diagonalización simultánea exacta de diversas matrices no es posible debido a que los vectores propios correspondientes a matrices de covarianza diferentes no tienen porque ser idénticos, excepto en el caso teórico de que los datos hayan sido generados siguiendo el modelo de BSS, descrito en la ecuación (4.1), sin la presencia de ruido. A pesar de esto, puede encontrarse una solución aproximada mediante la aplicación de algoritmos iterativos [Kawamoto et al., 1997] o del procedimiento aproximado de diagonalización conjunta (JAD – *Joint approximate diagonalization*) [Ziehe et al., 2004]. Este procedimiento consiste en la minimización de una función objetivo, que representa el grado de diagonalidad de las matrices de covarianza. En este sentido, una ventaja importante es que existen diferentes algoritmos

numéricos para la resolución eficiente del JAD: minimización mediante gradiente de la suma cuadrática de los elementos fuera de la diagonal, matrices de Jacobi, mínimos cuadrados alternados, optimización Gauss-Newton, etc. [Choi et al., 2005]. De hecho, el desarrollo computacional del algoritmo SOBI puede resumirse en los siguientes pasos:

- 1) Preblanqueo de los datos: $Z(n) = Q \cdot X(n)$
- 2) Estimación del conjunto de matrices de covarianza retardadas para unos retardos preseleccionados ($i=1,2,\dots,L$): $C_Z(\tau_i) = E\{Z(n) \cdot Z^T(n - \tau_i)\}$. Suele utilizarse $L=100$ para la descomposición de señales EEG [Joyce et al., 2004].
- 3) Realización de JAD: $C_Z(\tau_i) = W^T \cdot D_i \cdot W$ para $\forall i$, es decir, estimación de la matriz ortogonal W mediante uno de los algoritmos numéricos para la resolución de JAD disponibles.
- 4) Estimación de las componentes fuente mediante: $Y = W^T \cdot Q \cdot X$.

Sin embargo, la utilización de diversas matrices de covarianza retardadas no evita la principal limitación del algoritmo AMUSE, y en general de los métodos de decorrelación espacio-temporal: no pueden estimarse las señales fuentes si éstas tienen idénticas autocovarianzas, es decir, espectros de energía iguales.

El algoritmo SOBI ha reportado excelentes resultados en la separación de actividades bioeléctricas en diversas aplicaciones de señales EEG y EOG como el filtrado de ruido y artefactos [Kierkels et al., 2006] [Fitzgibbon et al., 2007], y la localización espacial de las fuentes neuronales [Tang et al., 2005].

4.3.3 Algoritmos basados en estadísticos de orden superior

Dentro de este apartado, se enmarcan todos los algoritmos clasificados como ICA, cuyo principio consiste en estimar señales fuente lo más estadísticamente independientes posibles. Con el objetivo de simplificar el problema de BSS para poder encontrar una solución plausible e identificable se deben establecer las siguientes hipótesis:

- Las señales fuente son estadísticamente independientes entre sí. Dos variables aleatorias y_1 e y_2 son independientes si el conocimiento de una de las variables, y_1 , no proporciona ninguna información de la otra variable, y_2 . Matemáticamente, la independencia estadística puede definirse a partir de la función densidad de probabilidad (fdp). Si se denota la fdp conjunta mediante $p(y_1, y_2)$ y la fdp marginal de y_i mediante $p_i(y_i)$, puede afirmarse que las variables y_i son independientes si la fdp conjunta puede ser factorizada únicamente como:

$$p(y_1, y_2) = p_1(y_1) \cdot p_2(y_2) \quad (4.20)$$

Cabe destacar además que la independencia estadística es una propiedad mucho más estricta que la decorrelación, ya que mientras para la independencia estadística se necesitan estadísticos de orden superior, la correlación únicamente tiene en cuenta los momentos de segundo orden.

- Las señales fuente deben tener distribuciones no gaussianas (como máximo una señal fuente puede tener distribución gaussiana). En realidad, los métodos basados en HOS únicamente pueden separar las fuentes con distribución no gaussiana, y nunca las señales fuente entre sí con distribución gaussiana. Esto es debido a que los estadísticos de orden superior (sesgo, kurtosis, etc) son nulos para señales con distribuciones gaussianas.
- Por simplicidad, además se asume que la matriz de mezcla es cuadrada, es decir, el número de fuentes estimadas corresponde al número de observaciones o señales registradas.

Existen diferentes estrategias para establecer la independencia estadística de las fuentes. El método quizás más natural para la extracción de las señales fuente consiste en la minimización de la información mutua entre ellas. Esta aproximación, inspirada en la teoría de la información, consiste en la medición de la independencia estadística mediante la información mutua. En general, la función de información mutua realiza una evaluación de las dependencias temporales en términos de transferencia de información mediante la entropía de Shannon [Hoyer et al., 2005]. El cálculo de la información mutua entre dos señales cuantifica la cantidad de información que proporciona una señal a partir de la otra. La información mutua es nula cuando las señales son independientes, y máxima cuando ambas señales son

idénticas. La información mutua $I(y_1, y_2)$ de dos variables y_1 e y_2 puede expresarse mediante la ecuación:

$$I(y_1, y_2) = \sum_{i=1}^2 H(y_i) - H(y_1, y_2) \quad (4.21)$$

donde $H(y_i)$ representa la entropía marginal de y_i , y $H(y_1, y_2)$ la entropía conjunta de y_1 e y_2 . La minimización de la información mutua puede abordarse de dos maneras diferentes: minimizando el primer término o maximizando el segundo término de la ecuación (4.21). Por un lado, la minimización de las entropías marginales (primer término) está relacionada con la maximización de la no gaussianidad, y por otro, la maximización de la entropía conjunta (segundo término) está basada en la estimación de la máxima verosimilitud (*maximum likelihood*).

Respecto a la maximización de la no gaussianidad, el teorema del límite central, perteneciente a la teoría de la probabilidad, afirma que la distribución de la suma de variables aleatorias independientes tiende a una distribución gaussiana. De esta manera, las señales fuente o componentes independientes pueden estimarse mediante la búsqueda de las direcciones en las cuales los datos son máximamente no gaussianos. Por esta razón, los algoritmos basados en HOS no pueden separar señales fuente con distribución gaussiana. La gaussianidad de una señal puede cuantificarse mediante diferentes parámetros como la kurtosis o la negentropía [Hyvärinen et al., 2001]. Concretamente, la maximización de la negentropía es el principio básico del algoritmo FastICA, evaluado en esta tesis doctoral.

Por otro lado, la estimación de la máxima verosimilitud es un método estadístico muy popular para el ajuste de datos mediante modelos matemáticos. Esta técnica puede ser aplicada para la resolución del modelo de BSS mediante la estimación de los parámetros del modelo que proporcionan la máxima probabilidad a las observaciones. En términos de ICA, el método de estimación de la máxima verosimilitud está basado en la búsqueda de ciertos parámetros (la matriz de separación W) que proporcionan el mejor ajuste a los datos (las señales componente Y calculadas a partir de W). Sin embargo, la utilización de la máxima verosimilitud presupone un conocimiento o estimación previos de la densidad de probabilidad de las fuentes $p_i(y_i)$

[Cardoso y Pham, 2001]. La aproximación basada en la máxima verosimilitud deriva en un algoritmo ICA muy popular denominado INFOMAX, también evaluado en esta tesis.

Otra aproximación, que da lugar a los algoritmos ICA denominados de aprendizaje adaptativo, está basada en el siguiente principio: que las señales fuente sean independientes supone que la matriz de covarianza generalizada de y_1 e y_2 (C_{f_g}) debe ser una matriz diagonal no singular:

$$C_{f_g} = E\{f(y) \cdot g^T(y)\} = \begin{bmatrix} E\{f(y_1) \cdot g(y_1)\} & 0 \\ 0 & E\{f(y_2) \cdot g^T(y_2)\} \end{bmatrix} \quad (4.22)$$

siendo $f(y)$ y $g(y)$ funciones de activación no lineales e impares (por ejemplo: $f(y)=\tan(y)$ y $g(y)=y$). Según esto último, las covarianzas cruzadas $E\{f(y_i) \cdot g(y_j)\}$ deben ser nulas si las señales y_1 e y_2 son independientes. Se han diseñado diferentes algoritmos para la resolución iterativa de la diagonalización de la matriz C_{f_g} [Cichocki y Amari, 2002]. En general, la condición para que se cumpla la independencia estadística de las señales fuente consiste en la anulación de todos los cumulantes cruzados de orden superior. Este es el principio básico de funcionamiento del algoritmo JADE, también considerado en la presente tesis, para la descomposición de las señales EOG y EEG registradas.

➤ Algoritmo JADE (Joint Approximate Diagonalization of Eigenmatrices)

El algoritmo JADE, diseñado por [Cardoso y Souloumiac, 1993], está basado en la diagonalización de un tensor de cumulantes de orden superior. Los tensores de cumulantes de orden superior pueden considerarse una generalización de las matrices de covarianza. De hecho, la matriz de covarianza es un tensor de cumulantes de segundo orden. De este modo, si el algoritmo SOBI consiste en una transformación de los datos de manera que las correlaciones cruzadas de segundo orden son nulas, el algoritmo JADE utiliza una generalización de este principio anulando los cumulantes cruzados de cuarto orden [Hyvärinen et al., 2001]. El tensor de cumulantes de cuarto orden F puede entenderse como un operador lineal correspondiente a la matriz de cumulantes de cuarto orden $cum(x_i, x_j, x_k, x_l)$ de los datos

$X=[x_1, x_2, \dots, x_N]$. Cualquier matriz $M \in \mathcal{R}^{N \times N}$ tiene asociado una matriz de cumulantes, denotada por $F(M)$, de tal manera que un elemento $f_{ij}(M)$ puede calcularse de la siguiente manera:

$$f_{ij}(M) = \sum_{k,l=1}^N m_{kl} \cdot cum(x_i, x_j, x_k, x_l) \quad (4.23)$$

siendo

$$cum(x_i, x_j, x_k, x_l) = E\{x_i x_j x_k x_l\} - E\{x_i x_j\}E\{x_k x_l\} - E\{x_i x_k\}E\{x_j x_l\} - E\{x_i x_l\}E\{x_j x_k\} \quad (4.24)$$

y m_{kl} los elementos de la matriz M . Además, debido a que el tensor F es simétrico, puede descomponerse en valores y vectores propios. De esta manera, una matriz de vectores propios del tensor (M) puede definirse como:

$$F(M) = \lambda \cdot M \quad (4.25)$$

donde el escalar λ es un valor propio. Sin embargo, el tensor de cumulantes de la matriz formada por las señales blanqueadas Z (ver ecuación 4.5) tiene una estructura especial, ya que cualquier matriz M de la forma $M = \tilde{a}_m \cdot \tilde{a}_m^T$ ($m=1, \dots, N$) es una matriz de vectores propios, siendo \tilde{a}_m cada una de las filas de la matriz \tilde{A} , que corresponde a la matriz de separación transpuesta W^T . En otras palabras, la matriz W^T diagonaliza $F(M)$ para cualquier matriz M . Por tanto, $W \cdot F(M) \cdot W^T$ es una matriz diagonal. Siguiendo este razonamiento, la matriz de separación W puede determinarse a partir de la selección de diferentes matrices M_i , e intentando hacer que las matrices $W \cdot F(M_i) \cdot W^T$ sean lo más diagonales posibles. Una alternativa para diagonalizar una matriz puede derivarse de la minimización de la suma cuadrática de los elementos de fuera de la diagonal. Además, como la matriz W es ortogonal la suma cuadrática de los elementos de la matriz $F(M)$ y $W \cdot F(M_i) \cdot W^T$ son iguales. De esta manera, la minimización de la suma cuadrática de los elementos de fuera de la diagonal es equivalente a la maximización de la suma cuadrática de los elementos de la diagonal. Por tanto, el algoritmo JADE consiste en la maximización de la siguiente función objetivo:

$$JADE(W) = \sum_i \left\| \text{diag}(W \cdot F(M_i) \cdot W^T) \right\|^2 \quad (4.26)$$

Además, puede demostrarse que esta maximización es equivalente a minimizar la suma cuadrática de los cumulantes cruzados de las componentes fuente. De esta manera, el algoritmo JADE puede interpretarse como un método de BSS basado en la minimización de las correlaciones no lineales [Cardoso, 1999].

Finalmente, el algoritmo JADE ha sido aplicado para la eliminación de artefactos en las señales EEG [Iriarte et al., 2003], en la extracción del latido fetal a partir del materno [Mantini et al., 2006], e incluso en el análisis de imágenes fMRI [Correa et al., 2007].

⇒ *Algoritmo INFOMAX (Maximization of information flow)*

El popular algoritmo INFOMAX fue derivado a partir de la utilización de la estimación de la máxima verosimilitud al problema de BSS [Bell y Sejnowski, 1995]. INFOMAX está basado en la maximización de la entropía de salida (o caudal de información) de una red neuronal con entradas no lineales. De hecho, el principio del algoritmo consiste en el hecho de que para obtener una transmisión de información eficiente se requiere la optimización de la información mutua entre las entradas y salidas de la red neuronal.

La extrapolación del principio de INFOMAX a la aplicación de BSS radica en encontrar la matriz de separación W que proporcione la máxima probabilidad a las observaciones obtenidas X (ver ecuaciones 4.1 y 4.2). La densidad de probabilidad de las señales registradas $p(X)$ puede expresarse de la forma:

$$p(X) = |\det(W)| \cdot p(Y) \quad \text{con} \quad p(Y) = \prod_{i=1}^N p_i(y_i) \quad (4.27)$$

donde $p(Y)$ es la distribución asumida de $p(S)$. Si se aplica el logaritmo de la verosimilitud a la ecuación anterior se obtiene:

$$L(Y, W) = \log|\det(W)| + \sum_{i=1}^N \log(p_i(y_i)) \quad (4.28)$$

La maximización del logaritmo de la verosimilitud respecto a W mediante el gradiente ascendente, proporciona la regla de aprendizaje no supervisado del algoritmo iterativo para la obtención de la matriz de separación W :

$$\Delta W \propto [(W^T)^{-1} - \varphi(Y) \cdot X^T] \quad \text{siendo } \varphi(Y) = -\frac{\partial p(Y)/\partial Y}{p(Y)} \quad (4.29)$$

Sin embargo, el algoritmo INFOMAX presenta un gran inconveniente, ya que únicamente es efectivo para la separación de señales con distribución super-gausiana. Las densidades de probabilidad super-gaussianas y sub-gaussianas corresponden a distribuciones más picudas y más achatadas, respectivamente, que la distribución normal o gausiana. Con el objetivo de superar esta limitación, ha aparecido una versión modificada del algoritmo INFOMAX (*extended-INFO*MAX) que permite la separación de señales fuente con distribución sub-gausiana o super-gausiana [Lee et al., 1999].

El algoritmo INFOMAX y su versión extendida han sido utilizados en diferentes aplicaciones biomédicas, destacando resultados obtenidos en el ámbito de la separación de la actividad cerebral: filtrado de artefactos en señales EEG [Delorme et al., 2001] y MEG [Iwaki et al., 2004], y la identificación de potenciales evocados [Makeig et al., 2004].

➤ Algoritmo FastICA

Como se ha comentado anteriormente, el algoritmo FastICA, propuesto por [Hyvärinen y Oja, 1997], está basado en el teorema del límite central, que afirma que la distribución de la suma de variables aleatorias independientes tiende a una distribución normal. El razonamiento inverso del teorema del límite central puede utilizarse para resolver el problema de BSS, planteado en la ecuación (4.1). En este caso, la solución del problema BSS se centra en encontrar las direcciones que proporcionen señales fuente con distribuciones lo más alejadas a la gausiana. Para ello, se parte de la hipótesis de que ninguna de las señales fuente tiene distribución gausiana. Por lo tanto, el problema de BSS se traslada a la búsqueda de parámetros capaces de cuantificar la no gaussianidad de una distribución, es decir, medir la distancia entre una fdp y la fdp gausiana.

Una primera alternativa consiste en usar el momento del cumulante de cuarto orden, conocido como kurtosis. La kurtosis de una variable x , denotada por $kurt(x)$ se define de la siguiente manera:

$$kurt(x) = E\{x^4\} - 3 \cdot (E\{x^2\})^2 \quad (4.30)$$

Este parámetro, que puede ser positivo o negativo, es nulo para las variables con distribución gaussiana. Sin embargo, no todas las variables con distribución no gaussiana tienen kurtosis nula. Por tanto, la maximización de la no gaussianidad es equivalente, en este caso, a maximizar el valor absoluto o el cuadrado de la kurtosis. Existen diferentes maneras para maximizar la kurtosis. El modo más común de maximizar una función es mediante la actualización local en la dirección del gradiente (dirección en la cual el valor absoluto de la kurtosis crece en mayor medida). Estos algoritmos iterativos del gradiente suelen ser de convergencia lenta y dependen en gran medida de la regla de aprendizaje o actualización seleccionada. Otra alternativa, que da nombre al algoritmo FastICA, consiste en utilizar una regla de aprendizaje más eficiente y con convergencia cúbica, denominada de punto fijo. Sin embargo, la kurtosis no se considera una medida robusta de la no gaussianidad, debido a que es muy sensible a la presencia de *outliers*.

Una medida de la no gaussianidad más robusta que la kurtosis, pero de computación más compleja, la proporciona la negentropía. Un resultado fundamental de la teoría de la información afirma que entre todo un conjunto de variables aleatorias con igual varianza, la variable con distribución gaussiana posee la máxima entropía. Este principio indica que la entropía puede utilizarse como medida cuantitativa de la no gaussianidad. Sin embargo, si se desea obtener una medida de la no gaussianidad que sea nula para una variable con distribución gaussiana, y además que sea siempre positiva, debe utilizarse una versión de la entropía denominada negentropía J . El concepto de negentropía es, desde el punto de vista de la teoría de la información, el inverso a la entropía, y está definido como el paso de un estado de desorden aleatorio a otro estado de orden previsible.

$$J(x) = H(x_{Gauss}) - H(x) \quad \text{siendo } H(x) = -\int p_x(\eta) \cdot \log(p_x(\eta)) d\eta \quad (4.31)$$

donde $H(x)$ corresponde a la entropía de un vector aleatorio x con densidad de probabilidad $p_x(\eta)$, x_{Gauss} representa una variable aleatoria con distribución gaussiana con idéntica matriz de covarianza que x . Además, una propiedad importante es que la negentropía es invariante para cualquier transformación lineal. Un inconveniente de la utilización de la negentropía radica en su cálculo, además de ser computacionalmente muy complejo, requiere una estimación de la fdp de las variables. De todos modos, hay aproximaciones simples para el cálculo de la negentropía que han demostrado buenos resultados para obtener un algoritmo de BSS eficiente. Una buena aproximación puede obtenerse a partir de la generalización de los cumulantes de orden superior:

$$J(x) = [E\{G(x)\} - E\{G(v)\}]^2 \quad (4.32)$$

donde $G(\cdot)$ representa cualquier función no lineal, y v es una variable gaussiana normalizada (media nula y varianza unidad). De esta manera, el problema de BSS resuelto mediante la maximización de la no gaussianidad se transforma en este caso en la maximización de la negentropía. De forma análoga a la aproximación mediante la kurtosis, existen diferentes maneras de maximizar la negentropía. El algoritmo FastICA maximiza la negentropía mediante la iteración de punto fijo, que ha demostrado convergencia más rápida que el método del gradiente. La aplicación del algoritmo de iteración de punto fijo resulta en el cálculo de una sola señal fuente. En principio, pueden estimarse más señales fuente, ejecutando el algoritmo diversas veces, usando diferentes condiciones iniciales. De esta manera, es importante evitar que el algoritmo converja a los mismos máximos de negentropía. Esto puede conseguirse mediante la ortogonalización de los vectores w (filas de la matriz de separación W), tras el cálculo de una nueva señal fuente o componente independiente. El algoritmo FastICA, para el cálculo de una única señal fuente, puede resumirse en los siguientes pasos [Hyvärinen et al., 2001]:

- 1) Preblanqueo de los datos: $Z(n) = Q \cdot X(n)$
- 2) Selección de un vector inicial w aleatorio con norma unidad.
- 3) Actualización del nuevo w mediante la regla de aprendizaje no supervisada:

$$\Delta w \propto E\{Z \cdot G(w^T \cdot Z)\} - E\{G'(w^T \cdot Z)\} \cdot w \quad \text{siendo } G' \text{ la derivada de } G \quad (4.33)$$

- 4) Normalización del nuevo vector w en cada iteración: $w \rightarrow w/\|w\|$
- 5) Si no hay convergencia, volver al paso 3).

Finalmente, cabe destacar que el algoritmo FastICA ha sido utilizado demostrando buenos resultados en aplicaciones biomédicas diversas tales como el procesado de cadenas de ADN para la búsqueda de los genes involucrados en el cáncer endometrial [Saidi et al., 2004], la identificación y separación de unidades motoras de potencial de acción a partir de registros de electromiografía de superficie [Nakamura et al., 2004], y el filtrado del artefacto conocido como balistocardiograma (actividad cardiaca dentro de un campo magnético) en los registros conjuntos de EEG y fMRI [Briselli et al., 2006].

4.3.4 SOS versus HOS

La diferencia principal entre los métodos basados en SOS y HOS consiste en la hipótesis inicial asumida sobre el modelo de las señales fuente. Es decir, si se asume que las señales fuentes son estadísticamente independientes y no tienen distribución gaussiana (como mucho una señal fuente es gaussiana), deberían aplicarse los algoritmos de BSS basados en HOS. Por otro lado, si se tiene en cuenta la información proporcionada por la estructura temporal de las señales fuente, los métodos basados únicamente en SOS son suficientes para la resolución del problema de BSS. Si las fuentes, además de no gaussianas e independientes, no están correlacionadas, ambas aproximaciones son válidas para la resolución del problema.

Adicionalmente, los algoritmos basados en SOS son más simples, robustos y fiables que los HOS, y además pueden aplicarse sobre señales fuente con distribución gaussiana [Ting et al., 2006]. Mientras los algoritmos basados en HOS conllevan iteraciones con elevado coste computacional para optimizar ciertas funciones de coste, los métodos SOS pueden resolverse de manera sencilla a partir de descomposiciones matriciales fundamentales (valores y vectores propios). Otra diferencia entre los algoritmos SOS y HOS radica en la longitud de señal necesaria para la descomposición en señales fuente, ya que la estimación robusta de HOS requiere generalmente un número de muestras elevado. En general, para el caso HOS se recomienda como mínimo un número de muestras correspondiente a varias veces el cuadrado

del número de canales [Delorme y Makeig, 2004]. Para las bases de datos utilizadas en esta tesis, con 21 canales (2 de EOG y 19 de EEG), se requieren $k \cdot 21^2 = k \cdot 441$ muestras.

De esta manera, la descomposición realizada por los algoritmos basados en SOS y HOS no resulta en las mismas señales fuente, debido a las diferentes hipótesis adoptadas inicialmente: SOS asume señales fuente mutuamente no correlacionadas y con espectros de potencia diferentes, y HOS asume que las señales fuente son estadísticamente independientes. Sin embargo, ambos modelos SOS y HOS, a excepción del PCA, son válidos para la realización de la separación de las actividades ocular y cerebral desde un punto de vista físico. El PCA utiliza la restricción de que la matriz de mezcla A debe ser ortogonal, y esta suposición no tiene porque ser cierta para las actividades bioeléctricas ocular y cerebral.

Finalmente, la figura 4.2 muestra, a título de resumen ilustrativo, el resultado de tres transformaciones básicas (preblanqueo, PCA e ICA) sobre la distribución conjunta de dos variables mezcladas x_1 y x_2 . Inicialmente, se parte de dos variables independientes con distribución uniforme (s_1 y s_2). Puede apreciarse, que tanto el preblanqueo como el método PCA proporcionan variables no correlacionadas (para cada valor de z_1 e y_1 se restringe el conjunto de valores que puede tomar z_2 y y_2 , respectivamente) pero no independientes.

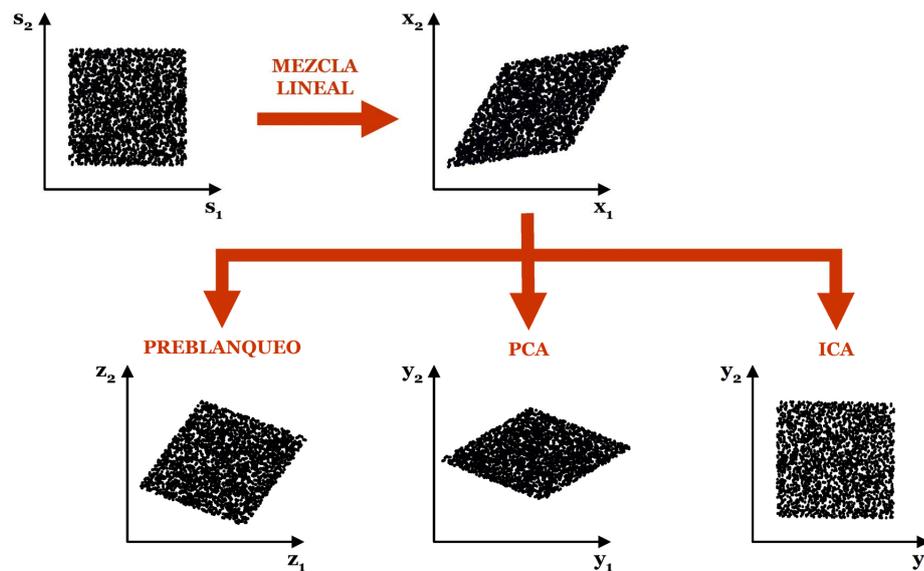


Figura 4.2 Esquema representativo de la distribución conjunta de dos variables aleatorias antes (uniforme) y después del proceso de mezcla (más gausiana). También se representa la distribución tras la aplicación de diferentes transformaciones o rotaciones en los datos como el preblanqueo, PCA e ICA. Figura adaptada de [Cichocki y Amari, 2002].

4.4 Eliminación de componentes oculares

Una vez aplicado alguno de los algoritmos de BSS, y por tanto, descompuestas las señales EOG y EEG registradas en componentes fuente, los siguientes pasos consisten en la identificación de aquellas componentes relacionadas con la actividad ocular, y la reconstrucción de las señales corregidas mediante la reformulación del modelo de mezcla sin tener en cuenta estas componentes identificadas y que están asociadas a artefactos.

4.4.1 Detección automática

El procedimiento convencional de filtrado de artefactos en señales EEG, basado en BSS, consistía en la inspección visual de las señales fuente y la detección manual de aquellas relacionadas con artefactos [Jung et al., 2000]. El estado del arte realizado al inicio de esta tesis doctoral presentaba la necesidad de un método automático capaz de superar el término de subjetividad asociado al procedimiento convencional. De esta manera, uno de los objetivos de esta tesis específica la detección e identificación automática de las señales fuente asociadas a actividad ocular. En los últimos años han aparecido diferentes algoritmos automáticos, proponiendo diferentes parámetros para la identificación de las componentes artefactuales.

La aproximación probablemente más utilizada para identificar de forma automática las componentes asociadas a artefactos oculares está basada en el cálculo de la correlación cruzada entre la componente evaluada y los canales de EOG. Si dicho valor de correlación supera un umbral, se considera que esa señal fuente es de origen ocular [Wallstrom et al., 2004] [Joyce et al., 2004] [Kierkels et al., 2006]. Sin embargo, dicho procedimiento puede producir identificaciones erróneas en el caso de épocas con escasa actividad ocular, debido a la contaminación bidireccional entre las actividades ocular y cerebral. En otras palabras, alguna componente asociada a actividad cerebral puede ser considerada como artefacto debido a la elevada correlación entre esta componente y el EOG contaminado por actividad cerebral.

Otros métodos automáticos han optado por la introducción de propiedades estadísticas, tales como la kurtosis y la entropía, para la detección de las componentes asociadas a los

artefactos [Barbati et al., 2004] [Delorme et al., 2007]. Las componentes relacionadas con artefactos oculares suelen caracterizarse por elevados valores de kurtosis, asociadas a distribuciones de actividad picudas, y por pequeños valores de entropía, ya que los artefactos oculares disminuyen el carácter aleatorio del EEG, mejorando la predictibilidad y la estructura de la señal, y por tanto disminuyendo el grado de desorden cuantificado por la entropía.

En esta tesis doctoral se propone la identificación automática de las componentes de origen ocular basada en las características frecuenciales y de propagación de dicha actividad ocular. De esta manera, una vez obtenidas las señales fuente mediante alguno de los métodos de separación comentados en apartados anteriores (PCA, AMUSE, SOBI, JADE, INFOMAX y FastICA), pueden calcularse los parámetros utilizados para la identificación automática a partir del modelo expresado en la ecuación (4.2): las filas de la matriz Y corresponden a las señales fuente estimadas, y las columnas de la inversa de la matriz de separación (W^{-1}), estimación de la matriz de mezcla A , representan los pesos de la proyección de las respectivas señales fuente en los diferentes electrodos (señales registradas). Las características frecuenciales de las señales fuente se obtienen mediante el cálculo de la densidad espectral de potencia con el periodograma de Welch usando una ventana Hanning. Para que una señal componente sea identificada como artefacto ocular, deben cumplirse simultáneamente los siguientes criterios [Romero et al., 2008]:

- La potencia relativa de la componente en la banda frecuencial delta debe superar el 60%.
- Los pesos asociados a la proyección (normalizados por el peso máximo de esa componente) de la componente en los electrodos de EOG deben ser superiores a 0.9.
- Los pesos de la proyección de la componente en los electrodos de EEG deben seguir un gradiente relacionado con el conocimiento fisiológico disponible acerca de la propagación de la actividad ocular [Croft y Barry, 2000]. Los valores de los pesos han de disminuir de acuerdo con el orden siguiente: frontopolar, frontal, central, parietal y occipital en caso de que el movimiento ocular sea mayoritariamente vertical; y frontal, central, parietal y occipital en caso de que fuera mayoritariamente horizontal. Se determina movimiento vertical si el máximo de los pesos normalizados sobre los canales Fp1 y Fp2 es superior a 0.45; en caso contrario se considera movimiento horizontal.

El procedimiento de identificación automática de las señales componente relacionadas con actividad ocular queda reflejado en la figura 4.3, que muestra un ejemplo correspondiente a un segmento de 5 segundos de señales EOG y EEG reales, antes y después de aplicar la descomposición en señales fuente mediante el algoritmo SOBI. Además, también se representan los mapas topográficos correspondientes a los pesos (normalizados por el máximo) de las proyecciones de cada componente en los diferentes electrodos de EOG y EEG. Puede apreciarse que hay tres componentes (1, 2 y 5) que cumplen simultáneamente los cuatro criterios propuestos, y por tanto quedan identificadas como señales fuente de origen ocular.

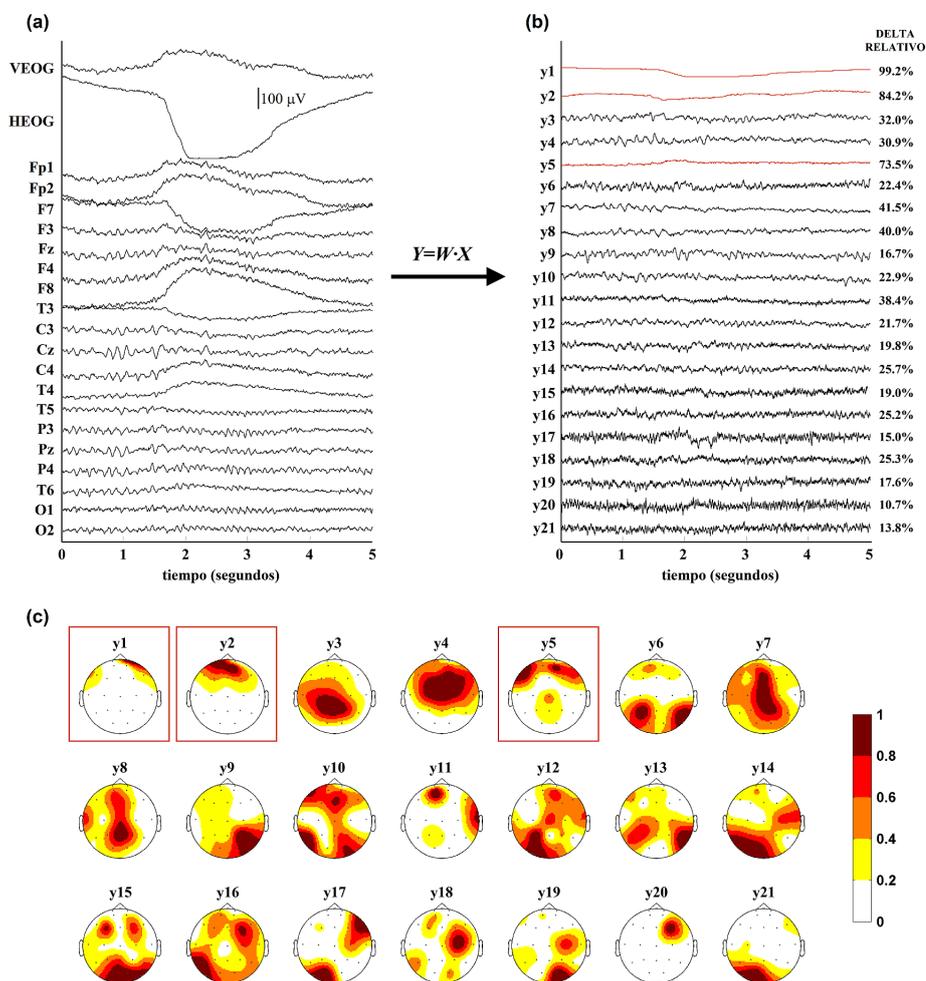


Figura 4.3 Representación del método propuesto para la identificación automática de componentes oculares basado en sus características frecuenciales y en su topografía espacial. (a) Segmento de 5 segundos correspondientes a señales EOG y EEG reales que contienen un prominente artefacto ocular. (b) Curso temporal de las señales componente (y) obtenidas tras la aplicación del algoritmo de descomposición SOBI. En el margen derecho se muestran los valores de la potencia relativa delta de cada señal componente. (c) Mapas topográficos de la distribución de los pesos normalizados de las proyecciones de cada señal componente en los electrodos de EOG y EEG. Las tres señales componente que cumplen los criterios propuestos, y por tanto identificadas de origen ocular, (y1 e y2 como movimiento vertical, e y5 como movimiento horizontal) se resaltan en color rojo.

4.4.2 Reconstrucción de las señales

Las señales EEG corregidas, es decir, filtradas de artefactos oculares, pueden obtenerse a partir de la reconstrucción del modelo de BSS, representado en la ecuación (4.1), pero eliminando la contribución de las componentes fuente identificadas como actividad ocular. A este procedimiento se le denomina reconstrucción o deflación (*deflation*). En otras palabras, la deflación está basada en la aplicación de nuevo del proceso de mezcla de las señales fuente seleccionadas tras eliminar aquellas componentes fuente no deseadas al estar asociadas a artefactos de diversos tipos o a ruido. La manera de sustraer las componentes asociadas, en este caso, a actividad ocular consiste en la sustitución de las filas correspondientes en la matriz Y por vectores de ceros. En el ejemplo mostrado en la figura 4.3, las señales EEG corregidas (subíndice *corr*) y la componente estimada de contaminación cerebral en los canales de EOG vertical y horizontal ($VEOG_{cer}$ y $HEOG_{cer}$) pueden obtenerse a partir de la siguiente ecuación:

$$\begin{bmatrix} VEOG_{cer} \\ HEOG_{cer} \\ Fp1_{corr} \\ Fp2_{corr} \\ F7_{corr} \\ F3_{corr} \\ \vdots \\ O2_{corr} \end{bmatrix} = W^{-1} \cdot \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ y_3 \\ y_4 \\ 0 \\ y_6 \\ \vdots \\ y_{21} \end{bmatrix} \quad (4.34)$$

En este sentido, la figura 4.4 muestra las señales EEG, representadas en la figura 4.3, corregidas de contaminación ocular. De forma análoga, también podría obtenerse la parte correspondiente a la actividad ocular en cada uno de los canales EOG y EEG, de manera inversa al cálculo de la señales EEG corregidas (4.34), mediante la aplicación del modelo de mezcla teniendo en cuenta únicamente las señales fuente asociadas a la actividad ocular (y_1, y_2 e y_5). En esta figura puede observarse que la reducción de la contaminación ocular mediante BSS es un método válido y eficiente, ya que los artefactos oculares quedan muy reducidos en las señales EEG corregidas.

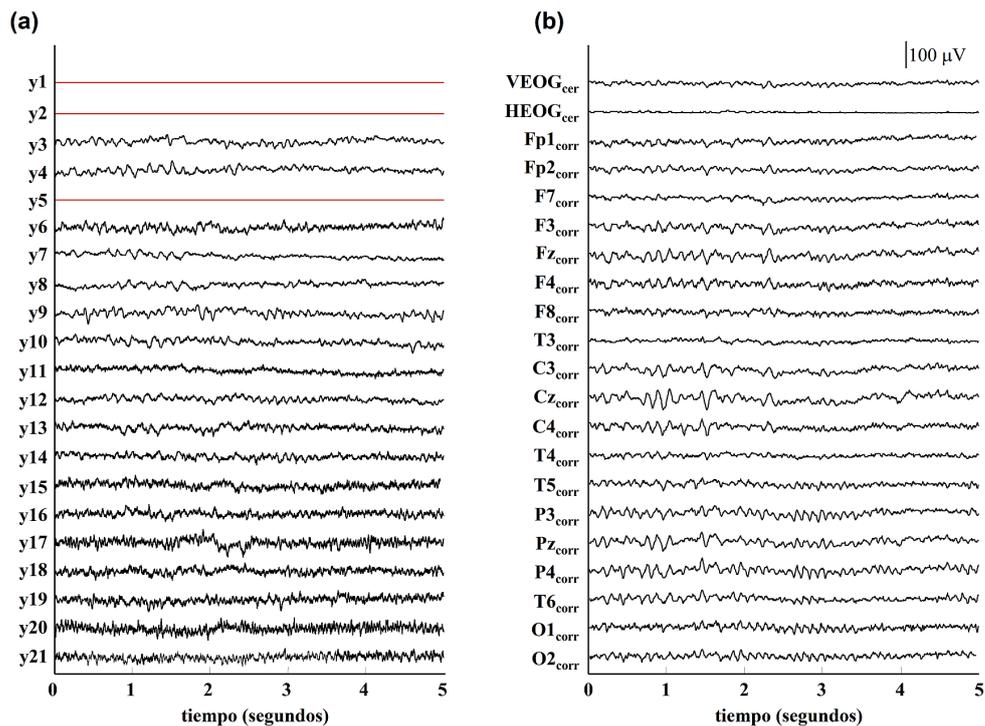


Figura 4.4 (a) Matriz Y de señales fuente, una vez anuladas las componentes asociadas a actividad ocular (componentes en color rojo).

(b) Parte o componente cerebral de las señales EOG y EEG. Estas últimas corresponden a las señales EEG corregidas de artefactos oculares. Puede apreciarse en las señales EEG corregidas, comparando con las señales EEG registradas mostradas en la figura 4.3a, que el prominente artefacto ocular ha quedado minimizado.

4.5 Discusión y conclusiones

La separación ciega de fuentes es un método emergente en el campo del procesamiento de señales que consiste en la recuperación de las señales originales denominadas fuentes a partir únicamente de las mezclas observadas. El concepto de BSS se ha aplicado en una gran diversidad de campos tales como en radiocomunicación, procesamiento de voz, imágenes, biomedicina, sensores, etc. En la aplicación que ocupa esta tesis doctoral, el problema se traduce en la separación de las actividades bioeléctricas de origen cerebral y ocular, que han dado lugar a las señales EEG y EOG registradas. Sin embargo, la resolución de este problema es complicada debido a que únicamente se dispone de la información proporcionada por las señales mezcladas (EEG y EOG), no teniendo ningún conocimiento de la naturaleza de las señales fuente (actividades ocular y cerebral) ni del proceso de mezcla llevado a cabo.

La complejidad de la solución del modelo de BSS se simplifica si se consideran ciertas hipótesis. La principal consiste en asumir que las señales fuente son independientes entre sí. Esta suposición es cierta en el caso de las actividades ocular y cerebral, ya que el conocimiento de la actividad ocular en un instante temporal no aporta ningún tipo de información sobre la actividad cerebral en ese mismo instante. Esta hipótesis conlleva ciertas limitaciones asociadas a la permutación y escalado de las fuentes, que para las señales EOG y EEG no son críticas.

En el capítulo se proporciona una visión panorámica de los numerosos algoritmos existentes para la resolución del problema de BSS. Básicamente, pueden dividirse en dos tipos: los denominados de decorrelación espacio-temporal, que utilizan únicamente estadísticos de segundo orden, y los de ICA, que aplican estadísticos de orden superior. De entre los numerosos algoritmos de BSS, en esta tesis se han considerado aquéllos que o bien son los más comúnmente utilizados o bien ya han sido previamente aplicados en señales biomédicas, aunque en estudios diferentes al filtrado de artefactos oculares en señales EEG. Entre los métodos basados únicamente en SOS, en esta tesis se evalúan el PCA, AMUSE y SOBI. Estos algoritmos son suficientes para resolver el problema de BSS siempre y cuando las señales fuentes no correspondan únicamente a variables aleatorias, sino que tengan cierta estructura temporal, como es el caso de las señales EOG y EEG. Por el contrario, si se asume que las señales fuentes son estadísticamente independientes y no tienen distribución gaussiana (como máximo una señal fuente es gaussiana), deberían aplicarse los algoritmos ICA. El objetivo de estos algoritmos, basados en HOS, consiste en la minimización de diferentes aproximaciones de la información mutua de las señales fuente. Los algoritmos de este tipo considerados en esta tesis doctoral son JADE, INFOMAX y FastICA.

Además, también se describen diferentes métodos para realizar el preblanqueo de las señales registradas. Estos métodos de preblanqueo, que suelen utilizarse como preprocesado previo en la gran mayoría de algoritmos de BSS, consisten en la ortogonalización de la matriz de mezcla, reduciendo de esta manera la complejidad del problema de BSS. El número de elementos a estimar con una matriz ortogonal corresponde prácticamente a la mitad que con una matriz normal. Se describen tres diferentes aproximaciones para el preblanqueo, que serán

evaluados en esta tesis y que van desde el método más convencional hasta un procedimiento robusto para la eliminación del ruido aditivo en el proceso de mezcla de las señales fuente.

Por último, una vez realizada la descomposición de las señales EOG y EEG registradas en componentes fuente, se propone y describe un algoritmo automático basado en reglas booleanas para la identificación de aquellas componentes asociadas a actividad ocular, y que ya ha sido publicado en [Romero et al., 2008]. A diferencia de otros procedimientos encontrados en la literatura para realizar esta identificación, basados en inspección visual o automáticos mediante parámetros estadísticos, la metodología propuesta en esta tesis doctoral se centra en parámetros basados en el conocimiento existente de la actividad ocular desde el punto de vista fisiológico: características frecuenciales y topografía espacial de la propagación de la actividad ocular. Una vez identificadas aquellas componentes asociadas a artefactos oculares, se muestra el procedimiento para la obtención de las señales EEG corregidas de contaminación ocular.

4.6 Bibliografía

- Barbati G., Porcaro C., Zappasodi F., Rossini P.M. y Tecchio F. “Optimization of an independent component analysis approach for artifact identification and removal in magnetoencephalographic signals”. *Clin. Neurophysiol.* 115:1220-1232, 2004.
- Bell A.J. y Sejnowski T.J. “An information maximization approach to blind separation and blind deconvolution”. *Neural Comput.* 7:1129-1159, 1995.
- Belouchrani A., Abed-Meraim K., Cardoso J.F. y Moulines E. “A blind source separation technique using second-order statistics”. *IEEE T. Signal Process.* 45:434-444, 1997.
- Belouchrani A. y Cichocki A. “Robust whitening procedure in blind source separation context”. *Electron. Lett.* 36:2050-2053, 2000.

- Briselli E., Garreffa G., Bianchi L., Bianciardi M., Malacuso E., Abbafati M., Grazia Marciani M. y Maraviglia B. "An independent component analysis-based approach on ballistocardiogram artifact removing". *Magn. Reson. Imaging* 24:393-400, 2006.
- Cao J., Murata N., Amari S., Cichocki A. y Takeda T. "A robust approach to independent component analysis of signals with high-level noise measurements". *IEEE T. Neural Networ.* 14:631-645, 2003.
- Cardoso J.F. y Souloumiac A. "Blind beamforming for non gaussian signals". *IEE Proc.* 140:362-370, 1993.
- Cardoso J.F. "High-order contrasts for independent component analysis". *Neural Comput.* 11:157-192, 1999.
- Cardoso J.F. y Pham D.T. "Separation of non-stationary sources: algorithms and performance" en *Independent component analysis. Principles and practice* (Editores S. Roberts y R. Everson). Cap. 6, pp. 158-180, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001.
- Chang C., Yau S.F., Kwok P., Lam F.K. y Chan F.H.Y. "Uncorrelated component analysis for blind source separation". *Circuits Syst. Signal Process.* 18:225-239, 1999.
- Choi S., Cichocki A. y Beluchrani A. "Second order nonstationary source separation". *J. VLSI Sig. Proc. Syst.* 32:93-104, 2002.
- Choi S., Cichocki A., Park H.M. y Lee S.Y. "Blind source separation and independent component analysis: a review". *Neural Info. Process. Lett. Rev.* 6:1-51, 2005.
- Cichocki A. y Amari S. *Adaptive blind signal and image processing*. Chichester: John Wiley & Sons, 2002.

- Cichocki A., Shishkin S.L., Musha T., Leonowicz Z., Asada T. y Kurachi T. "EEG filtering based on blind source separation (BSS) for early detection of Alzheimer's disease". *Clin. Neurophysiol.* 116:729-737, 2005.
- Comon P. "Independent component analysis: a new concept?". *Signal Process.* 36:287-314, 1994.
- Correa N., Adali T. y Calhoun V.D. "Performance of blind source separation algorithms for fMRI analysis using a group ICA method". *Magn. Reson. Imaging* 25:684-694, 2007.
- Crespo-Garcia M., Atienza M. y Cantero J.L. "Muscle artifact removal from human sleep EEG by using independent component analysis". *Ann. Biomed. Eng.* 36:467-475, 2008.
- Croft R.J. y Barry R.J. "Removal of ocular artefact form the EEG: a review". *Neurophysiol. Clin.* 30:5-19, 2000.
- Delorme A., Makeig S. y Sejnowski T.J. "Automatic artifact rejection for EEG data using high-order statistics and independent component analysis". *Conf. Proc. ICA* 9-12, 2001.
- Delorme A. y Makeig S. "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis". *J. Neurosci. Meth.* 134:9-21, 2004.
- Delorme A., Sejnowski T.J. y Makeig S. "Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis". *Neuroimage* 34:1443-1449, 2007.
- Escudero J., Hornero R., Abásolo D., Fernández A. y López-Coronado M. "Artifact removal in magnetoencephalogram background activity with independent component analysis". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 54:1965-1973, 2007.
- Escudero J., Hornero R., Poza J., Abásolo D. y Fernández A. "Assessment of classification improvement in patients with Alzheimer's disease based on magnetoencephalogram blind source separation". *Artif. Intell. Med.* 43:75-85, 2008.

- Fitzgibbon S.P., Powers D.M., Pope K.J. y Clark C.R. "Removal of EEG noise and artifact using blind source separation". *J. Clin. Neurophysiol.* 24:232-243, 2007.
- Hoyer D., Pompe B., Chon K.H., Hardraht H., Wicher C. y Zwiener U. "Mutual information function assesses autonomic flow of heart rate dynamics at different time scales". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 52:584-592, 2005.
- Hyvärinen A. y Oja E. "A fast fixed-point algorithm for independent component analysis". *Neural Comput.* 9:1483-1492, 1997.
- Hyvärinen A., Karhunen J. y Oja E. *Independent component analysis*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- Iriarte J., Urrestarazu E., Valencia M., Alegre M., Malanda A., Viteri C. y Artieda J. "Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study". *J. Clin. Neurophysiol.* 20:249-257, 2003.
- Iwaki S., Yamamoto C., Tonoike M. y Yamamoto T. "Rejection of stimulus-related MEG artifacts using independent component analysis". *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 2004:17, 2004.
- Joyce C.A., Gorodnitsky I.F. y Kutas M. "Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation". *Psychophysiology* 41:313-325, 2004.
- Jung T.P., Makeig S., Humphries C., Lee T.W., McKeown M.J., Iragui V. y Sejnowski T.J. "Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation". *Psychophysiology* 37:163-178, 2000.
- Kawamoto M., Matsuoka M. y Oya M. "Blind separation of sources using temporal correlation of observed signals". *IEICE T. Fund. Electr.* E80-A:695-704, 1997.
- Kierkels J.J., van Boxtel G.J. y Vogten L.L. "A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 53:246-253, 2006.

- Lagerlund T.D., Sharbrough F.W. y Busacker N.E. "Spatial filtering of multichannel electroencephalographic recordings through principal component analysis by singular value decomposition". *J. Clin. Neurophysiol.* 14:73-82, 1997.
- Lee T.W., Girolami M. y Sejnowski T.J. "Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed sub-gaussian and super-gaussian sources". *Neural Comput.* 11:606-633, 1999.
- Lins O.G., Picton T.W., Berg P. y Scherg M. "Ocular artifacts in recording EEG and event-related potentials: II. Source dipoles and source components". *Brain Topogr.* 6:65-78, 1993.
- Makeig S., Bell A.J., Jung T-P. y Sejnowski T.J. "Independent component analysis of electroencephalographic data". *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 8:145-151, 1996.
- Makeig S., Delorme A., Westerfield M., Jung T.P., Townsend J., Courchesne E. y Sejnowski T.J. "Electroencephalographic brain dynamics following manual responded visual targets". *PLoS Biol.* 2:e176, 2004.
- Mantini D., Hild K.E., Alleva G. y Comani S. "Performance comparison of independent component analysis algorithms for fetal cardiac signal reconstruction: a study on synthetic FMCG data". *Phys. Med. Biol.* 51:1033-1046, 2006.
- Molgedey L. y Schuster H.G. "Separation of a mixture of independent signals using time delayed correlations". *Phys. Rev. Lett.* 72:3634-3636, 1994.
- Najafabadi F.S., Zahedi E. y Mohd Ali M.A. "Fetal heart rate monitoring based on independent component analysis". *Comput. Biol. Med.* 36:241-252, 2006.
- Nakamura H., Yoshida M., Kotani M., Akazawa K. y Moritani T. "The application of independent component analysis to the multi-channel surface electromyographic signals for separation of motor unit action potential trains: part I – measuring techniques". *J. Electromyogr. Kines.* 14:423-432, 2004.

- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case". *Comput. Biol. Med.* 38:348-360, 2008.
- Saidi S.A., Holland C.M., Kreil D.P., MacKay D.J., Charnock-Jones D.S., Print C.G. y Smith S.K. "Independent component analysis of microarray data in the study of endometrial cancer". *Oncogene* 23:6677-6683, 2004.
- Tang A.C., Sutherland M.T. y McKinney C.J. "Validation of SOBI components from high-density EEG". *Neuroimage* 25:539-53, 2005.
- Ting K.H., Fung P.C., Chang C.Q. y Chan F.H. "Automatic correction of artifact from single-trial event-related potentials by blind source separation using second order statistics". *Med. Eng. Phys.* 28:780-794, 2006.
- Tong L., Liu R., Soon W.C. y Huang Y.F. "Indeterminacy and identifiability of blind identification". *IEEE T. Circuits Syst.* 5:499-509, 1991.
- Vigario R.N. "Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 103:395-404, 1997.
- Wallstrom G.L., Kass R.E., Miller A., Cohn J.F. y Fox N.A. "Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods". *Int. J. Psychophysiol.* 53:105-119, 2004.
- Zhao L., Cao J., Hoya T. y Cichocki A. "Dynamic brain sources of single-trial auditory evoked potentials data using complex ICA approach". *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 4:4191-4194, 2005.
- Ziehe A., Kawanabe M., Harmeling S. y Müller K.R. "A fast algorithm for joint diagonalization with non-orthogonal transformations and its application to blind source separation". *J. Mach. Learn. Res.* 5:801-818, 2004.

El cerebro es un órgano maravilloso: empieza a trabajar nada más levantarnos y no deja de funcionar hasta llegar a la oficina.

Robert Lee Frost

Poeta 1874-1963



5

Generación de señales simuladas

5.1 Introducción

Uno de los objetivos de la presente tesis consiste en el diseño de procedimientos de casos simulados de vigilia basados en señales EEG y EOG contaminadas bidireccionalmente, es decir situaciones simuladas en las que ambas señales registran una mezcla de las actividades ocular y cerebral. Numerosos trabajos publicados sobre la reducción de la contaminación ocular en señales EEG reales realizan su validación mediante la mera visualización de las señales corregidas, y por tanto de manera cualitativa, ya que no existe otra forma de argumentar si una técnica de filtrado tiene un comportamiento mejor o peor que otra, debido a que es imposible disponer por separado de las actividades ocular y cerebral originales [Vigario, 1997] [Jung et al., 2000] [Joyce et al., 2004] [Ting et al., 2006]. De esta manera, una evaluación cuantitativa de la eficacia de los métodos de filtrado ocular requiere un conocimiento previo de la actividad cerebral y ocular por separado, con el propósito de realizar una comparación posterior entre la actividad cerebral original y las señales EEG corregidas. Por tanto, la situación más propicia para una evaluación objetiva de los diferentes métodos de filtrado ocular precisa la utilización de señales EOG y EEG simuladas, donde las actividades cerebral y ocular sean conocidas de antemano.

Respecto a la mezcla de las actividades ocular y cerebral, en la literatura existe cierta controversia acerca de si puede considerarse instantánea o convolutiva. La diferencia principal entre ambas aproximaciones radica en las características de la propagación de las actividades ocular y cerebral: mientras que en las mezclas instantáneas la propagación es independiente de la frecuencia, y comúnmente modelada mediante coeficientes constantes; en las mezclas convolutivas las propagaciones son dependientes de la frecuencia. En realidad, las mezclas instantáneas son un caso particular más restrictivo de las mezclas convolutivas. Por un lado, una corriente de opinión considera el cerebro como un volumen conductor que sigue las leyes del bioelectromagnetismo, en concreto la ecuación de Poisson [Malmivuo y Plonsey, 1995].

$$\nabla[\sigma(r) \cdot \nabla\Phi(r,t)] = -I(r,t) \quad (5.1)$$

donde ∇ es el operador gradiente que implica la derivada en las tres coordenadas espaciales, σ representa la conductividad del tejido cerebral, Φ es el potencial electrostático expresado en función de la localización r y del tiempo t , y por último I es la función de corriente por unidad de volumen. En general, la conductividad de cualquier tejido biológico puede expresarse mediante una función compleja, es decir, teniendo en cuenta sus propiedades resistivas y capacitivas. Sin embargo, todos los experimentos sobre animales realizados hasta la fecha en tejidos cerebrales, indican que los efectos capacitivos son negligibles en el rango frecuencial del EEG (<100Hz) [Nunez y Srinivasan, 2006]. Por tanto, la conductividad únicamente es función de los coeficientes de resistencia de las diferentes capas cerebrales (meninges, cráneo y cuero cabelludo), que pueden considerarse constantes a nivel macroscópico. Si la función conductividad es constante, el potencial medido en cualquier punto del cuero cabelludo se puede calcular como la superposición lineal de las contribuciones de todas las fuentes o actividades eléctricas, ya sean de origen cerebral, ocular, cardíaco o muscular. Desafortunadamente, las propiedades capacitivas del neocórtex a nivel macroscópico en las bajas frecuencias del EEG (<20Hz) no han sido estudiadas todavía, aunque la evidencia disponible sugiere que los efectos capacitivos son mínimos en el volumen conductor del EEG [Nunez y Srinivasan, 2006].

Por otro lado, otra corriente de opinión establece un modelo más general que parte de la hipótesis que la atenuación de las diferentes componentes frecuenciales en la propagación de

las actividades cerebral y ocular no tiene porque ser igual. De hecho, esta hipótesis está fundamentada en un trabajo inicial, en el cual la propagación ocular mostraba un comportamiento dependiente de la frecuencia, que podía ser representado mediante un filtro paso-bajo [Gasser et al., 1985]. Posteriormente, numerosos métodos de filtrado ocular han aparecido o han sido recomendados basados en esta premisa menos restrictiva [Jervis et al., 1988] [Haas et al., 2003] [He et al., 2004] [Sörnmo y Laguna, 2005].

5.2 Antecedentes

A pesar de que al inicio de esta tesis doctoral no se habían utilizado señales simuladas con la motivación de reproducir de forma artificial señales EOG y EEG contaminadas, recientemente han aparecido diferentes trabajos en la literatura con el objetivo de cuantificar la eficacia de diferentes técnicas de reducción de los artefactos oculares [Wallstrom et al., 2004] [Kierkels et al., 2006] [He et al., 2007]. Todos estos estudios tienen en común que utilizan información proveniente de señales EOG y EEG reales para la generación de las señales simuladas, pero aplicando diferentes aproximaciones: [Wallstrom et al., 2004] y [Kierkels et al., 2006] utilizan mezclas instantáneas, y [He et al., 2007] aplica mezclas convolutivas. A continuación, se detalla brevemente el procedimiento usado en cada estudio para la generación de señales simuladas.

En el caso de [Wallstrom et al., 2004], se utiliza una matriz lineal aleatoria con coeficientes constantes para mezclar las actividades cerebral y ocular. Ambas actividades son extraídas de señales EOG y EEG reales de diferentes voluntarios aplicando un cierto preprocesado. Por un lado, *la actividad cerebral se extrae de señales EEG reales mediante el filtrado de la contaminación ocular por regresión lineal*. Por otro lado, la actividad ocular se obtiene mediante el filtrado adaptativo paso-bajo de señales EOG reales. Sin embargo, debido a que la mezcla de estas actividades es aleatoria, *las señales EEG simuladas no se corresponden con canales de EEG específicos*, limitando en gran medida la extrapolación de los resultados desde un punto de vista clínico. Además, el hecho de que se aplique un método de corrección,

como la regresión lineal, para la obtención de la actividad cerebral, y que asimismo sea uno de los métodos de filtrado ocular posteriormente evaluados, condiciona en cierta medida la fiabilidad de los resultados del estudio.

Un procedimiento más completo para la generación de señales EOG y EEG simuladas se realiza en [Kierkels et al., 2006]. El modelo de generación de las señales está basado en el método de elementos frontera (BEM – *boundary element method*), que sirve para calcular el potencial en cualquier punto de un volumen arbitrario en función de la propagación de la actividad originada por diferentes fuentes. En este caso, de forma similar al método de elementos finitos, el cerebro se representa mediante una malla tridimensional de puntos separados, mediante fronteras, en tejidos cerebrales con diferentes valores de conductividad (cuero cabelludo, cráneo, cerebro y ojo). Por tanto, el potencial calculado en un punto del cuero cabelludo es la suma promediada de múltiples dipolos eléctricos situados en el cerebro. Este modelo se utiliza para obtener mezclas simuladas instantáneas de las actividades cerebral y ocular. Estas actividades bioeléctricas se obtienen a partir de experimentos realizados con voluntarios. Por un lado, la actividad ocular se extrae mediante un seguidor de ojos (*eye tracker*) que capta el movimiento de la pupila de ambos ojos mediante una cámara infrarroja. La señal obtenida a partir del seguidor de ojos, a diferencia del EOG, no tiene contaminación cerebral, pero sin embargo, *requiere la realización de registros con ojos abiertos*. Por otro lado, *la actividad cerebral se obtiene a partir de registros EEG de un solo canal (Cz)*. Las señales del seguidor de ojos y del EEG se utilizan para resolver el denominado problema inverso en el modelo BEM del cerebro: se calculan la intensidad y la orientación de los diferentes dipolos que explican esa actividad ocular y cerebral. Concretamente, cada ojo es representado mediante un dipolo, y para la actividad cerebral se utilizan un total de 10 dipolos situados de forma aleatoria. Una vez resuelto el problema inverso, pueden conseguirse las señales simuladas que se deseen (en cualquier punto del cuero cabelludo) a partir de la resolución del problema directo: potencial como suma promediada de la aportación de los diferentes dipolos eléctricos (de actividad ocular y neuronal) situados en el cerebro. Este modelo de generación de señales EOG y EEG simuladas presenta diferentes limitaciones, tales como que *únicamente refleja la situación de ojos abiertos con movimientos oculares rápidos y forzados, y que la*

actividad cerebral total se extrae a partir de un solo canal, lo que podría proporcionar distribuciones eléctricas de EEG lejanas de la realidad.

Por otro lado, en [He et al., 2007] se utiliza un modelo más general en el cual la propagación ocular es frecuencia-dependiente. La mezcla, en este caso convolutiva, de las actividades cerebral y ocular se realiza mediante funciones de transferencia con ganancia arbitraria basadas en los resultados obtenidos sobre la propagación ocular en [Gasser et al., 1985], y representadas mediante filtros IIR paso-bajo. Por otro lado, la actividad cerebral se obtiene a partir de los canales Pz y O2 en señales sin movimientos oculares perceptibles. La actividad ocular proviene del filtrado paso-bajo mediante *splines* de las señales EOG. Los inconvenientes principales de este modelo de generación de señales simuladas son por un lado *la aplicación de funciones arbitrarias de ganancia, y por otro la consideración únicamente de la propagación ocular hacia los canales de EEG omitiendo la propagación de la actividad cerebral hacia los canales de EOG*. Estas limitaciones implican que este modelo de generación no sea representativo de un caso real clínico, con contaminación bidireccional y con diferentes canales de EEG distribuidos por todo el cuero cabelludo.

En los apartados sucesivos de este capítulo de la tesis doctoral, se describe un procedimiento, que intenta solventar todos los inconvenientes anteriores, para la obtención de las actividades ocular y cerebral, denominadas señales fuente, a partir de señales reales; y posteriormente se detalla la generación de señales EOG y EEG simuladas a partir del diseño de procesos de mezcla de estas señales fuente mediante la aplicación de las aproximaciones instantánea y convolutiva.

5.3 Señales fuente

Las señales fuente cerebrales (\overline{EEG}_s , vector compuesto por 19 canales) y oculares (\overline{EOG}_s , formado por las derivaciones vertical y horizontal) son obtenidas a partir de los registros de diferentes voluntarios y sesiones pertenecientes a las bases de datos de

benzodiazepinas y antipsicóticos. Como recordatorio, la base de datos de benzodiazepinas se compone de 9 voluntarios con 4 sesiones y 7 registros, de 3 minutos de duración de señales EOG y EEG en cada sesión, y la base de datos de antipsicóticos cuenta con 20 voluntarios, 4 sesiones y 13 registros en cada sesión. De la totalidad de registros tras la administración de placebo se seleccionan dos conjuntos denominados grupo ocular y grupo cerebral. Para diferenciar las señales EEG y EOG procedentes de registros de los dos grupos se utilizan los subíndices O y C (\overline{EOG}_O y \overline{EEG}_O correspondientes al grupo ocular, y \overline{EOG}_C y \overline{EEG}_C para el grupo cerebral). Los canales vertical y horizontal de los registros del grupo ocular (\overline{VEOG}_O y \overline{HEOG}_O) se convertirán, mediante un preprocesado previo, en las señales fuente oculares; y los canales de EEG del grupo cerebral serán, tras otro preprocesado previo, las señales fuente cerebrales. El preprocesado previo aplicado así como la selección de los registros correspondientes a los grupos ocular y cerebral se realiza de acuerdo a unos determinados criterios con el objetivo de asegurar que las señales fuente corresponden a actividades oculares y cerebrales con la menor contaminación bidireccional posible. En realidad, se utilizan dos aproximaciones diferentes [Romero et al., 2008] [Romero et al., 2009], tanto en lo referente a los criterios de selección como en el preprocesado previo aplicado, para los dos procesos de generación de señales simuladas: una primera aproximación con condiciones suaves para la generación de mezclas instantáneas, y otra con condiciones más restrictivas para las mezclas convolutivas.

Para el grupo cerebral, se seleccionan de las bases de datos un total de 20 registros de EOG y EEG de 3 minutos de duración siguiendo un criterio de baja actividad ocular: los canales \overline{VEOG}_C y \overline{HEOG}_C asociados deben tener una amplitud inferior a $\pm 40\mu V$ durante los tres minutos. Todo este conjunto de 20 registros forma parte del proceso de generación de las mezclas instantáneas. Sin embargo, para las mezclas convolutivas se utiliza una restricción más estricta en el umbral ($\pm 25\mu V$) con el fin de conseguir señales EEG aún más limpias, es decir, con menor contaminación ocular. Por tanto, únicamente los doce registros del grupo cerebral, que cumplen esta segunda condición más restrictiva, se utilizan en el proceso de generación de las mezclas convolutivas. En ambos casos, las señales fuente cerebrales se obtienen tras la aplicación de un filtrado paso-alto, con frecuencia de corte 0.5Hz, a los canales \overline{EEG}_C con el

objetivo de garantizar que las componentes de muy baja frecuencia, posiblemente asociadas a la actividad ocular, sean eliminadas. Además, este filtrado previo no afecta en ningún caso a los resultados y conclusiones, ya que el contenido frecuencial del EEG, considerado para las variables espectrales, se inicia a partir de 1.3Hz.

En relación al grupo ocular, un total de 20 registros de EOG y EEG son seleccionados, mediante inspección visual, con actividad ocular entre media y elevada, es decir con movimientos oculares horizontales y verticales claramente distinguibles. Las señales fuente, o actividades, oculares que formarán parte del proceso de generación de las mezclas instantáneas se obtienen mediante un filtrado paso-bajo, con frecuencia de corte 7.5 Hz, de las señales $VEOG_o$ y $HEOG_o$ con el objetivo de asegurar que las señales resultantes sean de origen ocular [Gasser et al., 1992]. De estas señales fuente, un subconjunto de 12 registros del grupo ocular se considera para las mezclas convolutivas. Además, el preprocesado realizado para la obtención de las señales fuente oculares para las mezclas convolutivas es ligeramente diferente: también se aplica un filtrado paso-bajo, pero la frecuencias de corte no es fija. En este caso, para cada registro la frecuencia de corte se determina en la frecuencia máxima que acumula el 99% de la energía total (f_{99}) de las señales $VEOG_o$ y $HEOG_o$. Este procedimiento de filtrado, que parte de la hipótesis que el contenido de alta frecuencia de las señales EOG es de origen neuronal [Gasser et al., 1992], tiene como objetivo la reducción de la contaminación bidireccional para facilitar la estimación de los modelos de propagación considerando únicamente la actividad ocular de las señales EOG. Por tanto, el 1% restante de la energía de las señales \overline{EOG}_o se considera actividad de origen no ocular (actividad cerebral, ruido de electrodo, interferencia de red eléctrica, etc.). Cabe destacar además que este filtrado paso-bajo no causa retardos ni variaciones aparentes en la forma de onda del movimiento ocular. Los valores de frecuencia de corte f_{99} calculados para los canales $VEOG_o$ y $HEOG_o$ son 6.34 ± 4.04 y 8.20 ± 5.01 Hz respectivamente, expresados como media y desviación estándar de los doce registros.

A modo de resumen, la figura 5.1 muestra el diagrama esquemático que describe el proceso de selección de las señales fuente \overline{EEG}_s y \overline{EOG}_s consideradas para las mezclas instantáneas y las convolutivas. Concretamente, un conjunto de 20 señales fuente \overline{EEG}_s y \overline{EOG}_s , de tres

minutos de duración, se extraen de las señales \overline{EEG}_C y \overline{EOG}_O respectivamente, para el proceso de generación de señales simuladas mediante mezclas instantáneas. Por otro lado, únicamente un subconjunto de 12 señales fuente oculares y cerebrales, obtenidas mediante la aplicación de un preprocesado ligeramente diferente, se consideran en la generación de las mezclas convolutivas. De todas maneras, en ambos procesos de generación, instantáneo y convolutivo, las señales EEG y EOG simuladas se obtienen a partir de la mezcla de las señales fuente \overline{EEG}_S y \overline{EOG}_S procedentes de voluntarios diferentes, con el objetivo de asegurar la independencia entre ellas. Además, cabe destacar que los modelos para la generación de las señales simuladas mediante mezclas instantáneas o convolutivas, es decir, los elementos de las matrices que representan la propagación de las actividades ocular y cerebral, serán estimados a partir de los registros correspondientes a los grupos ocular y cerebral, como se describe en los apartados 5.4.1 y 5.5.1.

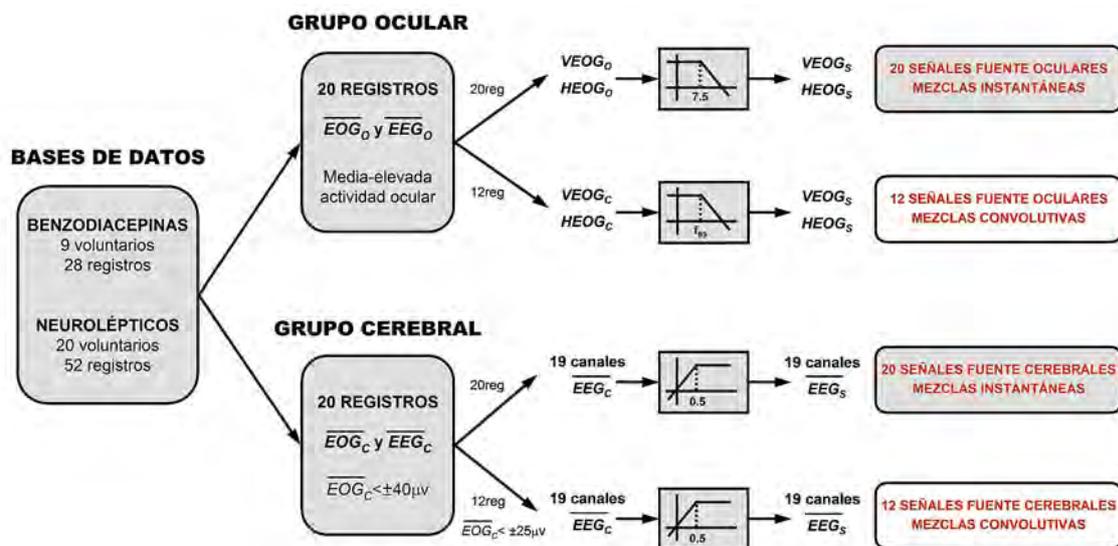


Figura 5.1 Diagrama de bloques del proceso de obtención de las señales fuente oculares y cerebrales para los procesos de generación de señales simuladas mediante mezclas instantáneas y convolutivas.

5.4 Mezclas instantáneas

Como se ha comentado en la sección anterior 5.1, el proceso de generación de señales EEG y EOG simuladas mediante mezclas instantáneas parte de la suposición que la propagación de las actividades ocular y cerebral es muy rápida, prácticamente instantánea, a lo largo del cuero cabelludo. Por tanto, se propone un modelo de generación de señales simuladas basado en la combinación lineal de las contribuciones de todas las fuentes o actividades eléctricas, en este caso oculares y cerebrales [Romero et al., 2008].

5.4.1 Metodología de generación

Para las mezclas instantáneas se cuenta con 20 señales fuente oculares (\overline{EOG}_S , cada una con los canales $VEOG_S$ y $HEOG_S$) y 20 señales fuente cerebrales (\overline{EEG}_S , cada una con 19 canales de EEG). De esta manera, se generan un total de 20 segmentos, de 3 minutos de duración, correspondientes a las señales EOG y EEG simuladas (\overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m), mediante la aplicación del siguiente modelo de mezcla a cada pareja de señales fuente \overline{EEG}_S y \overline{EOG}_S :

$$\begin{pmatrix} \overline{EOG}_m \\ \overline{EEG}_m \end{pmatrix} = A \cdot \begin{pmatrix} \overline{EOG}_S \\ \overline{EEG}_S \end{pmatrix} \quad (5.2)$$

donde A representa la matriz de mezcla lineal con coeficientes constantes. En esta tesis doctoral, los coeficientes de la matriz A no son escogidos de forma aleatoria [Wallstrom et al., 2004], sino que son estimados a partir de señales EOG y EEG registradas con el propósito de simular un caso real. La figura 5.2 muestra el diagrama esquemático del proceso de simulación de señales EOG y EEG mediante mezclas instantáneas.

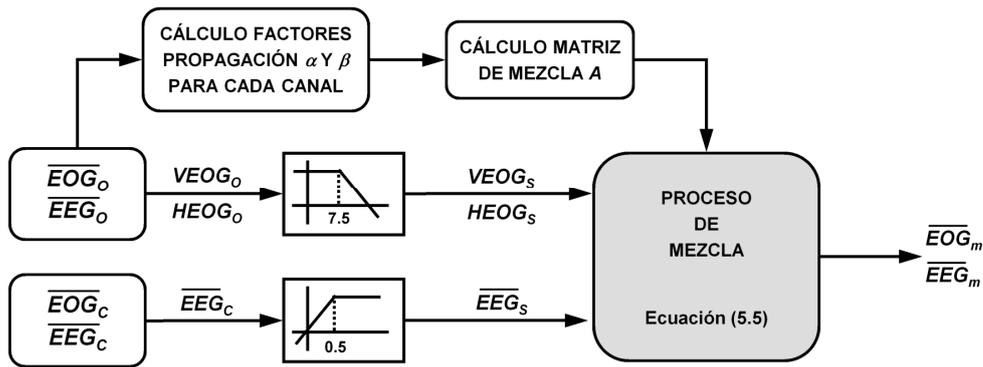


Figura 5.2 Diagrama de bloques del proceso de simulación que representa la mezcla de las señales fuente oculares y cerebrales (extraídas de registros reales) para la obtención de señales EOG y EEG simuladas. Este esquema se repite para cada una de las 20 parejas de señales fuente disponibles, obteniendo por tanto un total de 20 segmentos de 3 minutos de señales simuladas.

Concretamente, los elementos de la matriz A que representan la propagación de la actividad ocular a los diferentes canales de EEG son estimados a partir de las señales pertenecientes al grupo ocular (\overline{EOG}_O y \overline{EEG}_O). De esta manera, se calculan los factores de propagación individuales vertical (α) y horizontal (β) para cada canal de EEG y para cada registro del grupo ocular. Estos factores de propagación, que indican la cantidad de actividad ocular presente en cada canal EEG, son calculados mediante regresión lineal aplicando la ecuación (3.1) en los tres minutos de registro. Sin embargo, no se utilizan todas las muestras disponibles en los tres minutos de señal, ya que pueden estimarse coeficientes de propagación más fiables si únicamente se utilizan aquellas muestras con elevada actividad ocular vertical para el cálculo del factor α ($VEOG_O > \pm 100 \mu V$ y $HEOG_O < \pm 50 \mu V$) y de elevada actividad ocular horizontal para el cálculo de β ($HEOG_O > \pm 100 \mu V$ y $VEOG_O < \pm 50 \mu V$) [Anderer et al., 1992]. Estos factores de propagación calculados, que corresponden a los elementos de la matriz A , representan los diferentes niveles de contaminación, vertical y horizontal, en cada uno de los canales simulados de EEG. De esta manera, el cálculo de un canal EEG simulado (por ejemplo, $Fp1_m$) se obtiene mediante la suma de la actividad cerebral de ese canal ($Fp1_S$) y de la interferencia ocular, calculada como la suma de las derivaciones vertical y horizontal del EOG, ponderadas con sus respectivos factores:

$$Fp1_m = Fp1_S + \alpha_{Fp1} \cdot VEOG_S + \beta_{Fp1} \cdot HEOG_S \quad (5.3)$$

donde α_{EEG} y β_{EEG} representan los factores de propagación ocular vertical y horizontal respectivamente, calculados para el canal denotado por el subíndice EEG.

Por otro lado, las señales de EOG son contaminadas con la actividad cerebral procedente de los canales de EEG más cercanos a los ojos: frontopolares y frontolaterales. En concreto, mientras la contaminación cerebral incorporada a la señal fuente $VEOG_s$ se realiza mediante la actividad neuronal promediada procedente de los canales $Fp1_s$ y $Fp2_s$, a la señal fuente $HEOG_s$ se le añade interferencia cerebral derivada del promedio de los canales $F7_s$ y $F8_s$. Además, puesto que el medio de propagación de las actividades eléctricas ocular y cerebral es el mismo, se asume que los factores de propagación de la actividad cerebral son iguales a los calculados para la propagación de la actividad ocular. De este modo, los canales VEOG y HEOG simulados ($VEOG_m$ y $HEOG_m$) se calculan mediante la suma de la actividad ocular ($VEOG_s$ y $HEOG_s$) y las contribuciones de los canales de EEG como contaminación cerebral:

$$VEOG_m = VEOG_s + \frac{\alpha_{Fp1}}{2} \cdot Fp1_s + \frac{\alpha_{Fp2}}{2} \cdot Fp2_s \quad (5.4)$$

$$HEOG_m = HEOG_s + \frac{\beta_{F7}}{2} \cdot F7_s + \frac{\beta_{F8}}{2} \cdot F8_s$$

De hecho, en la ecuación (5.5) se describe con detalle la obtención de las señales simuladas \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m a partir del proceso de mezcla instantánea global de las señales fuente \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s . Este proceso se repite 20 veces (para cada pareja de señales fuente) con el objetivo de generar 20 segmentos de señales simuladas.

$$\begin{bmatrix} VEOG_m \\ HEOG_m \\ Fp1_m \\ Fp2_m \\ F7_m \\ F8_m \\ \vdots \\ O2_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \alpha_{Fp1}/2 & \alpha_{Fp2}/2 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \beta_{F7}/2 & \beta_{F8}/2 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{Fp1} & \beta_{Fp1} & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{Fp2} & \beta_{Fp2} & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{F7} & \beta_{F7} & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{F8} & \beta_{F8} & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \alpha_{O2} & \beta_{O2} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} VEOG_s \\ HEOG_s \\ Fp1_s \\ Fp2_s \\ F7_s \\ F8_s \\ \vdots \\ O2_s \end{bmatrix} \quad (5.5)$$

5.4.2 Validación de los resultados

La tabla 5.1 muestra los valores promedios de α y β calculados a partir de los 20 registros pertenecientes al grupo ocular, y utilizados en el proceso de generación de las mezclas instantáneas (matriz A). Cabe destacar que en realidad se generan 20 matrices A individuales, y por tanto los factores mostrados en la tabla 5.1 son únicamente valores representativos obtenidos a partir del promedio. Los factores de propagación verticales son máximos en los electrodos frontopolares (Fp1 y Fp2), disminuyendo desde los canales anteriores hacia los posteriores. La interferencia ocular horizontal tiene signo contrario para los hemisferios izquierdo y derecho debido a la polaridad del canal HEOG, obteniendo los factores de propagación máximos en valor absoluto en los canales frontolaterales (F7 y F8).

CANAL	α (VEOG)		β (HEOG)	
	MEDIA	STD	MEDIA	STD
Fp1	0.969	0.075	0.029	0.046
Fp2	0.983	0.083	-0.063	0.041
F7	0.439	0.142	0.309	0.055
F3	0.495	0.101	0.085	0.027
Fz	0.409	0.095	-0.008	0.022
F4	0.463	0.107	-0.103	0.026
F8	0.405	0.143	-0.300	0.036
T3	0.104	0.046	0.114	0.026
C3	0.223	0.069	0.073	0.025
Cz	0.202	0.069	-0.001	0.022
C4	0.221	0.081	-0.073	0.023
T4	0.114	0.073	-0.113	0.031
T5	0.005	0.108	0.027	0.026
P3	0.113	0.056	0.030	0.024
Pz	0.094	0.052	-0.001	0.024
P4	0.050	0.025	-0.033	0.019
T6	0.053	0.035	-0.035	0.017
O1	0.027	0.029	0.009	0.023
O2	0.027	0.029	-0.007	0.021

Tabla 5.1 Factores de propagación vertical y horizontal calculados como promedio de los 20 registros del grupo ocular utilizados para la obtención de las señales fuente oculares.

La figura 5.3 muestra un ejemplo de las señales \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m obtenidas como resultado del proceso de simulación a partir de la mezcla instantánea de señales fuente \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s . En concreto, la figura 5.3a muestra a título de ejemplo una época de 5 segundos correspondiente a señales fuente \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s procedentes de voluntarios diferentes, del grupo ocular y cerebral respectivamente, con el objetivo de asegurar que no existe ningún tipo de contaminación o correlación entre ellas. Por otro lado, la figura 5.3b muestra las señales mezcla \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m como resultado de aplicar la ecuación (5.5) a las señales fuente de la figura 5.3a con su respectiva matriz A . Además, en las señales simuladas puede observarse la contaminación bidireccional entre las actividades ocular y cerebral, especialmente en los canales \overline{VEOG}_m y frontopolares ($\overline{Fp1}_m$ y $\overline{Fp2}_m$).

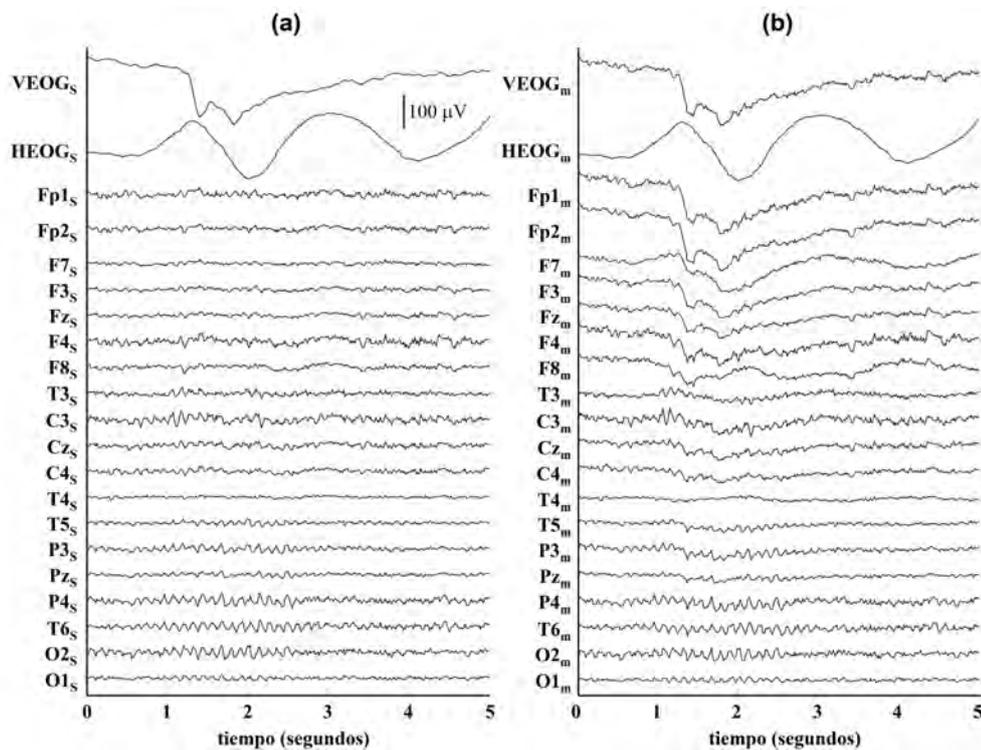


Figura 5.3 (a) Segmento de 5 segundos correspondiente a señales fuente \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s procedentes de dos voluntarios diferentes.

(b) Época de 5 segundos correspondiente a las señales simuladas \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m obtenidas a partir de la aplicación del proceso de mezcla instantánea de las señales fuente graficadas en (a). Puede observarse que las señales simuladas \overline{EEG}_m están contaminadas por actividad ocular.

Con el propósito de evaluar la propagación de la actividad ocular a lo largo del cuero cabelludo, se calcula el índice SAR para cada canal de EEG. Este índice, descrito en el apartado 2.7.1, se define como el cociente entre la energía de la actividad cerebral real presente en el canal de EEG (señal fuente EEG_s) y la energía del artefacto ocular calculada como la propagación de la actividad ocular, vertical y horizontal, hacia el canal de EEG considerado. De hecho, la energía del artefacto ocular puede recalcularse de otro modo mediante el error cuadrático medio (MSE) entre el canal EEG simulado (EEG_m) y el canal EEG fuente (EEG_s).

$$\begin{aligned}
 SAR_{EEG} &= 10 \cdot \log \frac{\sum_{i=1}^N (EEG_s(i))^2}{\sum_{i=1}^N (\alpha_{EEG} \cdot VEOG_s(i) + \beta_{EEG} \cdot HEOG(i))^2} = \dots & (5.6) \\
 &\dots = 10 \cdot \log \frac{\text{Energía } \{EEG_s\}}{\text{MSE } \{EEG_m - EEG_s\}}
 \end{aligned}$$

donde N corresponde al número de muestras, y α_{EEG} y β_{EEG} representan los factores de propagación vertical y horizontal para el canal EEG evaluado. Adicionalmente, también se calcula el índice SAR, teniendo en cuenta la actividad ocular de las proyecciones vertical y horizontal por separado. La figura 5.4 muestra los mapas topográficos del índice SAR obtenidos a partir del promedio de los valores calculados para los 20 segmentos de señales simuladas. Tanto en el mapa que evalúa el índice teniendo en cuenta la actividad ocular global, como en los mapas que consideran la actividad ocular vertical y horizontal por separado, puede apreciarse que la distribución de los valores de SAR es coherente con la información fisiológica conocida acerca de la propagación de la actividad ocular: valores bajos para los canales anteriores y aumentando hacia las regiones posteriores. Además, mientras la interferencia ocular vertical disminuye siguiendo el eje anterior-posterior, los artefactos oculares horizontales disminuyen lateralmente.

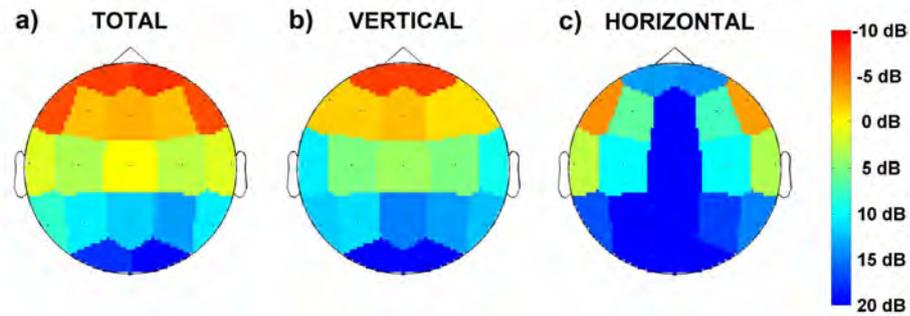


Figura 5.4 Mapas topográficos de los índices SAR promedio (de los 20 segmentos simulados) calculados considerando la actividad ocular a) total, b) vertical, y c) horizontal. Los colores cálidos representan valores negativos de SAR (elevada contaminación ocular) y los colores fríos indican valores positivos de SAR (contaminación ocular débil).

Otro índice que permite evaluar la propagación de la actividad ocular a lo largo del cuero cabelludo en las señales simuladas es el coeficiente de correlación de Pearson. Este coeficiente estadístico mide la relación lineal entre dos variables cuantitativas. En este caso, se calcula el coeficiente de correlación, para cada canal de EEG, entre la señal EEG simulada (EEG_m) y la señal EEG fuente (EEG_s). Valores de correlación cercanos a cero indican una baja similitud entre las señales EEG_m y EEG_s , debido a una gran contaminación ocular; y valores cercanos a uno denotan una débil incidencia de los artefactos oculares. La figura 5.5 muestra la distribución topográfica promedio del coeficiente de correlación de Pearson calculado para los 20 segmentos de mezclas instantáneas simulados. De forma análoga al índice SAR, la correlación de Pearson es consistente con la propagación del artefacto ocular a lo largo del cuero cabelludo: valores bajos en zona cerebral anterior debido a la elevada contaminación ocular, disminuyendo hacia zonas posteriores.

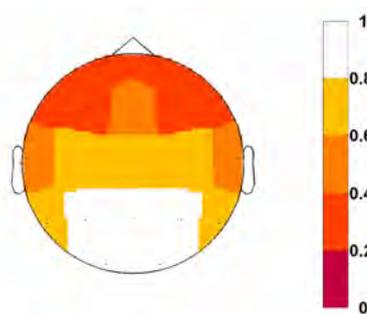


Figura 5.5 Mapa topográfico de los coeficientes de correlación de Pearson promedio (de los 20 segmentos simulados) calculados entre las señales EEG simuladas y las EEG fuente. Colores muy cálidos representan bajos valores de correlación (elevada contaminación ocular), mientras que colores más pálidos denotan valores elevados de correlación (contaminación ocular débil).

5.5 Mezclas convolutivas

El proceso de generación de mezcla convolutivo, también llamado mezcla con memoria o retardos, parte de la hipótesis que las señales simuladas en un instante dado, $\overline{EOG}_m(n)$ y $\overline{EEG}_m(n)$, son función de las contribuciones de las señales fuente ocular y cerebral calculadas en ese mismo instante de tiempo y en instantes de tiempo pasados. Matemáticamente, el modelo convolutivo puede representarse mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{pmatrix} \overline{EOG}_m(n) \\ \overline{EEG}_m(n) \end{pmatrix} = f \left(\begin{pmatrix} \overline{EOG}_s(n), \overline{EOG}_s(n-1), \overline{EOG}_s(n-2), \dots, \overline{EOG}_s(n-k) \\ \overline{EEG}_s(n), \overline{EEG}_s(n-1), \overline{EEG}_s(n-2), \dots, \overline{EEG}_s(n-k) \end{pmatrix} \right) \quad (5.7)$$

En general, los modelos de mezcla convolutiva consideran que el medio de propagación actúa como un filtro paso-bajo, atenuando en mayor medida los ritmos cerebrales de elevada frecuencia. Además, se supone que este filtrado paso-bajo, introducido por el medio y los sensores, es lineal y estacionario [Nguyen y Jutten, 1995]. El proceso de generación de las mezclas convolutivas ha sido publicado en [Romero et al., 2009].

5.5.1 Metodología de generación

Para el proceso de generación de mezclas convolutivas, se dispone de 12 señales fuente oculares \overline{EOG}_s y 12 señales fuente cerebrales \overline{EEG}_s . De este modo, se generan un total de 12 segmentos de 3 minutos de duración, correspondientes a las señales \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m simuladas. El modelo de mezcla convolutiva aplicado a cada pareja de señales fuente \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s difiere del modelo considerado para las mezclas instantáneas: los elementos de la matriz de mezcla ahora no son constantes, sino filtros de respuesta impulsional finita (FIR – *finite impulse response*).

$$\begin{pmatrix} \overline{EOG}_m(n) \\ \overline{EEG}_m(n) \end{pmatrix} = H(n) * \begin{pmatrix} \overline{EOG}_s(n) \\ \overline{EEG}_s(n) \end{pmatrix} \quad (5.8)$$

donde $H(n)$ representa un matriz de filtros lineales FIR que caracterizan la propagación de las actividades ocular y cerebral a los diferentes canales de EOG y EEG, y $*$ denota el producto de convolución. Previamente a la aplicación de la ecuación (5.8) para la generación de las señales simuladas, han de identificarse los modelos de propagación de la actividad ocular, por un lado, y de la actividad cerebral, por otro. Las funciones de transferencia correspondientes a la propagación de estas actividades se calculan mediante la identificación de sistemas lineales MISO (*multi-input single-output*). De forma análoga a la aproximación de mezclas instantáneas, para la estimación de los modelos MISO, que posteriormente constituirán la matriz de filtros $H(n)$, se utilizan señales EOG y EEG reales, con el objetivo de simular casos próximos a la realidad clínica.

En relación al modelo de propagación de la actividad ocular, se escogen diez épocas de 5 segundos con elevada actividad EOG, de cada uno de los 12 registros pertenecientes al grupo ocular. A continuación, para cada época de 5 segundos, se estima la función de transferencia, correspondiente a la propagación de la actividad ocular a cada canal de EEG, mediante la identificación de un modelo lineal MISO. Estos modelos MISO tienen como entradas las señales $VEOG_s$ y $HEOG_s$, y como salida cada uno de los 19 canales de \overline{EEG}_O . Respecto a la identificación de los modelos paramétricos MISO, se utiliza una estructura lineal autorregresiva con entradas exógenas (ARX) para cada canal i de EEG ($i=FP1, FP2, \dots, O1$ y $O2$) y para cada época p ($p=1, 2, \dots, 10$).

$$\begin{aligned}
 EEG_{Oip}(n) + \sum_{k=1}^{N-1} a_{ip}(k) \cdot EEG_{Oip}(n-k) &= \dots \\
 &= \sum_{k=0}^{M-1} b1_{ip}(k) \cdot VEOG_{Sp}(n-k) + \sum_{k=0}^{M-1} b2_{ip}(k) \cdot HEOG_{Sp}(n-k) + e(n)
 \end{aligned} \tag{5.9}$$

donde n representa el instante temporal; N y M son los órdenes asociados a la salida y a las entradas respectivamente; a_{ip} , $b1_{ip}$ y $b2_{ip}$ denotan los parámetros desconocidos del modelo; y $e(n)$ es el término de error [Ljung, 1999]. En esta estructura se consideran órdenes M idénticos para ambas entradas debido a que relacionan el mismo tipo de actividad (ocular) en un caso vertical y en el otro horizontal. Además, la propagación de ambas proyecciones tiene

lugar en el mismo medio (cabeza) y en la misma dirección: de los canales EOG a las derivaciones de EEG. Los órdenes N y M del modelo ARX son determinados mediante el error final de predicción de Akaike (FPE – *final prediction error*). La figura 5.6 muestra el error FPE en función de diferentes órdenes para la salida y las entradas. A partir de esta figura, los órdenes seleccionados para la salida N y para las entradas M son 4 y 3 respectivamente, ya que proporcionan un error lo suficientemente pequeño, que no decrece de forma significativa al aumentar los órdenes. La estimación de los parámetros del modelo ARX se realiza mediante la implementación del método de mínimos cuadrados y la aplicación de la factorización QR para las ecuaciones lineales sobredeterminadas.

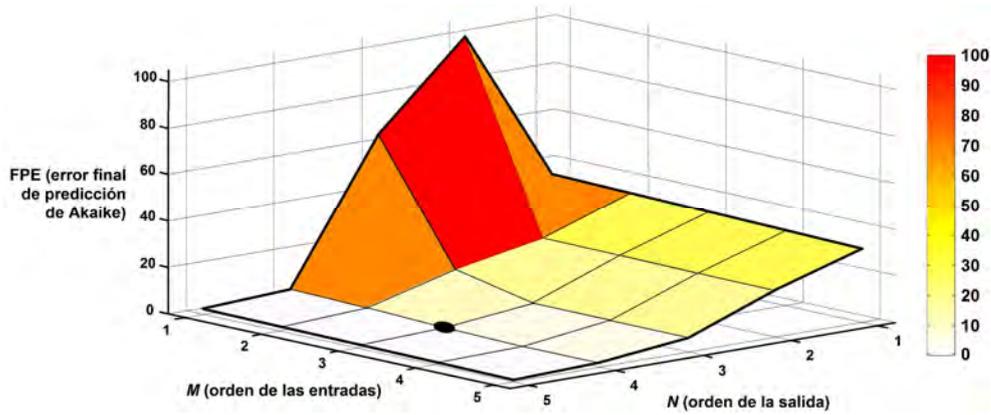


Figura 5.6 Error final de predicción de Akaike (FPE) promedio en función de los órdenes de las entradas y salida del modelo ARX que representa la propagación ocular. Estos valores de FPE son calculados mediante el promedio global de las 19 derivaciones de EEG, de los 10 segmentos de 5 segundos escogidos y de cada uno de los 12 registros pertenecientes al grupo ocular.

Una vez estimados los coeficientes de los 10 modelos ARX para cada EEG y cada registro de los 12 del grupo ocular, se calculan para cada modelo las respuestas frecuenciales $H_{i_p}(w)$ de las actividades oculares vertical y horizontal por separado.

$$H_{i_p}(w) = \begin{bmatrix} H_{i_pVEOG}(w) & H_{i_pHEOG}(w) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\sum b1_{i_p}(k) \cdot e^{-jwk}}{-\sum a_{i_p}(k) \cdot e^{-jwk}} & \frac{\sum b2_{i_p}(k) \cdot e^{-jwk}}{-\sum a_{i_p}(k) \cdot e^{-jwk}} \end{bmatrix} \quad (5.10)$$

A continuación se promedian estas 10 respuestas frecuenciales en el dominio espectral para $VEOG_0$ y $HEOG_0$, para cada canal EEG_0 y para cada registro de los 12 pertenecientes al grupo ocular. Es decir, se obtienen para cada registro del grupo ocular, las respuestas frecuenciales promedio \bar{H}_{iVEOG} y \bar{H}_{iHEOG} características de las propagaciones de la actividad ocular vertical y horizontal a cada canal EEG y para cada registro. Finalmente, a partir de estas respuestas frecuenciales promedio se estiman los filtros FIR equivalentes (\bar{b}_{iVEOG} y \bar{b}_{iHEOG}), de orden 256, mediante la aplicación del método del muestreo de frecuencia [Jackson, 1995]. A modo de resumen, la figura 5.7 representa el diagrama esquemático de todo el procedimiento realizado para la obtención de las funciones de transferencia características de la propagación de la actividad ocular vertical y horizontal para cada uno de los 12 registros pertenecientes al grupo ocular. Estos 12 registros simulan 12 voluntarios donde es conocida la actividad cerebral y ocular real que cada derivación de EEG y EOG medido posee.

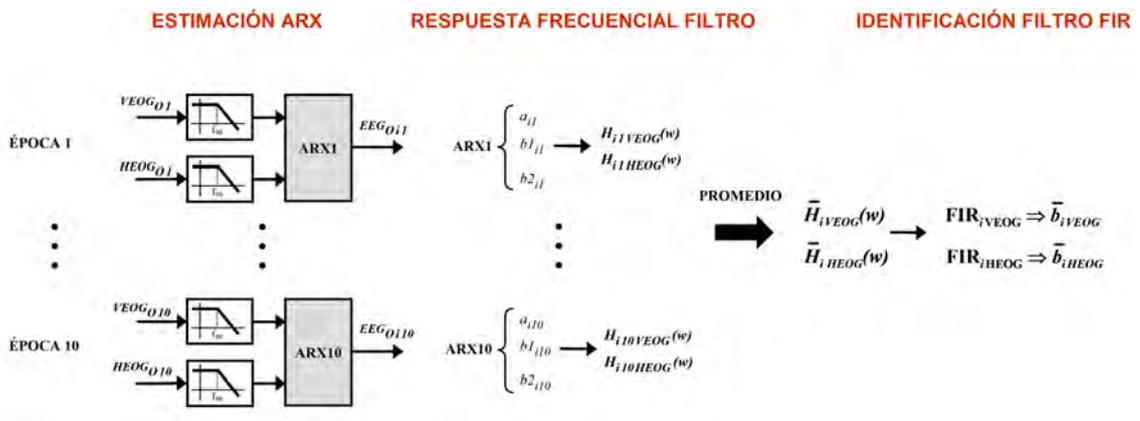


Figura 5.7 Esquema del procedimiento para la estimación de los filtros FIR correspondientes a las funciones de transferencia de la propagación ocular de las proyecciones vertical y horizontal a un canal de EEG. Este proceso debe repetirse para cada uno de los 12 registros del grupo ocular.

La figura 5.8 muestra la magnitud de las respuestas frecuenciales promedio de los filtros FIR asociadas a la propagación de la actividad ocular correspondiente a $VEOG_0$ y $HEOG_0$ hacia cada canal de EEG_0 . En la figura puede apreciarse que la magnitud de las respuestas frecuenciales parece corresponder a un proceso de filtrado paso-bajo. Se calculan los anchos de banda correspondientes a 3dB (frecuencia para la cual la ganancia cae 3dB) para los filtros

FIR: $1.71 \pm 0.76 \text{ Hz}$ para la propagación ocular vertical, y $3.11 \pm 1.94 \text{ Hz}$ para la propagación horizontal en todos los canales. Estos anchos de banda corresponden al $96.67 \pm 0.01\%$ y $97.76 \pm 0.01\%$ del total de la energía de las señales fuente oculares vertical y horizontal respectivamente, \overline{EOG}_s , obtenidos a partir del promedio de todos los canales y registros del grupo ocular. De esta manera, prácticamente la totalidad de la propagación ocular puede considerarse independiente de la frecuencia, hecho consistente con el conocimiento hasta la fecha en el campo del bioelectromagnetismo.

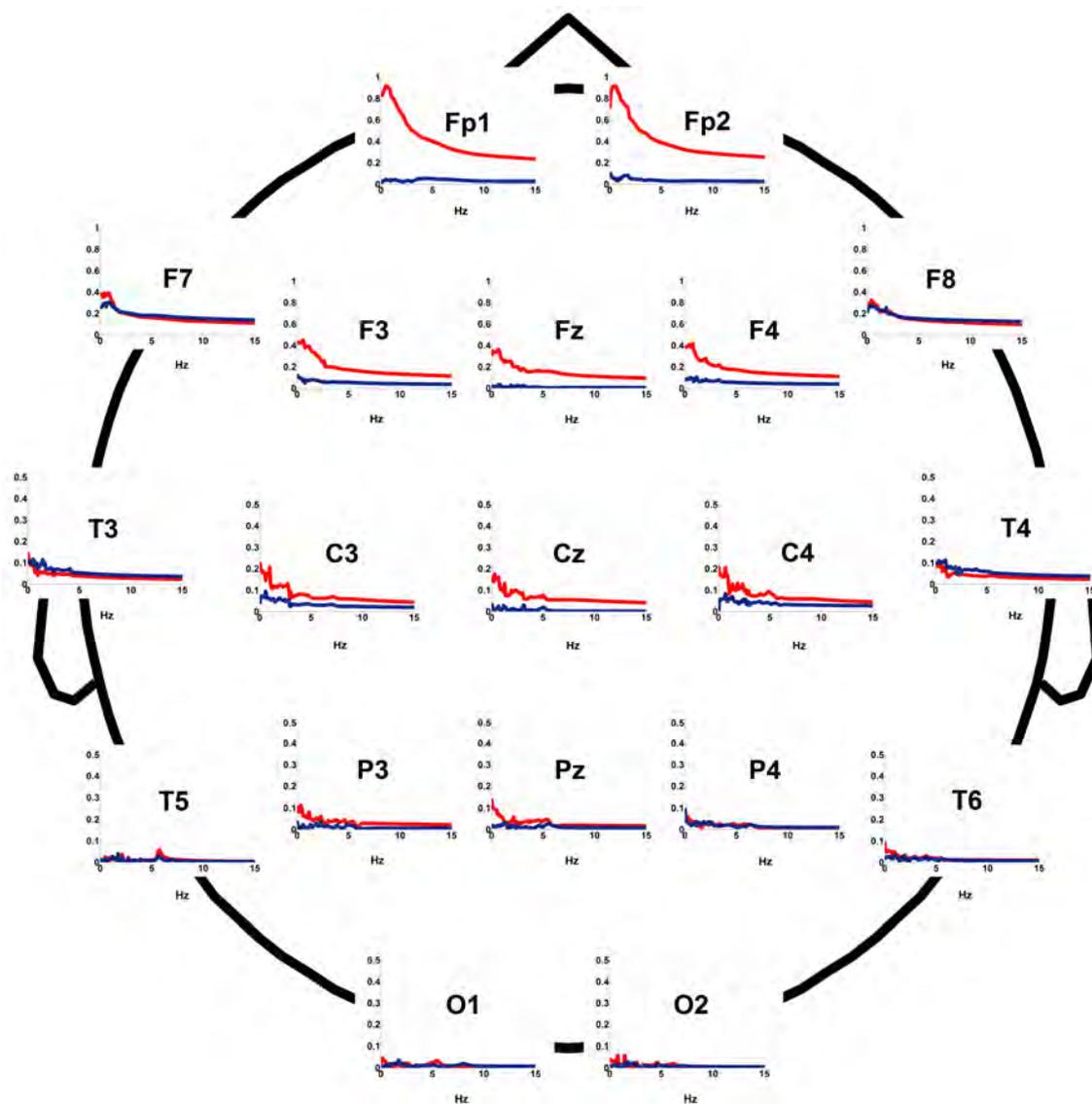


Figura 5.8 Magnitud del promedio de las respuestas frecuenciales correspondientes a la propagación de la actividad ocular vertical (trazo en rojo) y horizontal (azul) a cada canal de EEG. El promedio se ha realizado a partir de las respuestas frecuenciales individuales para cada uno de los 12 registros del grupo ocular.

Estos filtros FIR estimados, específicos para cada canal de EEG y para cada uno de los 12 registros del grupo ocular, serán utilizados para la generación de la contaminación ocular en las señales EEG simuladas, a partir de la propagación de las señales fuente oculares \overline{EOG}_S .

$$\begin{aligned} EEG_{i_m}(n) = & EEG_{i_S}(n) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{i_{VEOG}}(k) \cdot VEOG_S(n-k) + \dots \\ & \dots + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{i_{HEOG}}(k) \cdot HEOG_S(n-k) \end{aligned} \quad (5.11)$$

para cada canal i de EEG ($i=Fp1, Fp2, \dots, O1$ y $O2$).

Por otro lado, de manera análoga al cálculo de las funciones de transferencia correspondientes a la propagación de la actividad ocular, la estimación de los modelos asociados a la propagación de la actividad cerebral se realiza, en este caso, a partir de los registros pertenecientes al grupo cerebral. En concreto, se seleccionan 10 épocas de 5 segundos de duración sin movimientos oculares aparentes (amplitudes absolutas del \overline{EOG}_C inferiores a $15\mu V$), de cada uno de los 12 registros del grupo cerebral \overline{EEG}_S . La propagación de la actividad cerebral a los canales de \overline{EOG}_C se obtiene a partir únicamente de los electrodos de \overline{EEG}_S situados en la región anterior (Fp1, Fp2, F7 y F8), ya que son los más cercanos a los ojos. De este modo, se identifica un modelo lineal MISO con estructura ARX(N,M) para cada canal de \overline{EOG}_C . Este modelo tiene cuatro entradas, correspondientes a los canales frontopolares (Fp1 y Fp2) y frontolaterales (F7 y F8), y una salida asociada a cada canal de \overline{EOG}_C . La ecuación (5.12) describe un ejemplo del modelo para el canal $VEOG_C$:

$$\begin{aligned} VEOG_{C_p}(n) + \sum_{k=1}^{N-1} a_{VEOG_p}(k) \cdot VEOG_{C_p}(n-k) = & \dots \\ \dots = \sum_{k=0}^{M-1} b1_{VEOG_p}(k) \cdot Fp1_{S_p}(n-k) + \sum_{k=0}^{M-1} b2_{VEOG_p}(k) \cdot Fp2_{S_p}(n-k) + & \dots \\ \dots + \sum_{k=0}^{M-1} b3_{VEOG_p}(k) \cdot F7_{S_p}(n-k) + \sum_{k=0}^{M-1} b4_{VEOG_p}(k) \cdot F8_{S_p}(n-k) + e(n) \end{aligned} \quad (5.12)$$

donde $n, p, a_{VEOG_p}, b1_{VEOG_p}, b2_{VEOG_p}, b3_{VEOG_p}, b4_{VEOG_p}, N, M$ y $e(n)$ representan lo mismo que en la ecuación (5.9). Los órdenes N y M seleccionados son 4 y 3, de acuerdo con el mismo

criterio utilizado para los modelos de propagación de la actividad ocular. El resto de pasos hasta la obtención de las respuestas frecuenciales características de la propagación de la actividad cerebral para cada registro del grupo cerebral, es análogo al procedimiento seguido para la propagación de la actividad ocular. De todas maneras, la figura 5.9 muestra el diagrama esquemático de todo el procedimiento realizado para la identificación de la propagación cerebral. Finalmente, a partir de las respuestas frecuenciales características de cada registro del grupo cerebral, se obtienen 4 filtros FIR equivalentes, de orden 256, para el canal $VEOG_C$ ($\bar{b}_{Fp1 \rightarrow VEOG}$, $\bar{b}_{Fp2 \rightarrow VEOG}$, $\bar{b}_{F7 \rightarrow VEOG}$ y $\bar{b}_{F8 \rightarrow VEOG}$) y para el canal $HEOG_C$ ($\bar{b}_{Fp1 \rightarrow HEOG}$, $\bar{b}_{Fp2 \rightarrow HEOG}$, $\bar{b}_{F7 \rightarrow HEOG}$ y $\bar{b}_{F8 \rightarrow HEOG}$).

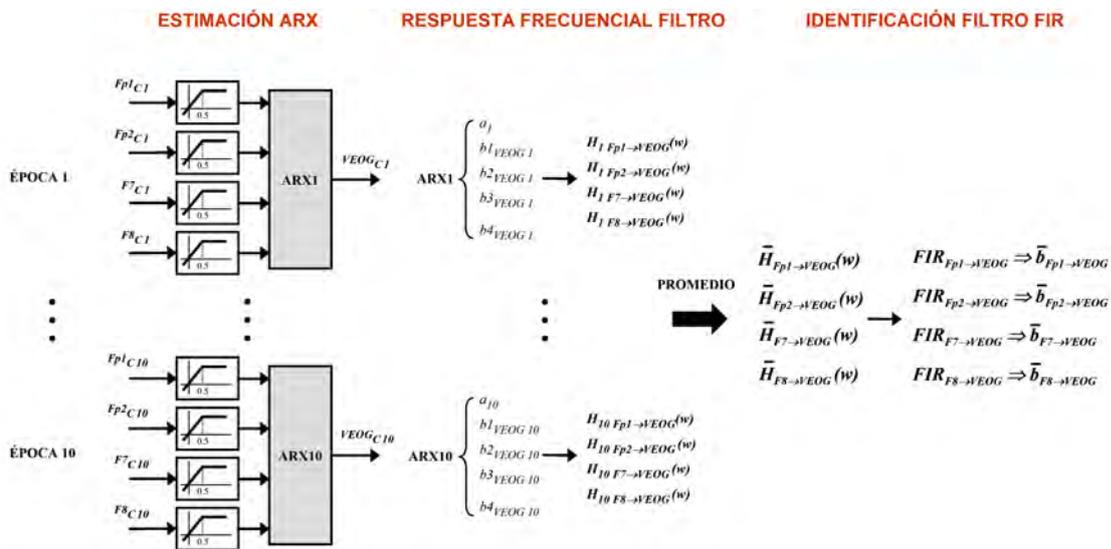


Figura 5.9 Esquema del procedimiento para la estimación de los filtros FIR correspondientes a las funciones de transferencia de la propagación cerebral desde regiones frontopolares y frontolaterales a las derivaciones de EOG. Este proceso se repite para cada uno de los 12 registros del grupo cerebral.

La figura 5.10 muestra la magnitud del promedio de las respuestas frecuenciales correspondientes a los filtros FIR que representan la propagación de la actividad cerebral registrada por $Fp1_C$, $Fp2_C$, $F7_C$ y $F8_C$ a los canales $VEOG_C$ y $HEOG_C$. A diferencia de las respuestas frecuenciales obtenidas para la propagación de la actividad ocular (con apariencia de filtros paso-bajo), las respuestas frecuenciales de la propagación cerebral corresponden a filtros paso-todo en el rango frecuencial de las señales EEG. Por tanto, los filtros FIR que modelan la

propagación de la actividad cerebral pueden aproximarse por coeficientes de propagación constantes. Además, las ganancias de los filtros muestran que la contaminación cerebral es más elevada en el canal ocular vertical que en el horizontal.

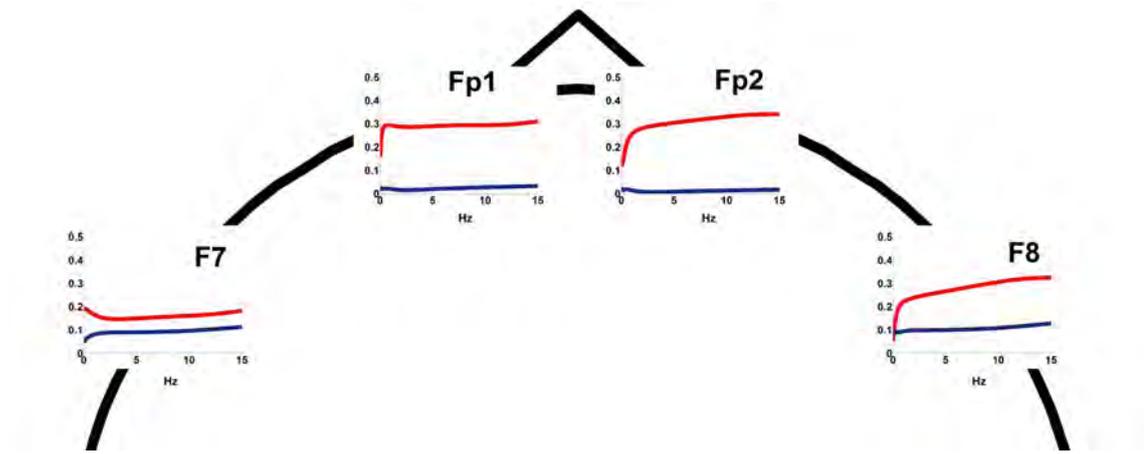


Figura 5.10 Magnitud del promedio de las respuestas frecuenciales correspondientes a la propagación de la actividad cerebral a los canales oculares vertical (trazo en rojo) y horizontal (azul). El promedio se ha calculado a partir de las respuestas frecuenciales individuales obtenidas para cada uno de los 12 registros del grupo cerebral.

Los filtros FIR calculados, específicos para cada canal de EOG y para cada uno de los 12 registros del grupo cerebral, se utilizarán para la generación de la contaminación cerebral en las señales EOG simuladas, a partir de la propagación de las señales fuente cerebrales \overline{EEG}_S .

$$\begin{aligned}
 \overline{VEOG}_m(n) &= \overline{VEOG}_S(n) + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{Fp1 \rightarrow VEOG}(k) \cdot Fp1_S(n-k) + \dots & (5.13) \\
 &\dots + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{Fp2 \rightarrow VEOG}(k) \cdot Fp2_S(n-k) + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{F7 \rightarrow VEOG}(k) \cdot F7_S(n-k) + \dots \\
 &\dots + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{F8 \rightarrow VEOG}(k) \cdot F8_S(n-k) \\
 \overline{HEOG}_m(n) &= \overline{HEOG}_S(n) + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{Fp1 \rightarrow HEOG}(k) \cdot Fp1_S(n-k) + \dots & (5.14) \\
 &\dots + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{Fp2 \rightarrow HEOG}(k) \cdot Fp2_S(n-k) + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{F7 \rightarrow HEOG}(k) \cdot F7_S(n-k) + \dots \\
 &\dots + \sum_{k=0}^{255} \overline{b}_{F8 \rightarrow HEOG}(k) \cdot F8_S(n-k)
 \end{aligned}$$

Finalmente, una vez calculadas las funciones de transferencia que modelan las propagaciones de las actividades ocular y cerebral de las señales EOG a los canales EEG y viceversa, puede describirse globalmente el procedimiento de obtención de las señales simuladas \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m mediante mezclas convolutivas. La ecuación (5.15), mediante la utilización de la transformada Z, describe este proceso de mezcla. Esta ecuación debe aplicarse a cada pareja de señales fuente \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s con el objetivo de generar 12 segmentos de 3 minutos de señales simuladas.

$$\begin{bmatrix} \overline{VEOG}_m(z) \\ \overline{HEOG}_m(z) \\ \overline{Fp1}_m(z) \\ \overline{Fp2}_m(z) \\ \overline{F7}_m(z) \\ \overline{F8}_m(z) \\ \vdots \\ \overline{O2}_m(z) \end{bmatrix} = H(z) \cdot \begin{bmatrix} \overline{VEOG}_s(z) \\ \overline{HEOG}_s(z) \\ \overline{Fp1}_s(z) \\ \overline{Fp2}_s(z) \\ \overline{F7}_s(z) \\ \overline{F8}_s(z) \\ \vdots \\ \overline{O2}_s(z) \end{bmatrix} \quad (5.15)$$

$$H(z) = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \overline{b}_{Fp1 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{Fp2 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{F7 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{F8 \rightarrow VEOG}(z) & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \overline{b}_{Fp1 \rightarrow HEOG}(z) & \overline{b}_{Fp2 \rightarrow HEOG}(z) & \overline{b}_{F7 \rightarrow HEOG}(z) & \overline{b}_{F8 \rightarrow HEOG}(z) & 0 & \cdots & 0 \\ \overline{b}_{Fp1 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{Fp1 \rightarrow HEOG}(z) & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \overline{b}_{Fp2 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{Fp2 \rightarrow HEOG}(z) & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \overline{b}_{F7 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{F7 \rightarrow HEOG}(z) & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \overline{b}_{F8 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{F8 \rightarrow HEOG}(z) & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \overline{b}_{O2 \rightarrow VEOG}(z) & \overline{b}_{O2 \rightarrow HEOG}(z) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 \end{bmatrix}$$

5.5.2 Validación de los resultados

De manera análoga al apartado 5.4.2 acerca de las señales simuladas obtenidas mediante mezclas instantáneas, las señales \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m calculadas a partir del proceso de mezcla convolutiva son evaluadas tanto en el dominio temporal como mediante la aplicación de índices relacionados con la distribución de la contaminación ocular a lo largo del cuero cabelludo. De esta manera, la figura 5.11 muestra como ejemplo un segmento de 5 segundos correspondientes a las señales fuentes \overline{EOG}_s y \overline{EEG}_s , y las señales obtenidas \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m tras la mezcla convolutiva. El segmento contiene un prominente artefacto ocular captado en ambas proyecciones vertical y horizontal del EOG. Además, puede observarse la

contaminación bidireccional existente entre las actividades ocular y cerebral en los canales de \overline{EOG}_m y \overline{EEG}_m .

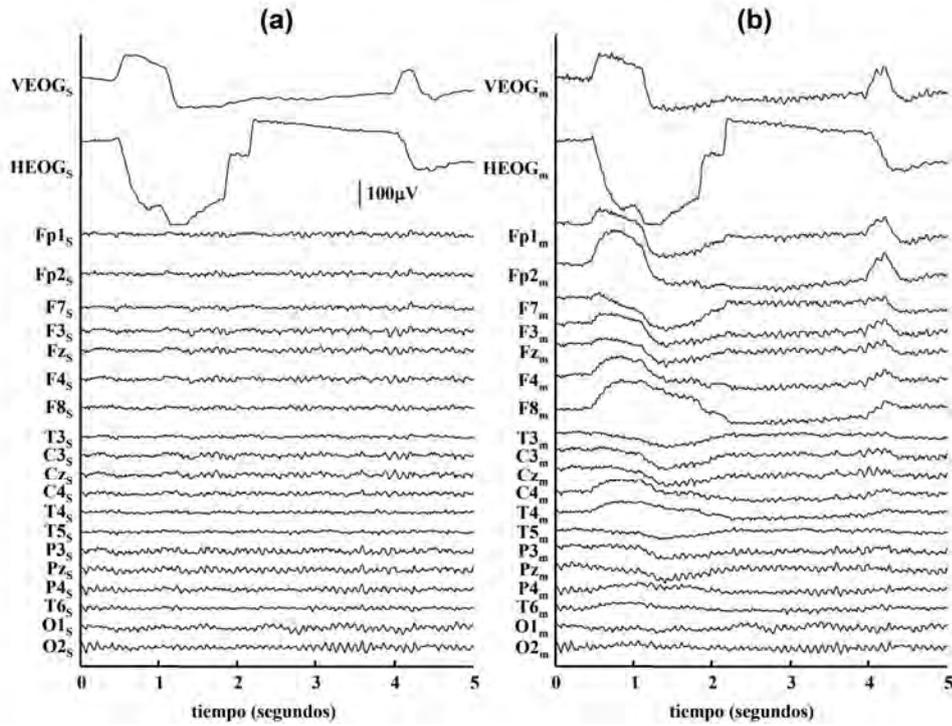


Figura 5.11 Segmento de 5 segundos correspondientes a (a) señales fuente EOG_s y EEG_s procedentes de dos voluntarios diferentes; y (b) señales simuladas EOG_m y EEG_m obtenidas a partir de la aplicación del proceso de mezcla convolutiva de las señales fuente representadas en (a).

Por otro lado, la distribución de la contaminación ocular en las señales simuladas \overline{EEG}_m es evaluada cuantitativamente mediante el cálculo del ratio SAR y del coeficiente de correlación de Pearson entre las señales fuente \overline{EEG}_s y las simuladas \overline{EEG}_m . Concretamente, en el caso de mezclas convolutivas, el índice SAR puede calcularse para cada canal de EEG mediante:

$$SAR_{EEG} = 10 \cdot \log \frac{\sum_{i=1}^N (EEG_s(i))^2}{\sum_{i=1}^N (VEOG_{EEG \text{ propag}}(i) + HEOG_{EEG \text{ propag}}(i))^2} \quad (5.16)$$

con

$$VEOG_{EEG\ propag} = \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{EEG\ VEOG}(k) \cdot VEOG_s(n-k)$$

$$HEOG_{EEG\ propag} = \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{EEG\ HEOG}(k) \cdot HEOG_s(n-k)$$

donde $VEOG_{EEG\ propag}$ y $HEOG_{EEG\ propag}$ representan la actividad ocular vertical y horizontal propagada al canal EEG . Adicionalmente, el índice SAR se calcula también considerando las actividades vertical y horizontal por separado. La figura 5.12 muestra los mapas topográficos correspondientes a la distribución de los índices SAR (promedio de los 12 segmentos simulados) calculados para la actividad ocular global, vertical y horizontal.

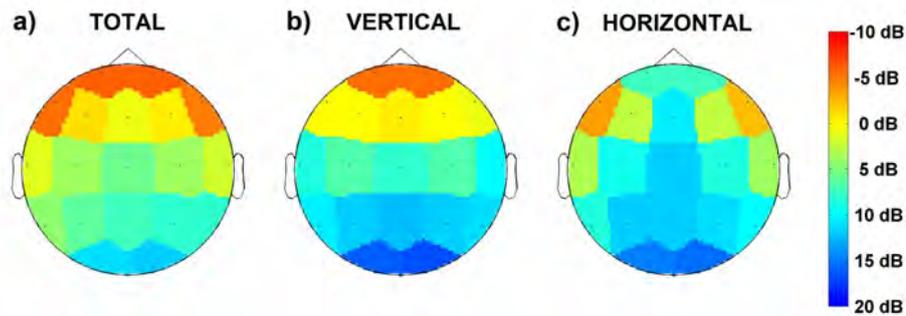


Figura 5.12 Mapas topográficos de los índices SAR promedio (de los 12 segmentos simulados) calculados considerando la actividad ocular a) total, b) vertical, y c) horizontal. Los colores cálidos representan valores negativos de SAR (elevada contaminación ocular) y los colores fríos indican valores positivos de SAR (contaminación ocular débil).

La correlación de Pearson calculada entre las señales fuente y las señales mezcladas es otro índice considerado como medida cuantitativa, que permite validar las señales simuladas obtenidas mediante mezclas convolutivas. La figura 5.13 muestra el mapa topográfico con los valores promedio de correlación calculados para los 12 segmentos generados.

Tanto la distribución topográfica de los índices SAR como de los coeficientes de correlación son consistentes con la información fisiológica conocida sobre la propagación de la actividad ocular: simétrica en ambos hemisferios, con mayor incidencia en las regiones anteriores y disminuyendo hacia zonas posteriores.

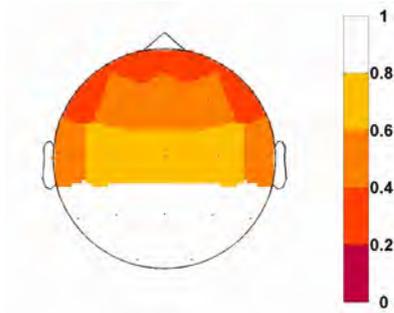


Figura 5.13 Mapa topográfico de los coeficientes de correlación de Pearson promedio (de los 12 segmentos simulados) calculados entre las señales EEG simuladas y las EEG fuente. Colores muy cálidos representan bajos valores de correlación (elevada contaminación ocular), y colores más pálidos denotan valores elevados de correlación (contaminación ocular débil).

Los métodos basados en BSS, que se evalúan en esta tesis doctoral para la reducción de la contaminación ocular de los canales EEG, requieren el cumplimiento de ciertas hipótesis a priori: las fuentes no deben estar correlacionadas para los algoritmos basados en estadísticos de segundo orden, y deben ser estadísticamente independientes para los basados en estadísticos de orden superior (ver apartado 2.4.5). En esta tesis, las técnicas de BSS se aplican para separar la actividad cerebral de la actividad ocular, con el objetivo de eliminar la aportación de esta última en las señales EEG. La diferente procedencia de las señales EOG y EEG, es decir, de las actividades ocular y cerebral, asegura en cierta manera la independencia estadística de estas actividades. Adicionalmente, el cumplimiento de las hipótesis para los algoritmos basados en estadísticos de segundo orden se evalúa mediante el cálculo de la correlación normalizada entre cada una de las señales fuente oculares (2) y cada una de las señales fuente cerebrales (19). Los resultados indican que los valores de correlación siempre son inferiores a 0.023, indicando, por tanto, que las señales simuladas satisfacen las hipótesis para la aplicación de los algoritmos de descomposición basados en estadísticos de segundo orden. De forma análoga, la independencia estadística es determinada mediante el cálculo de la función normalizada de información mutua cruzada entre las fuentes oculares y cerebrales [Hoyer et al., 2005]. La información mutua cruzada cuantifica la cantidad de información que se extrae de una señal a partir del conocimiento de otra. La información mutua normalizada es cero cuando las señales son independientes, y tiene un valor máximo igual a la unidad si ambas señales son idénticas. Los resultados muestran valores entre las fuentes oculares y cerebrales inferiores a 0.004, indicando, como se creía inicialmente, que son estadísticamente independientes.

5.6 Discusión y conclusiones

La evaluación cuantitativa de la eficacia del filtrado ocular en señales EEG requiere del conocimiento previo de las actividades cerebral y ocular por separado. La situación más viable, en la cual estas actividades puedan ser conocidas de antemano, precisa la utilización de señales EOG y EEG simuladas. Por otro lado, las señales simuladas deben representar un caso clínico real, con el objetivo de poder extrapolar los resultados obtenidos a señales reales.

Se plantea un estudio de simulación basado en señales reales, en el cual las actividades ocular y cerebral son extraídas a partir de señales EOG y EEG registradas. La generación de las señales simuladas a partir de la mezcla de las actividades ocular y cerebral se realiza siguiendo dos estrategias: mezcla instantánea y mezcla convolutiva. La diferencia principal entre ambas radica en el modelo de propagación de las actividades bioeléctricas: independiente de la frecuencia para el caso instantáneo y dependiente para el convolutivo.

Se diseña una metodología para extraer las actividades ocular y cerebral de las señales EOG y EEG reales pertenecientes a las bases de datos. Esta metodología está basada en criterios de selección de los segmentos más adecuados y un cierto preprocesado con el objetivo de minimizar la contaminación bidireccional entre estas actividades y obtener señales fuente que sean puras y contengan actividad ocular o cerebral. En concreto, la actividad ocular se extrae de segmentos con amplitudes de EOG normales, tras realizar un filtrado paso-bajo previo para eliminar las posibles interferencias de origen neuronal. La actividad cerebral se obtiene a partir de segmentos con muy baja actividad ocular, tras realizar un filtrado paso-alto previo para minimizar la posible contaminación ocular. Los criterios utilizados para la obtención de las señales fuente de las mezclas convolutivas son más estrictos con el propósito de obtener señales simuladas que reproduzcan situaciones clínicas lo más reales posibles. De esta manera, las señales fuente EOG y EEG utilizadas para las mezclas instantáneas proporcionan una primera aproximación al problema, posteriormente refinadas y mejoradas en las mezclas convolutivas.

Para el proceso de generación de señales EOG y EEG simuladas mediante mezclas instantáneas, los modelos de propagación de las actividades ocular y cerebral, basados en

coeficientes constantes, se estiman a partir de la aplicación de la regresión lineal a segmentos de corta duración representativos de cada situación. En este caso, se obtienen como resultado 20 segmentos simulados, de 3 minutos de duración, de señales EOG y EEG que podrían corresponder a 20 sujetos ficticios.

Sin embargo, en el proceso de mezclas convolutivas, los modelos de propagación de las actividades ocular y cerebral se identifican mediante modelos generales lineales MISO con estructura autorregresiva ARX. Aunque se escogen los mismos órdenes para las actividades ocular y cerebral debido a que se propagan en el mismo medio (la cabeza), se podrían haber seleccionado diferentes órdenes para ambas actividades. Sin embargo, la identificación de los modelos no hubiese mejorado sensiblemente ya que el error FPE prácticamente no disminuye a partir de los órdenes seleccionados (ver figura 5.6). Las respuestas frecuenciales de las funciones de transferencia asociadas a los modelos de propagación de la actividad ocular y cerebral parecen corresponder a filtros paso-bajo y paso-todo, respectivamente.

Actualmente, en la literatura existe cierta controversia acerca de si la mezcla en el cerebro es realmente instantánea o convolutiva. El estudio realizado considerando ambas aproximaciones, instantánea y convolutiva, proporciona resultados y respuestas de interés sobre la discusión si la propagación ocular es dependiente o independiente de la frecuencia. Un análisis detallado de las respuestas frecuenciales, que representan la propagación de la actividad ocular, revela que los anchos de banda a 3-dB calculados incluyen aproximadamente el 97% de la energía de las señales fuente EOG. De esta manera, a pesar de que inicialmente podría pensarse lo contrario, las propagaciones ocular y cerebral pueden considerarse prácticamente independientes de la frecuencia, y por tanto totalmente de acuerdo con lo esperado a partir del conocimiento biofísico existente.

Los índices SAR y correlación de Pearson, definidos para evaluar la distribución de la contaminación ocular en las señales simuladas, demuestran que ambas mezclas instantáneas y convolutivas son coherentes con la información fisiológica conocida: la contaminación ocular vertical disminuye siguiendo el eje anterior-posterior, mientras que la horizontal se propaga lateralmente. Esta coherencia desde el punto de vista fisiológico, además de la simetría lógica

hemisférica, proporcionan consistencia a los modelos de propagación estimados y por tanto a las señales EOG y EEG simuladas.

Por último, se evalúa la aplicabilidad de los métodos de filtrado ocular basados en BSS mediante el cumplimiento de ciertas hipótesis a priori en las señales simuladas: las fuentes oculares y cerebrales deben ser independientes (no correladas para los algoritmos basados en estadísticos de segundo orden, y estadísticamente independientes para los basados en estadísticos de orden superior). La independencia estadística se determina mediante el cálculo de la información mutua cruzada entre las fuentes oculares y cerebrales. Los resultados obtenidos (correlaciones normalizadas y valores normalizados de información mutua inferiores a 0.023 y 0.004, respectivamente) demuestran el cumplimiento de la hipótesis de independencia entre las fuentes oculares y cerebrales, necesario para la aplicación de los métodos de filtrado ocular basados en BSS.

5.7 Bibliografía

- Anderer P., Semlitsch H.V., Saletu B., y Barbanoj M.J. "Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology". *Psychiat. Res.* 45:79-93, 1992.
- Gasser T., Sroka L. y Möcks J. "The transfer of EOG activity into the EEG for eyes open and closed". *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 61:181-193, 1985.
- Gasser T., Ziegler P. y Gattaz F. "The deleterious effect of ocular artifacts on the quantitative EEG, and a remedy". *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 241:352-356, 1992.
- Haas S.M., Frei M.G., Osorio I., Pasik-Duncan B. y Radel J. "EEG ocular artifact removal through ARMAX model system identification using extended least squares". *Comm. Info. Systems* 3:19-40, 2003.

- He P., Wilson G. y Russell C. "Removal of ocular artifacts from electroencephalography by adaptive filtering". *Med. Biol. Eng. Comput.* 42:407-412, 2004.
- He P., Wilson G., Russell C. y Gerschutz M. "Removal of ocular artifacts from the EEG: a comparison between time-domain regression method and adaptive filtering method using simulated data". *Med. Biol. Eng. Comput.* 45:495-503, 2007.
- Hoyer D., Pompe B., Chon K.H., Hardraht H. Wicher C. y Zwiener U. "Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 52:584-592, 2005.
- Jackson L.B. "FIR filter design techniques" en *Digital filters and signal processing*. Cap. 9, pp. 289-322, Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers, 3ª edición, 1995.
- Jervis B.W., Ifeachor E.C. y Allen E.M. "The removal of ocular artefacts from the electroencephalogram: a review". *Med. Biol. Eng. Comput.* 26:2-12, 1988.
- Joyce C.A., Gorodnitsky I.F. y Kutas M. "Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation". *Psychophysiology* 41:313-325, 2004.
- Jung T-P., Makeig S., Humphries C., Lee T-W., McKeown M.J., Iragui V. y Sejnowski T.J. "Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation". *Psychophysiology* 37:163-178, 2000.
- Kierkels J.J., van Boxtel G.J. y Vogten L.L. "A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 53:246-253, 2006.
- Ljung L. *System identification – Theory for the user*. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2ª edición, 1999.
- Nguyen H.L. y Jutten C. "Blind source separation of convolutive mixtures". *Signal Process.* 45:209-229, 1995.

Nunez P.L y Srinivasan R. *Electric fields of the brain – The neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press, 2ª edición, 2006.

Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case”. *Comput. Biol. Med.* 38:348-360, 2008.

Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation”. *Ann. Biomed. Eng.* 37:176-191, 2009.

Sörnmo L. y Laguna P. “EEG signal processing” en *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*. Cap. 3, pp. 55-180, Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005.

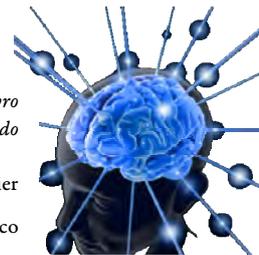
Ting K.H., Fung P.C., Chang C.Q. y Chan F.H. “Automatic correction of artifact from single-trial event-related potentials by blind source separation using second order statistics only”. *Med. Eng. Phys.* 28:780-794, 2006.

Vigario R.N. “Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis”. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 103:395-404, 1997.

Wallstrom G.L., Kass R.E., Miller A., Cohn J.F. y Fox N.A. “Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods”. *Int. J. Psychophysiol.* 53:105-119, 2004.

*Todo lo que había pensado sobre el cerebro
ha resultado no ser cierto tras estudiarlo a fondo*

Richard Haier
Neurocientífico



6

Resultados en señales simuladas

6.1 Introducción

Como se ha visto en capítulos anteriores, la evaluación objetiva y cuantitativa de diferentes técnicas dedicadas a la reducción de la contaminación ocular presente en las señales EEG, requiere del conocimiento previo de las actividades ocular y cerebral. De esta manera, el escenario ideal para realizar dicha evaluación cuantitativa corresponde a las bases de datos generadas de señales EOG y EEG simuladas a partir de la mezcla, instantánea o convolutiva, de las actividades oculares y cerebrales, extraídas de señales reales.

En el presente capítulo se muestra un análisis comparativo de la eficacia de los métodos de filtrado ocular, en las señales EOG y EEG generadas mediante la simulación del proceso de mezcla instantánea y convolutiva. Además, el análisis cuantitativo de la capacidad de las diversas técnicas para reducir los artefactos de origen ocular en las señales EEG corresponde a uno de los objetivos específicos de esta tesis doctoral (ver sección 2.5).

Con el fin de evaluar el preblanqueo de las señales como preprocesado previo en los métodos de filtrado ocular basados en BSS, en la primera sección del capítulo se realiza un análisis comparativo de los diferentes algoritmos de preblanqueo existentes sobre la base de

datos simulada mediante mezclas instantáneas. Adicionalmente, este análisis comparativo permite decidir el método de preblanqueo más adecuado como preprocesado previo para cada algoritmo de BSS evaluado.

Posteriormente, se realiza con detalle un análisis comparativo de las diferentes técnicas de reducción de la contaminación ocular en señales EEG generadas tanto mediante mezclas instantáneas como convolutivas:

- Regresión lineal
- Regresión lineal con filtrado previo de las señales EOG
- Filtrado adaptativo
- Filtrado adaptativo con filtrado previo de las señales EOG
- Diversos algoritmos basados en BSS: PCA, AMUSE, SOBI, JADE, INFOMAX y FastICA.

Dicho análisis es abordado mediante el cálculo de variables en el dominio temporal (correlaciones de Pearson entre las señales corregidas y las señales fuente, y mejora del índice SAR) y en el dominio frecuencial (errores porcentuales cometidos en las diferentes variables espectrales asociadas a las bandas de EEG). Además, para los métodos basados en BSS, se desarrolla un estudio específico sobre el efecto que tiene la duración de las señales (número de muestras disponibles) en la descomposición de las actividades fuente.

Finalmente, en el caso de las señales EOG y EEG simuladas mediante mezclas instantáneas, se evalúa la aplicabilidad de las diferentes técnicas de filtrado ocular en configuraciones diferentes de canales EOG y EEG a la comúnmente empleada en la práctica clínica de la fármaco-EEG (2 derivaciones de EOG y 19 canales de EEG), pero que son utilizadas en otras aplicaciones clínicas, como en los registros infantiles (únicamente 6 canales de EEG), y en aquellos registros de EEG que no cuentan con canales de referencia EOG.

6.2 Preblanqueo

6.2.1 Introducción

En este apartado se estudia la incidencia que tiene la selección de un método para realizar el preblanqueo, en la eficacia de la reducción de la contaminación ocular de las señales EEG al aplicar los algoritmos basados en BSS. La evaluación cuantitativa, tanto del método de preblanqueo como del algoritmo de BSS, se realiza mediante la aplicación de diferentes aproximaciones basadas en variables extraídas del dominio temporal y frecuencial, teniendo en cuenta además el coste computacional de cada uno de los métodos de preblanqueo. Las prestaciones de los diferentes métodos de preblanqueo evaluados (que han sido descritos en la sección 4.2) dependen del nivel de ruido de la señal. Por ello, se efectúa un estudio objetivo del efecto que tiene en los resultados diferentes niveles de ruido externo adicionales al proceso de mezcla de las actividades ocular y cerebral. Esta situación es uno de los principales problemas en algunas aplicaciones como el registro de señales MEG.

El objetivo final de este análisis consiste en poder seleccionar el método de preblanqueo más adecuado para utilizar como etapa de preprocesado previa en cada uno de los algoritmos de BSS evaluados en los siguientes apartados de esta tesis doctoral.

Para la realización del análisis comparativo del efecto del preblanqueo, se utilizan los 20 segmentos de 3 minutos de duración correspondientes a las señales simuladas mediante mezclas instantáneas (ver sección 5.4). Concretamente, se evalúan cuatro métodos de preblanqueo:

- Sin preblanqueo
- Método convencional
- Método convencional modificado
- Método robusto

Estos dos últimos son específicos para la reducción del posible ruido externo registrado durante el proceso de mezcla. Por otro lado, los algoritmos de descomposición en señales fuente se aplican a segmentos de diferente duración: 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 segundos.

Como se dispone de señales de 3 minutos de duración, todas las segmentaciones propuestas proporcionan una división exacta, a excepción de la segmentación de 120 segundos. En este caso, se realiza la descomposición de 0-120s y 60-180s. Para el tramo de 60 a 120s se considerará únicamente el resultado obtenido en la descomposición del segmento 0-120s. La teoría de BSS afirma que al aumentar el número de muestras puede mejorar la descomposición únicamente si puede seguir asumiéndose la estacionariedad relativa de la estructura espacial de las señales fuente [Delorme y Makeig, 2004].

6.2.2 Dominio temporal

El efecto en el curso temporal de las señales fuentes de los diferentes métodos de preblanqueo puede observarse en la figura 6.1. Concretamente, esta figura muestra, a título de ejemplo, un segmento de 5 segundos correspondiente a:

- las señales EEG simuladas (no corregidas),
- las señales fuente originales, y
- las señales EEG corregidas mediante la aplicación de los diferentes métodos de preblanqueo como preprocesado al algoritmo SOBI.

Cabe recordar que en este último caso, el procedimiento para la obtención de las señales EEG filtradas de artefactos oculares mediante el algoritmo SOBI, incorpora las siguientes etapas (ver sección 4.4):

- la descomposición en las componentes fuente,
- la identificación automática de aquellas componentes de origen ocular, y
- la reconstrucción de las señales EEG corregidas a partir de la mezcla de las componentes fuente no asociadas a actividad ocular.

En la figura, puede apreciarse que los artefactos oculares son identificados y minimizados por todos los métodos de preblanqueo, incluso si no se realiza ningún preprocesado anterior a la aplicación del algoritmo de BSS. Sin embargo, si no se realiza ningún preprocesado de blanqueo de las señales, parte de la actividad cerebral es también eliminada, especialmente en los electrodos situados en áreas anteriores. Por otro lado, no parecen observarse visualmente

diferencias significativas en la morfología de las señales temporales corregidas entre los diferentes métodos de preblanqueo: convencional, convencional modificado y robusto. Es necesario métodos y variables cuantitativas para comparar la eficiencia de los métodos.

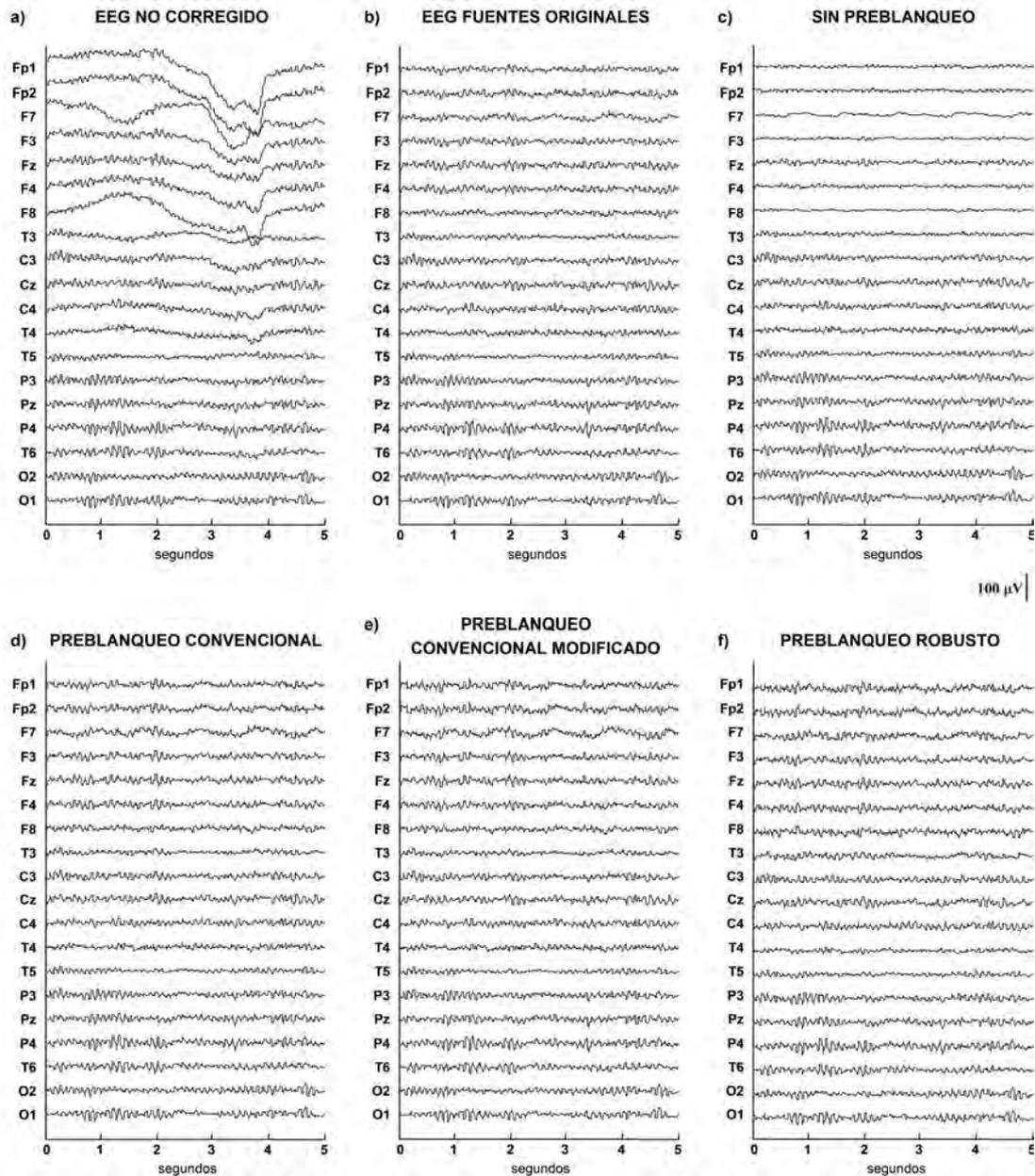


Figura 6.1 Segmentos de cinco segundos correspondientes a señales EEG simuladas, fuente y corregidas como resultado de utilizar diferentes métodos de preblanqueo como preprocesado previo a la aplicación del algoritmo SOBI como reducción automática de contaminación ocular en las señales EEG.

6.2.3 Tiempo de cálculo

Algunos algoritmos de BSS están basados explícitamente en la independencia de las señales fuente (JADE, INFOMAX y FastICA). La asunción estadística de esta hipótesis requiere un elevado coste computacional. Sin embargo, este coste computacional puede reducirse si se realiza el preblanqueo como preprocesado previo a la aplicación de los algoritmos de BSS, ya que éste resuelve la mitad del problema de BSS: únicamente deben estimarse la mitad de los elementos de la matriz de mezcla, que se convierte en ortogonal tras el preblanqueo.

En este apartado, el coste computacional de los diferentes algoritmos de BSS se evalúa mediante la medición del tiempo de computación, incluyendo el preprocesado mediante el preblanqueo y la descomposición en señales fuente. Para su ejecución se utiliza una plataforma Matlab v7.4 en un computador Intel Core 2-Duo a 2.13Gz. La tabla 6.1 muestra los tiempos de computación promedio en función de los métodos de preblanqueo y de los algoritmos de BSS. Los tiempos de computación son calculados para las diferentes duraciones de segmentos utilizadas en la descomposición de las señales fuente. No obstante, los valores promedio reflejados en la tabla comprenden la computación de toda la señal de 3 minutos disponible. Es decir, si la descomposición se realiza con segmentos de 30 segundos, el tiempo de computación incluye el procesado de las seis épocas de 30 segundos contenidas en la señal de 3 minutos.

Los resultados muestran que el algoritmo AMUSE es el más rápido, mientras que el algoritmo INFOMAX comporta mayor coste computacional que el resto de algoritmos para todos los métodos de preblanqueo evaluados. Respecto a la computación de los métodos de preblanqueo, los tiempos indican que a pesar de que el preblanqueo facilita la resolución del problema BSS, también conlleva una transformación matricial adicional que se ve reflejada en el hecho que la aplicación de cualquier método de preblanqueo supone un mayor tiempo de cálculo que la no realización de este preprocesado previo. Por otro lado, no se observan diferencias significativas en el coste computacional entre los métodos de preblanqueo convencional y convencional modificado, ya que únicamente difieren en la construcción de la matriz de covarianza, instantánea y retardada respectivamente. Sin embargo, el coste computacional del método robusto de preblanqueo es superior a los otros métodos, debido a que éste consiste en un procedimiento iterativo de convergencia.

Estos resultados se tendrán en cuenta en la decisión del método de preblanqueo más adecuado para cada algoritmo de BSS, si bien se seleccionará el método prioritariamente en base al estudio comparativo de la eficacia en la reducción de la contaminación ocular en las señales EEG simuladas, que se describirán en la siguiente sección.

	ALGORITMO BSS	DURACIÓN SEGMENTOS (SEGUNDOS)							
		5	10	15	30	60	90	120	180
SIN PREBLANQUEO	AMUSE	0.14	0.10	0.13	0.09	0.09	0.10	0.14	0.08
	SOBI	33.94	17.21	12.87	7.60	5.12	4.37	5.23	2.47
	JADE	25.39	16.60	12.12	9.14	8.26	8.09	10.70	5.06
	INFOMAX	45.00	52.54	54.72	87.06	83.32	78.50	116.02	53.14
	FASTICA	10.05	8.42	7.64	7.84	7.54	8.17	10.98	5.57
PREBLANQUEO CONVENCIONAL	AMUSE	0.20	0.13	0.14	0.12	0.13	0.12	0.17	0.10
	SOBI	42.65	21.31	14.07	7.50	5.01	4.20	4.93	2.73
	JADE	178.90	146.15	98.10	61.92	32.07	19.95	28.30	9.38
	INFOMAX	37.46	40.42	49.81	91.57	89.31	87.78	116.15	54.09
	FASTICA	25.08	23.18	20.52	18.06	12.76	11.70	14.26	5.81
PREBLANQUEO CONVENCIONAL MODIFICADO	AMUSE	0.22	0.18	0.14	0.14	0.16	0.16	0.20	0.10
	SOBI	43.74	23.16	15.18	8.20	5.54	4.68	5.18	2.60
	JADE	216.25	152.93	106.36	61.04	29.32	19.56	22.07	8.28
	INFOMAX	39.17	41.81	51.37	92.34	89.91	89.05	118.79	54.43
	FASTICA	10.03	9.77	9.71	11.28	11.96	12.20	17.26	8.52
PREBLANQUEO ROBUSTO	AMUSE	27.49	13.05	8.74	3.52	1.52	1.10	1.47	0.73
	SOBI	57.75	26.96	17.91	8.41	5.30	4.29	5.38	3.43
	JADE	110.02	60.19	43.14	21.62	11.66	8.42	10.29	6.90
	INFOMAX	62.25	47.88	49.41	74.70	73.01	71.87	95.01	69.38
	FASTICA	34.86	19.37	14.46	9.18	7.32	7.91	9.34	6.32

Tabla 6.1 Tiempos de computación promedio (media de las 20 señales de 3 minutos de duración simuladas mediante mezclas instantáneas) de los diferentes métodos de preblanqueo utilizados como preprocesado previo en los algoritmos de BSS.

6.2.4 Estudio comparativo

Con el objetivo de evaluar el efecto que tiene el método de preblanqueo seleccionado en el procedimiento global de filtrado de los artefactos oculares mediante la técnica de BSS se realiza un análisis cuantitativo, basado principalmente en variables temporales y frecuenciales (ver

secciones 2.7.1 y 2.7.2). Por un lado, se evalúa el nivel de similitud entre las señales EEG fuente originales y las señales EEG corregidas mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Respecto a las variables frecuenciales, se calcula el error porcentual cometido en las potencias absoluta y relativa de las bandas frecuenciales de interés clínico (delta, theta, alfa y beta).

La figura 6.2 muestra los valores de estas variables calculadas para las diferentes duraciones de segmentos en la descomposición de las señales fuente, y para todos los algoritmos de BSS y métodos de preblanqueo. En esta figura pueden apreciarse algunas diferencias entre el comportamiento de los métodos de filtrado ocular basados en BSS, según el método de preblanqueo aplicado como preprocesado previo. El método de preblanqueo convencional presenta menores errores porcentuales en todas las bandas y mayores coeficientes de correlación para los algoritmos de BSS basados en SOS (AMUSE y SOBI). Por otro lado, el método convencional modificado, diseñado específicamente para el algoritmo SOBI [Belouchrani y Cichocki, 2000], tiene un comportamiento similar al método convencional para este algoritmo, obteniéndose los errores más pequeños. Sin embargo, no funciona correctamente para el algoritmo AMUSE, al obtenerse errores porcentuales mucho más elevados que el resto de métodos especialmente en las potencias absolutas. Finalmente, los resultados muestran que la eficacia de los métodos de preblanqueo para cada uno de los algoritmos de BSS basados en SOS es independiente de la duración de los segmentos utilizada para la descomposición en señales fuente.

Por el contrario, la eficiencia de los métodos de preblanqueo en los algoritmos de BSS basados en HOS depende de la duración de los segmentos. En general, los errores en las variables frecuenciales y el coeficiente de correlación disminuyen y aumentan respectivamente al incrementar la duración de las señales. Incluso puede concluirse que la no realización del preblanqueo como preprocesado previo aporta mejores resultados para los algoritmos JADE y FastICA en segmentos de corta duración. Sin embargo, los errores y el coeficiente de correlación para los diferentes métodos de preblanqueo se hacen similares al utilizar segmentos de mayor duración. El algoritmo INFOMAX presenta escasas diferencias entre los métodos de preblanqueo considerados y no utilizar preblanqueo.

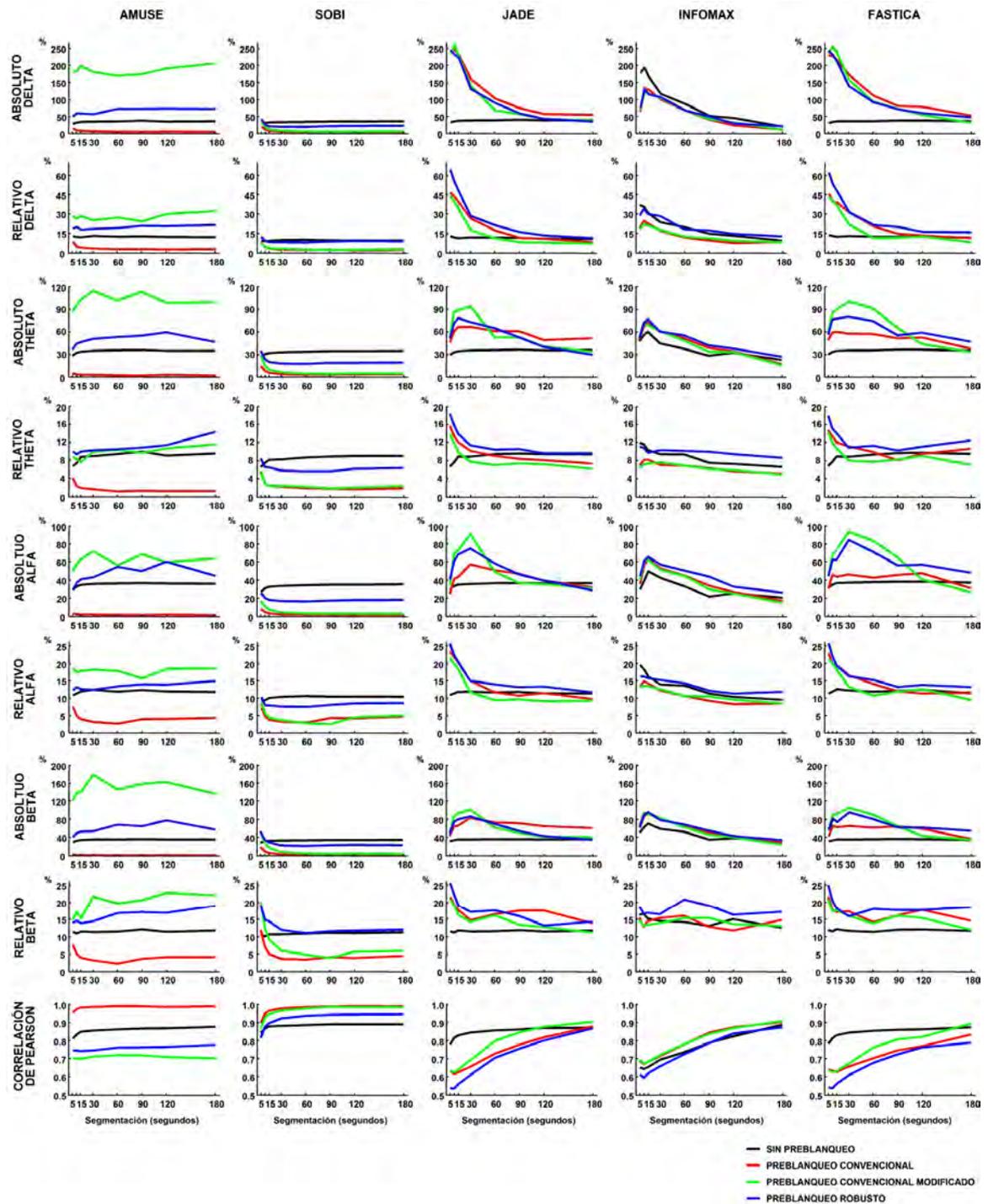


Figura 6.2 Errores porcentuales promedio de las potencias absoluta y relativa de las bandas frecuenciales delta, theta, alfa y beta, calculados para diferentes duraciones en los segmentos utilizados para la descomposición en señales fuente. En la última fila se grafica el coeficiente de correlación de Pearson calculado entre las señales EEG fuentes y las señales EEG corregidas. Los valores se obtienen a partir del promedio de los 19 electrodos de EEG y de los 20 segmentos simulados de 3 minutos de duración.

El coeficiente de correlación de Pearson calculado entre las señales EEG fuente y las señales EEG corregidas puede considerarse una variable representativa para la evaluación de la eficacia de los métodos de filtrado ocular. En concreto, se estudia el efecto del preblanqueo y del algoritmo de BSS en cada electrodo EEG, mediante la representación gráfica de la distribución de este coeficiente de correlación a lo largo del cuero cabelludo. De esta manera, la figura 6.3 muestra los mapas topográficos correspondientes a los índices promedio de correlación de Pearson (promedio de los 20 segmentos simulados disponibles) para cada método de preblanqueo y algoritmo de BSS evaluados, utilizando las longitudes de segmentación que han proporcionado la máxima correlación promedio de todas las derivaciones para cada algoritmo:

- 90 segundos para los algoritmos basados en SOS (AMUSE y SOBI), y
- 180 segundos para los algoritmos basados en HOS (JADE, INFOMAX y FastICA).

Además, en esta figura se incluye la distribución topográfica correspondiente a los coeficientes de correlación calculados entre las señales simuladas (no corregidas) y las señales fuente, como situación de referencia para evaluar la mejora con el filtrado. En general, se observa un aumento de la similitud (mayor correlación) tras la aplicación de cualquier método de corrección ocular basado en BSS con cualquier método de preblanqueo como preprocesado previo. Los valores de correlación más elevados se obtienen tras aplicar los algoritmos de BSS basados en SOS (AMUSE y SOBI) con el preblanqueo convencional. No obstante, el preblanqueo convencional modificado y el algoritmo SOBI presentan correlaciones ligeramente inferiores. Puede apreciarse además que de entre todas las derivaciones, las menores correlaciones quedan concentradas en la región anterior para todos los métodos de preblanqueo. Por otro lado, el método robusto de preblanqueo no consigue mejorar los resultados obtenidos con los otros métodos convencionales. Sólo con los algoritmos basados en HOS (JADE e INFOMAX), los valores de correlación son similares a los obtenidos con los métodos convencional y convencional modificado.

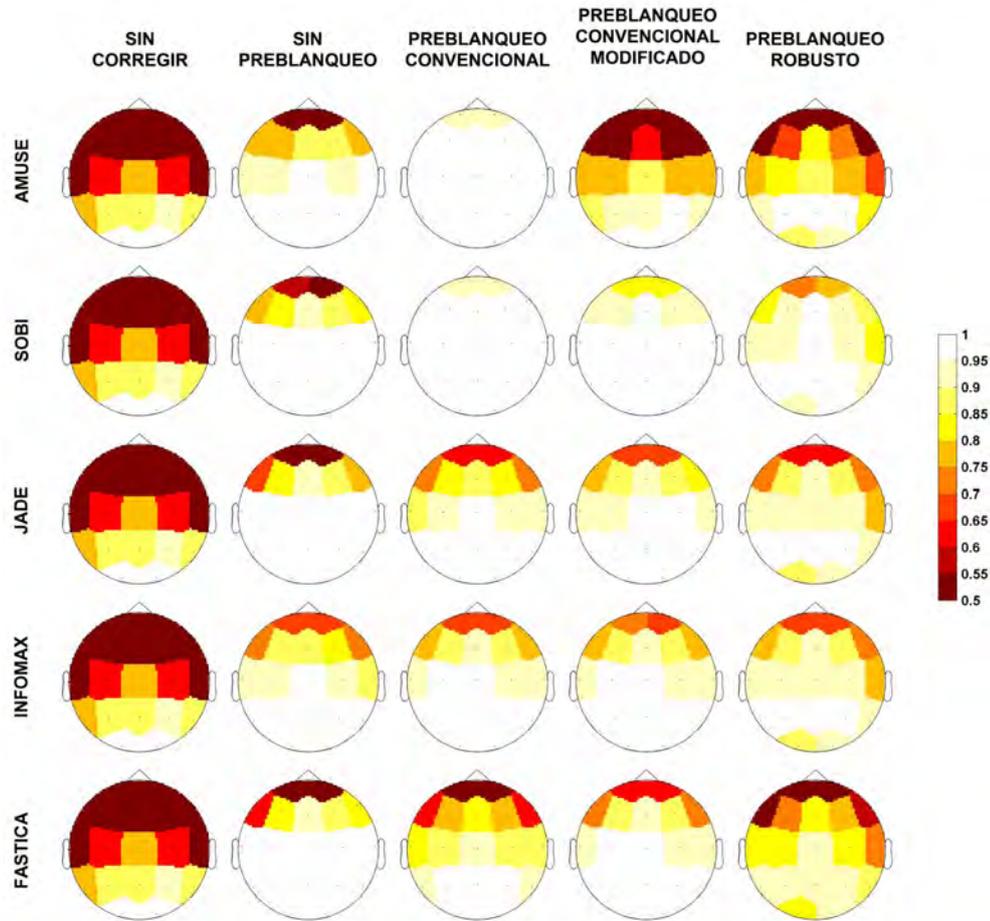


Figura 6.3 Distribución topográfica de los coeficientes de correlación de Pearson, promedio de los 20 segmentos simulados de 3 minutos de duración, obtenidos tras la aplicación de los diferentes métodos de preblanqueo como preprocesado previo de los algoritmos BSS utilizados para el filtrado de la contaminación ocular.

Finalmente, con el propósito de profundizar más en el estudio comparativo, se analiza la influencia tanto de los métodos de preblanqueo como de los algoritmos de BSS en las funciones de densidad espectral de potencia (DEP), a partir de las cuales se extraen las variables de interés clínico consideradas en la figura anterior. De esta manera, la figura 6.4 muestra, como ejemplo, las funciones DEP promedio obtenidas de un canal frontopolar, donde la incidencia de la contaminación ocular y las diferencias entre los métodos de preblanqueo son mayores. Los métodos de preblanqueo muestran curvas DEP muy similares para electrodos de EEG situados a nivel central y posterior. Adicionalmente, también se grafican las curvas DEP correspondientes a las señales fuente originales con el objetivo de facilitar la comparación entre ellas.

Los resultados en los electrodos frontopolares muestran que:

- Cuando no se aplica ningún método de preblanqueo, las curvas DEP correspondientes al canal frontopolar tienen sensiblemente menor energía para todos los algoritmos, a excepción de INFOMAX en que las curvas son similares, debido a que parte de la actividad cerebral también es eliminada.
- El método convencional de preblanqueo muestra las curvas DEP más similares a las obtenidas para las señales fuente originales para todos los algoritmos de BSS, a excepción del algoritmo JADE donde el método de preblanqueo robusto es el que muestra mayor semejanza.
- El método convencional modificado presenta diferentes comportamientos en función del algoritmo de BSS: similares al método convencional para los algoritmos SOBI, INFOMAX y FastICA, pero no funciona correctamente para los algoritmos AMUSE y JADE.
- El método robusto muestra un comportamiento similar al convencional en todos los algoritmos de BSS, excepto para AMUSE y JADE, donde funciona sensiblemente peor y mejor respectivamente.

Además, la figura 6.4 muestra que, para algunos métodos de preblanqueo y algoritmos de BSS, la energía en las bandas alfa y beta de las señales corregidas es ampliamente superior a la energía de las señales fuente originales (por ejemplo, AMUSE tras preblanqueo convencional modificado y preblanqueo robusto, y JADE tras preblanqueo convencional y convencional modificado). La razón radica en que algunas señales componente obtenidas tras la descomposición se encuentran en contrafase. En otras palabras, o bien los elementos de la matriz de mezcla, que pueden tener ambos signos, son negativos o alguna componente se encuentra en contrafase. Al identificar dicha componente como artefacto y eliminarla en la reconstrucción, la energía de las señales EEG reconstruidas es mayor debido a que se suprime el factor de contrafase. Por el contrario, entre el resto de métodos de preblanqueo sólo consiguen obtener curvas DEP de las señales EEG corregidas muy similares a las señales fuente mostrando la eficacia del filtrado.

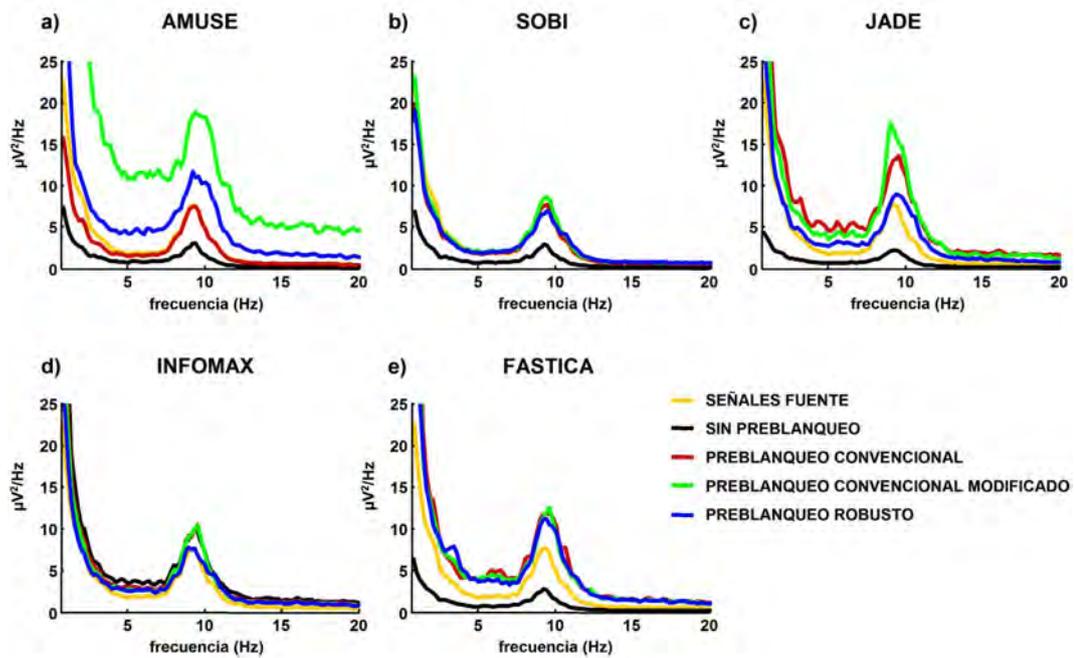


Figura 6.4 Funciones DEP promedio, correspondientes al canal Fp1, obtenidas tras la aplicación de los diversos métodos de preblanqueo como preprocesado de los diferentes algoritmos de BSS utilizados en el procedimiento automático de filtrado de los artefactos oculares. Los valores se obtienen a partir del promedio de los 20 segmentos simulados de 3 minutos de duración.

Finalmente, según los resultados presentados tanto en el dominio temporal como frecuencial, así como los tiempos de computación obtenidos, se puede concluir lo siguiente:

- El método de preblanqueo convencional es el más adecuado para los algoritmos AMUSE y SOBI.
- Tanto el método convencional como el convencional modificado resultan idóneos para el preblanqueo con el algoritmo INFOMAX.
- El método convencional modificado es el que proporciona mejores resultados para el algoritmo FastICA, si bien en el tiempo de cálculo es ligeramente superior al método convencional y con resultados muy similares.
- Por último, el método robusto de preblanqueo es el más idóneo para el algoritmo JADE.

De todas maneras, cabe destacar que los resultados obtenidos para los algoritmos de BSS basados en HOS no muestran sensibles diferencias entre los diversos métodos de preblanqueo evaluados, por lo que la utilización del método de preblanqueo convencional también resulta correcta tanto para FastICA como JADE e INFOMAX. Por todo ello, y por simplicidad, se

decide utilizar el método de preblanqueo convencional en los análisis realizados en los siguientes apartados.

6.2.5 Efecto del ruido

Como puede apreciarse en los apartados anteriores, el método de preblanqueo robusto, comparativamente con los otros dos métodos, no proporciona buenos resultados para ningún algoritmo de BSS, a excepción del JADE, en que los tres métodos resultan similares. Ello sucede a pesar de ser el algoritmo más complejo al estar diseñado para facilitar la BSS, especialmente en situaciones con registros adquiridos en ambientes con elevado ruido. Dicho método ha proporcionado resultados óptimos en la descomposición de señales MEG, donde se utilizan gran número de canales, normalmente superior a 100 [Cao et al., 2003] [Escudero et al., 2007]. En este caso existe, por tanto, ruido e información redundante que pueden ser eliminados mediante la reducción de la dimensionalidad de los datos (determinación de un número de componentes fuente menor al de señales registradas) previa a la descomposición. En concreto, el número de componentes es estimado según el número de valores propios que acumulan la mayor parte de la varianza de las señales, normalmente del 95% al 99%. De esta forma, las componentes asociadas a ruido, que suelen tener muy baja varianza acumulada, son eliminadas.

En la aplicación de la adquisición de EEG con 19 canales, la información redundante es menor que en el caso de los registros MEG. Por otro lado, se pretende evaluar el efecto que el ruido externo tiene en la eficacia del método robusto de preblanqueo. Para ello, en este apartado se analizan los errores en las variables frecuenciales y el coeficiente de correlación de Pearson cuando se añaden diferentes niveles de ruido gaussiano en el proceso simulado de mezcla. En concreto, se estudia el comportamiento de los diferentes métodos de preblanqueo y algoritmos de BSS, en señales simuladas obtenidas con ruido aditivo correspondientes a relaciones de señal/ruido (SNR – *signal to noise ratio*) de 5 y 10 dB. Los resultados obtenidos quedan representados en la tabla 6.2. Esta tabla muestra los errores porcentuales promedio en las diferentes variables frecuenciales y la correlación de Pearson entre las señales originales y las

corregidas tras la aplicación de los diferentes métodos de preblanqueo como preprocesado al algoritmo SOBI, en señales simuladas sin ruido y con dos niveles de ruido.

	MEZCLAS	SIN PREBLANQUEO	CONVENCIONAL	CONVENCIONAL MODIFICADO	ROBUSTO
ABS DELTA	SIN RUIDO	33.45	3.46	5.21	20.61
	RUIDO SNR=10dB	32.19	10.70	13.51	21.88
	RUIDO SNR=5dB	31.49	16.28	36.20	41.07
REL DELTA	SIN RUIDO	9.92	1.83	2.62	8.97
	RUIDO SNR=10dB	9.96	9.45	12.66	13.32
	RUIDO SNR=5dB	18.71	18.32	23.20	19.67
ABS THETA	SIN RUIDO	33.30	1.48	2.69	18.01
	RUIDO SNR=10dB	30.62	8.64	33.39	32.07
	RUIDO SNR=5dB	32.52	22.69	92.37	76.20
REL THETA	SIN RUIDO	8.61	1.24	1.92	5.27
	RUIDO SNR=10dB	8.64	4.43	6.03	7.14
	RUIDO SNR=5dB	11.75	8.87	11.86	12.56
ABS ALFA	SIN RUIDO	34.24	0.85	3158	17.47
	RUIDO SNR=10dB	32.20	3.93	19.53	23.84
	RUIDO SNR=5dB	31.03	10.72	65.96	52.01
REL ALFA	SIN RUIDO	9.11	2.02	2.17	7.05
	RUIDO SNR=10dB	12.67	6.07	11.03	10.49
	RUIDO SNR=5dB	20.64	13.02	21.31	19.14
ABS BETA	SIN RUIDO	34.33	1.08	3.35	21.70
	RUIDO SNR=10dB	35.80	40.68	166.98	128.21
	RUIDO SNR=5dB	103.73	135.69	482.57	337.05
REL BETA	SIN RUIDO	9.49	1.90	3.36	10.89
	RUIDO SNR=10dB	58.52	42.09	83.32	70.39
	RUIDO SNR=5dB	137.90	108.86	158.57	139.02
CORR PEARSON	SIN RUIDO	0.875	0.981	0.971	0.930
	RUIDO SNR=10dB	0.807	0.904	0.845	0.831
	RUIDO SNR=5dB	0.707	0.802	0.723	0.716

Tabla 6.2 Errores porcentuales promedio (de las 20 señales simuladas mediante mezclas instantáneas y de los 19 canales de EEG) de las variables espectrales absolutas, y coeficiente de correlación de Pearson calculado entre las señales fuente originales y las señales EEG corregidas tras la aplicación de diferentes métodos de preblanqueo como preprocesado previo a la aplicación del algoritmo SOBI utilizando segmentos de 90 segundos. Se muestran los valores obtenidos para las señales simuladas sin ruido, y con niveles de ruido correspondientes a valores de SNR de 10dB y 5dB.

Estos resultados obtenidos con el algoritmo SOBI se consideran representativos del comportamiento de los diferentes algoritmos de BSS utilizados en esta tesis. Los errores calculados indican que la presencia de ruido gaussiano en el proceso de mezcla afecta lógicamente a la eficacia de la eliminación de los artefactos oculares, especialmente en la banda beta, ya que en esta banda el ruido adquiere mayor relevancia debido a la menor amplitud de las ondas cerebrales asociadas a este ritmo. Además, puede apreciarse que el método convencional de preblanqueo es el que proporciona los mejores resultados, mientras que los métodos convencional modificado y robusto no funcionan adecuadamente, a pesar de estar diseñados para ello. En algunos casos, con $SNR=5dB$, el método robusto presenta menor error que el convencional modificado (potencias absolutas θ , α y β) y el coeficiente de correlación es muy similar en los dos métodos. En realidad, ambos métodos han sido desarrollados para aplicaciones con un mayor número de canales que los considerados en este caso. Por último, cabe resaltar el hecho de que cuando no se realiza ningún preblanqueo previo a la descomposición mediante el algoritmo SOBI, la adición de ruido gaussiano en el proceso de mezcla no afecta demasiado a la eficacia del filtrado de los artefactos oculares, con errores muy altos para las potencias absolutas δ , θ , α y β .

6.3 Mezclas instantáneas

6.3.1 Introducción

En este apartado, se realiza un análisis cuantitativo de la eficacia de los diferentes métodos evaluados en esta tesis doctoral (ver apartado 2.4) para la reducción de los artefactos oculares que contaminan las señales EEG simuladas mediante mezclas lineales (ver sección 5.4). Adicionalmente, también se evalúa el comportamiento y la aplicabilidad de estos métodos de filtrado ocular en otras configuraciones diferentes de canales EOG y EEG de interés clínico, tales como el registro de un menor número de canales de EEG en estudios de encefalografía infantil, o registros de EEG sin canales EOG asociados (situación en que ni el método *gold standard* de regresión lineal ni el filtrado adaptativo pueden utilizarse).

De forma análoga al estudio efectuado respecto al método de preblanqueo, el análisis se aborda desde diferentes perspectivas: dominio temporal, dominio frecuencial (efecto en las variables espectrales de interés asociadas a las bandas frecuenciales de EEG), y topografía cerebral. Las técnicas de filtrado de artefactos oculares que se evalúan con esta base de datos simulada mediante mezclas instantáneas son:

- la regresión lineal, método considerado *gold standard* en estudios de fármaco-EEG,
- la regresión lineal filtrada, y
- el método automático basado en BSS, utilizando los diversos algoritmos comentados en la sección 4.3.

Además, previamente a la comparación de los diversos métodos de filtrado ocular, se realiza un estudio acerca del efecto que tiene la duración de los segmentos en la descomposición en señales fuente. Los resultados de este apartado 6.3 han sido publicados en [Romero et al., 2008].

6.3.2 Análisis de la duración de segmentos en métodos basados en BSS

Como ya se ha podido apreciar en el apartado 6.2.4, los métodos de filtrado ocular basados en BSS dependen en gran medida de la duración del segmento utilizado para la descomposición. Generalmente, para una descomposición fiable, especialmente en algoritmos basados en HOS, se recomienda que el número de muestras de las señales sea varias veces superior al cuadrado del número de canales (en este caso $21^2=441$) [Delorme et al., 2004]. Se propone realizar un análisis cuantitativo del efecto que tiene la duración del segmento de señales, en la eficacia de la reducción de la contaminación ocular mediante BSS. En otras palabras, se realiza una segmentación de las señales simuladas de 3 minutos de duración, y sobre cada uno de estos segmentos se aplica el algoritmo de BSS. Las duraciones de los segmentos evaluadas en esta tesis son 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 segundos, correspondiente esta última a la totalidad de la señal disponible. Los algoritmos de BSS utilizados pueden clasificarse en los basados en SOS (PCA, AMUSE y SOBI) y los basados en HOS (JADE, INFOMAX, extended INFOMAX y FastICA).

La figura 6.5 muestra los errores porcentuales para las principales variables espectrales (potencias absolutas y relativas de las bandas delta, theta, alfa y beta), calculados entre las señales EEG fuente y las señales EEG corregidas en función de las diferentes duraciones seleccionadas para la descomposición.

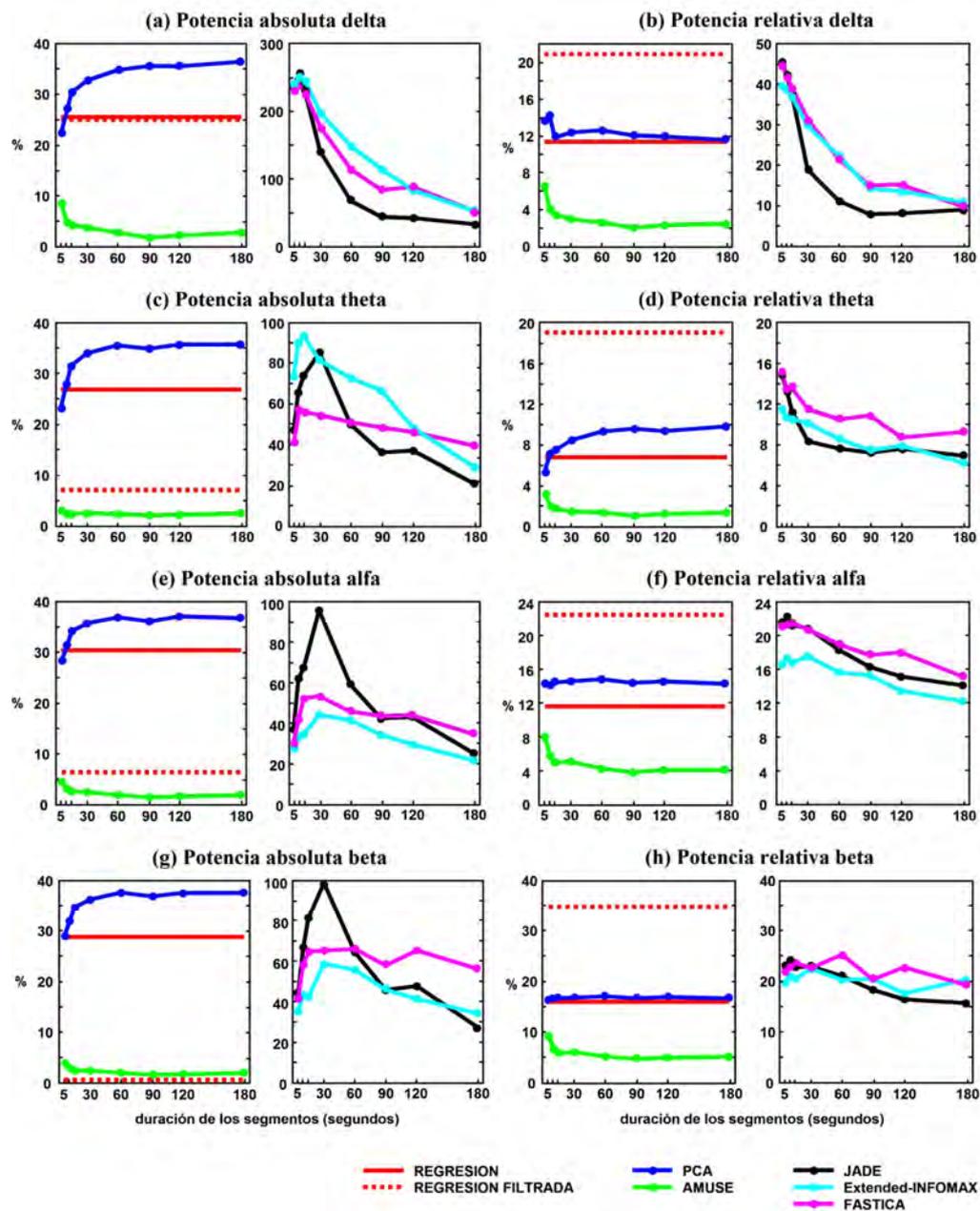


Figura 6.5 Errores porcentuales promedio entre las señales EEG fuente y EEG corregidas en función de diferentes duraciones de los segmentos utilizados para la descomposición en señales componente. Se representan las variables correspondientes a las potencias absolutas y relativas de las bandas frecuenciales delta, theta, alfa y beta. Se utilizan dos gráficos con diferente escala en el eje de ordenadas debido a la diferencia entre los rangos de valores entre los métodos basados en HOS (gráfico a la derecha) y el resto (gráfico a la izquierda).

Además, en la figura se incorporan los resultados correspondientes a los métodos basados en regresión lineal como valor de referencia al considerarse el método *gold standard*. Para estos métodos se ha determinado una duración del segmento única de 180 segundos al considerarse que los factores de propagación únicamente dependen de la posición de los electrodos en el cuero cabelludo de cada voluntario, y por tanto son invariantes en el tiempo. Los valores de error representados en la figura corresponden al promedio de los 19 canales de EEG y de las 20 señales simuladas mediante mezclas instantáneas. Por simplicidad, no se grafican los errores correspondientes al algoritmo AMUSE e INFOMAX debido a que son muy similares a los obtenidos para el algoritmo SOBI y JADE, respectivamente. En la figura puede apreciarse que se obtienen errores porcentuales similares para el algoritmo SOBI (también para AMUSE) en todas las duraciones consideradas. Además, puede observarse que para la descomposición mediante PCA los errores incrementan con la duración de los segmentos utilizados. Por el contrario, los errores disminuyen al aumentar la duración de los segmentos con los algoritmos basados en HOS. Los menores errores se obtienen con una duración de 180 segundos que corresponden a 18000 muestras. Según [Delorme et al., 2004] superiores a $40 \cdot 21^2$. Finalmente, se observa que los errores obtenidos para los algoritmos AMUSE y SOBI son inferiores que los obtenidos para los otros métodos de filtrado ocular, en todas las segmentaciones consideradas.

A partir de estos resultados, se propone para los métodos basados en BSS utilizar aquellas duraciones que proporcionan el error más pequeño:

- 5 segundos para PCA,
- 90 segundos para AMUSE y SOBI, y
- 180 segundos para los algoritmos basados en HOS (JADE, INFOMAX, extended-INFOMAX y FastICA).

6.3.3 Dominios frecuencial y temporal

En la tabla 6.3 se detallan los errores porcentuales promedio y el error cuadrático medio (MSE) calculado entre las señales EEG fuente y las señales EEG corregidas mediante los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados.

VARIABLES	MÉTODOS DE FILTRADO OCULAR									
	SIN CORREGIR	REGRESION	REGRESION FILTRADA	PCA	AMUSE	SOBI	JADE	INFOMAX	EXTENDED INFOMAX	FASTICA
MSE	399.11	13.76	8.30	26.64	1.29	1.49	51.92	25.81	55.62	83.97
ABS TOTAL	97.79	27.36	8.39	22.01	1.59	2.06	22.17	19.93	35.13	40.13
ABS DELTA	273.64	25.02	24.74	21.69	2.35	3.46	33.58	26.69	52.74	52.62
REL DELTA	57.03	11.19	20.48	13.97	1.11	1.83	8.28	7.92	10.56	8.91
ABS THETA	21.07	26.80	7.05	22.80	1.44	1.48	21.32	17.74	29.54	40.84
REL THETA	20.72	6.66	18.09	5.20	0.94	1.24	6.73	4.74	5.80	9.11
ABS ALFA	0.67	29.96	0.63	25.27	0.79	0.85	20.75	18.70	30.29	28.96
REL ALFA	26.75	10.50	12.86	9.45	1.52	2.02	8.24	6.76	9.12	8.86
ABS BETA	0.00	28.22	0.00	26.68	0.62	1.08	22.19	29.97	56.28	51.71
REL BETA	26.96	9.81	12.04	10.39	1.75	1.90	9.47	11.69	13.99	12.22
MEDIA VARIABLES ESPECTRALES	58.29	19.50	11.59	17.50	1.35	1.77	16.97	16.02	27.05	28.15

Tabla 6.3 Errores porcentuales promedio (media de las 20 señales simuladas mediante mezclas instantáneas y de los 19 canales de EEG) de las variables espectrales absolutas y selectivas, y error cuadrático medio (MSE) calculado entre las señales EEG fuentes y las señales EEG corregidas mediante las diferentes técnicas de filtrado ocular evaluadas. Adicionalmente, se incluye la información correspondiente a las señales EEG simuladas (sin corregir) y el promedio de todos los errores porcentuales.

La banda frecuencial que presenta los mayores errores porcentuales es delta, donde la incidencia de la contaminación ocular es mayor para todos los canales de EEG. Además, en la tabla se añaden los valores de los errores obtenidos a partir de las señales simuladas sin corregir. Puede apreciarse que todas las técnicas de filtrado ocular consideradas disminuyen los errores calculados para las señales EEG no corregidas, tanto en la potencia absoluta como relativa de la banda delta. Los errores obtenidos en la potencia absoluta de las bandas alfa y beta para el método considerado *gold standard*, basado en regresión lineal, son elevados debido a que esta técnica conlleva una sustracción adicional de la actividad cerebral, que es registrada de manera simultánea por algunos canales de EOG y EEG debido al fenómeno de la contaminación bidireccional. Cabe destacar que estos errores disminuyen en gran medida al aplicar la versión filtrada del método basado en regresión lineal (ver apartado 3.2.2). Sin embargo, los menores errores (un orden de magnitud inferior incluso a la regresión lineal filtrada) corresponden a los algoritmos AMUSE y SOBI.

El efecto del comportamiento de los métodos de filtrado ocular en la morfología de las señales EEG corregidas puede apreciarse en la figura 6.6. Esta figura muestra los resultados de las diferentes técnicas evaluadas en un segmento de cinco segundos y en diferentes zonas cerebrales (frontopolar, frontal y central) mediante el estudio en tres canales de EEG (Fp1, F7 y C3). Se añade además en esta figura la información de la señal temporal simulada (contaminada, sin corregir) de estos canales, donde puede observarse con mayor claridad la diferente incidencia de la contaminación ocular en estos tres canales de EEG. Adicionalmente, también se grafican las señales temporales EEG fuente, con el objetivo de facilitar la comparación visual de la eficacia de cada uno de los métodos de filtrado ocular.

En la figura puede observarse que el método considerado *gold standard* basado en regresión lineal, en comparación con las señales fuente, no sólo elimina la actividad ocular sino que también reduce la parte de actividad cerebral que ha sido registrada por los canales de EOG. Este efecto, ya apreciado en el apartado anterior, tiene mayor relevancia en los canales más próximos a los ojos (frontopolares) debido al fenómeno de contaminación bidireccional entre las actividades ocular y cerebral. Análogamente, el método basado en PCA también elimina parte de la actividad cerebral que puede ser de interés, especialmente en los canales anteriores. Por otro lado, a pesar de que los métodos de descomposición basados en HOS eliminan convenientemente los artefactos oculares, al igual que el resto de las técnicas, las señales EEG corregidas mostradas ponen de manifiesto que también modifican la actividad cerebral en relación con las señales EEG fuente, en especial en los canales anteriores.

Visualmente, puede afirmarse que los métodos de descomposición basados en los algoritmos AMUSE y SOBI proporcionan las señales EEG corregidas más similares a las señales EEG fuente, especialmente para los electrodos Fp1 y F7. Por tanto, los resultados indican que los algoritmos basados en SOS extraen la actividad correspondiente a los movimientos oculares con menor pérdida de la información cerebral. Finalmente, cabe destacar que visualmente no se observan diferencias aparentes entre los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados para los canales centrales y más posteriores (parietales y occipitales, que no han sido graficados por simplicidad).

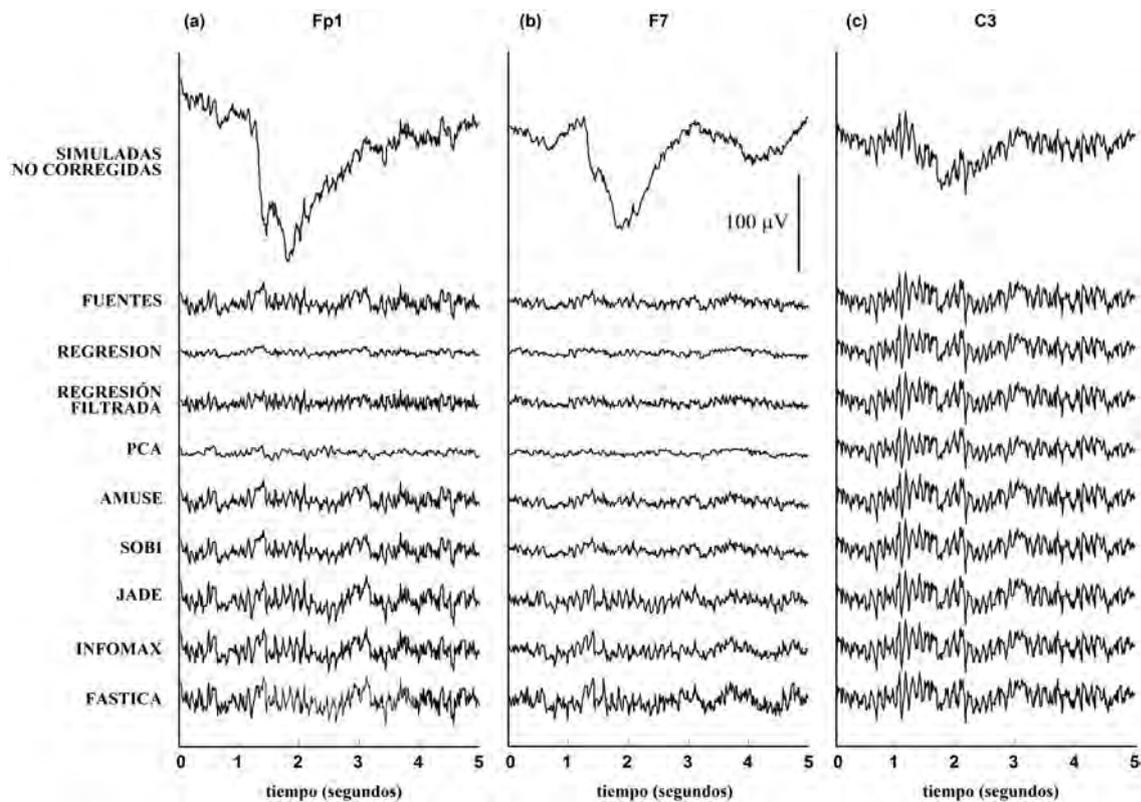


Figura 6.6 Comparación visual de los resultados correspondientes a las señales EEG simuladas (mezcladas) y corregidas. Se han aplicado diferentes métodos de filtrado ocular al segmento de 5 segundos correspondiente a señales simuladas mediante mezclas instantáneas mostrado en la figura 5.3. Únicamente se grafican tres canales a título de ejemplo: a) Fp1; b) F7; c) C3. Canales más posteriores muestran un comportamiento mejor para todos los métodos de filtrado ocular evaluados, debido a que la incidencia de la contaminación ocular es menor que en los canales anteriores.

6.3.4 Mapas topográficos

El efecto del filtrado ocular en cada uno de los canales de EEG es evaluado mediante la representación de la distribución de los errores en las variables espectrales a lo largo del cuero cabelludo. De esta manera, la figura 6.7 muestra los mapas topográficos correspondientes a estos errores porcentuales para cada método de filtrado ocular considerado, usando para las técnicas basadas en BSS la duración de los segmentos que proporciona el mínimo error (ver apartado 6.3.2).

Además, la representación de los resultados topográficos para las señales EEG simuladas (no corregidas) permite afirmar que la incidencia de los artefactos oculares se limita a las bandas absolutas delta y theta, y por tanto a las potencias relativas de todas las bandas.

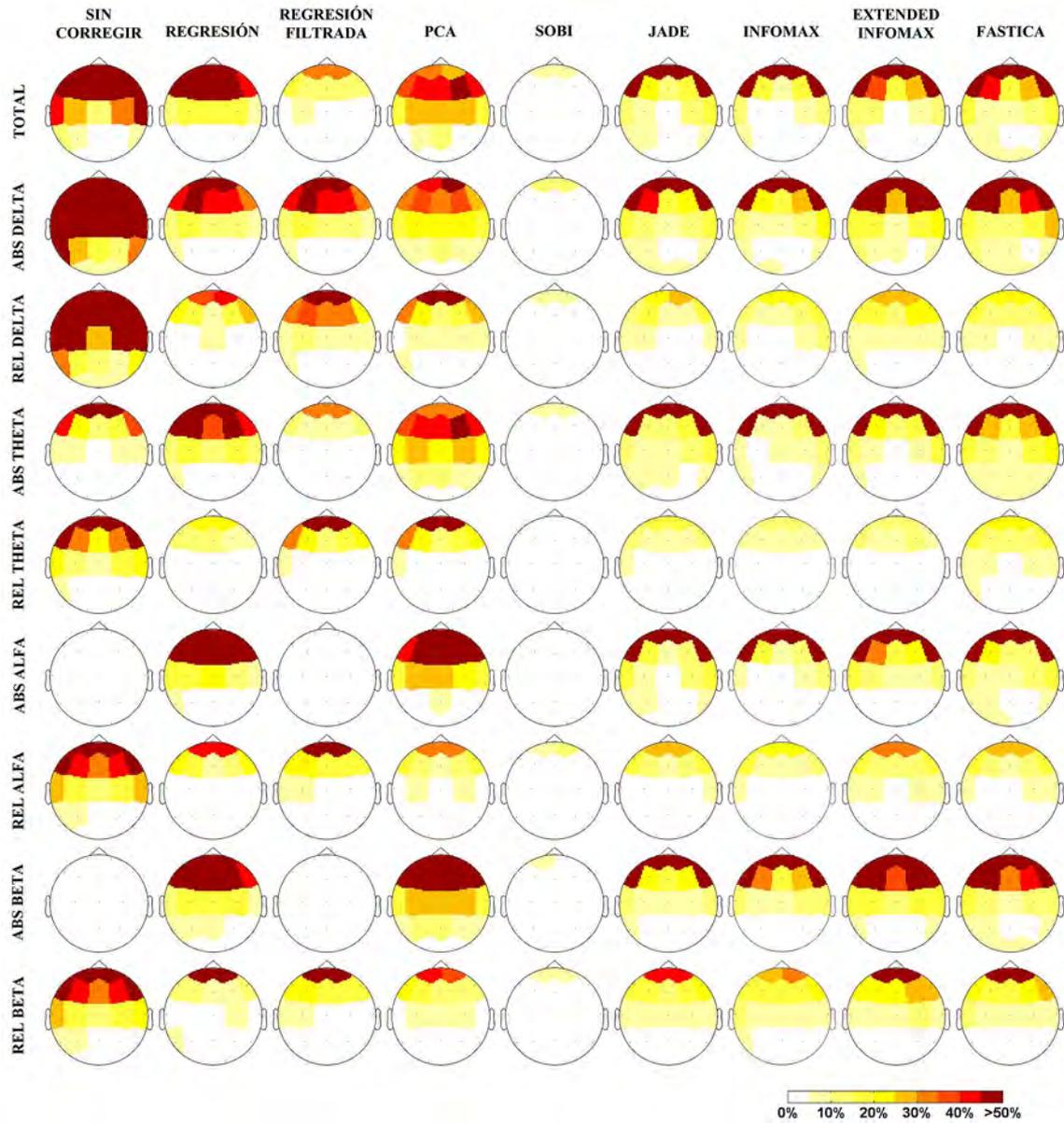


Figura 6.7 Mapas topográficos de los errores porcentuales entre las señales EEG fuentes y las corregidas mediante los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados. Los errores porcentuales entre las señales EEG fuente y las señales EEG simuladas (no corregidas) también se grafican en la primera columna. La escala de color se discretiza del blanco al rojo en intervalos del 5%. Los errores superiores al 50% quedan denotados mediante un color rojo oscuro.

Los resultados mostrados en la figura 6.7 son coherentes con los conocimientos disponibles en relación a la propagación de los movimientos oculares a lo largo del cuero cabelludo. Los errores máximos quedan localizados en la zona cerebral anterior, especialmente en los canales frontopolares y frontolaterales. Por otro lado, a pesar de que los errores en las potencias absolutas son similares en los canales anteriores para los métodos basados en

regresión (*gold standard*) e ICA (JADE, INFOMAX, extended-INFOMAX y FastICA), se obtienen valores inferiores en las potencias relativas para las técnicas ICA que para la regresión lineal. Además, los elevados errores obtenidos en la banda absoluta alfa para los métodos basados en regresión y PCA son indicativos de que dichos procedimientos eliminan más actividad cerebral de interés que las otras técnicas. Comparando los resultados del método basado en regresión con su versión filtrada, puede observarse una notable mejoría para la versión filtrada en las variables absolutas correspondientes a las bandas theta, alfa y beta. Los algoritmos AMUSE y SOBI presentan errores porcentuales más pequeños en todas las variables espectrales que el resto de procedimientos de filtrado ocular considerados. Para estos algoritmos, los errores en los canales frontopolares, donde la incidencia de la contaminación ocular es máxima, son pequeños (alrededor del 5%), y aún menores en el resto de canales.

Finalmente, otro de los índices propuestos para cuantificar la eficacia de los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados es la mejora del índice SAR (*signal to artifact ratio*). El valor inicial de este índice para cada canal previo a la aplicación del filtrado ocular fue obtenido anteriormente mediante la ecuación 5.6 (ver apartado 5.4.2). El valor final del SAR tras la aplicación del filtrado ocular puede obtenerse, para cada canal, mediante el cociente entre la energía de la señal EEG fuente (EEG_s) y el MSE calculado entre la señal EEG corregida (EEG_{corr}) y la fuente.

$$Final\ SAR_{EEG}\ (en\ dB) = 10 \cdot \log \frac{Energía\ \{EEG_s\}}{MSE\ \{EEG_{corr} - EEG_s\}} \quad (6.1)$$

Por tanto, la mejora en el índice SAR (ΔSAR) puede calcularse restando el valor final al valor inicial del SAR:

$$\Delta SAR_{EEG}\ (en\ dB) = 10 \cdot \log \frac{MSE\ \{EEG_m - EEG_s\}}{MSE\ \{EEG_{corr} - EEG_s\}} \quad (6.2)$$

De este modo, tras la aplicación de un filtrado ocular ideal, las señales EEG corregidas deberían ser idénticas a las señales EEG fuente. Por consiguiente, el MSE entre ellas debería ser cero y la mejora del SAR debería tender hacia infinito. La figura 6.8 muestra los mapas topográficos correspondientes a la distribución de ΔSAR en cada canal, obtenidos tras la

aplicación de los diferentes métodos de filtrado ocular considerados. La mejora alcanza valores de 25dB para los canales frontolaterales tras la aplicación de los métodos basados en regresión. Sin embargo, la mejora tras el filtrado mediante PCA y los algoritmos basados en HOS se encuentra alrededor de 15dB para todos los canales de EEG. Los algoritmos AMUSE y SOBI proporcionan los valores más elevados de ΔSAR , con un rango comprendido entre 21.4dB (canal O2) y 41.7dB (canal F7).

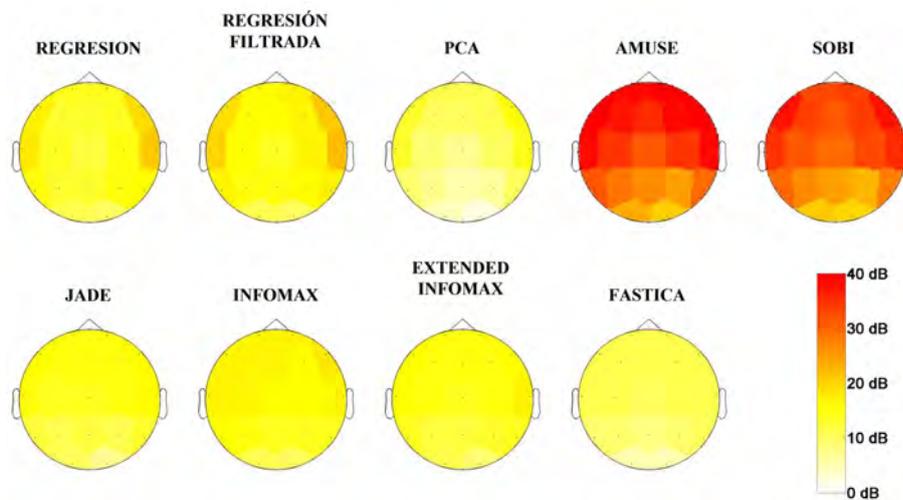


Figura 6.8 Mapas topográficos correspondientes a las mejoras del índice SAR obtenidas tras la aplicación de los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados.

6.3.5 Otras configuraciones de canales EOG y EEG

En este apartado se propone un análisis sobre la aplicabilidad e incidencia que tiene en el método de filtrado seleccionado el hecho de tener otra configuración de canales EOG y EEG diferente de la utilizada para los estudios de fármaco-EEG (19 canales de EEG y 2 canales de EOG). Concretamente, se consideran por separado dos configuraciones comúnmente utilizadas en ciertas situaciones clínicas: sueño e infancia (6 canales de EEG y 2 canales de EOG), y en estudios con una amplia topografía de información EEG pero sin disponibilidad de canales de referencia EOG para el filtrado ocular.

➤ ***6 canales de EEG y 2 canales de EOG***

Como se ha comentado anteriormente, en algunas aplicaciones clínicas se utilizan un número reducido de electrodos EEG debido a diferentes razones: estudios de sueño, con la finalidad de facilitar la comodidad del paciente durante la noche [Huuponen et al., 2002]; o estudios con neonatos o niños, donde se colocan un escaso número de electrodos debido principalmente al tamaño pequeño de la cabeza [Celka et al., 2001]. Además, un estudio reciente ha sugerido que aunque algunos métodos de filtrado ocular basados en BSS presentan un comportamiento mejor que la regresión lineal en situaciones con un elevado número de canales, éstos fallan cuando el número de canales disponibles es reducido [Schlögl et al., 2007].

En este caso, para el análisis de estas situaciones específicas y la comparación de los diferentes métodos, se utiliza la base de datos simulada mediante mezclas instantáneas, pero considerando únicamente los 2 canales de EOG y 6 electrodos de EEG (Fp1, Fp2, C3, C4, O1 y O2). Estas derivaciones de EEG son las que se utilizan comúnmente en estas situaciones clínicas, debido principalmente a que con un número reducido de electrodos se cubre la totalidad del cuero cabelludo. Por simplicidad, en este caso se realiza un análisis comparativo de los dos métodos de filtrado ocular que han demostrado el mejor comportamiento en la base de datos simulada con 19 canales de EEG: SOBI y la versión filtrada de la regresión lineal. Únicamente se considera el algoritmo SOBI, y no el AMUSE, debido a que ambos proporcionan resultados muy similares.

Adicionalmente, los criterios para la detección automática de las componentes fuente (obtenidas tras la utilización del algoritmo SOBI, y en general de cualquier método basado en BSS) asociadas a actividad ocular deben ser modificados para esta nueva configuración (ver sección 4.4.1). En concreto, el criterio que hace referencia al gradiente debe ser actualizado de forma que ahora los pesos de las proyecciones de la componente fuente deben disminuir siguiendo el gradiente frontopolar, central y occipital.

La tabla 6.4 muestra los errores porcentuales promedio obtenidos para las variables frecuenciales calculadas entre las señales EEG fuente y EEG corregidas mediante los métodos SOBI y regresión filtrada. Además, se incluyen a modo de referencia los valores obtenidos en la

configuración de 19 canales de EEG utilizando únicamente las derivaciones Fp1, Fp2, C3, C4, O1 y O2 para hacer el promedio y facilitar de esta manera la comparación con la otra configuración. Por otro lado, los resultados para el método basado en regresión no dependen del número de canales de EEG, sino únicamente de los canales de referencia EOG, que en este caso permanecen invariables.

VARIABLES	SOBI		REGRESIÓN FILTRADA
	6 EEG	19 EEG	
MSE	7.86	3.19	14.35
ABS TOTAL	5.65	3.98	12.25
ABS DELTA	12.90	6.22	35.19
ABS THETA	3.39	2.87	12.39
ABS ALFA	2.31	1.59	1.13
ABS BETA	2.90	2.25	0.01
REL DELTA	6.81	3.36	32.04
REL THETA	2.98	2.06	36.16
REL ALFA	3.75	4.62	22.21
REL BETA	3.77	4.06	20.41
MEDIA	4.85	3.38	19.94

Tabla 6.4 Errores porcentuales y MSE promedio (de las 20 señales simuladas mediante mezclas instantáneas y de los canales Fp1, Fp2, C3, C4, O1 y O2) para las diferentes variables espectrales entre las señales EEG fuente y corregidas mediante la aplicación del algoritmo de descomposición SOBI y la versión filtrada de la regresión lineal. Adicionalmente, se incluye el promedio de todos los errores porcentuales. Se consideran dos configuraciones de canales EEG diferentes.

Puede apreciarse que el hecho de utilizar un menor número de canales EEG para la descomposición en señales componente (algoritmo SOBI) aumenta los errores porcentuales para todas las variables espectrales. Sin embargo, estos errores todavía son mucho menores que los obtenidos tras la aplicación del método de filtrado ocular basado en la versión filtrada de la regresión lineal. De todas maneras, el método basado en la regresión puede utilizarse siempre que se disponga de un canal EEG y de algún canal de referencia EOG (se recomienda un mínimo de dos canales [Elbert et al., 1985]). Para este caso, la aplicación de los algoritmos de BSS para la descomposición en actividad ocular y cerebral a partir únicamente de dos canales no proporcionaría resultados fiables.

➤ ***19 canales de EEG sin canales de EOG***

Otra situación habitual sucede cuando, o bien no se dispone del registro de canales de referencia EOG, o cuando estos canales se encuentran muy contaminados por artefactos de diverso tipo como sudoración, actividad muscular, red eléctrica, de electrodo, etc. Esta circunstancia restringe la utilización del método *gold standard* de filtrado ocular basado en la regresión, ya que éste no puede usarse sin la disponibilidad de canales de referencia donde quede recogida la actividad ocular. Además, el procedimiento basado en la regresión requiere del registro de buenos canales de referencia, ya que en el caso de que se encuentren contaminados, la regresión actuaría reduciendo por un lado la actividad ocular de los canales EEG, pero añadiendo por otro los artefactos de los registros EOG a las señales EEG.

En este apartado, se propone la evaluación de los métodos de filtrado ocular en las situaciones donde no se dispone de la adquisición de señales EOG. Para ello, se considera la base de datos simulada mediante mezclas instantáneas, pero obviando la información de los canales EOG. De esta manera, se dispone de 20 segmentos de 3 minutos con 19 canales de EEG. Como se ha comentado anteriormente, en esta situación no puede aplicarse ninguno de los métodos basados en la regresión lineal ni de filtrado adaptativo. Por otro lado, los criterios utilizados por los métodos basados en BSS para la detección automática de las componentes asociadas a artefactos oculares deben ser revisados. Concretamente, se modifica el segundo criterio, reemplazando la información de las señales EOG por la de los canales frontopolares, en el caso de actividad ocular mayoritariamente vertical, y por los frontolaterales para la actividad horizontal (ver sección 4.4.1). La tabla 6.5 muestra los errores porcentuales promedio obtenidos para las diferentes técnicas de reducción de la contaminación ocular que pueden aplicarse en esta situación. Para los métodos basados en BSS, se utilizan las mismas duraciones de los segmentos que en la tabla 6.3, realizada para la configuración 19 canales de EEG y 2 canales de EOG. Comparando los resultados procedentes de ambas tablas, puede apreciarse que los errores obtenidos para los métodos basados en BSS son lógicamente mayores cuando no se dispone de los canales de referencia EOG, que cuando estos canales se incluyen para la descomposición en señales fuente. Sin embargo, los errores obtenidos para los algoritmos AMUSE y SOBI sin los canales EOG, son sensiblemente inferiores a los obtenidos

(con la información de los canales EOG) para el método *gold standard* basado en regresión, e incluso mejores en promedio (10.89 y 9.95% para AMUSE y SOBI, respectivamente) que los errores para la versión filtrada de la regresión (11.59%).

VARIABLES	MÉTODOS DE FILTRADO OCULAR							
	SIN CORREGIR	PCA	AMUSE	SOBI	JADE	INFOMAX	EXTENDED INFOMAX	FASTICA
MSE	399.11	64.20	37.94	30.40	52.67	44.76	61.80	101.53
ABS TOTAL	97.79	23.93	12.89	10.72	35.30	23.88	32.51	48.61
ABS DELTA	273.64	38.99	32.77	28.36	58.66	41.37	44.04	77.77
REL DELTA	57.03	22.90	12.68	13.25	14.89	12.87	11.23	17.08
ABS THETA	21.07	23.82	7.12	6.38	34.03	16.36	27.41	43.62
REL THETA	20.72	10.21	6.66	6.29	9.87	7.92	7.34	11.76
ABS ALFA	0.67	24.49	5.17	4.07	27.11	17.39	30.49	33.57
REL ALFA	26.75	12.61	6.91	7.18	10.94	10.08	9.06	11.46
ABS BETA	0.00	26.67	6.76	6.49	37.75	21.24	43.19	48.33
REL BETA	26.96	14.68	7.10	6.82	12.97	10.89	10.57	12.01
MEDIA VARIABLES ESPECTRALES	58.29	22.03	10.89	9.95	26.83	18.00	23.98	33.02

Tabla 6.5 Errores porcentuales y MSE promedio para las diferentes variables espectrales entre las señales EEG fuente y corregidas mediante los métodos de filtrado ocular evaluados, cuando no hay disponibilidad del registro de las señales EOG.

Adicionalmente, se incluye el promedio de todos los errores porcentuales.

Por último, la figura 6.9 muestra una comparación de los errores porcentuales obtenidos para las diferentes configuraciones de canales EOG y EEG consideradas hasta el momento, tras aplicar los métodos de filtrado ocular basados en el algoritmo SOBI y en la versión filtrada de la regresión lineal. Los valores graficados se obtienen a partir del promedio de todos los canales EEG disponibles en cada configuración. Los resultados muestran que los errores porcentuales aumentan en cada método al reducir el número de canales EEG disponibles, pero sin embargo, los valores de los errores obtenidos para el algoritmo SOBI se mantienen mucho menores que para la regresión filtrada.

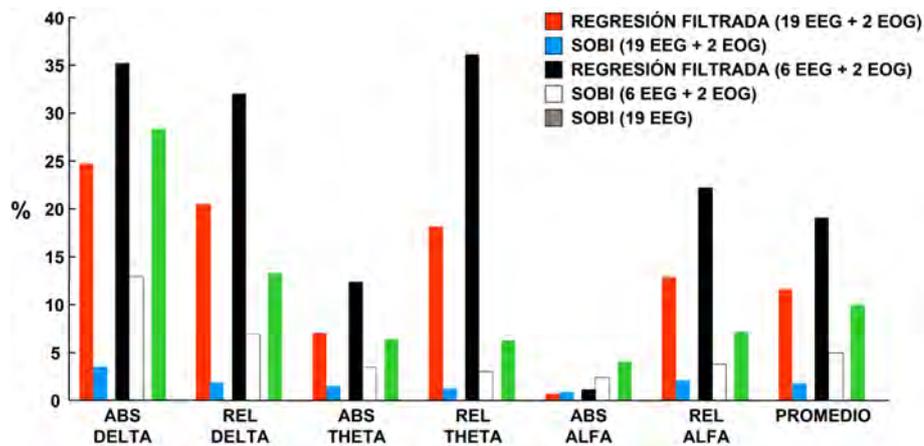


Figura 6.9 Comparación de los errores porcentuales obtenidos en algunas variables espectrales para las diferentes configuraciones de canales EOG y EEG evaluadas. Los valores denotados como promedio se obtienen a partir de la media de las nueve variables espectrales (potencia absoluta total, y potencias absolutas y relativas de las bandas delta, theta, alfa y beta).

6.4 Mezclas convolutivas

6.4.1 Introducción

En este apartado se analiza el comportamiento de los diferentes métodos evaluados para la reducción de la actividad ocular que contamina las señales EEG simuladas mediante mezclas convolutivas. La base de datos simulada mediante mezclas convolutivas consta de 12 registros de 3 minutos de duración con información de 2 canales de EOG (vertical y horizontal) y 19 derivaciones de EEG (ver sección 5.5). En relación al estudio anterior con mezclas instantáneas, en este caso se incorpora al análisis el método basado en el filtrado adaptativo, así como su versión filtrada (ver apartado 3.3). Se propone un análisis comparativo de la eficacia de los métodos de filtrado ocular con variables extraídas de los dominios temporal y frecuencial. Además, de forma análoga al análisis anterior con mezclas instantáneas, se evalúa la distribución topográfica de los errores existentes entre las variables calculadas para las señales EEG fuentes y las señales EEG corregidas mediante las diferentes técnicas consideradas.

Previamente a la comparación de los diversos métodos de filtrado ocular, se realizan dos estudios correspondientes al efecto de los parámetros M (orden del filtro) y λ (factor de

olvido) en la técnica de filtrado adaptativo, y al efecto de la duración de los segmentos empleados para la descomposición en señales fuente para los métodos basados en BSS. Estos análisis previos son de especial utilidad para el ajuste óptimo de los parámetros involucrados en el filtrado adaptativo, y para la selección de la duración de los segmentos considerada más idónea para cada uno de los algoritmos basados en BSS. Los resultados de este apartado han sido publicados en [Romero et al., 2009].

6.4.2 Análisis de los parámetros en el filtrado adaptativo

Como se ha comentado en la sección 3.3, el comportamiento del método basado en el filtrado adaptativo RLS depende en gran medida de la selección apropiada tanto del orden de los filtros FIR, M , como del factor de olvido, λ . El valor del orden M más adecuado se determina de manera experimental. Por otro lado, λ está relacionado con la ventana temporal que representa el número de muestras previas usadas para el cálculo de los coeficientes actuales del filtro. Por tanto, $\lambda=1$ indica que las muestras anteriores son ponderadas de igual forma en la actualización de los coeficientes de los filtros, mientras que valores comprendidos entre 0 y 1 proporcionan mayor peso a las muestras más recientes. En teoría, el valor máximo de λ puede calcularse de la siguiente manera, a partir del número de muestras disponibles n [He et al., 2004]:

$$\lambda^n = 0.5 \quad (6.3)$$

Como se dispone de señales de 3 minutos de duración a una frecuencia de muestreo de 100Hz, el número de muestras disponibles es de 18000, y aplicando la ecuación (5.3) el valor correspondiente de λ es 0.9999. El valor mínimo de λ puede calcularse a partir del intervalo temporal comprendido entre dos movimientos oculares. Como los movimientos oculares voluntarios, a diferencia de los parpadeos, no son episodios repetitivos con cierta frecuencia, se propone realizar un estudio del valor de λ entre 0.99 (correspondiente a 68 muestras ó 0.68s segundos) y 0.9999.

En este apartado, se propone un estudio cuantitativo de la eficacia del método basado en el filtrado adaptativo, así como de su versión filtrada, en función de los diferentes valores de estos parámetros: $M=1$ a 100, y $\lambda=0.99$ a 0.9999. La figura 6.10 muestra los errores porcentuales (como promedio de los 19 canales de EEG, de las 12 señales simuladas mediante mezclas convolutivas, y de las 9 variables espectrales consideradas habitualmente) calculados para diferentes valores de M (1, 3, 10, 30 y 100) y λ (0.99, 0.995 y 0.9999). Los resultados demuestran que los menores errores se producen con un factor de olvido $\lambda=0.9999$. Además, para este valor de λ , dichos errores no parecen cambiar de forma significativa para los diferentes valores del orden M de los filtros. De esta manera, tras inspección visual de la figura 6.10, se seleccionan un orden igual a 1 para los filtros y un factor de olvido igual a 0.9999, ya que estos valores proporcionan los errores mínimos para las variables espectrales.

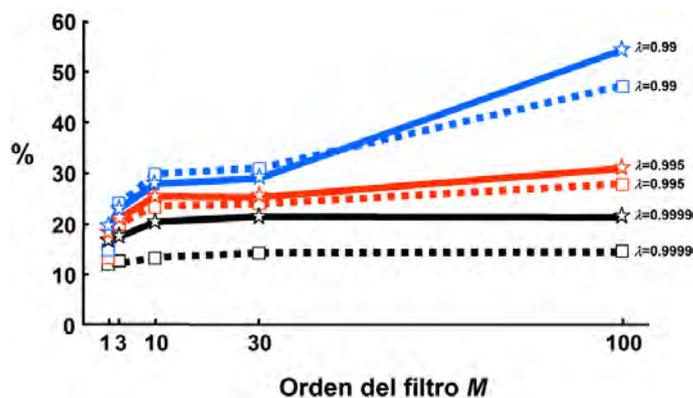


Figura 6.10 Errores promedio calculados para diferentes valores de M y λ para el filtrado adaptativo. Las líneas continuas (☆) indican el algoritmo RLS clásico, y el trazado discontinuo (□) la versión filtrada del algoritmo RLS.

Por último, cabe concluir que los resultados obtenidos para este análisis son similares a los presentados en [He et al., 2004]. Sin embargo, en ese estudio, que no tenía en cuenta el fenómeno de la contaminación bidireccional, la cancelación óptima se producía para $M=3$, pero con errores muy parecidos a los obtenidos para el orden igual a 1.

6.4.3 Análisis de la duración de segmentos en métodos basados en BSS

El estudio realizado para los métodos de filtrado ocular basados en BSS, en función de la duración del segmento seleccionada para la descomposición en señales fuente presenta unos resultados muy similares al análisis desarrollado para las mezclas instantáneas: los algoritmos basados en SOS son poco sensibles a la duración, y los algoritmos basados en HOS proporcionan errores menores con segmentos de mayor duración. Para las mezclas convolutivas, la duración de 15 segundos es la que produce el mínimo error para los algoritmos SOS, a diferencia de las mezclas instantáneas que se producía con 90 segundos, si bien la diferencia obtenida entre 15 y 90 segundos es muy pequeña. Por tanto, la longitud de los segmentos que proporciona el menor error para cada uno de los algoritmos BSS estudiados son las siguientes:

- 5 segundos para PCA,
- 15 segundos para AMUSE y SOBI, y
- 180 segundos para los algoritmos basados en HOS.

6.4.4 Dominios frecuencial y temporal

La tabla 6.6 muestra los errores porcentuales (como promedio de los 19 electrodos de EEG), para cada variable espectral, obtenidos tras aplicar los diferentes métodos de reducción ocular evaluados (en cada caso, con la duración que proporciona el mínimo error). No se detallan los errores del algoritmo AMUSE ni de algunos algoritmos basados en HOS (JADE y la versión extendida del algoritmo INFOMAX), debido a que son muy similares a los obtenidos para el algoritmo SOBI e INFOMAX, respectivamente. En la tabla se incluyen los errores para las señales EEG simuladas (no corregidas), que indican que la incidencia de la contaminación ocular está localizada principalmente en la banda delta (errores del 152 y 45% para la potencia absoluta y relativa, respectivamente). Se calculan las diferencias estadísticas entre los errores para los métodos de filtrado ocular y los correspondientes a las señales EEG no corregidas. Todos los métodos de filtrado ocular evaluados reducen los errores obtenidos para las señales no corregidas tanto en la potencia absoluta como relativa de la banda delta ($p < 0.01$). Los errores en las potencias absolutas de las bandas theta, alfa y beta, obtenidos tras

la aplicación de los métodos basados en regresión lineal y adaptativo RLS, son elevados (alrededor del 20%), debido a que estos procedimientos no tienen en cuenta la contaminación bidireccional entre las actividades ocular y cerebral, y por tanto también eliminan la actividad cerebral registrada por los canales de referencia EOG. Estos errores quedan reducidos al aplicar las versiones filtradas de estos métodos, especialmente en las bandas alfa y beta. Los errores obtenidos para los algoritmos basados en HOS son elevados para todas las potencias absolutas, ya que las componentes fuente eliminadas debido a su origen ocular, no están compuestas únicamente de actividad ocular pura, sino también de actividad cerebral. En conclusión, si se considera el promedio de todas las variables espectrales consideradas, el error mínimo se obtiene para el algoritmo SOBI (4.25%; $p < 0.001$), seguido de la versión filtrada del algoritmo adaptativo RLS (11.33%; $p < 0.001$).

VARIABLES	MÉTODOS DE FILTRADO OCULAR								
	SIN CORREGIR	REGRESION	REGRESION FILTRADA	RLS	RLS FILTRADO	PCA	SOBI	INFOMAX	FASTICA
ABS TOTAL	47.89	22.54*	11.17**	22.03*	10.56**	20.53*	4.32**	19.52*	43.04
ABS DELTA	151.78	19.86**	19.78**	18.57**	18.35**	08.83**	8.46**	29.89**	43.10**
ABS THETA	3.78	20.39**	18.92**	20.32**	18.54**	22.41**	3.88	21.77**	5397**
ABS ALFA	0.98	24.91**	5.44**	24.77**	5.27**	22.54**	1.89*	13.46**	34.93**
ABS BETA	0.87	22.06**	0.82**	22.19**	0.87	23.56**	4.39**	20.59**	67.97**
MEDIA ABS	41.06	21.95	11.23*	21.58	10.72*	21.57	4.59**	21.05	48.60
REL DELTA	45.24	9.93**	12.21**	10.29**	11.00**	11.47**	5.10**	9.07**	9.03**
REL THETA	17.33	8.14*	10.69*	7.37**	10.84*	4.68**	3.17**	5.58**	8.71**
REL ALFA	18.45	8.21**	9.47*	8.12**	8.98**	6.17**	3.47**	5.87**	7.75**
REL BETA	18.50	14.41	18.64	12.59	17.52	6.73**	3.59**	6.47**	12.76
MEDIA REL	24.88	10.17**	12.75**	9.59**	12.09**	7.26**	3.83**	6.75**	9.56**
MEDIA VARIABLES ESPECTRALES	33.87	16.72*	11.90**	16.25*	11.33**	15.21*	4.25**	14.69*	31.25

Tabla 6.6 Errores porcentuales promedio (media de las 12 señales simuladas mediante mezclas convolutivas y de los 19 canales de EEG) de las variables espectrales absolutas calculadas entre las señales EEG fuentes y las señales EEG corregidas mediante las diferentes técnicas de filtrado ocular evaluadas. Las diferencias estadísticas entre los errores para los métodos de filtrado ocular y los correspondientes a las señales EEG no corregidas se denotan mediante: * $p < 0.05$; y ** $p < 0.01$.

Comparando estos resultados con los obtenidos con las señales simuladas mediante mezclas instantáneas (ver tablas 6.3 y 6.6), puede observarse que los algoritmos de descomposición basados en SOS (AMUSE y SOBI) proporcionan los errores porcentuales menores para ambas mezclas. Por otro lado, a pesar de que el error promedio de todas las variables de las señales sin corregir para las mezclas convolutivas es menor que para las mezclas instantáneas (33.87% y 58.29%, respectivamente), los errores obtenidos para las señales corregidas no disminuyen en el mismo grado. La razón reside en que todos los métodos de filtrado ocular evaluados, a excepción del algoritmo adaptativo, parten de la hipótesis que las señales registradas o simuladas son mezclas instantáneas. Por tanto, resulta lógico suponer a priori que la eficacia de los métodos de filtrado es mayor en mezclas instantáneas. Sin embargo, no hay que olvidar que la contaminación bidireccional existente entre las actividades ocular y cerebral afecta en los resultados dependiendo del método utilizado.

A continuación se realiza un análisis comparativo de la eficacia de los diferentes métodos de reducción de la contaminación ocular por inspección visual en el dominio temporal. La figura 6.11 muestra, a título de ejemplo, las señales de dos canales de EEG (Fp1 y C3) sin corregir, fuente, y corregidas mediante las diferentes técnicas de filtrado ocular consideradas. Las señales EEG corregidas muestran que los métodos basados en PCA, regresión y adaptativo eliminan también parte de la actividad cerebral registrada simultáneamente en los canales EOG debido a la contaminación bidireccional, especialmente en los canales frontopolares. El comportamiento de los algoritmos de descomposición basados en HOS parece mejorar de manera visual para los electrodos de EEG más posteriores. De hecho, estos algoritmos eliminan con bastante precisión los artefactos oculares, sin embargo, las señales EEG reconstruidas a partir de las componentes no asociadas a actividad ocular, exhiben una actividad cerebral modificada (de mayor amplitud) en los canales anteriores. De esta manera, visualmente se puede concluir que los algoritmos basados en SOS (AMUSE y SOBI), y las versiones filtradas de la regresión lineal y del algoritmo adaptativo RLS proporcionan las señales EEG corregidas más similares a las señales EEG fuente, para todos los canales.

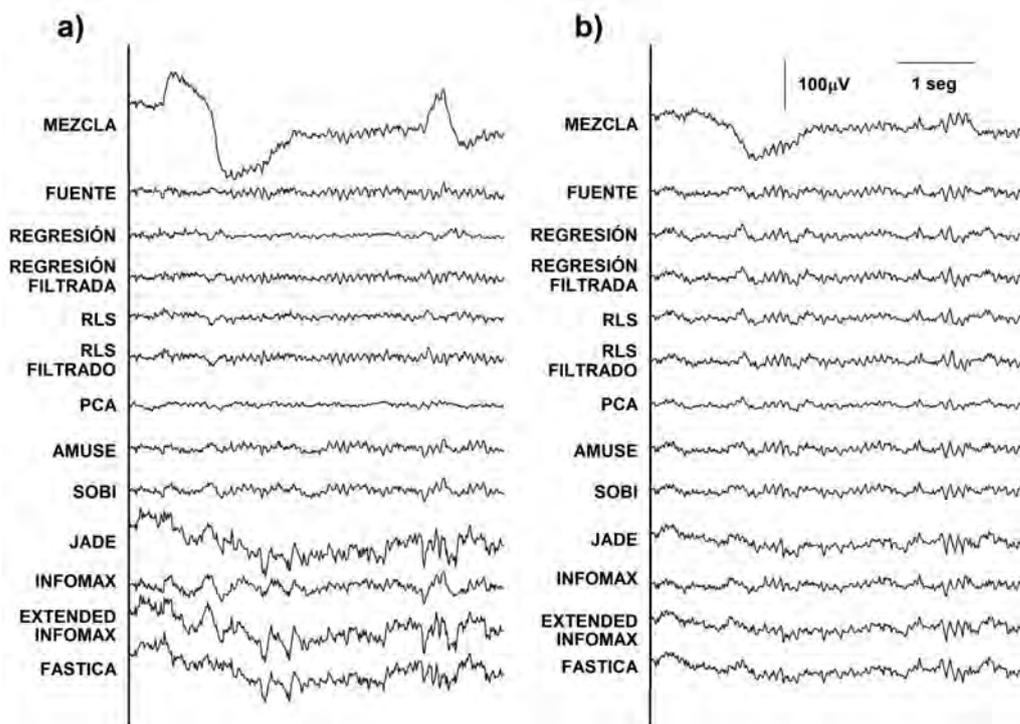


Figura 6.11 Segmento de 5 segundos correspondiente a las señales EEG simuladas y corregidas mediante los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados, incluyendo las señales EEG fuente originales. Se grafican los resultados para dos canales: a) Fp1; y b) C3.

El grado de similitud entre la morfología de las señales EEG fuente y las corregidas se calcula mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La tabla 6.7 muestra los valores obtenidos como promedio de las 12 señales simuladas mediante mezclas convolutivas, y de los electrodos de EEG correspondientes a 4 regiones cerebrales: global, anterior, central y posterior. También se incluyen los valores de correlación calculados entre las señales EEG simuladas (no corregidas) y las señales EEG fuente. Los resultados muestran que la similitud aumenta tras la aplicación de cualquier método de filtrado ocular, y que es mayor para canales EEG más posteriores. Los valores de correlación más elevados se obtienen tras la aplicación del algoritmo SOBI (0.961 como promedio de todos los canales; $p < 0.016$ respecto a cualquiera de las otras técnicas de filtrado ocular). Además, el mayor incremento de correlación entre las señales EEG no corregidas y las fuente, se encuentra en la región cerebral anterior (de 0.385 a 0.909 tras aplicar el algoritmo SOBI). Estos resultados indican que las señales EEG obtenidas tras el filtrado mediante el algoritmo SOBI, son muy similares a las señales EEG fuente.

ÁREA	MÉTODOS DE FILTRADO OCULAR								
	SIN CORREGIR	REGRESION	REGRESION FILTRADA	RLS	RLS FILTRADO	PCA	SOBI	INFOMAX	FASTICA
ANTERIOR	0.385	0.740	0.881	0.730	0.871	0.640	0.909	0.782	0.675
CENTRAL	0.667	0.968	0.980	0.968	0.982	0.930	0.986	0.954	0.899
POSTERIOR	0.851	0.989	0.992	0.988	0.993	0.976	0.993	0.986	0.965
GLOBAL	0.631	0.891	0.950	0.888	0.945	0.840	0.961	0.902	0.841

Tabla 6.7 Coeficientes de correlación de Pearson calculados para los diferentes métodos de filtrado ocular evaluados (promedio de las 12 señales de EEG simuladas mediante las mezclas convolutivas), teniendo en cuenta diversas áreas cerebrales.

Adicionalmente, la tabla 6.8 muestra el análisis estadístico, basado en tests de t apareados, de las diferencias entre los valores de correlación obtenidos tras la aplicación de cada método para la reducción de la contaminación ocular.

		MÉTODO B							
		SIN CORREGIR	FASTICA	PCA	RLS	REGRESIÓN	INFOMAX	RLS FILTRADO	REGRESIÓN FILTRADA
MÉTODO A	SOBI	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.009	p<0.013	p<0.016
	REGRESIÓN FILTRADA	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.024	ns	
	RLS FILTRADO	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.040		
	INFOMAX	p<0.001	p<0.009	p<0.012	ns	ns			
	REGRESIÓN	p<0.001	p<0.005	p<0.006	ns				
	RLS	p<0.001	p<0.005	p<0.006					
	PCA	p<0.001	ns						
	FASTICA	p<0.001							

Tabla 6.8 Incrementos significativos entre los coeficientes de correlación de Pearson calculados para los diferentes procedimientos de filtrado ocular evaluados (test de t apareados entre el método A vs método B). El relleno gris oscuro indica p<0.01, el gris claro p<0.05; y el blanco incrementos no significativos.

Los resultados indican que todas las técnicas consideradas incrementan significativamente los valores de correlación en comparación con los obtenidos para las señales EEG simuladas (sin corregir). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los métodos de regresión, filtrado adaptativo RLS y el algoritmo INFOMAX. Sin embargo, los valores de

correlación obtenidos para las versiones filtradas de la regresión y del algoritmo adaptativo son significativamente mayores que los obtenidos para los 3 métodos anteriores. Además, no se observan diferencias significativas entre estas versiones filtradas. Finalmente, puede apreciarse que los coeficientes obtenidos tras el filtrado ocular mediante el algoritmo SOBI son estadísticamente superiores a los obtenidos para cualquiera de las otras técnicas.

6.4.5 Mapas topográficos

En la figura 6.12 se representa la distribución topográfica de los errores porcentuales y de la correlación de Pearson para las diferentes técnicas de filtrado ocular consideradas.

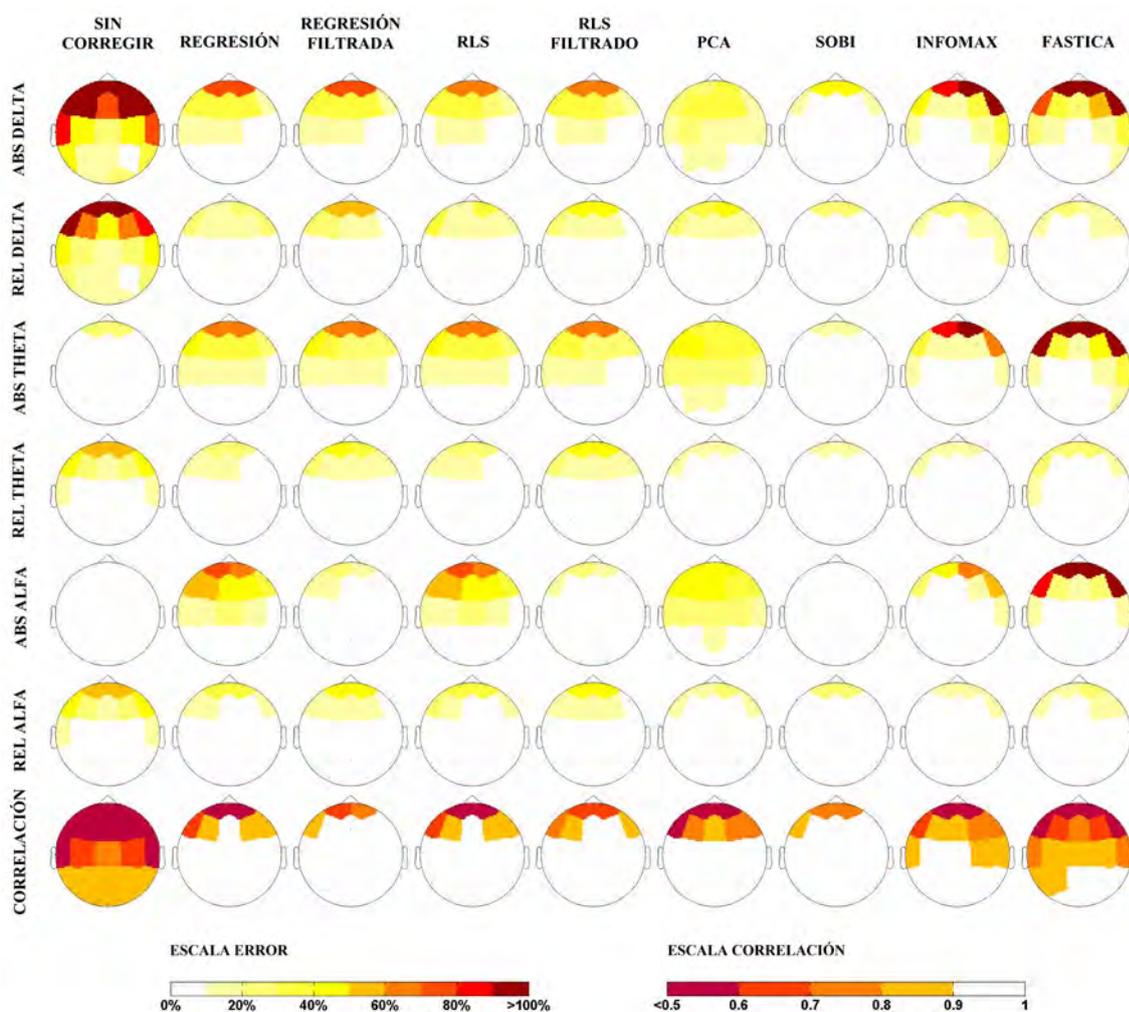


Figura 6.12 Mapas topográficos del error porcentual y del coeficiente de correlación de Pearson entre las fuentes cerebrales y las señales EEG corregidas mediante diferentes métodos. Se incluyen los mapas correspondientes a las señales EEG simuladas sin corregir.

En la figura también se incluye el mapa topográfico correspondiente a las señales simuladas mediante mezclas convolutivas sin corregir, indicando que los artefactos oculares afectan principalmente a la banda delta. Los resultados obtenidos para las bandas alfa y beta son muy similares. Por tal razón, únicamente se representa en la figura los errores en las potencias absolutas y relativas en la banda frecuencial alfa. Además, los errores producidos en la banda theta y, especialmente, en las bandas alfa y beta, revelan que la incidencia de la propagación ocular en estas bandas es mínima. Finalmente, puede apreciarse que los errores más pequeños son obtenidos tras la aplicación del algoritmo de descomposición SOBI.

6.5 Discusión y conclusiones

En este capítulo se ha realizado un análisis comparativo de la eficacia de diferentes técnicas en el filtrado de los artefactos oculares presentes en las bases de datos simuladas mediante las mezclas instantáneas y convolutivas, ambas obtenidas en el capítulo 5. Entre los métodos de filtrado ocular evaluados, se encuentran el considerado *gold standard* basado en regresión lineal, el filtrado adaptativo RLS, las respectivas versiones filtradas de los dos métodos anteriores, y diversos algoritmos basados en la metodología de separación ciega de fuentes. Esta evaluación objetiva, que requiere el conocimiento previo de las actividades ocular y cerebral, y por tanto de señales EOG y EEG simuladas, permite la selección del método de filtrado ocular más adecuado, que será aplicado en el capítulo 7 para el procesado de señales reales en la evaluación del efecto de un fármaco en el sistema nervioso central.

Previamente, para los métodos de filtrado ocular basados en BSS, se realiza un análisis del efecto que tiene el preblanqueo de las señales EOG y EEG, como preprocesado previo a la descomposición en señales fuente. Para ello, se utiliza la base de datos de señales simuladas mediante mezclas instantáneas. Los métodos de preblanqueo evaluados son cuatro (ver apartado 4.2):

- sin preblanqueo,
- preblanqueo convencional,

- preblanqueo convencional modificado, y
- preblanqueo robusto.

El análisis comparativo efectuado incorpora el cálculo del coste computacional de cada método, y de diversas variables asociadas a los dominios temporal y frecuencial. Los resultados indican que los artefactos oculares son identificados y reducidos por todos los procedimientos de preblanqueo considerados, incluso cuando no se realiza ningún preprocesado previo a la aplicación del algoritmo de BSS. Sin embargo, en este último caso, también se observa una reducción de la actividad cerebral especialmente en los canales de EEG anteriores (ver figura 6.1). El método de preblanqueo convencional utilizado como preprocesado previo a los algoritmos de BSS basados en SOS (AMUSE y SOBI) proporciona los coeficientes de correlación más elevados entre las señales EEG fuente y las corregidas. Respecto al coste computacional de los métodos de preblanqueo, los resultados obtenidos advierten que a pesar de que el preblanqueo facilita la resolución del problema de BSS, también conlleva una transformación matricial adicional que se ve reflejada en el hecho de que la aplicación de cualquier método de preblanqueo supone un mayor tiempo de cálculo, si bien en el caso de SOS (SOBI y especialmente AMUSE) el tiempo es muy pequeño. Por otro lado, el coste computacional del algoritmo de preblanqueo robusto es ligeramente superior al del resto de métodos para AMUSE, SOBI e INFOMAX, debido a que éste consiste en un procedimiento iterativo de convergencia. El estudio realizado sobre el efecto que tienen el método de preblanqueo y el algoritmo de BSS seleccionados en el cálculo de las variables espectrales de interés clínico, concluye que el método de preblanqueo convencional produce menores errores porcentuales, localizados generalmente en la región anterior, en todas las bandas frecuenciales para los algoritmos de BSS basados en SOS (AMUSE y SOBI).

Por otro lado, el estudio realizado con señales con ruido aditivo en el proceso de mezcla correspondiente a diferentes índices SNR muestra que la eficacia de la eliminación de la contaminación ocular se ve afectada en gran medida por la presencia de este ruido adicional. De todas maneras, el método de preblanqueo convencional continúa siendo el más apropiado como preprocesado previo a los algoritmos AMUSE y SOBI para los diferentes valores de SNR simulados, obteniendo coeficientes de correlación promedio entre las señales fuente y las

corregidas de 0.981 cuando no hay ruido adicional, 0.904 con SNR=10dB, y 0.802 con SNR=5dB.

De esta manera, el análisis realizado acerca del preblanqueo puede resumirse en las siguientes conclusiones:

- El método de preblanqueo convencional es el más adecuado para los algoritmos AMUSE y SOBI.
- Tanto el método convencional como el convencional modificado resultan idóneos para el preblanqueo con el algoritmo INFOMAX.
- El método convencional modificado es el que proporciona mejores resultados para el algoritmo FastICA, si bien en el tiempo de cálculo es ligeramente superior al método convencional y con resultados muy similares.
- Por último, el método robusto de preblanqueo es el más idóneo para el algoritmo JADE.

De todas maneras, cabe destacar que los resultados obtenidos para los algoritmos de BSS basados en HOS no muestran sensibles diferencias entre los diversos métodos de preblanqueo evaluados, por lo que la utilización del método de preblanqueo convencional también resulta correcta tanto para FastICA como JADE e INFOMAX. Por consiguiente, y por simplicidad, se decide utilizar el método de preblanqueo convencional en todos los algoritmos de BSS en los análisis realizados para las señales simuladas y reales.

El resultado más relevante de la evaluación realizada sobre las señales simuladas generadas mediante mezclas instantáneas y convolutivas consiste en que el método basado en regresión lineal, considerado *gold standard*, no sólo reduce la contaminación ocular sino que también elimina actividad cerebral, debido a que no tiene en cuenta el fenómeno de la contaminación bidireccional. En este caso, esta afirmación queda demostrada por los canales frontopolares corregidos (ver figuras 6.6 y 6.11) y por los elevados errores obtenidos para la potencia absoluta de las bandas alfa (29.96% y 24.91% para mezclas instantáneas y convolutivas, respectivamente) y beta (28.22% y 22.06% para mezclas instantáneas y convolutivas, respectivamente). Esta eliminación de la actividad cerebral queda reducida al aplicar la versión

filtrada de la regresión, empeorando, sin embargo, los errores en las potencias relativas (promedio alrededor del 10% para ambas mezclas simuladas).

La eficacia del método de reducción ocular basado en el filtrado adaptativo RLS, así como su versión filtrada, es muy similar, prácticamente indistinguible, a la del método de regresión y su versión filtrada. La optimización del filtrado adaptativo RLS se obtiene con un factor de olvido igual a 0.9999, no dependiendo del orden seleccionado para los filtros FIR (aunque $M=1$ proporciona el mínimo error).

Respecto al comportamiento de los algoritmos basados en BSS, el análisis efectuado acerca de la influencia de la duración del segmento considerado para la descomposición indica que los algoritmos de BSS basados en HOS requieren de la mayor duración posible, ya que el error cometido disminuye con la utilización de segmentos de mayor longitud. Sin embargo, los algoritmos basados en SOS, a excepción del PCA, proporcionan errores similares para todas las duraciones consideradas. Para las mezclas instantáneas, la duración de 90 segundos es la que produce el mínimo error para los algoritmos SOS, a diferencia de las mezclas convolutivas donde el mínimo error se consigue con 15 segundos, si bien la diferencia de error obtenida para ambas mezclas entre 15 y 90 segundos es muy pequeña. Los errores menores para el PCA se obtienen con segmentos de corta duración (5 segundos), no resultando mejores que los obtenidos con el método *gold standard*. Por otro lado, la separación mediante los algoritmos basados en SOS y HOS no proporciona resultados similares, debido a que proceden de diferentes hipótesis acerca de la estimación de las fuentes. En general, las señales fuente extraídas mediante los algoritmos basados en HOS parecen corresponder a actividades no del oculares o cerebrales, es decir, las señales fuente presentan ciertos artefactos remanentes.

Los errores entre las variables espectrales para las señales EEG fuente y las corregidas calculadas para los algoritmos basados en HOS disminuyen a medida que aumenta la duración de la muestra considerada para la descomposición, pero aún así están lejos de los errores porcentuales promedios obtenidos para los algoritmos basados en SOS: alrededor del 30% para FastICA alrededor del 15% para INFOMAX, y alrededor del 17% para JADE, comparado con el 1.77% y 4.25% para SOBI, en mezclas instantáneas y convolutivas

respectivamente. Los valores promedio de error y de correlación obtenidos para los métodos INFOMAX, regresión y filtrado adaptativo RLS son similares. La distribución topográfica muestra que los errores están localizados principalmente en la región cerebral anterior, especialmente en los canales frontopolares y frontolaterales. Además, en el estudio de mezclas convolutivas, las versiones filtradas de la regresión lineal y del filtrado adaptativo proporcionan muy buenos resultados en promedio: coeficientes de correlación de 0.950 y 0.945, y errores en las variables espectrales de 11.90% y 11.33%, respectivamente. Sin embargo, los resultados obtenidos para el algoritmo de descomposición SOBI son todavía mejores: 0.961 y 4.25%.

En base a los resultados obtenidos en los dominios temporal y frecuencial sobre señales artificiales simuladas mediante mezclas instantáneas y convolutivas, puede concluirse que los algoritmos basados en SOS (AMUSE y SOBI) son las técnicas que demuestran mayor eficiencia y eficacia para la reducción de los artefactos oculares (preservando y recuperando mayor actividad cerebral que el resto de técnicas evaluadas), en relación a:

- la similitud (calculada mediante el MSE y el coeficiente de correlación de Pearson) entre las señales EEG fuentes y las señales EEG corregidas,
- el índice SAR con mejoras de hasta 40dB en los electrodos frontopolares, y
- las variables espectrales utilizadas con frecuencia en la práctica clínica (errores promedio de todos los canales inferiores al 2% y al 5%, para mezclas instantáneas y convolutivas respectivamente).

En la rutina clínica, la configuración o montaje de electrodos de EOG y EEG cambian en función de la aplicación. Además, diferentes estudios recientes han sugerido conclusiones opuestas sobre el método de filtrado ocular más adecuado en cada aplicación: algunos aconsejan la utilización de algoritmos de BSS [Joyce et al., 2004][Kierkels et al., 2006], y otros el método de regresión especialmente cuando el número de canales de EEG es pequeño [Wallstrom et al., 2004] [Schlögl et al., 2007]. A pesar de que la principal parte del estudio con mezclas instantáneas fue realizada con 2 canales de EOG y 19 electrodos de EEG, también se considera la comparación de métodos de filtrado ocular cuando sólo se dispone de 6 electrodos de EEG (aplicaciones clínicas de EEG infantil y polisomnografía), e incluso la peor situación

posible: cuando no se dispone de la adquisición de señales de referencia EOG (la aplicación del método considerado *gold standard* no es posible). En ambos casos, los errores obtenidos tras la aplicación del método basado en SOS (AMUSE y SOBI) son inferiores a los obtenidos con la regresión lineal, incluso con su versión filtrada.

6.6 Bibliografía

- Cao J., Murata N., Amari S., Cichocki A. y Takeda T. “A robust approach to independent component analysis of signals with high-level noise measurements”. *IEEE T. Neural Networ.* 14:631-645, 2003.
- Celka P., Boashash B. y Colditz P. “Preprocessing and time-frequency analysis of newborn EEG seizures”. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 20:30-39, 2001.
- Choi S., Cichocki A., Park H.M. y Lee S.Y. “Blind source separation and independent component analysis: a review”. *Neural Info. Process. Lett. Rev.* 6:1-51, 2005.
- Delorme A. y Makeig S. “EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis”. *J. Neurosci. Meth.* 134:9-21, 2004.
- Elbert T., Lutzenberger W., Rockstroh B. y Birbaumer N. “Removal of ocular artifacts from the EEG – a biophysical approach to the EOG”. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.* 60:455-463, 1985.
- Escudero J., Hornero R., Abásolo D., Fernández A. y López-Coronado M. “Artifact removal in magnetoencephalogram background activity with independent component analysis”. *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 54:1965-1973, 2007.
- He P., Wilson G. y Russell C. “Removal of ocular artifacts from electroencephalography by adaptive filtering”. *Med. Biol. Eng. Comput.* 42:407-412, 2004.

- Huuponen E., Himanen S.L., Värri A., Hasan J., Lehtokangas M. y Saarinen J. "A study on gender and age differences in sleep spindles". *Neuropsychobiology* 45:99-105, 2002.
- Joyce C.A., Gorodnitsky I.F. y Kutas M. "Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation". *Psychophysiology* 41:313-325, 2004.
- Kierkels J.J., van Boxtel G.J. y Vogten L.L. "A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 53:246-253, 2006.
- Lee D.D. y Seung H.S. "Learning of the parts of objects by non-negative matrix factorization". *Nature* 401:788-791, 1999.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case". *Comput. Biol. Med.* 38:348-360, 2008.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation". *Ann. Biomed. Eng.* 37:176-191, 2009.
- Schlögl A., Keinrath C., Zimmermann D., Scherer R., Leeb R. y Pfurtscheller G. "A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings". *Clin. Neurophysiol.* 118:98-104, 2007.
- Wallstrom G.L., Kass R.E., Miller A., Cohn J.F. y Fox N.A. "Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods". *Int. J. Psychophysiol.* 53:105-119, 2004.

*El cerebro siempre tiene razón,
el apetito y la imaginación pueden equivocarse.*

Aristóteles
Filósofo 384-322 a.C.



7

Resultados en señales reales: Efecto fármaco

7.1 Introducción

Los biomarcadores son medidas biológicas de los efectos farmacodinámicos de un compuesto, o representativas del estado de una enfermedad ya que pueden ofrecer resultados clínicamente significativos para los pacientes, tanto de eficacia como de toxicidad. El análisis cuantitativo del EEG humano en combinación con ciertos procedimientos estadísticos conocido como fármaco-qEEG es considerado un biomarcador de gran interés para la valoración, cuantitativa y objetiva, de los efectos farmacológicos en las diversas etapas del desarrollo de un compuesto o fármaco [Saletu, 1987a]. Además, el análisis fármaco-qEEG es un método de fácil aplicación, sin que se produzcan molestias a los sujetos, siendo la única técnica no invasiva para investigar la función cerebral de forma continua, repetitiva y, relativamente, a bajo coste. La hipótesis subyacente puede resumirse como sigue:

- los cambios en el EEG están directamente relacionados con las variaciones bioquímicas que cada compuesto induce en el cerebro; y
- los efectos conductuales están directamente relacionados con estos efectos bioquímicos [Fink, 1984].

Existe cierta evidencia acerca de que la utilización de estos procedimientos permite obtener información relevante sobre la farmacodinámica (dosis mínima efectiva, mecanismos neurofisiológicos, seguridad, etc.), sobre la estimación de la evolución temporal de los efectos (inicio, pico, duración), y sobre la comparación de la potencia relativa, interacciones e incluso sobre la predicción de la eficacia terapéutica [Barbanoj et al., 2002].

En los estudios de fármaco-qEEG, la actividad del fármaco en el cerebro es evaluada a partir de los cambios producidos en el EEG entre las condiciones pre- y post-administración (ver apartado 2.7.3). Generalmente, estos efectos en el EEG se cuantifican mediante el cálculo de variables espectrales en las diferentes bandas frecuenciales de interés clínico: delta, theta, alfa y beta (ver apartado 1.4). Adicionalmente, la evolución temporal de estos parámetros frecuenciales, en combinación con la evolución de las concentraciones plasmáticas del fármaco, permiten la estimación de los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK-PD) de la acción farmacológica (ver apartado 2.7.5), pudiéndose utilizar para decidir la dosificación más apropiada y los intervalos de administración [Barbanoj et al., 2002]. Por otro lado, la aplicación de otras técnicas recientes basadas en la información global del registro multicanal de EEG, como el método de neuroimagen conocido como LORETA (*low resolution electromagnetic tomography*, ver apartado 2.7.6), han proporcionado una información más exacta que el análisis individual del EEG donde el procesado se realiza canal a canal por separado [Saletu et al., 2006]. Además, la técnica LORETA ha sido aplicada en diversos estudios para la identificación anatómica de las áreas cerebrales involucradas en la acción neuropsicofarmacológica [Frei et al., 2001] [Riba et al., 2004] [Babiloni et al., 2006].

El objetivo de este capítulo consiste en determinar el impacto del filtrado ocular y la influencia que el método seleccionado (*gold standard* vs propuesto en esta tesis) tiene en la evaluación de los efectos inducidos por un fármaco en el cerebro. Dicha evaluación se obtiene mediante la utilización de diferentes aproximaciones basadas en el dominio temporal, frecuencial, modelado PK-PD, y en técnicas de topografía y tomografía cerebral. Para ello, se dispone de las bases de datos correspondientes a dos clases de fármacos psicoactivos: benzodiazepinas y neurolépticos (ver apartado 2.6). Respecto a las benzodiazepinas, que suelen utilizarse para el tratamiento de estados de ansiedad [Heyer y Adams, 1998], la base de datos

cuenta con tres diferentes dosis de alprazolam (0.25, 0.5 y 1mg). Por otro lado, los antipsicóticos o neurolépticos suelen administrarse comúnmente para el tratamiento de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos [Tandon, 1998]. En la presente tesis se evalúan los efectos de un fármaco antipsicótico típico (1mg de haloperidol) y dos atípicos (3mg de risperidona y 5mg de olanzapina).

Se recuerda que el procedimiento utilizado en esta tesis doctoral para la eliminación de artefactos en señales EEG consta de dos etapas (ver apartado 2.4). La primera etapa corresponde al proceso de reducción de la actividad ocular que contamina las señales EEG. En un segundo paso, se segmentan las señales en segmentos o épocas de 5 segundos y se realiza un rechazo automático de artefactos (saturación, movimiento, patrones de sueño, y señales EEG con artefactos oculares remanentes), basado en variables temporales y frecuenciales. En este capítulo, se comparan dos métodos de reducción o filtrado ocular:

- el procedimiento, considerado *gold standard* en los estudio de fármaco-qEEG, basado en la regresión lineal (ver apartado 3.2)
- el método propuesto en la presente tesis a partir de las conclusiones y tras evaluar los resultados del estudio comparativo en señales simuladas (ver capítulo 6). Dicho método se basa en los algoritmos SOBI o AMUSE indistintamente (se selecciona el primero en este capítulo) de descomposición ciega de fuentes (BSS) en segmentos de 90 segundos de duración, tras la aplicación de un preblanqueo previo basado en la descomposición singular en valores y vectores propios de la matriz de covarianza. Dicho método también incluye la detección automática de las señales fuente asociadas a actividad ocular.

7.2 Neurolépticos

En este apartado, se determina el impacto del filtrado ocular, regresión o BSS, en los resultados y conclusiones extraídos a partir de un estudio de fármaco-qEEG, en el que se evalúa el efecto de tres fármacos antipsicóticos en el sistema nervioso central. La base de datos, descrita con detalle en el apartado 2.6.3, dispone de 20 voluntarios sanos, 4 sesiones aleatorias

(placebo, 1mg haloperidol, 3mg risperidona, 5mg olanzapina), y de 13 registros de EEG en cada sesión (pre- y 12 adquisiciones post-administración, con intervalos de 1 hora).

El análisis clásico para la valoración del efecto de un fármaco en las señales EEG está basado en el dominio frecuencial: cálculo de las variables de interés a un tiempo determinado tras la administración del fármaco, corregido por las variables estimadas en el tiempo basal (antes de la ingesta). Además, generalmente se compara estadísticamente esta variación neta relativa al fármaco (tiempo-basal) con el cambio neto obtenido por el mismo sujeto en los mismos tiempos tras la administración de placebo (ver apartado 2.7.3). De todas maneras, en este apartado se extiende este análisis clásico con la consideración de técnicas más recientes, basadas en la determinación de la acción farmacológica a partir de modelos PK-PD y la localización de las áreas cerebrales implicadas mediante LORETA. Finalmente, este análisis global del efecto del fármaco permitirá decidir si la selección del procedimiento de reducción de la contaminación ocular, tiene una incidencia relevante sobre las conclusiones extraídas. Los resultados de este apartado ya han sido publicados en [Romero et al., 2009].

7.2.1 Dominio temporal

El método *gold standard* de filtrado ocular en farmacología clínica, basado en regresión lineal, requiere el cálculo de los factores de propagación de cada pareja de canales EOG-EEG. Debido a que dichos factores únicamente dependen de la posición de los electrodos en el cuero cabelludo del voluntario, y ésta no varía en toda una sesión; para el cálculo de estos factores se utilizan todos los registros disponibles en una sesión (13 registros de 3 minutos). La tabla 7.1 muestra, los factores promedios de propagación vertical y horizontal (α y β , respectivamente) obtenidos para cada canal de EEG.

Por otro lado, en la figura 7.1 puede apreciarse el efecto del filtrado ocular mediante los diferentes métodos propuestos, regresión lineal y BSS, en varios canales de EEG. Debido a que los factores de propagación son muy elevados (superiores a 0.85) para los canales frontopolares, el método *gold standard*, basado en regresión lineal, elimina también cierta actividad cerebral registrada de manera simultánea por los electrodos de EOG a causa de la

contaminación bidireccional. Visualmente, el algoritmo de descomposición SOBI parece preservar mejor la actividad cerebral existente en la zona anterior. Sin embargo, no se observan diferencias aparentes entre ambos métodos de filtrado en las zonas central y posterior.

CANAL	α (VEOG)	β (HEOG)	CANAL	α (VEOG)	β (HEOG)
Fp1	0.861	0.083	C4	0.158	-0.047
Fp2	0.872	-0.023	T4	0.075	-0.124
F7	0.220	0.274	T5	0.043	0.038
F3	0.326	0.102	P3	0.085	0.027
Fz	0.329	0.013	Pz	0.108	0.004
F4	0.332	-0.072	P4	0.090	-0.025
F8	0.240	-0.229	T6	0.053	-0.031
T3	0.058	0.099	O1	0.040	0.005
C3	0.150	0.063	O2	0.043	-0.007
Cz	0.178	0.004			

Tabla 7.1 Factores promedio (20 voluntarios y 4 sesiones) de propagación vertical y horizontal para el estudio de neurolépticos.

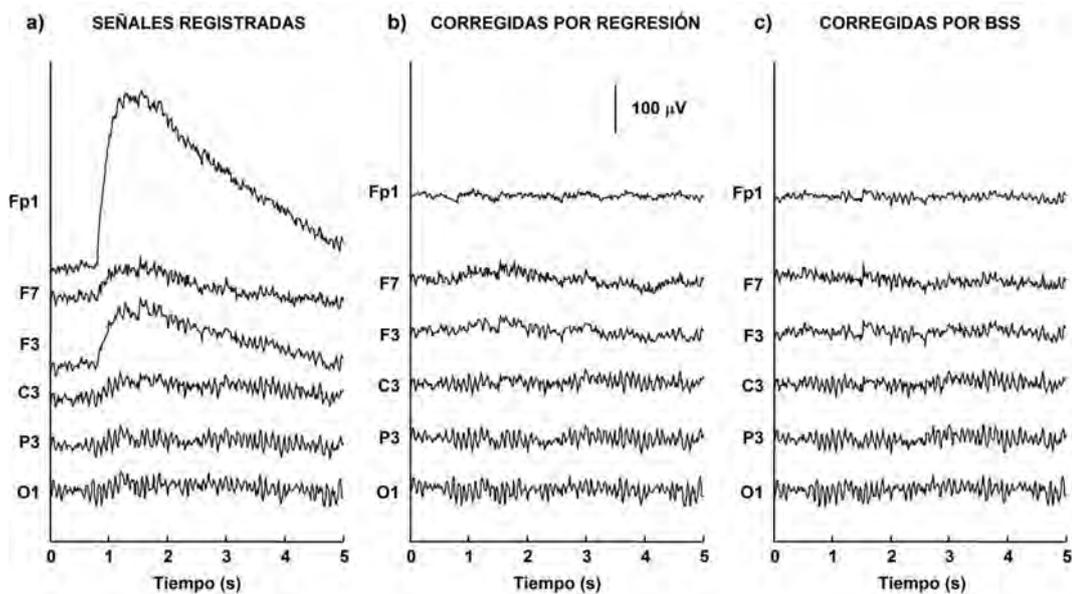


Figura 7.1 a) Segmento de 5 segundos correspondiente a señales EEG registradas, que contienen un prominente artefacto ocular. Como ejemplo, únicamente se muestran varios canales correspondientes al hemisferio izquierdo. b) y c) Señales EEG corregidas mediante la aplicación del filtrado automático ocular basado en regresión y BSS, respectivamente.

7.2.2 Dominio frecuencial

La figura 7.2 muestra la influencia del método seleccionado de filtrado ocular en las funciones densidad espectral de potencia (DEP), a partir de las cuales se calculan las diferentes variables espectrales que caracterizan la acción farmacológica en las señales EEG. Esta figura presenta, a título de ejemplo, diferentes funciones DEP promedio obtenidas para las zonas anterior, central y posterior, tanto en la condición basal (pre-) así como 4 horas tras la administración de 5mg de olanzapina, que corresponde al instante esperado de máximo efecto.

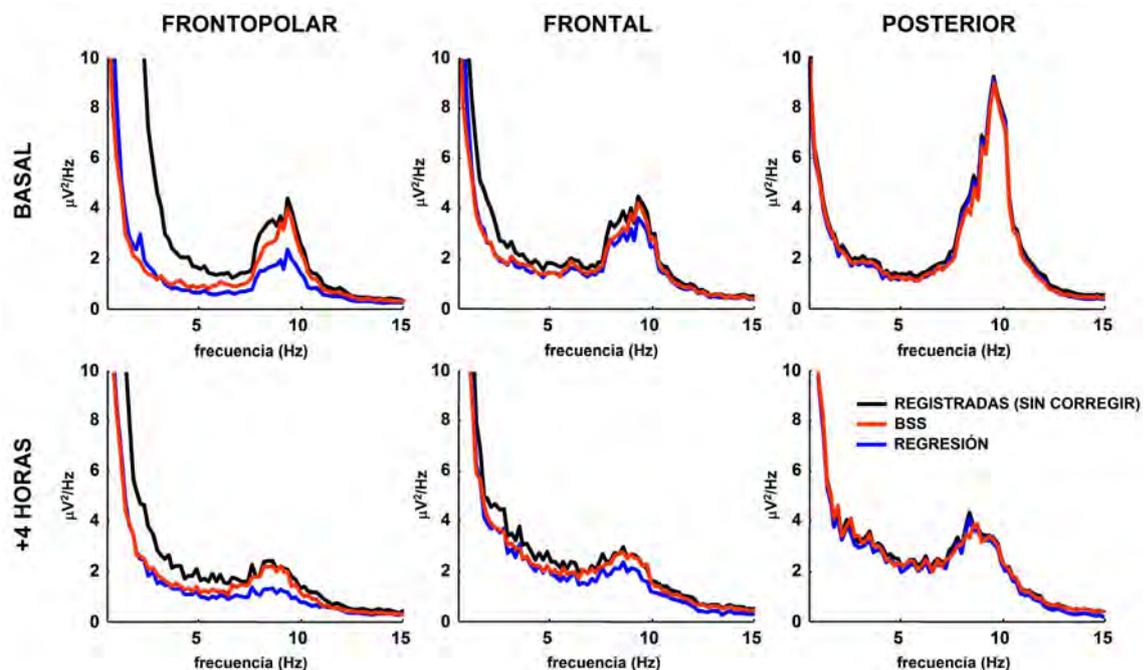


Figura 7.2 Funciones PSD promedio obtenidas para los instantes basal y pico de máximo efecto de la olanzapina (4h tras la administración). El área frontopolar se refiere al promedio de los canales Fp1 y Fp2; el área frontal representa el promedio de los canales F7, F3, Fz, F4 y F8; y el área posterior, el promedio de los canales P3, Pz, P4, O1 y O2. Se utilizan diferentes trazos de color para diferenciar las funciones DEP obtenidas a partir de las señales registradas no corregidas (negro), y las señales EEG corregidas mediante los métodos basados en regresión lineal (azul) y BSS (rojo).

Los gráficos representan los datos obtenidos a partir de las señales registradas y de las señales corregidas mediante ambos métodos de filtrado ocular evaluados. De hecho, en esta figura puede apreciarse el impacto en las funciones DEP tanto del fármaco como del método de filtrado ocular. La técnica basada en regresión no sólo reduce las componentes frecuenciales asociadas a actividad ocular, sino que también elimina actividad cerebral de interés; hecho

caracterizado por la disminución del pico alfa en las señales EEG corregidas mediante regresión en relación a las señales EEG registradas (sin corregir). Esta reducción, que aparece principalmente en los electrodos localizados en la zona anterior (frontales y especialmente frontopolares), se observa en todos los instantes temporales: no sólo tras la administración de fármaco o placebo, sino también en el tiempo basal. Por tanto, esta eliminación parcial de la actividad EEG rápida (alfa y beta) debida a la metodología de la regresión lineal puede influir en gran medida en la evaluación del efecto del fármaco en estas bandas frecuenciales. Cabe resaltar, por último, que con otros fármacos (haloperidol y risperidona) se obtienen resultados similares respecto a las variaciones mostradas en relación al método de filtrado ocular seleccionado, aunque el efecto del fármaco sobre las funciones DEP presente ciertas diferencias.

7.2.3 Efecto en los mapas topográficos SPM

Se computan los mapas topográficos cerebrales para cada una de las 29 variables espectrales de interés clínico calculadas para las señales EEG corregidas mediante los dos procedimientos de filtrado ocular considerados. Estos mapas topográficos comparan estadísticamente, mediante test de t , los cambios inducidos por el fármaco con los obtenidos tras la administración de placebo. En la figuras 7.3, 7.4 y 7.5 se representan los mapas de probabilidad estadística (SPM) obtenidos para las variables espectrales, ordenados por bandas frecuenciales (delta y theta en la figura 7.3, alfa en la 7.4, y beta en la 7.5), a 4 horas tras la administración de haloperidol, risperidona y olanzapina, aplicando los métodos basados en regresión lineal y BSS como filtrado ocular. En general, los resultados con ambos métodos de filtrado son muy similares en los electrodos centrales y posteriores. Sin embargo, aparecen algunas diferencias en los canales anteriores. De hecho, los resultados obtenidos en estos canales, tras la aplicación del algoritmo SOBI, presentan más coherencia con los resultados observados para los electrodos centrales y posteriores. En otras palabras, al aplicar el método de filtrado ocular basado en BSS, los cambios encontrados en las zonas central y posterior también son obtenidos para la zona anterior (ver recuadros en las figuras 7.3 a 7.5), por ejemplo:

- disminuciones en el centroide de la banda combinada lenta (delta+theta) tras la administración de haloperidol y olanzapina;
- incrementos en la potencias absolutas delta y combinada lenta para risperidona y olanzapina; y
- decrementos en la potencia absoluta alfa para olanzapina.

Estos resultados significativos no se obtienen en la zona anterior cuando se aplica el filtrado ocular mediante el método *gold standard* basado en regresión lineal. Es de difícil interpretación que un fármaco muestre diferencias en todos los electrodos de EEG, a excepción de los canales frontopolares y frontolaterales.

Adicionalmente, se realizan análisis estadísticos mediante ANOVAs de dos vías o bilaterales (*two-way ANOVA*) con el objetivo de evaluar cuantitativamente las diferencias encontradas entre ambos métodos de filtrado ocular. Los factores principales de estas ANOVAs corresponden a 1) el efecto del fármaco (placebo *vs* fármaco), y 2) el efecto del filtrado ocular (regresión *vs* BSS). La interacción entre estos dos factores, mostrados en el apartado c) de las figuras 7.3 a 7.5, manifiesta si los efectos debidos al fármaco dependen o no del método seleccionado para realizar el filtrado ocular. Los mapas SPM relativos a las ANOVAs de dos factores revelan que el factor relacionado con el filtrado ocular altera significativamente los efectos inducidos por el fármaco, especialmente en los electrodos localizados en la zona anterior. En otras palabras, los aumentos o disminuciones asociados al fármaco observados en los canales anteriores son mayores o más intensos cuando se aplica el filtrado ocular basado en BSS.

En estas figuras, puede apreciarse que los perfiles farmacodinámicos resultantes del haloperidol, risperidona y olanzapina, extraídos a partir de la aplicación de ambos métodos de filtrado ocular, son similares al considerar el conjunto de todos los canales de los SPM. Por tanto, el análisis fármaco-qEEG clásico permite obtener las mismas conclusiones independientemente del método de preprocesado seleccionado para la reducción de la contaminación ocular. Esto es debido a que este análisis está basado en operaciones individuales efectuadas canal a canal, y a pesar de que se observan algunas diferencias en los

canales de EEG anteriores, éstas no son determinantes para deducir distintas conclusiones acerca del efecto del fármaco.

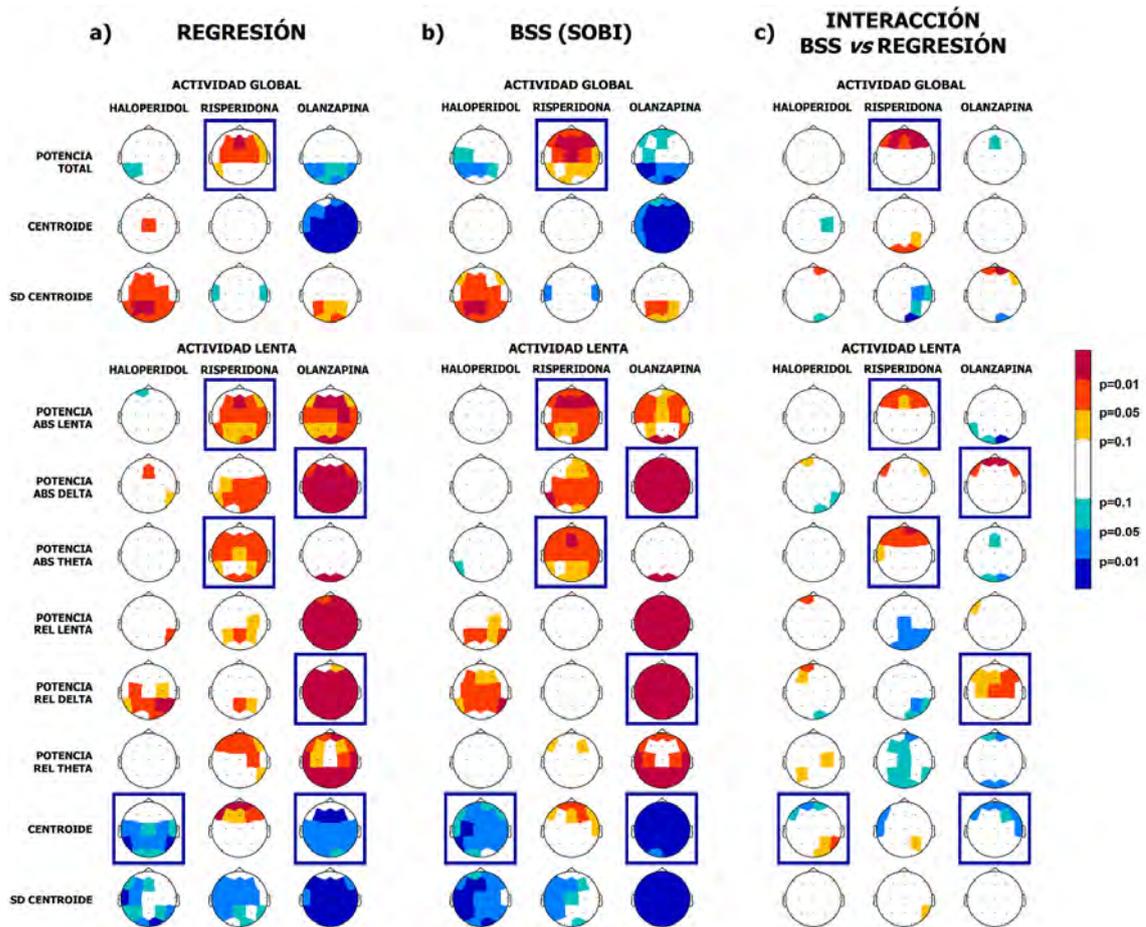


Figura 7.3 Mapas de probabilidad estadística de los cambios topográficos inducidos por el fármaco (haloperidol, risperidona u olanzapina) en comparación con placebo, en las variables espectrales relacionadas con la actividad global y la actividad lenta. a) y b) SPMs tras la aplicación del filtrado ocular mediante regresión y BSS, respectivamente. c) SPMs relativos a la interacción entre los factores fármaco y método de filtrado al realizar ANOVAs de dos vías. La escala de 7 colores representa las diferencias estadísticas basadas en p-valores (los incrementos y decrementos son representados mediante colores cálidos y fríos, respectivamente). Los recuadros indican diferencias a nivel anterior en el efecto fármaco entre los métodos de filtrado evaluados.

Las conclusiones que se pueden extraer del efecto fármaco para ambos métodos de filtrado mediante los mapas topográficos son las siguientes:

- el haloperidol en el EEG viene caracterizado por una disminución del centroide en la banda lenta (delta+theta), una disminución de la potencia relativa de alfa1, y un aumento generalizado de la potencia absoluta y relativa en beta

- la risperidona produce un aumento de la potencia absoluta en las bandas delta, theta y alfa
- el efecto de la olanzapina parece el más acentuado, posiblemente debido a la dosis administrada, y consiste principalmente en un aumento de las potencias absolutas y relativas en las bandas lentas (delta y theta), y una disminución del centroide en la banda lenta combinada (delta+theta) y de la potencias absolutas y relativas de alfa.

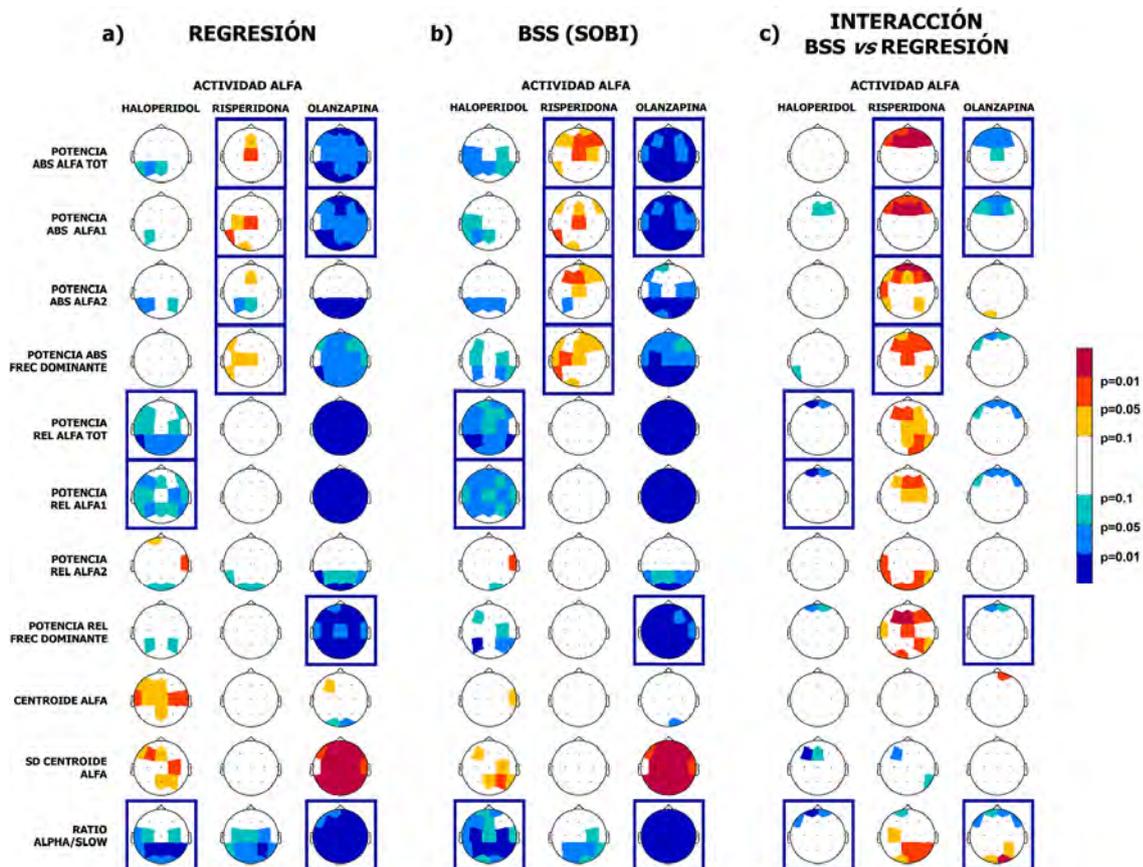


Figura 7.4 Mapas de probabilidad estadística de los cambios topográficos inducidos por el fármaco (haloperidol, risperidona u olanzapina) en comparación con placebo, en las variables espectrales relacionadas con la actividad alfa. a) y b) SPMs tras la aplicación del filtrado ocular mediante regresión y BSS, respectivamente. c) SPMs relativos a la interacción entre los factores fármaco y método de filtrado al realizar ANOVAs de dos vías. La escala de 7 colores representa las diferencias estadísticas basadas en p-valores (los incrementos y decrementos son representados mediante colores cálidos y fríos, respectivamente). Los recuadros indican diferencias a nivel anterior en el efecto fármaco entre los métodos de filtrado evaluados.

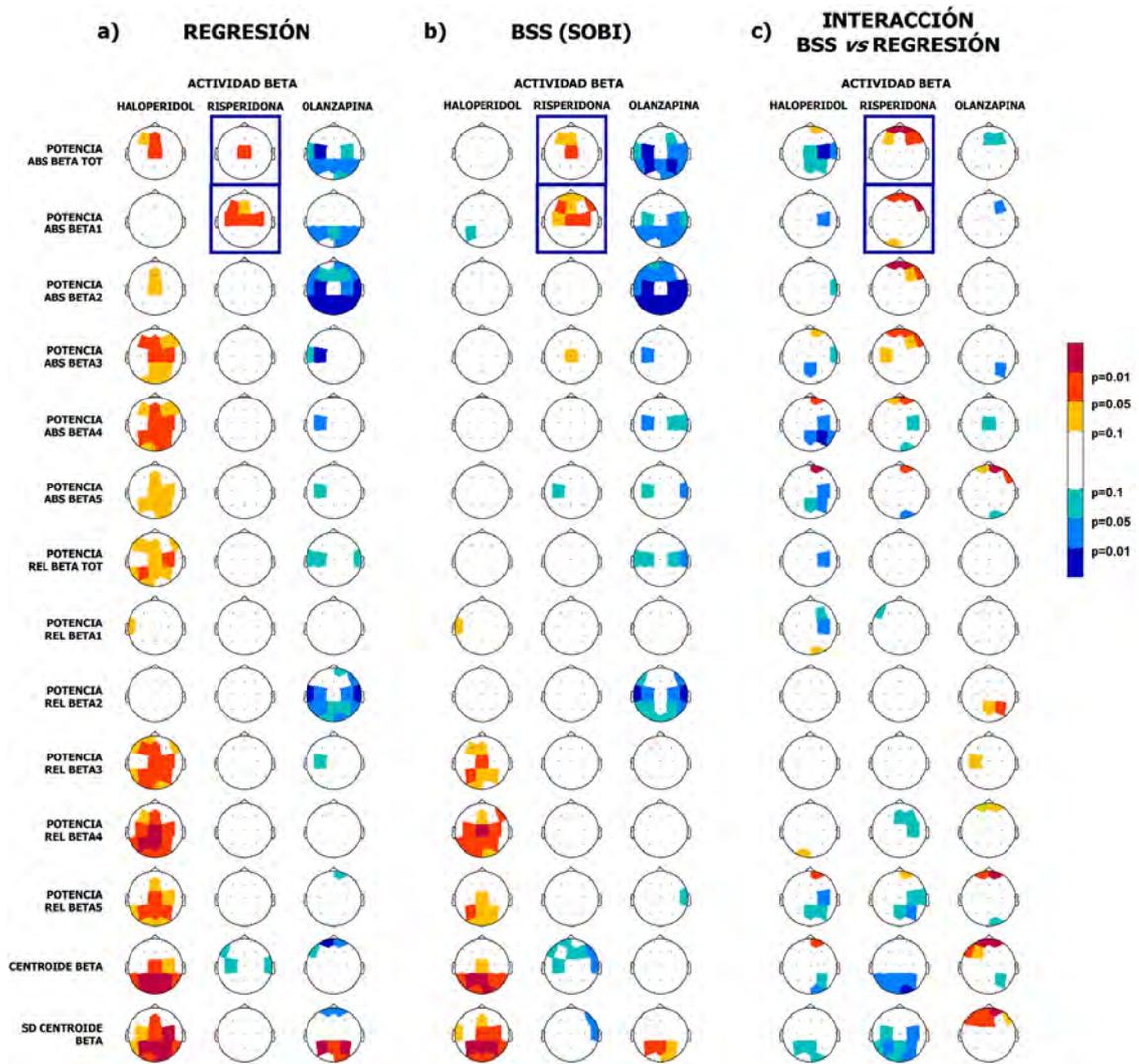


Figura 7.5 Mapas de probabilidad estadística de los cambios topográficos inducidos por el fármaco (haloperidol, risperidona u olanzapina) en comparación con placebo, en las variables espectrales relacionadas con la actividad beta. a) y b) SPMs tras la aplicación del filtrado ocular mediante regresión y BSS, respectivamente. c) SPMs relativos a la interacción entre los factores fármaco y método de filtrado al realizar ANOVAs de dos vías. La escala de 7 colores representa las diferencias estadísticas basadas en p-valores (los incrementos y decrementos son representados mediante colores cálidos y fríos, respectivamente). Los recuadros indican diferencias a nivel anterior en el efecto fármaco entre los métodos de filtrado evaluados.

7.2.4 Efecto en las curvas PK-PD

Las variables espectrales calculadas suelen utilizarse para caracterizar los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del compuesto sobre el sistema nervioso central [Ebert et al, 2001] [Barbanoj et al., 2002]. El vínculo entre la dosis de un fármaco administrada a un paciente y su utilidad en el tratamiento de la enfermedad se describe mediante la farmacocinética y la farmacodinámica. La primera puede definirse como el enfoque

cuantitativo del comportamiento de los fármacos en el organismo, abarcando los mecanismos por los cuales éste último influye en la concentración de éstos, ya sea introduciéndolos y distribuyéndolos por el sistema (absorción y distribución), modificándolos (metabolismo o biotransformación) o desechándolos (excreción). La farmacodinámica incluye el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, así como el de sus mecanismos de acción. De esta manera, puede entenderse que si la farmacocinética estudia lo que el organismo le hace al fármaco, la farmacodinámica analiza el efecto que el fármaco tiene sobre la función del organismo. Por tal razón, las relaciones que conjugan ambas ramas, farmacocinética y farmacodinámica, tienen gran interés en los estudios clínicos de farmacología ya que permiten: 1) predecir la dosificación óptima para cada paciente, 2) evaluar diferencias entre la biodisponibilidad y bioequivalencia de diversas formulaciones; 3) correlacionar las concentraciones del fármaco con el efecto farmacológico o toxicológico; 4) explicar interacciones entre fármacos; y 5) estudiar la distribución y eliminación del fármaco.

De hecho, la combinación de las concentraciones plasmáticas del fármaco y las variables espectrales calculadas a partir de las señales EEG permiten la generación de modelos PK-PD considerados de gran utilidad para la estimación de la dinámica temporal de los efectos del fármaco en el sistema nervioso central incluyendo: tiempos de inicio y pico del efecto, duración del efecto del fármaco y cuantificación de la relación dosis/efecto.

Para la mayoría de variables espectrales, se obtienen similares evoluciones temporales de los efectos en los electrodos de EEG localizados a nivel central y posterior, al aplicar ambos métodos de corrección ocular. Sin embargo, se aprecian diferencias entre ambos métodos en los canales de EEG anteriores. De esta manera, la figura 7.6 muestra, a título de ejemplo, la evolución de las concentraciones plasmáticas de a) 1mg de risperidona, y b) 5mg de olanzapina, así como la evolución temporal del efecto del fármaco en la a) potencia absoluta de la banda delta, y b) potencia absoluta de la banda alfa. Los valores espectrales referentes al efecto neto del fármaco sobre las señales EEG, obtenidos mediante los dos métodos de filtrado ocular considerados (regresión y BSS), son calculados a partir del promedio de los canales anteriores una vez sustraídos los valores basal y placebo. Puede apreciarse que las curvas para el método *gold standard*, basado en regresión lineal, presentan mayor variabilidad entre los

instantes temporales, especialmente en la actividad absoluta delta tras la administración de risperidona.

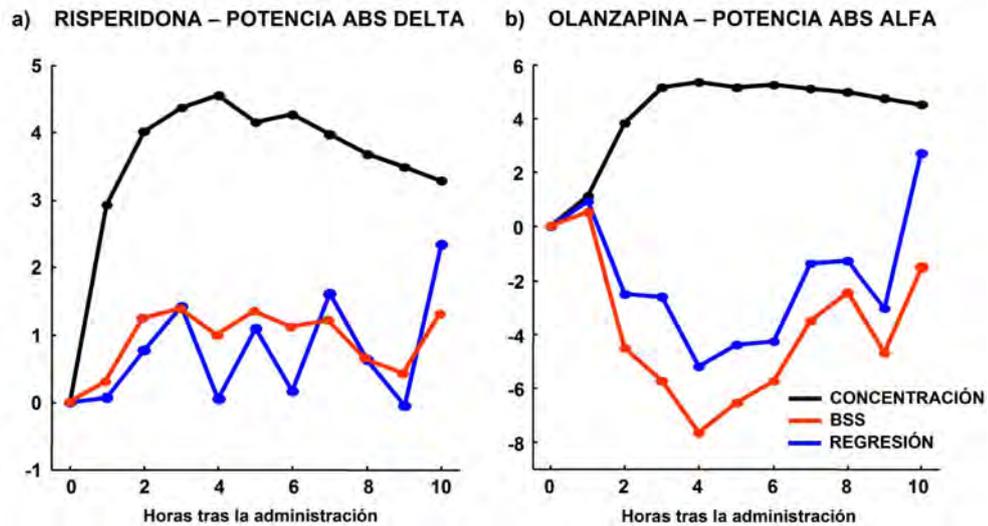


Figura 7.6 Efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de a) 1mg de risperidona y b) 5mg de olanzapina. El trazo de color negro representa la evolución temporal de la concentración plasmática en ng/ml. Los trazos azul y rojo indican potencias absolutas en a) delta y b) alfa (μV^2) tras aplicar los métodos de filtrado ocular basados en regresión y BSS, respectivamente. Los valores espectrales son calculados a partir del promedio de los electrodos localizados en la zona anterior (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 y F8), tras eliminar el valor correspondiente a las condiciones basal y placebo.

La correspondencia o concordancia entre los perfiles temporales de la concentración plasmática y las variables espectrales del EEG, se evalúan mediante el cálculo de la correlación normalizada cruzada entre estas dos curvas para ambos métodos de filtrado ocular. La tabla 7.2 muestra los valores de correlación entre las curvas de concentración plasmática del fármaco (risperidona y olanzapina) y las evoluciones temporales de los efectos en el EEG (potencia absoluta en delta y alfa, respectivamente), obtenidos tras la aplicación de los dos métodos de filtrado ocular para las zonas cerebrales anterior, central y posterior por separado. Los valores correspondientes a los canales de EEG localizados en las zonas central y posterior son muy similares para ambos métodos de reducción ocular. Sin embargo, para la risperidona, la curva de la evolución temporal de la potencia absoluta delta en la zona anterior, obtenida tras la aplicación del filtrado ocular mediante BSS correlaciona significativamente mejor con la curva de concentración plasmática del fármaco, que la obtenida tras aplicar el método *gold standard*

(0.95 *vs* 0.72, $p=0.013$). Además, la curva del efecto farmacodinámico determinado mediante la potencia absoluta alfa, para la zona anterior, también correlaciona mejor con la curva de concentración plasmática de olanzapina (0.92 *vs* 0.83, $p=0.026$) tras aplicar el filtrado de artefactos oculares mediante BSS. Finalmente, puede observarse que únicamente para el método BSS, los valores calculados en la zona anterior son similares a los obtenidos en las zonas central y posterior.

AREA	RISPERIDONA ABS DELTA			OLANZAPINA ABS ALFA		
	Regresión	BSS	p-valor	Regresión	BSS	p-valor
<i>Anterior</i>	0.72	0.95	0.013	0.83	0.92	0.026
<i>Central</i>	0.89	0.92	0.892	0.90	0.95	0.315
<i>Posterior</i>	0.93	0.94	0.858	0.94	0.95	0.197

Tabla 7.2 Valores absolutos de la correlación normalizada cruzada calculada entre las curvas promedio de concentración (risperidona y olanzapina) y las curvas promedio de las variables espectrales de EEG (potencias absolutas delta y alfa, respectivamente) obtenidas para las áreas anterior, central y posterior, tras aplicar el filtrado ocular basado en la regresión y en la BSS. Las diferencias estadísticas (p-valores) entre las correlaciones correspondientes a la regresión y BSS se obtienen mediante la aplicación de test de t de muestras relacionadas entre las correlaciones individuales ($n=20$). El área anterior incluye el promedio de Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 y F8; la central el promedio de T3, C3, Cz, C4 y T4; y por último el área posterior el promedio de los electrodos T5, P3, Pz, P4, T6, O1 y O2.

7.2.5 Efecto en los mapas tomográficos LORETA

Las regiones cerebrales asociadas a los efectos de los fármacos antipsicóticos en el EEG son identificadas mediante la técnica de neuroimagen LORETA (ver apartado 2.7.6). Esta técnica estima una distribución tridimensional de la densidad de corriente intracerebral a partir de los valores de voltaje registrados en el cuero cabelludo [Pascual-Marqui et al., 1994]. La versión de LORETA (sLORETA), utilizada en esta tesis doctoral, implementa un modelo cerebral de tres capas esféricas según el Atlas del cerebro humano de Talairach, digitalizado en el Centro de Imagen Cerebral del Instituto Neurológico de Montreal [Talairach y Tournoux, 1988].

Para el cálculo de las imágenes de tomografía funcional generadas por LORETA, únicamente se utilizan aquellas épocas consideradas libres de artefacto, tras la aplicación del

procedimiento de preprocesado de dos etapas (ver apartado 2.4.1). La solución LORETA está restringida a la masa cortical gris y al hipocampo, en base al atlas de Talairach. De esta manera, el espacio correspondiente a la solución final está formado por 6239 vóxeles, con una resolución espacial de 0.125 cm^3 [Pascual-Marqui, 2002]. Las imágenes LORETA representan la potencia (magnitud al cuadrado de la densidad de corriente intracerebral) en cada uno de los 6239 vóxeles.

En un primer paso, se estiman los valores de densidad de corriente a partir de la matriz espectral cruzada de EEG. A continuación, los valores de potencia se obtienen elevando al cuadrado la densidad de corriente para cada vóxel y cada banda frecuencial. Las diferencias estadísticas entre placebo y fármaco son determinadas mediante tests de t apareados entre los valores de potencia LORETA, previamente log-transformados y con el basal corregido (sustraído), para cada vóxel, banda frecuencial e instante temporal. Además, suele aplicarse comúnmente una corrección por múltiples comparaciones mediante un test no paramétrico de umbral único basado en la teoría de permutaciones y randomizaciones desarrollada por [Holmes et al., 1996]. De esta forma, se puede rechazar la hipótesis nula de no activación en ninguna zona cerebral si por lo menos un valor de t (correspondiente a la comparación en uno de los vóxeles) es superior al umbral crítico asociado a $p=0.05$, determinado por 5000 randomizaciones. Adicionalmente, en base al atlas de estructura probabilística cerebral [Lancaster et al., 1997], se calcula el número de vóxeles significativos para cada hemisferio y cada lóbulo anatómico: frontal, parietal, occipital, temporal, límbico y sublobar.

Se realizan las pruebas estadísticas para todos los vóxeles y bandas frecuenciales a 4 horas tras la administración del fármaco (corregido por basal), correspondiente al pico de máximo efecto. Se observan diferentes resultados en algunas bandas frecuenciales en función del método de filtrado ocular utilizado. El análisis estadístico aplicado vóxel a vóxel, comparando los efectos de placebo con los de olanzapina, revela aumentos estadísticamente significativos en la banda frecuencial delta y disminuciones en la banda alfa. No se observan diferencias significativas, para este instante temporal (+4h), tras la administración de haloperidol o risperidona. La figura 7.7 muestra, como ejemplo, imágenes 3D de LORETA correspondientes a mapas estadísticos no paramétricos de las regiones supraumbrales

encontradas para la banda frecuencial alfa, a 4 horas tras la administración de olanzapina. Estos mapas tomográficos estadísticos son obtenidos tras la aplicación de los dos métodos de filtrado ocular considerados: regresión y BSS. Visualmente, puede apreciarse que el método de reducción ocular basado en BSS proporciona mapas más simétricos entre ambos hemisferios que el método considerado *gold standard* (basado en regresión lineal).

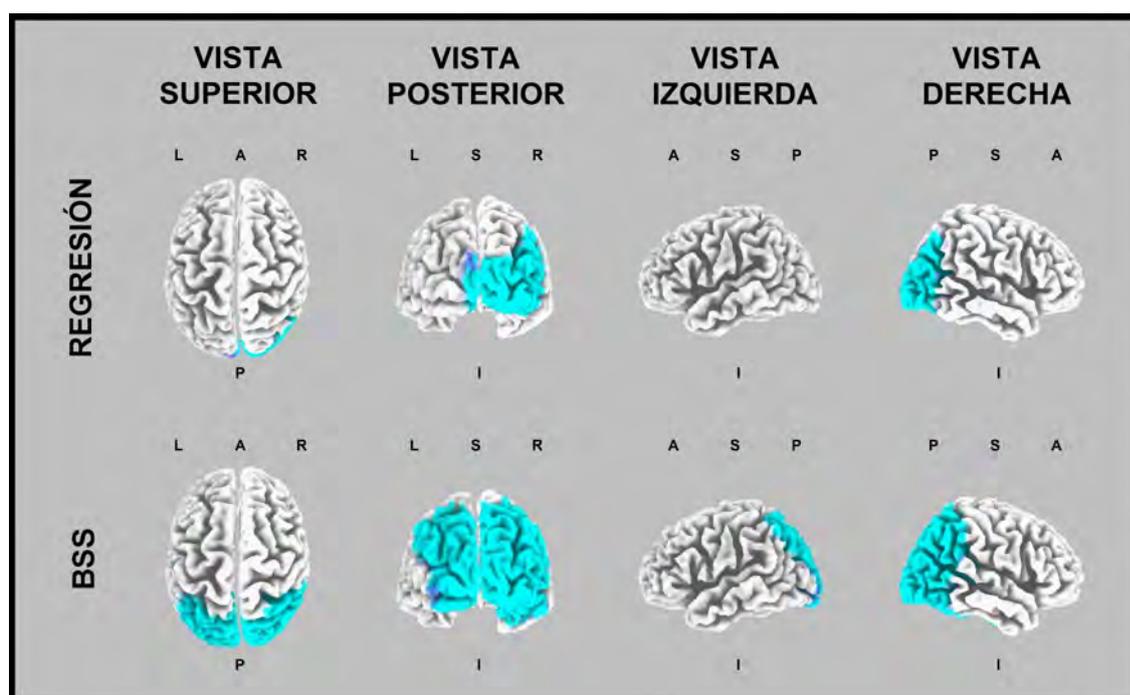


Figura 7.7 Efectos de una dosis de 5mg de olanzapina en la actividad regional cortical eléctrica, tras 4 horas de su administración (n=20). Las imágenes, visualizadas desde diferentes perspectivas, muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por la olanzapina y los inducidos por placebo, en la banda frecuencial alfa (7.5-13Hz), tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. El color azul indica disminuciones significativas tras la corrección de Holmes ($p < 0.05$) en comparación con placebo. Se muestra la estructura cerebral anatómica en color grisáceo (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

Adicionalmente, la tabla 7.3 detalla la distribución anatómica de estas disminuciones significativas observadas en alfa, tras 4 horas de la administración, para los dos métodos de filtrado ocular. Los resultados indican que mientras se localizan 1757 vóxeles supraumbral para el procedimiento basado en BSS, únicamente se obtienen 513 vóxeles tras la aplicación del método *gold standard*. Además, en el área más relacionada con el ritmo alfa (lóbulos parietal y occipital), la disminución de la potencia alfa tras el método basado en regresión parece más

pronunciada en el hemisferio derecho que en el izquierdo (379 vs 31 vóxels, respectivamente), mientras que para el método BSS, esta disminución es menos asimétrica (761 vs 506, respectivamente).

LÓBULO	REGRESIÓN						BSS					
	Hemisferio izquierdo			Hemisferio derecho			Hemisferio izquierdo			Hemisferio derecho		
	N _{SIG}	N _{TOT}	%	N _{SIG}	N _{TOT}	%	N _{SIG}	N _{TOT}	%	N _{SIG}	N _{TOT}	%
<i>Frontal</i>	0	1026	0	0	1150	0	0	1026	0	0	1150	0
<i>Parietal</i>	0	569	0	39	584	7	231	569	41	362	584	76
<i>Occipital</i>	31	362	9	340	399	85	275	362	76	399	399	100
<i>Temporal</i>	0	576	0	70	584	12	13	576	2	216	584	37
<i>Límbico</i>	0	335	0	33	424	8	70	335	21	169	424	40
<i>Sublobar</i>	0	113	0	0	117	0	0	113	0	22	117	19
TOTAL	31	2981	1	482	3258	15	589	2981	20	1168	3258	36

Tabla 7.3 Vóxels supraumbral obtenidos para las disminuciones observadas en la potencia alfa entre olanzapina y placebo, transcurridas 4 horas de la administración. Se muestran los valores para ambos procedimientos de filtrado ocular. También se proporciona el número de vóxels significativos (N_{SIG}), el número total de vóxels (N_{TOT}), y el porcentaje de vóxels significativo (%) para cada lóbulo y hemisferio cerebral.

7.3 Benzodiacepinas

En este apartado, se valora el impacto del método de filtrado ocular seleccionado (regresión o BSS) en la evaluación del efecto de diversas dosis de un fármaco de la familia de las benzodiacepinas, denominado alprazolam en el sistema nervioso central. De manera análoga al apartado anterior 7.2, el efecto del fármaco en el cerebro se determina teniendo en cuenta diferentes aproximaciones: la clásica basada en los mapas topográficos SPM correspondientes a los cambios inducidos por el fármaco en comparación con placebo en las diferentes variables espectrales de interés, y otras aproximaciones más recientes que tienen en cuenta la actividad cerebral en su globalidad (la aproximación clásica realiza un análisis canal a canal), tales como

las relaciones PK-PD y la localización de las áreas cerebrales involucradas por el fármaco mediante técnicas de neuroimagen a partir del EEG (LORETA).

Cabe recordar que la base de datos correspondiente a las benzodiazepinas (explicada con detalle en el apartado 2.6.2) dispone de 9 voluntarios, 4 sesiones aleatorizadas (en las cuales se administra placebo, 0.25, 0,5 ó 1mg de alprazolam) y 10 registros de EEG con ojos cerrados de 3 minutos de duración (basal, +30', +45', +60', +90', +150', +4h, +6h, +8h y +10h de la administración).

7.3.1 Dominio frecuencial

La figura 7.8 muestra, a título de ejemplo, la influencia de los dos métodos de filtrado evaluados (regresión y BSS) en las funciones DEP calculadas para diversas zonas cerebrales (frontopolar, frontal y occipital) tras la administración de placebo o las diferentes dosis de alprazolam. Las funciones DEP representadas en esta figura corresponden al instante temporal de 1 hora tras la administración del fármaco, tiempo en el cual se espera, según las curvas de concentración plasmáticas, el efecto máximo. Los resultados respecto al efecto del método de filtrado seleccionado son similares a los obtenidos para el estudio de neurolépticos (ver apartado 7.2.2): el método *gold standard* basado en la regresión lineal no sólo reduce la contaminación ocular, sino que también elimina actividad cerebral de interés, especialmente a nivel anterior (zonas frontopolar y frontal). Esta eliminación parcial de la actividad cerebral es debida a que la incidencia de la contaminación ocular es máxima a nivel anterior (los movimientos oculares verticales y horizontal afectan principalmente a los canales frontopolares y frontolaterales, respectivamente). Por tal razón, los factores de propagación de la actividad ocular calculados para estos canales, mediante el método basado en regresión, suelen ser elevados, y puesto que dicho método no tiene en cuenta la contaminación bidireccional, la actividad cerebral registrada simultáneamente por los electrodos de EOG es también eliminada al sustraer los artefactos oculares. Ello ocurre tanto con la administración del fármaco como con placebo. De igual manera, cabe destacar que no se encuentran diferencias entre las funciones DEP obtenidas por ambos métodos de reducción ocular en los canales centrales y posteriores (parietales y occipitales), ya que la incidencia de la

contaminación ocular (y por tanto los factores de propagación calculados mediante regresión) es menor en estos canales.

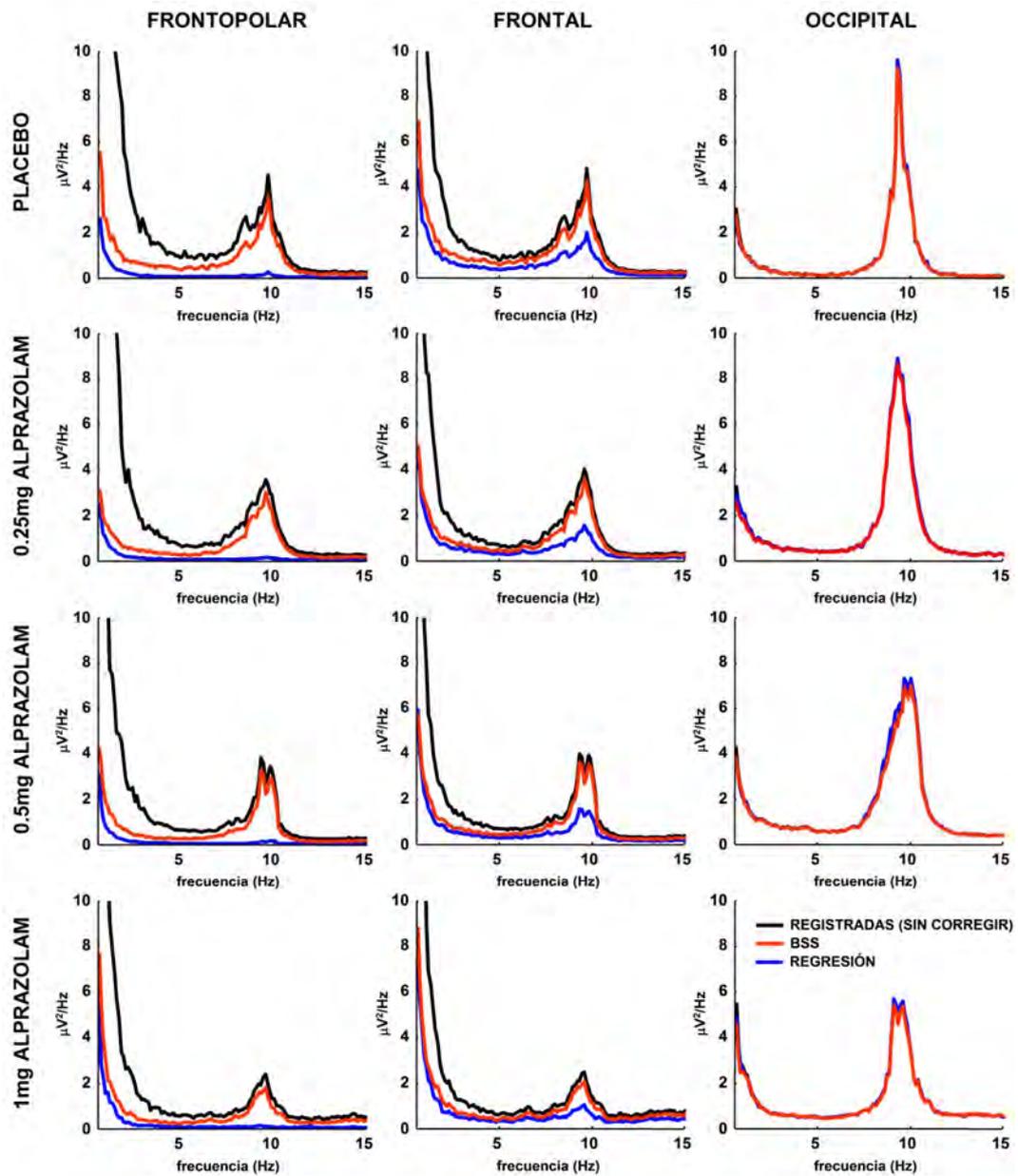


Figura 7.8 Funciones PSD promedio obtenidas para el instante de máximo efecto del alprazolam (1h tras la administración). El área frontopolar refiere el promedio de los canales Fp1 y Fp2; el área frontal representa el promedio de los canales F7, F3, Fz, F4 y F8; y el área occipital describe el promedio de los canales O1 y O2. Se utilizan diferentes trazos de color para diferenciar las funciones DEP obtenidas a partir de las señales registradas no corregidas (negro), y de las señales EEG corregidas mediante los métodos basados en regresión lineal (azul) y BSS (rojo).

Adicionalmente, en esta figura puede apreciarse el efecto principal del alprazolam sobre la DEP, especialmente en la dosis de 1mg, que comparte con todas las benzodiazepinas: una disminución de la actividad alfa lenta (alfa1) y un aumento generalizado de la actividad beta [Saletu y Pakesch, 1987b]. Además, puede observarse la dependencia dosis-efecto: a medida que se aumenta la dosis de alprazolam, la disminución en la banda alfa1 y el aumento en beta son cada vez más acentuados.

7.3.2 Efecto en los mapas topográficos SPM

El análisis clásico de los estudios de fármaco-qEEG está basado en la evaluación estadística de las diferencias de los cambios observados en los ritmos cerebrales tras la administración del fármaco y placebo. En este apartado, dicha aproximación clásica es representada mediante mapas topográficos de las variables espectrales calculadas para las señales EEG corregidas por ambos métodos de filtrado ocular evaluados.

Como se ha comentado anteriormente, el patrón de los efectos en el EEG de los fármacos sedantes ansiolíticos consiste básicamente en una disminución de las potencias absolutas y relativas de la actividad alfa, y un aumento de las potencias absolutas y relativas de la actividad beta. Concretamente, el efecto sedativo se caracteriza por una disminución específica de la actividad alfa lenta (alfa1, comprendida entre 7.5 y 10Hz), permaneciendo inalterada la actividad alfa rápida (alfa2, comprendida entre 10 y 13Hz). Las figuras 7.9, 7.10 y 7.11 muestran los mapas SPM obtenidos para las diferentes variables espectrales, ordenadas según el contenido frecuencial (actividades global y lenta, alfa, y beta en las figuras 7.9, 7.10 y 7.11, respectivamente), a +1h tras la administración del fármaco, y tras la aplicación de ambos métodos de filtrado ocular. Puede observarse que los resultados y conclusiones obtenidas, acerca del efecto de las diferentes dosis del alprazolam, a partir de la información global de todos los canales de estos mapas SPM son muy similares para las dos técnicas de filtrado ocular. De hecho el efecto es prácticamente idéntico para los canales de EEG centrales y posteriores, observando únicamente diferencias entre las dos aproximaciones en los canales anteriores, donde la incidencia de la contaminación ocular es máxima. Como consecuencia de que el análisis fármaco-qEEG clásico se realiza mediante una computación canal a canal, las

diferencias obtenidas en los canales anteriores tras aplicar el filtrado ocular por regresión o BSS, no tienen excesivo impacto en la imagen global del efecto del fármaco al no afectar a los canales centrales y posteriores.

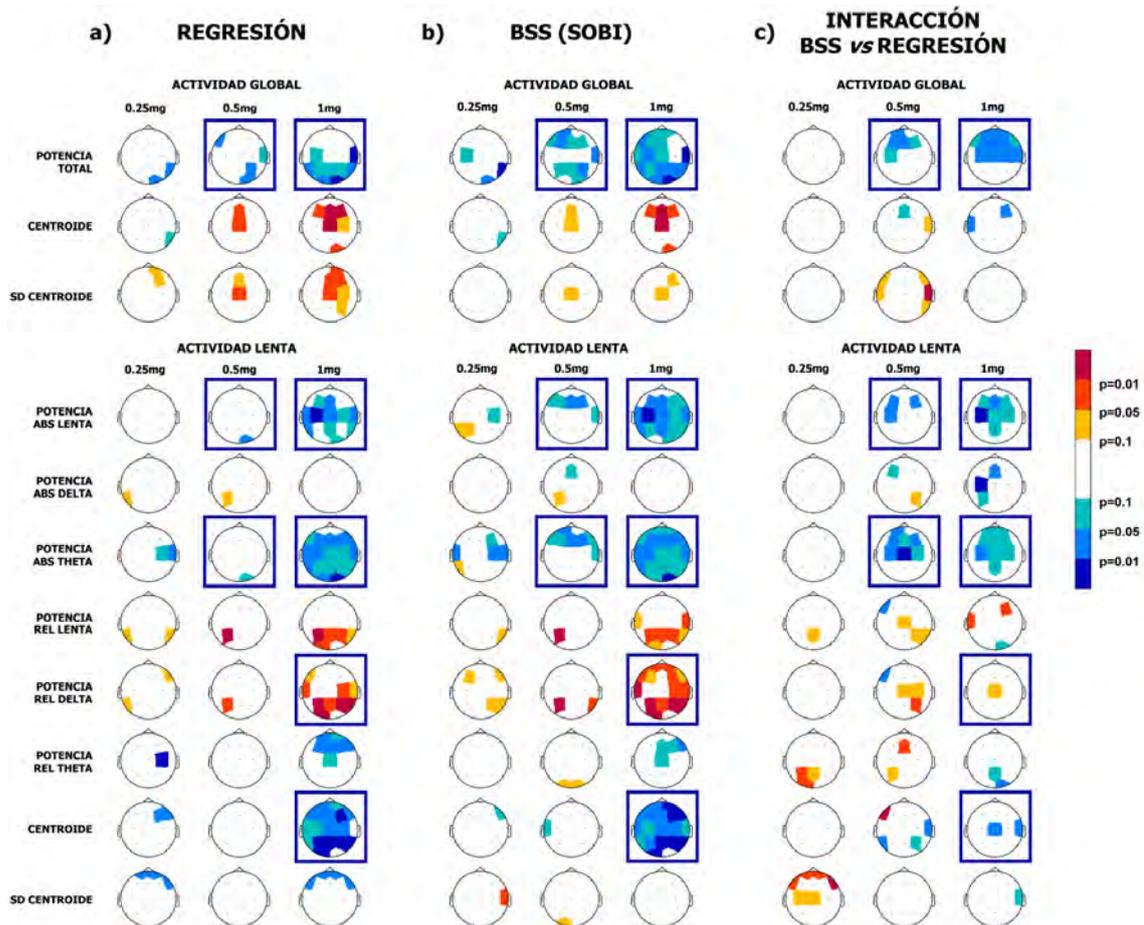


Figura 7.9 Mapas de probabilidad estadística correspondientes a los cambios topográficos inducidos por las diferentes dosis de alprazolam (0.25, 0.5 ó 1mg) en comparación con placebo, en las variables espectrales relacionadas con la actividad global y la actividad lenta. a) y b) SPMs tras la aplicación del filtrado ocular mediante regresión y BSS, respectivamente. c) SPMs relativos a la interacción entre los factores fármaco y método de filtrado al realizar ANOVAs de dos vías. La escala de 7 colores representa las diferencias estadísticas basadas en p-valores (los incrementos y decrementos son representados mediante colores cálidos y fríos, respectivamente). Los recuadros indican diferencias a nivel anterior en el efecto fármaco entre los métodos de filtrado ocular.

De hecho, que el nivel de incidencia de la metodología utilizada para la reducción de la contaminación ocular, en la evaluación clásica del efecto de un fármaco en el cerebro no sea mayor puede ser debido al tipo de diseño empleado en los estudios de fármaco-qEEG con voluntarios sanos, basados en comparaciones estadísticas entre tiempos, tratamientos y sujetos.

En otras palabras, a pesar de que el método de filtrado ocular basado en BSS preserva mayor actividad cerebral a nivel anterior que la técnica basada en regresión; esta reducción de la actividad cerebral mediante regresión se obtiene tanto en el tiempo basal como en el tiempo de estudio, así como tras la administración del fármaco como de placebo. Por tanto, al efectuar las comparaciones estadísticas entre fármaco y placebo, una vez sustraído el basal, el efecto de la reducción de la actividad cerebral debido a la regresión queda reducido.

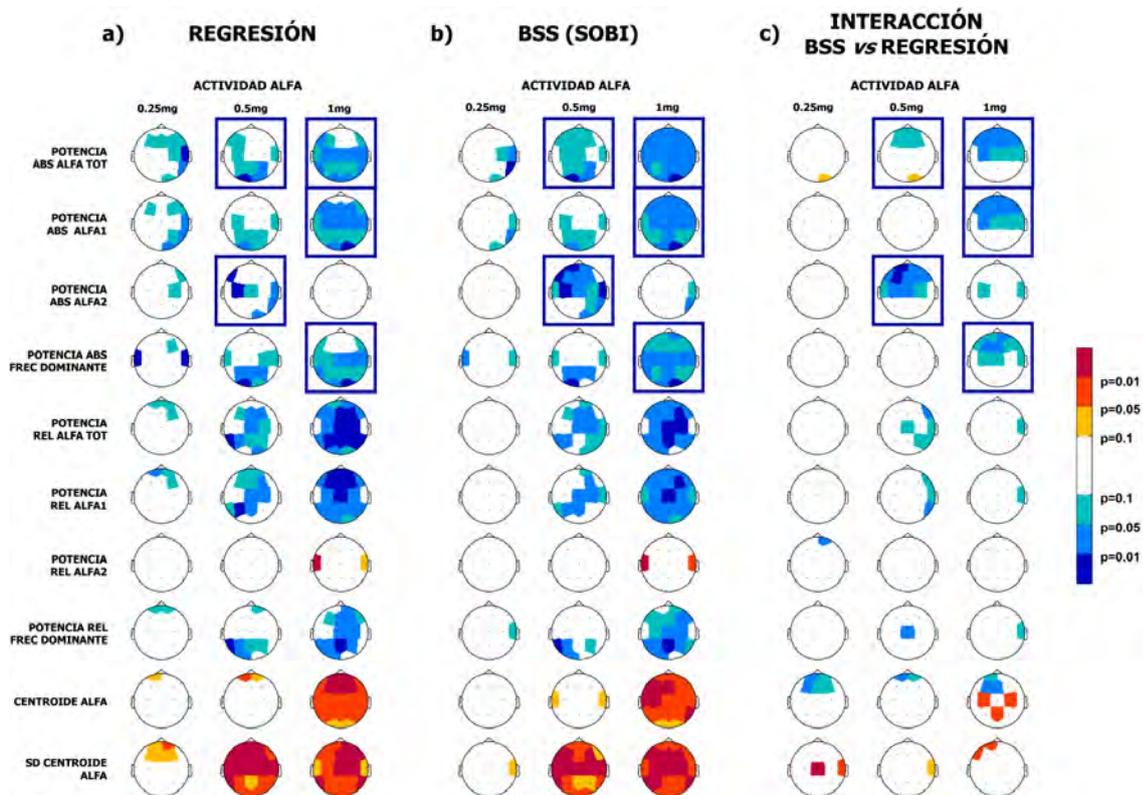


Figura 7.10 Mapas de probabilidad estadística correspondientes a los cambios topográficos inducidos por las diferentes dosis de alprazolam (0.25, 0.5 ó 1mg) en comparación con placebo, en las variables espectrales relacionadas con la actividad alfa. a) y b) SPMs tras la aplicación del filtrado ocular mediante regresión y BSS, respectivamente. c) SPMs relativos a la interacción entre los factores fármaco y método de filtrado al realizar ANOVAs de dos vías. La escala de 7 colores representa las diferencias estadísticas basadas en p-valores (los incrementos y decrementos son representados mediante colores cálidos y fríos, respectivamente). Los recuadros indican diferencias a nivel anterior en el efecto fármaco entre los métodos de filtrado evaluados.

En ambos métodos de filtrado ocular, puede apreciarse que el efecto inducido por el alprazolam en las actividades alfa1 y beta1 (ver figuras 7.10 y 7.11) se acentúa a medida que se incrementa la dosis del fármaco, manifestado por tanto en la dependencia gradual existente

entre dosis y efecto. Además, el alprazolam induce otros cambios significativos en los centroides de las actividades alfa y beta: incrementa la frecuencia media (centroide) de la actividad alfa como consecuencia de la disminución de la potencia de la actividad alfa lenta (alfa1), y disminuye la frecuencia media (centroide) de la actividad beta debido al aumento de la potencia en la banda beta1.

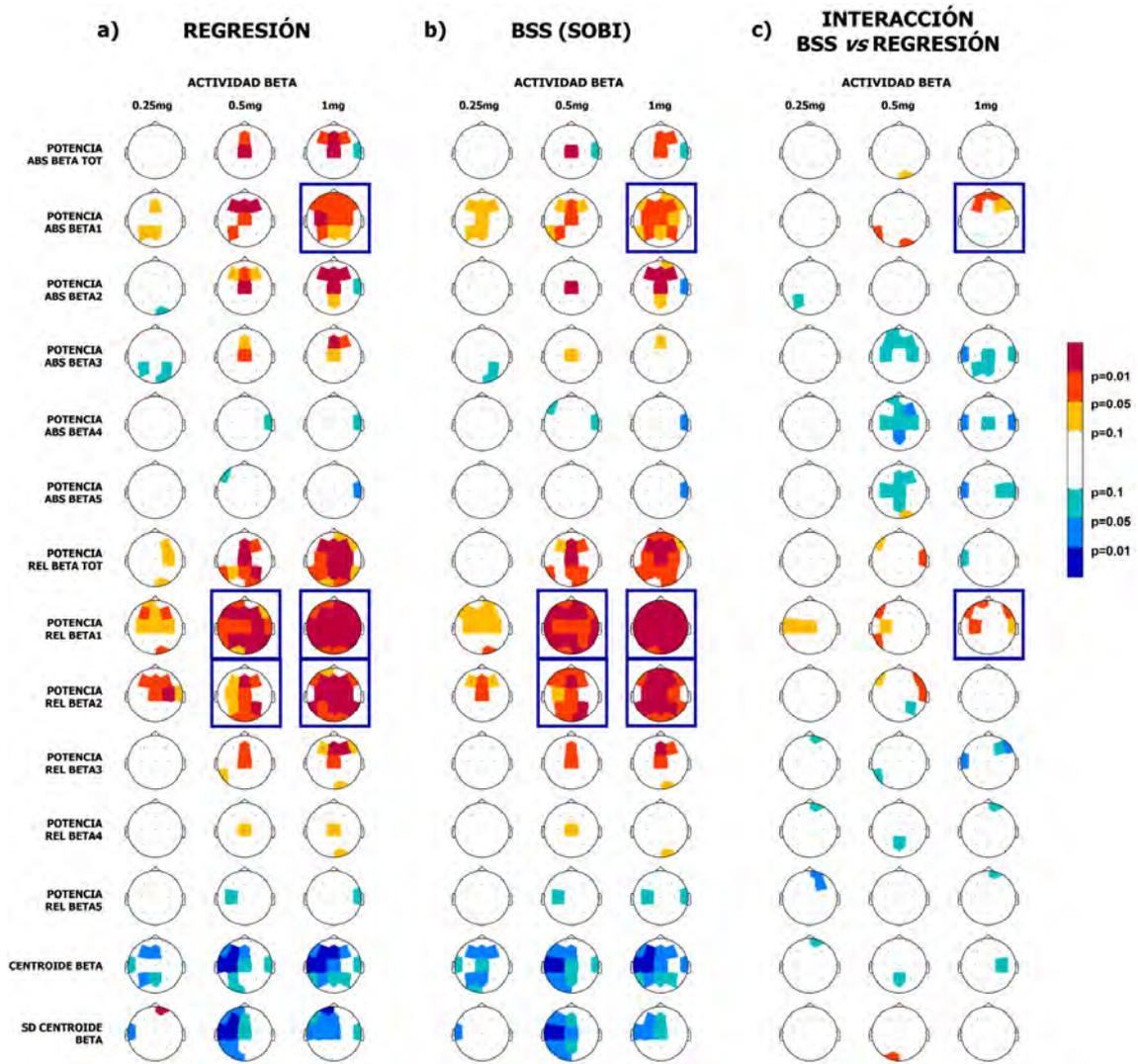


Figura 7.11 Mapas de probabilidad estadística correspondientes a los cambios topográficos inducidos por las diferentes dosis de alprazolam (0.25, 0.5 ó 1mg) en comparación con placebo, en las variables espectrales relacionadas con la actividad beta. a) y b) SPMs tras la aplicación del filtrado ocular mediante regresión y BSS, respectivamente. c) SPMs relativos a la interacción entre los factores fármaco y método de filtrado al realizar ANOVAs de dos vías. La escala de 7 colores representa las diferencias estadísticas basadas en p-valores (los incrementos y decrementos son representados mediante colores cálidos y fríos, respectivamente). Los recuadros indican diferencias a nivel anterior en el efecto fármaco entre los métodos de filtrado evaluados.

Hay que resaltar que en el apartado c) de estas figuras se representa el análisis estadístico, mediante ANOVAs de dos vías, para la comparación de las diferencias entre los cambios netos inducidos por el fármaco obtenidos tras la aplicación de los métodos de filtrado ocular basados en regresión y BSS. Concretamente, estos mapas SPM manifiestan si los efectos debidos al fármaco dependen o no del método de filtrado ocular seleccionado. Los mapas obtenidos revelan que el filtrado ocular condiciona significativamente los efectos inducidos por alprazolam, especialmente en los canales de EEG localizados a nivel anterior (frontopolares y frontales). Con la dosis menor de 0.25mg no se observa prácticamente diferencias entre ambos métodos por la suavidad del efecto. Sin embargo, las diferencias aparecen y se enfatizan con dosis mayores de 0.5 y 1mg. Esto puede observarse especialmente en las siguientes variables: potencia total, potencia absoluta lenta, theta, alfas y beta1, y potencia absoluta en la frecuencia dominante alfa.

7.3.3 Efecto en las curvas PK-PD

Como se ha comentado en el apartado 7.2.4 de este mismo capítulo, la formulación de la relación PK-PD es necesaria para la correcta comprensión e interpretación de la relación entre concentración y efecto farmacológico. El efecto del alprazolam sobre las señales EEG (ver figuras 7.9 a 7.11) puede resumirse principalmente en una disminución de las potencias absolutas y relativas en la banda alfa1 y un aumento de ambas potencias en la banda beta, especialmente en beta1. En este apartado, se pretende evaluar si tras la utilización de alguno de los dos métodos de filtrado ocular considerados, se obtienen variables espectrales que correlacionen mejor con la curva temporal de concentraciones plasmáticas del fármaco. Las variables espectrales utilizadas para dicho análisis son las potencias relativas en las bandas alfa1 y beta1, ya que el efecto de las diferentes dosis de alprazolam tiene mayor intensidad sobre las variables espectrales relativas. La figura 7.12 muestra la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas y de estas variables espectrales, obtenidas tras el filtrado por regresión y BSS, calculadas a partir del promedio de los canales de EEG localizados a nivel anterior (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 y F8). Las curvas de las variables espectrales representan la evolución temporal del efecto neto de las diferentes dosis de alprazolam, es decir, una vez

sustraídos los valores basal y placebo, minimizando de esta forma los cambios debidos al ritmo circadiano. En la figura se utilizan los canales anteriores ya que las curvas temporales de las variables espectrales obtenidas para los canales centrales y posteriores son muy similares al aplicar ambos métodos de filtrado ocular. Además, la incidencia de la contaminación ocular es mayor en los canales anteriores. Los gráficos correspondientes a las diferentes dosis de alprazolam tienen el mismo escalado vertical con la finalidad de facilitar la comparación entre ellas, observando el aumento con la dosis tanto de la concentración plasmática como del efecto neto farmacodinámico en las potencias relativas alfa1 y beta1.

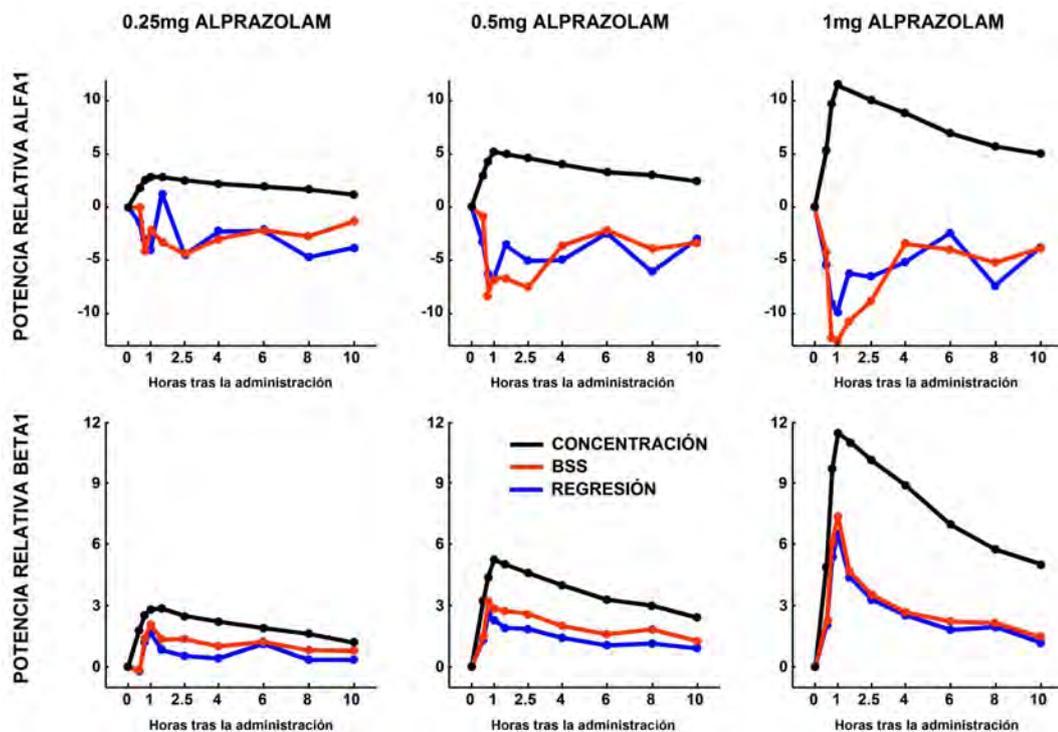


Figura 7.12 Efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de las diferentes dosis de alprazolam (0.25, 05 y 1mg). El trazo de color negro representa la evolución temporal de la concentración plasmática en ng/ml. Los trazos azul y rojo indican potencias relativas alfa1 y beta1 (%) tras aplicar los métodos de filtrado ocular basados en regresión y BSS, respectivamente. Los valores espectrales son calculados a partir del promedio de los electrodos localizados en la zona anterior (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 y F8), tras eliminar el valor correspondiente a las condiciones basal y placebo.

La tabla 7.4 muestra los valores de la correlación normalizada cruzada calculada entre las curvas de concentración de las diferentes dosis de alprazolam y la de las variables espectrales (potencias relativas en las bandas alfa1 y beta1), obtenidas mediante el promedio de los canales

anteriores tras la aplicación de ambos métodos de filtrado ocular. Los valores de correlación obtenidos tras el filtrado por BSS son en todos los canales superiores que los obtenidos tras la aplicación del método basado en regresión, si bien sólo hay diferencias estadísticamente significativas para la dosis de 0.25mg de alprazolam ($p < 0.021$). Sin embargo, hay que remarcar que el número de voluntarios en el estudio de alprazolam ($n=9$) es sensiblemente inferior al número de voluntarios del estudio de neurolépticos ($n=20$), perjudicando de esta manera a la significación estadística.

DOSIS ALPRAZOLAM	POTENCIA RELATIVA ALFA1			POTENCIA RELATIVA BETA1		
	Regresión	BSS	p-valor	Regresión	BSS	p-valor
0.25mg	0.783	0.928	0.021	0.862	0.949	0.168
0.5mg	0.932	0.950	0.671	0.987	0.992	0.401
1mg	0.959	0.979	0.615	0.961	0.963	0.212

Tabla 7.4. Valores absolutos de la correlación normalizada cruzada entre las curvas de concentración de las diferentes dosis de alprazolam (0.25, 0.5 y 1mg) y las curvas de las variables espectrales de EEG (potencias relativas en alfa1 y beta1) obtenidas para el promedio de los canales anteriores (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 y F8), tras aplicar el filtrado ocular basado en la regresión y en la BSS.

Las diferencias estadísticas (p-valores) entre las correlaciones de regresión y BSS se obtienen mediante la aplicación de test de t de muestras relacionadas entre las correlaciones individuales ($n=9$).

7.3.4 Efecto en los mapas tomográficos LORETA

Con el trabajo descrito en esta apartado se pretende cubrir un objetivo que es doble:

- 1) el análisis del efecto que tiene el filtrado ocular en la localización de las regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica de alprazolam teniendo en cuenta los siguientes aspectos:
 - 1) la simetría hemisférica en el instante de máximo efecto, y
 - 2) la coherencia o lógica farmacológica de la evolución temporal de los efectos; y
- 2) el análisis del efecto que tiene las correcciones estadísticas debidas a múltiples comparaciones al utilizar LORETA con el objetivo de determinar las áreas cerebrales implicadas en una determinada intervención.

Adicionalmente, el hecho de disponer de una base de datos con diferentes dosis de un fármaco y registros en diversos instantes temporales, ofrece una gran oportunidad para evaluar el efecto del fármaco, y a la vez, valorar la técnica LORETA en base a una evolución lógica: temporal, espacial (de las zonas cerebrales asociadas a la acción farmacológica) y dosis incremental para analizar la intensificación de la actividad de las regiones cerebrales ya involucradas con una dosis menor, la extensión de las regiones cerebrales asociadas a la acción farmacológica, o bien una mezcla de ambos fenómenos. De hecho, es conocido que la acción farmacológica, en general, aumenta de forma proporcional a la dosis del fármaco administrado hasta alcanzar un máximo, punto a partir del cual la acción no aumenta por más que se incremente la dosis. Esto es debido a que los fármacos actúan sobre unos receptores específicos limitados: aumenta la acción a medida que se van ocupando los receptores, hasta que todos están ocupados [Kwon, 2001].

El procedimiento tradicional para la generación de las imágenes de LORETA únicamente utiliza 6 épocas libres de artefactos, consideradas representativas de cada registro. En este caso, se propone la utilización de todas las épocas libres de artefacto con el objetivo de mejorar la robustez del método (27.22 ± 7.92 épocas para regresión, y 29.82 ± 7.31 épocas para BSS en promedio para todos los sujetos y registros). Se realizan las pruebas estadísticas de las diferencias entre los valores de potencia LORETA correspondientes a alprazolam y placebo para cada vóxel e instante temporal, pero únicamente en las bandas frecuenciales alfa1 y beta1, donde el efecto de alprazolam es más notorio (ver figuras 7.10 y 7.11). De esta manera, las figuras 7.13 y 7.14 muestran los mapas estadísticos 3D correspondientes a las zonas de activación a 1 hora (efecto máximo) tras la administración de las diferentes dosis de alprazolam en comparación con placebo, para las bandas frecuenciales alfa1 y beta1, respectivamente. Estos mapas estadísticos son generados para ambos métodos de filtrado ocular evaluados: regresión lineal y BSS. Se colorean únicamente aquellas zonas cerebrales cuyo valor de t es superior al umbral crítico asociado a $p < 0.1$ determinado por 5000 randomizaciones (corrección de [Holmes et al., 1996]). En este caso, si el valor de t para $p < 0.1$ es de 1.86, tras la corrección de Holmes es aproximadamente de 7.00 (el valor concreto depende de las randomizaciones), que es el que se considera en las figuras.

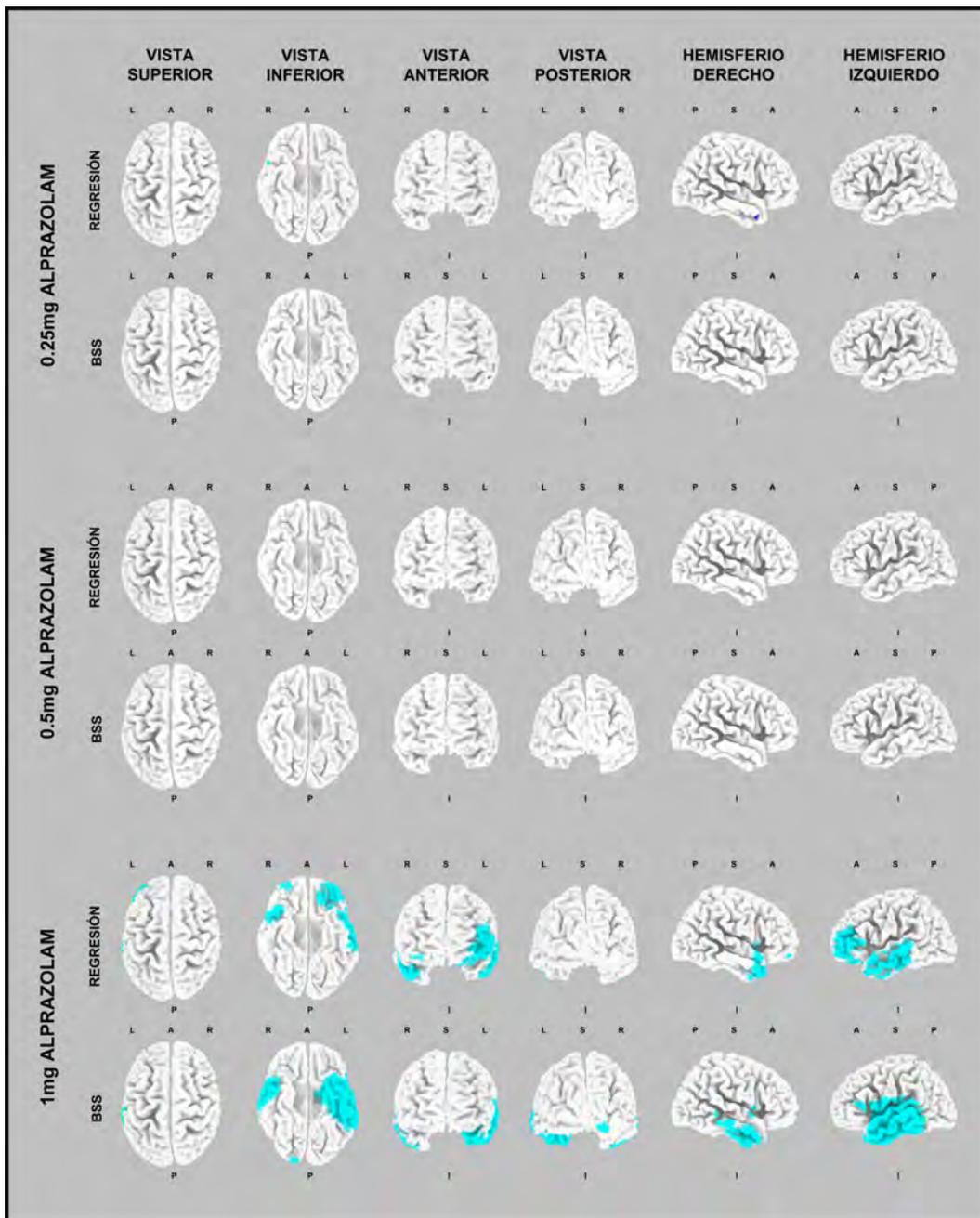


Figura 7.13 Efectos de varias dosis de alprazolam en la actividad regional cortical eléctrica, tras 1 hora de su administración (n=9). Las imágenes muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo (corrección de Holmes; $p < 0.1$), en la banda frecuencial alfa 1 (7.5-10Hz), tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. El color azul indica disminuciones significativas. Se muestra la estructura cerebral anatómica en color grisáceo (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

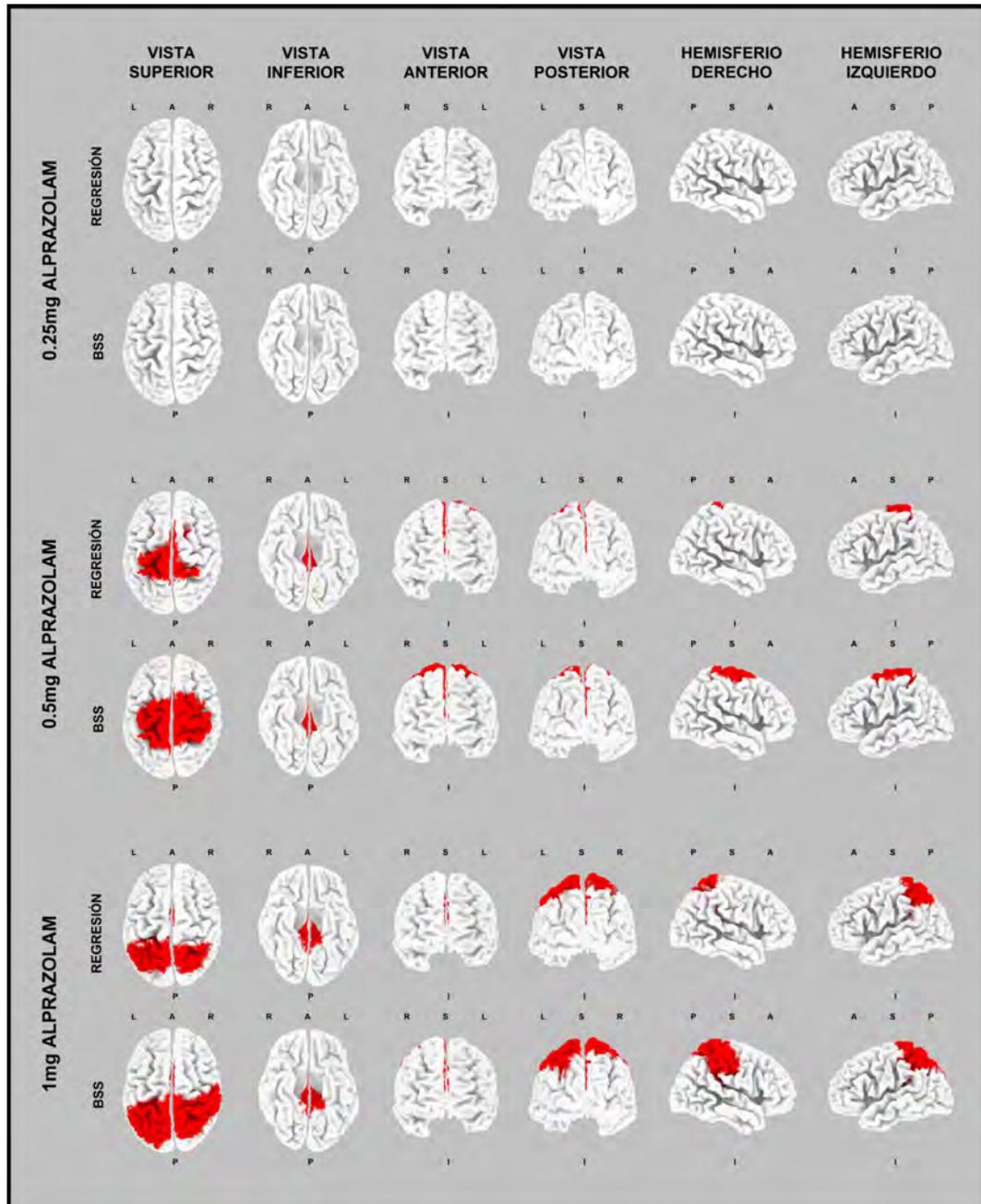


Figura 7.14 Efectos de varias dosis de alprazolam en la actividad regional cortical eléctrica, tras 1 hora de su administración (n=9). Las imágenes muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo (corrección de Holmes; $p < 0.1$), en la banda frecuencial beta1 (7.5-10Hz), tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. El color rojo indica aumentos significativos. Se muestra la estructura cerebral anatómica en color grisáceo (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

Puede apreciarse que no se encuentran diferencias significativas para la dosis de 0.25mg de alprazolam en comparación con placebo, para la banda alfa1 ni para beta1. De la misma manera, la dosis de 0.5mg no produce tampoco diferencias significativas en la banda alfa1. Sin

embargo, la dosis de 1mg produce una disminución significativa de la actividad alfa1 localizada en el lóbulo temporal. En cuanto al efecto en la banda beta1, se produce un aumento de la potencia tras la dosis de 0.5mg localizado entre los lóbulos frontal y parietal, que se desplaza hacia una región más posterior (más parietal) al aumentar la dosis a 1mg. Por otro lado y al igual que sucedía con el estudio de neurolépticos, el método de filtrado ocular basado en BSS proporciona mapas estadísticos más simétricos que la regresión lineal, situación más lógica desde la perspectiva de que la actividad cerebral registrada es espontánea.

Esta simetría interhemisférica puede ser cuantificada mediante el cálculo del número de vóxels significativos en las diversas regiones cerebrales activadas o desactivadas, tras la administración de alprazolam en comparación con placebo, para cada hemisferio. En este caso, las regiones consideradas corresponden a giros cerebrales con el objetivo de localizar con más exactitud las zonas activadas/desactivadas, facilitando así la comparación entre ambos métodos de filtrado ocular. De esta manera, las tablas 7.5 y 7.6 enumeran la distribución anatómica de las regiones cerebrales correspondientes a las disminuciones y los aumentos significativos observados en las bandas alfa1 y beta1, respectivamente.

Los resultados de la tabla 7.5 están divididos en dos apartados: 1) los giros parcialmente desactivados para ambos métodos, regresión y BSS; y 2) los giros parcialmente desactivados únicamente para alguno de los métodos de filtrado ocular. El efecto sobre la banda alfa1, tras la administración de 1mg de alprazolam, consiste en una disminución de la densidad de corriente intracraneal localizada principalmente en los giros temporales superior, medio e inferior y en el frontal inferior. Cabe destacar además que el efecto tras la aplicación del filtrado ocular basado en BSS es de mayor intensidad, es decir, el porcentaje total de vóxels con significación estadística es mayor que si se aplica el filtrado considerado *gold standard* (14.5 vs 5.4% para BSS y regresión, respectivamente). Además, en esta tabla puede apreciarse que para ambos métodos de filtrado ocular la disminución de la actividad alfa1 es más pronunciada en el hemisferio izquierdo (9% vs 2% para regresión y, 20% vs 9% para BSS, en hemisferios izquierdo vs derecho, respectivamente). Eso supone una falta de simetría mayor en regresión que con BSS (118% vs 65% de desviación respecto a la media aritmética, respectivamente para ambos métodos).

GIRO	REGRESIÓN		BSS	
	Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho	Hemisferio izquierdo	Hemisferio derecho
<i>Temporal superior</i>	15	21	73	61
<i>Temporal medio</i>	36	7	65	51
<i>Temporal inferior</i>	24	0	83	77
<i>Frontal inferior</i>	26	2	14	0
<i>Frontal superior</i>	10	2	0	0
<i>Frontal medio</i>	32	2	0	0
<i>Orbital</i>	40	0	0	0
<i>Precentral</i>	0	0	18	1
<i>Fusiforme</i>	3	0	40	8
<i>Temporal transversal</i>	0	0	89	81
<i>Sub-giral</i>	3	0	33	21
<i>Parhipocampal</i>	0	0	39	10
<i>Uncus</i>	0	0	100	18
<i>Insula</i>	0	0	48	6
<i>Extra-nuclear</i>	0	0	43	33
TOTAL	9	2	20	9

Tabla 7.5 Vóxels supraumbral obtenidos para las disminuciones observadas en la potencia alfa1 entre 1mg de alprazolam y placebo, transcurrida 1 hora de la administración. Se muestran los valores para ambos procedimientos de filtrado ocular. Se proporciona, por simplicidad, únicamente la información correspondiente al porcentaje de vóxels significativo (%) para cada giro y hemisferio cerebral.

El total corresponde al porcentaje respecto a los 6239 vóxels en los que se divide el cerebro.

Por otro lado, la tabla 7.6 recoge la información de los vóxels supraumbral (estadísticamente significativos tras la corrección de Holmes) agrupados en giros cerebrales, para la banda frecuencial beta1, y para las dosis de 0.5 y 1mg de alprazolam en comparación con placebo. En este caso, los resultados se dividen en cuatro partes:

- por un lado, los giros con las mismas tendencias para los dos métodos de filtrado ocular:
 - 1) aumentando su activación con la dosis (giros paracentral, postcentral, precuneus y cíngulo posterior),
 - 2) activándose únicamente con la dosis de 1mg (giros supramarginal, parietal inferior y superior, angular, parahipocampal e insula),

3) disminuyendo su activación con la dosis (giros cingulado, y frontal medial y superior);

- por otro lado, 4) aquellos giros cuya activación es sensiblemente diferente para los métodos de filtrado ocular evaluados: (para la regresión, el aumento de activación se atenúa al incrementar la dosis a 1mg en los giros precentral y cingulado anterior, y enfatiza sólo en el giro sub-giral; sin embargo, el aumento de activación en todos estos giros se mantiene al incrementar la dosis a 1mg cuando se aplica el filtrado basado en BSS), efecto que por otro lado resulta más lógico.

GIRO	0.5mg ALPRAZOLAM				1mg ALPRAZOLAM			
	REGRESIÓN		BSS		REGRESIÓN		BSS	
	izquierdo	derecho	izquierdo	derecho	izquierdo	derecho	izquierdo	derecho
<i>Paracentral</i>	97	89	100	98	94	94	100	100
<i>Postcentral</i>	23	12	28	24	44	38	74	81
<i>Precuneus</i>	18	7	29	14	54	44	80	65
<i>Cingulado posterior</i>	8	4	8	4	31	31	23	24
<i>Supramarginal</i>	0	0	0	0	14	13	14	13
<i>Parietal superior</i>	3	0	5	2	88	56	100	81
<i>Parietal inferior</i>	0	0	0	0	56	27	61	60
<i>Angular</i>	0	0	0	0	6	1	19	10
<i>Parahipocampal</i>	0	0	0	0	12	6	24	14
<i>Insula</i>	0	0	0	0	4	2	10	6
<i>Cingulado</i>	93	86	83	79	70	64	70	69
<i>Frontal medial</i>	28	31	27	31	4	1	9	12
<i>Frontal superior</i>	9	9	13	16	0	0	0	0
<i>Precentral</i>	23	8	28	36	5	1	22	42
<i>Sub-giral</i>	18	8	36	29	36	25	36	25
<i>Cingulado anterior</i>	19	14	9	9	2	0	16	10
TOTAL	12	11	13	15	16	13	20	21

Tabla 7.6 Vóxeles supraumbral obtenidos para los aumentos observados en la potencia beta1 entre alprazolam (0.5 y 1mg) y placebo, tras 1 hora de la administración. Se muestran los valores para ambos procedimientos de filtrado ocular. Se proporciona, por simplicidad, únicamente la información correspondiente al porcentaje de vóxeles significativo (%) para cada giro y hemisferio cerebral.

El total corresponde al porcentaje respecto a los 6239 vóxeles en los que se divide el cerebro.

Adicionalmente, puede apreciarse, tal y como ya sucedía con la actividad alfa1, que el aumento de activación, tras ambas dosis de alprazolam en comparación con placebo, sucede en un número de vóxels sensiblemente mayor para el método de filtrado ocular basado en BSS (13.9 *vs* 11.1% tras 0.5mg, y 20.7 *vs* 14.5% tras 1mg, para BSS y regresión, respectivamente). Si bien el efecto del fármaco en la banda frecuencial beta1 parece ser también más pronunciado en el hemisferio izquierdo, el nivel de simetría entre ambos hemisferios es superior en ambos métodos que en el caso de alfa1.

Por otro lado, el hecho de disponer de registros de EEG en diferentes instantes temporales tras la administración del fármaco permite evaluar la evolución temporal de las zonas cerebrales asociadas a cambios significativos de la densidad de corriente intracraneal. Esta evolución posibilita además la identificación del inicio y la duración del efecto farmacológico en las bandas frecuenciales alfa1 y beta1. De esta manera, las figuras 7.15 y 7.16 muestran la evolución de las zonas cerebrales activadas/desactivadas tras la administración de 1mg de alprazolam en comparación con placebo, para las bandas frecuenciales alfa1 y beta1, respectivamente. Esta información se obtiene para los dos métodos de filtrado ocular.

Las imágenes LORETA obtenidas entre ambos métodos no muestran excesivas diferencias. El efecto de 1mg de alprazolam en alfa1 aparece ya a los 30 minutos e incluso permanece una vez pasadas 8 horas de la administración; sin embargo, el efecto en beta 1 es más localizado temporalmente, apareciendo a los 45 minutos y desapareciendo a los 90 minutos de la administración (más coherente con el efecto conocido del alprazolam que es máximo alrededor de 1 hora). Cabe destacar además que, según la figura 7.15, las disminuciones en alfa1 se localizan a los 30 minutos a nivel posterior, a los 45 minutos se diluyen, para volver a aparecer en los tiempos sucesivos a nivel anterior (lóbulo límbico y temporal), resultando una evolución temporal que no es muy lógica al asociarla con el efecto del fármaco.

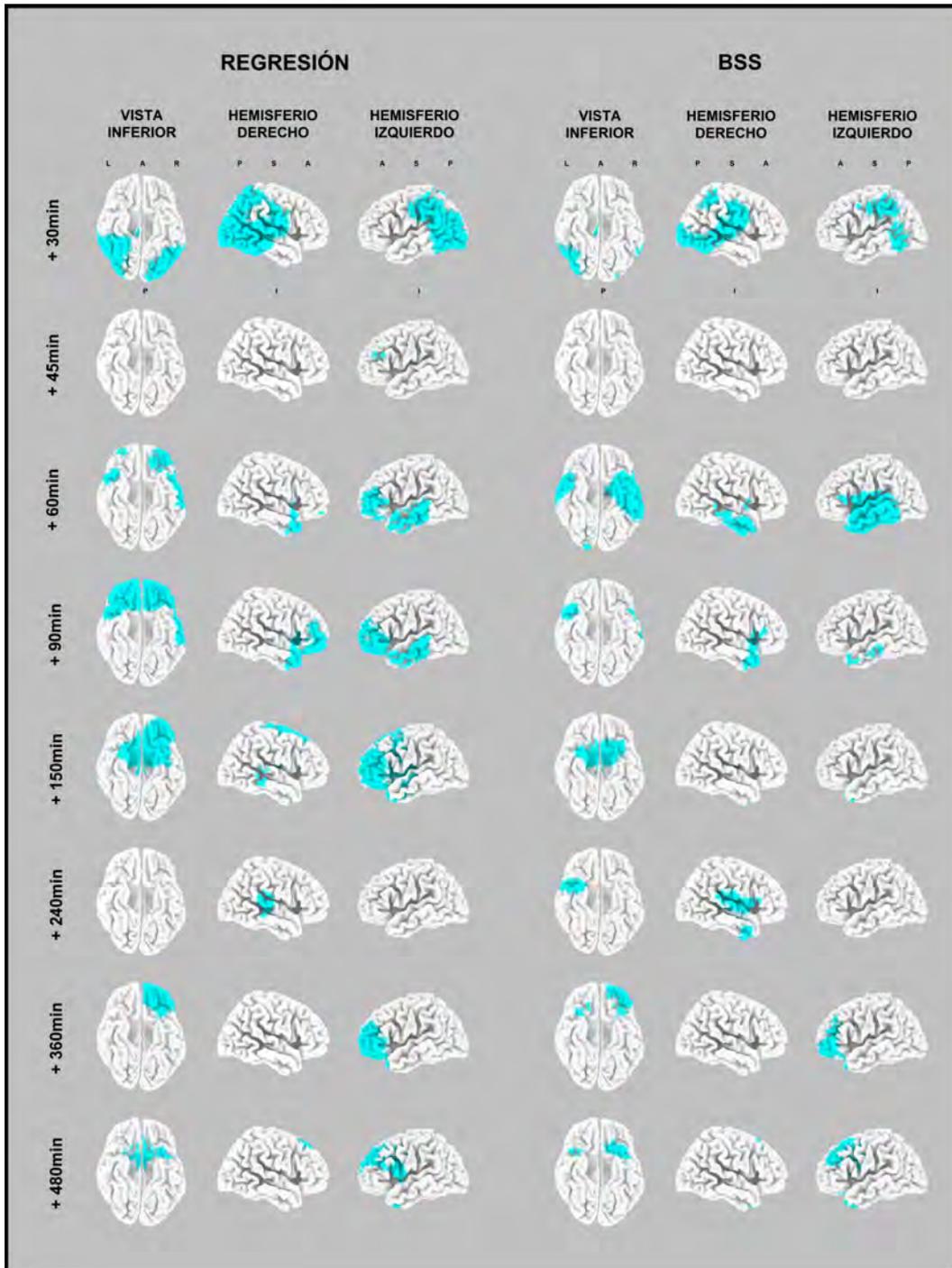


Figura 7.15 Evolución de la zonas desactivadas tras la administración de una dosis de 1mg de alprazolam en comparación con placebo (n=9). Las imágenes, visualizadas desde diferentes perspectivas, muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo, en la banda frecuencial alfa1, tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. El color azul indica disminuciones significativas tras la corrección de Holmes ($p < 0.1$) en comparación con placebo. Se muestra la estructura cerebral anatómica en color grisáceo (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

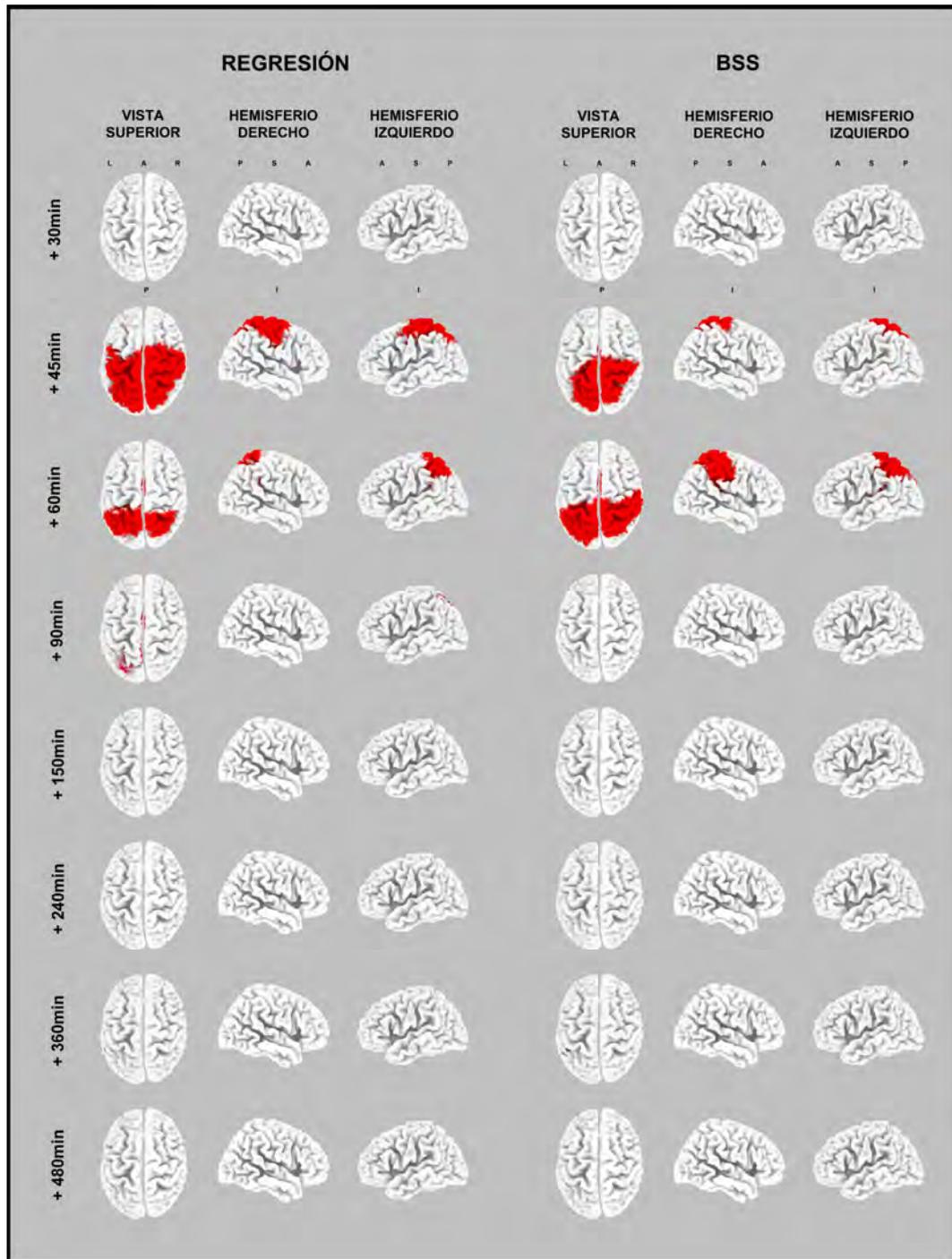


Figura 7.16 Evolución de la zonas activadas tras la administración de una dosis de 1mg de alprazolam en comparación con placebo (n=9). Las imágenes, visualizadas desde diferentes perspectivas, muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo, en la banda frecuencial beta1, tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. El color rojo indica aumentos significativos tras la corrección de Holmes ($p < 0.1$) en comparación con placebo. Se muestra la estructura cerebral anatómica en color grisáceo (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

A la vista de estas imágenes y asociado al segundo objetivo del apartado, cabe alertar que los mapas de probabilidad estadística de LORETA, y por tanto las regiones consideradas como activadas/desactivadas tras la administración del fármaco, dependen en gran medida del valor crítico de t a partir del cual se considera significación estadística. En los estudios considerados en esta tesis doctoral (neurolépticos y benzodiazepinas) se ha optado por utilizar la corrección para múltiples comparaciones descrita en [Holmes et al., 1996], que es además la que está contemplada en el software LORETA desarrollado por [Pascual-Marqui et al., 1994]. Los tests de comparaciones múltiples se basan en el análisis de un conjunto de hipótesis (una hipótesis para cada vóxel) y el rechazo del mayor número posible de ellas, controlando que no se produzcan errores de tipo I (rechazo de la hipótesis nula cuando realmente es verdadera). Otro método utilizado para comparaciones múltiples es la corrección de Bonferroni, que consiste en un recálculo del nivel de confianza α ($\alpha' = \alpha/m$; donde m corresponde en este caso al número de vóxels, 6239), y rechazando la hipótesis individual H_i con $p_i < \alpha'$. Sin embargo, los procedimientos clásicos de corrección, como el de Holmes o Bonferroni, son demasiado conservadores y no permiten detectar todas las diferencias existentes en una comparación múltiple [Shaffer, 1995]. En otras palabras, estos procedimientos clásicos sobreestiman el valor de t asociado a un nivel de confianza del 0.05 (para $n=9$, corresponde a 2.306), situándolo alrededor de 6 para Holmes y en 10.077 para Bonferroni.

En la literatura aparecen otras alternativas menos conservadoras que los procedimientos clásicos de corrección por comparaciones múltiples. Entre las técnicas de corrección aplicadas en el campo de neuroimagen, se encuentran los denominados tests post-hoc (Tukey, Newman-Keuls, Duncan, etc.) [Babiloni et al., 2006] [Babiloni et al., 2009]. Por otro lado, en aquellos casos donde el efecto del fármaco sobre el EEG es suave, ya sea por la dosis o específicamente por la formulación del compuesto, suele perderse toda la significación estadística al realizar estas correcciones por comparaciones múltiples. Una alternativa para estas situaciones es aplicar el teorema binomial [Cross y Chaffin, 1982] para la interpretación de los resultados estadísticos obtenidos para todos los vóxels [Saletu et al., 2004] [Anderer et al., 2008]. El test binomial considera que para que un vóxel sea realmente significativo, debe formar parte de una región (entendiendo como región un conjunto de vóxels contiguo)

supraumbral de por lo menos 341 vóxels ($\alpha=0.05$), reduciendo así el aumento de errores tipo I debido a las comparaciones múltiples. Es decir, que la zona activa ha de ser suficientemente grande y compacta para que no sea debida a las comparaciones múltiples efectuadas sino al efecto del fármaco en sí.

Las regiones cerebrales involucradas en el efecto del fármaco no son las mismas si se aplica una corrección por múltiples comparaciones u otra. Este hecho adquiere mayor importancia cuando, como en este caso, se trabaja con señales EEG espontáneas donde, a diferencia de los potenciales evocados, la localización de los generadores de la actividad cerebral no es del todo conocida y las interpretaciones de los resultados son más abiertas o menos previsibles.

Con el objetivo de analizar las diferencias existentes entre las regiones cerebrales significativas al aplicar un método u otro de corrección por comparaciones múltiples, las figuras 7.17 y 7.18 muestran la misma información que las figuras 7.13 y 7.14 (estadísticos 3D correspondientes a las zonas de activación a 1 hora tras la administración de las diferentes dosis de alprazolam en comparación con placebo, para las bandas frecuenciales alfa1 y beta1, respectivamente), pero utilizando un gradiente de color para exhibir las regiones estadísticamente significativas desde la corrección basada en el test binomial hasta la corrección de Holmes. Para el test binomial, se colorean aquellos vóxels cuyo valor de t supera el umbral de 2.31, correspondiente a un nivel de confianza de 0.05, y forman parte de una región de más de 341 vóxels. Puede apreciarse que, tanto para la actividad alfa1 como para beta1, lógicamente las regiones activadas/desactivadas tras la administración del fármaco se van extendiendo, de forma gradual, a medida que va disminuyendo el umbral de t.

Adicionalmente, en estas figuras, en comparación con las figuras 7.13 y 7.14, puede observarse en mayor grado, la correlación del incremento de la dosis de alprazolam con la extensión de las regiones cerebrales significativas. En este caso, los resultados obtenidos tras la aplicación de la corrección ocular mediante BSS muestran un mejor comportamiento dosis/efecto y una mayor simetría hemisférica que el método basado en regresión, especialmente en alfa1 (las regiones cerebrales en color verde muestran desactivaciones significativas tras la corrección binomial, ya que por su extensión superan los 341 vóxels).

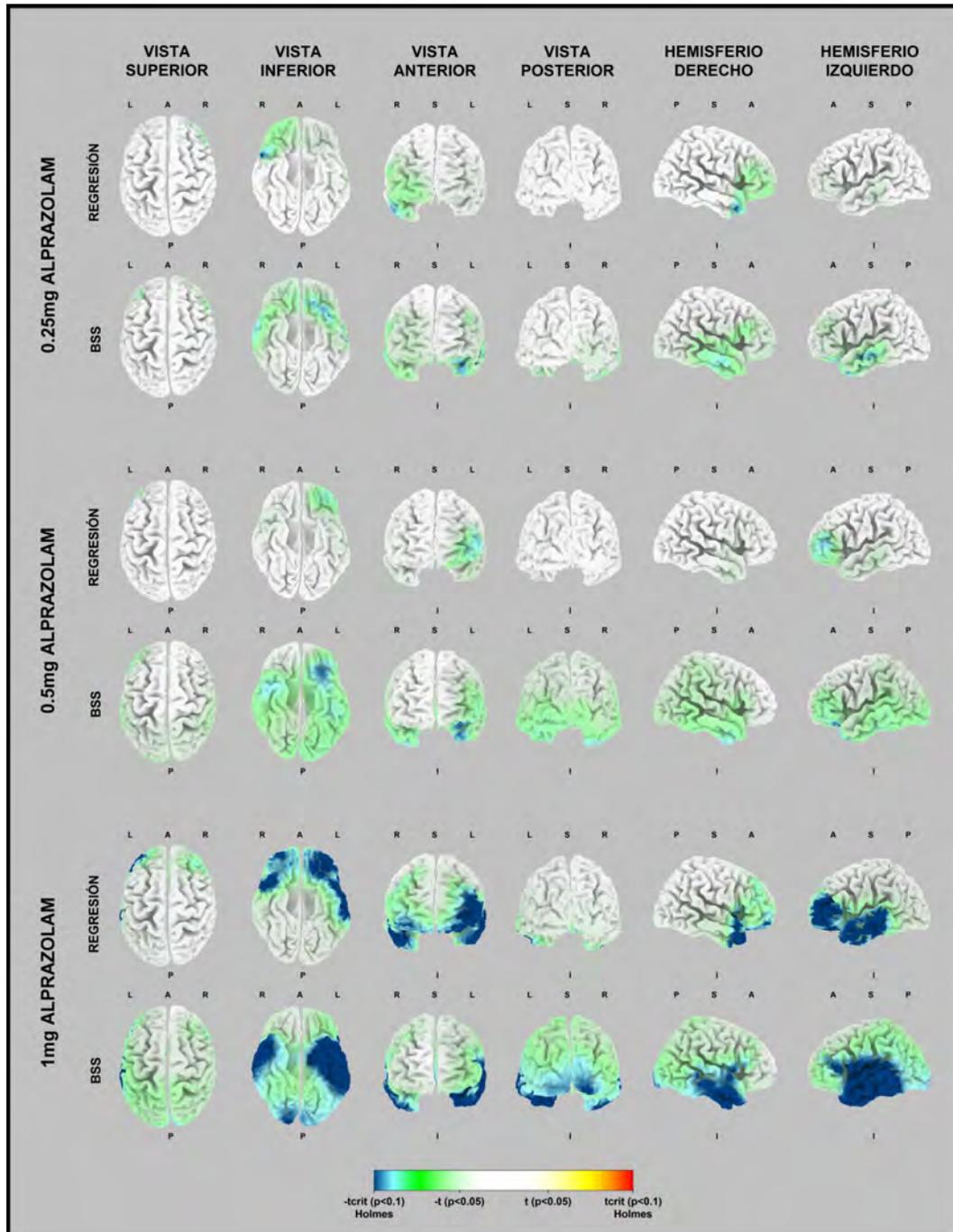


Figura 7.17 Efectos de varias dosis de alprazolam en la actividad regional cortical eléctrica, tras 1 hora de su administración (n=9). Las imágenes muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo, en la banda frecuencial α_1 (7.5-10Hz), tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. Se utilizan diferentes colores para matizar las disminuciones significativas, según se aplique la corrección de Holmes o no (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

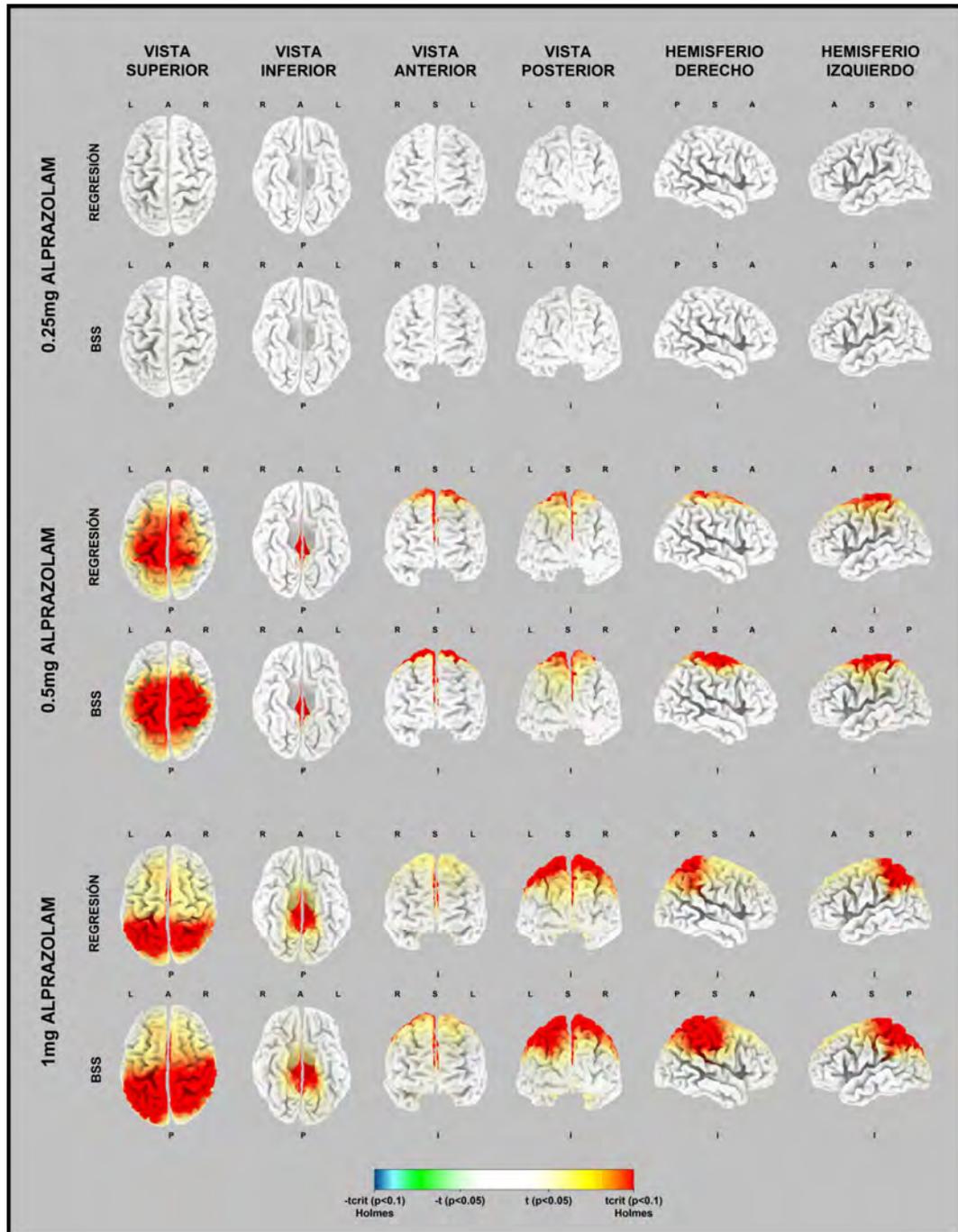


Figura 7.18 Efectos de varias dosis de alprazolam en la actividad regional cortical eléctrica, tras 1 hora de su administración (n=9). Las imágenes muestran mapas estadísticos no paramétricos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos alprazolam y los inducidos por placebo, en la banda frecuencial beta1 (13-16Hz), tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión lineal y BSS. Se utilizan diferentes colores para matizar los aumentos significativos, según se aplique la corrección de Holmes o no (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

A continuación, se presenta un estudio análogo al realizado anteriormente acerca de la evolución temporal de las regiones cerebrales involucradas en el efecto del fármaco. En este caso, se utiliza el mismo gradiente de color utilizado en las figuras 7.17 y 7.18 para la significación estadística. De esta manera, las figuras 7.19 y 7.20 muestran la evolución temporal de las regiones cerebrales activadas/desactivadas tras la administración de 1mg de alprazolam en comparación con placebo, para las bandas alfa1 y beta1, respectivamente. Los resultados mostrados tras la corrección binomial (incluidas las regiones en verde y amarillo para las disminuciones y aumentos, respectivamente) parecen indicar una pauta temporal más lógica que si se utiliza la corrección de Holmes (ver figuras 7.15 y 7.16), si bien el número de vóxels desactivados para alfa1 es muy elevado (seguramente por tratarse de la dosis máxima de 1mg).

El análisis clásico de neuroimagen tras la administración de un fármaco está basado en la identificación de las regiones cerebrales involucradas en el efecto farmacológico mediante un criterio todo/nada. En otras palabras, únicamente se identifican aquellos vóxels cuyo estadístico supere un umbral crítico, debido en parte a la necesidad de reducir la gran cantidad de información estadística disponible (figuras 7.13 a 7.16). Sin embargo, las diferencias mostradas en las figuras anteriores (figuras 7.17 a 7.20), según se aplique un método de corrección por múltiples comparaciones u otro, proponen representaciones alternativas en el análisis para localizar e interpretar las regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica.

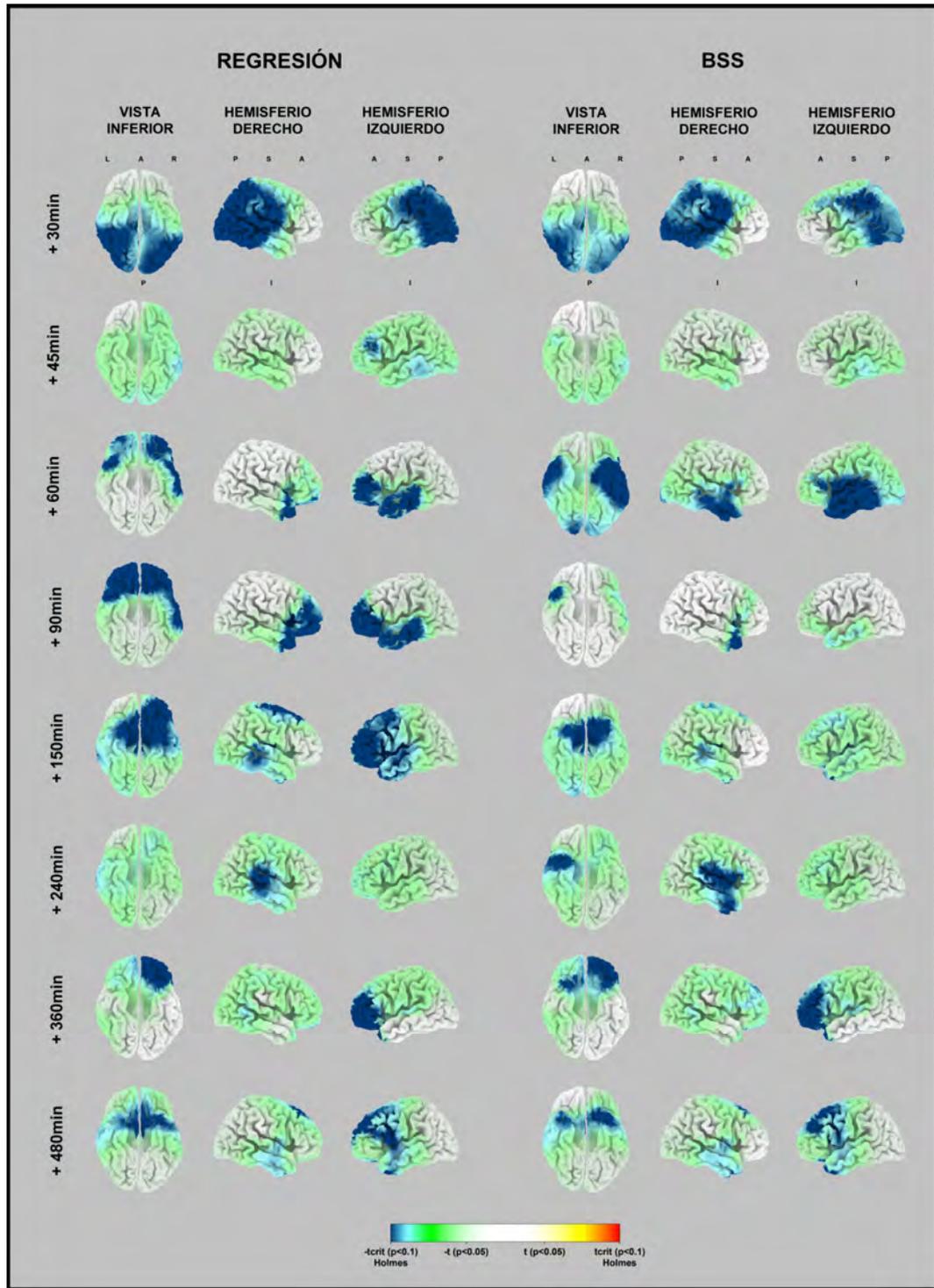


Figura 7.19 Evolución de las regiones involucradas tras la administración de una dosis de 1mg de alprazolam en comparación con placebo (n=9). Las imágenes, visualizadas desde diferentes perspectivas, muestran mapas estadísticos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo, en la banda alfa1, tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión y BSS. Se utilizan diferentes colores para matizar las disminuciones significativas, según se aplique la corrección de Holmes o no (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

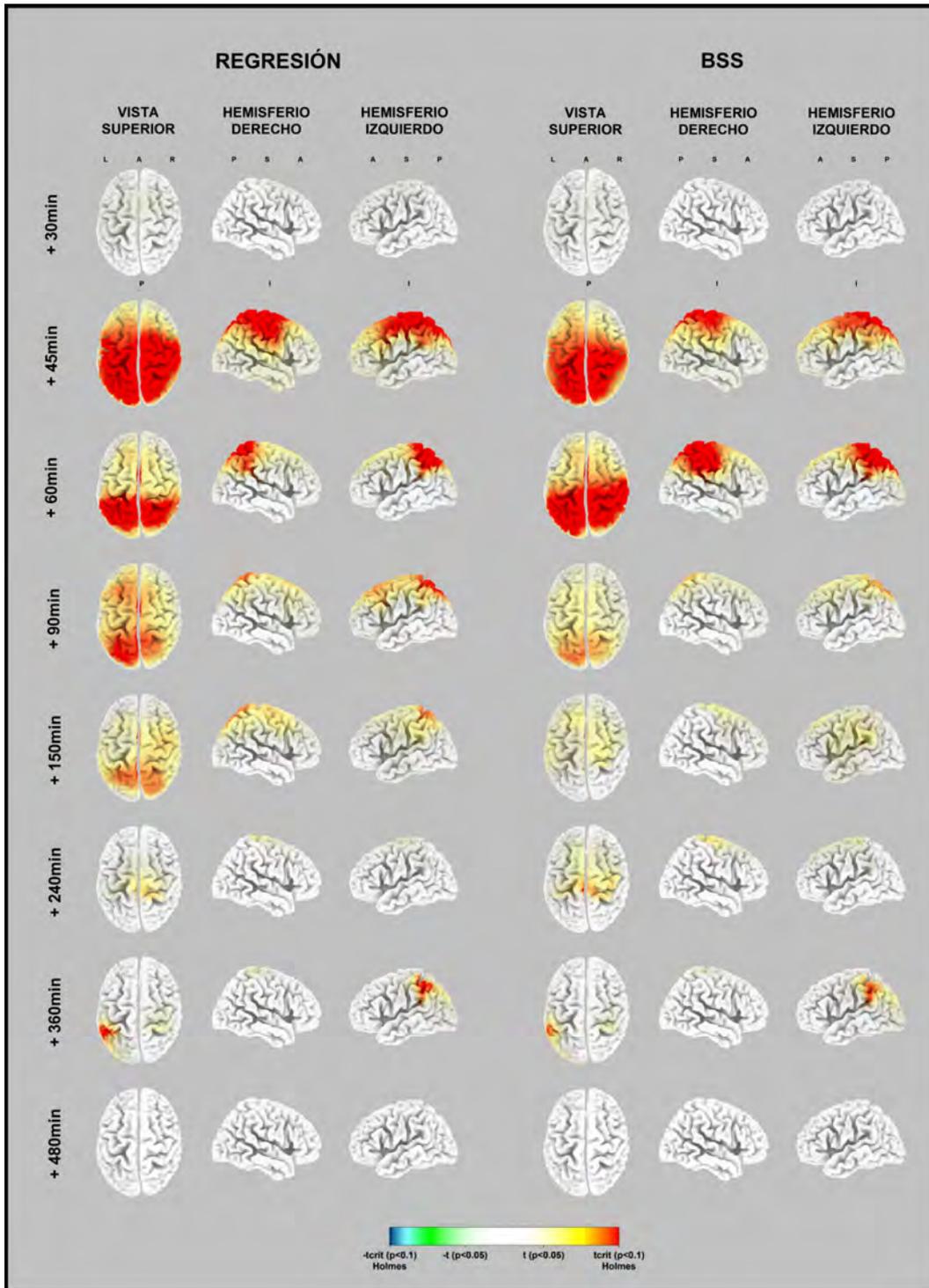


Figura 7.20 Evolución de las regiones involucradas tras la administración de una dosis de 1mg de alprazolam en comparación con placebo (n=9). Las imágenes, visualizadas desde diferentes perspectivas, muestran mapas estadísticos basados en valores de t de las diferencias entre los cambios inducidos por alprazolam y los inducidos por placebo, en la banda beta1, tras la aplicación del filtrado ocular mediante los métodos basados en regresión y BSS. Se utilizan diferentes colores para matizar los aumentos significativos, según se aplique la corrección de Holmes o no (L: izquierdo; R: derecho; A: anterior; P: posterior; S: superior; I: inferior).

7.4 Discusión y conclusiones

Una vez realizado en el capítulo anterior el análisis objetivo de la eficacia de los diferentes métodos de filtrado de los artefactos oculares sobre señales EEG simuladas, en este capítulo se determina la influencia de este filtrado ocular en la evaluación de los efectos inducidos por un fármaco en el cerebro, mediante la utilización de bases de datos con señales EEG reales. Se consideran dos métodos de filtrado ocular:

- el método utilizado como *gold standard* basado en regresión lineal, y
- el método propuesto en la presente tesis a partir de las conclusiones y tras evaluar los resultados del estudio comparativo en señales simuladas (ver capítulo 6). Dicho método se basa en los algoritmos SOBI o AMUSE indistintamente (se selecciona el primero en este capítulo) de descomposición ciega de fuentes (BSS) en segmentos de 90 segundos de duración, tras la aplicación de un preblanqueo previo basado en la descomposición singular en valores y vectores propios de la matriz de covarianza. Dicho método también incluye la detección automática de las señales fuente asociadas a actividad ocular.

Se dispone de dos bases de datos correspondientes a la administración de dos clases de fármacos psicoactivos (neurolépticos y benzodiazepinas) en voluntarios sanos. Respecto a la evaluación de los efectos del fármaco en el sistema nervioso central, se utilizan diferentes aproximaciones que comprenden el análisis clásico (dominio temporal y frecuencial, y topografía cerebral) y técnicas más recientes (relaciones PK/PD y tomografía cerebral).

Dominio temporal

Una visión de diferentes canales correspondientes a señales EEG reales corregidas mediante los dos métodos de filtrado ocular evaluados, regresión y BSS, pone de manifiesto que si bien ambos procedimientos reducen los artefactos oculares. Visualmente, el método basado en regresión elimina adicionalmente parte de la actividad cerebral registrada por los canales de EOG debido a la contaminación bidireccional. Ello sucede especialmente en los canales de EEG anteriores, donde la incidencia de la contaminación ocular es máxima.

Dominio frecuencial

El análisis en el dominio frecuencial realizado tanto para la base de datos de neurolépticos como para la de benzodiazepinas reafirma la conclusión obtenida en el dominio temporal, es decir, que la técnica *gold standard* no sólo reduce las componentes frecuenciales asociadas a actividad ocular, sino que también elimina actividad cerebral de interés. Este hecho queda caracterizado en ambos fármacos por la disminución del pico alfa en las canales EEG anteriores corregidos mediante regresión en comparación con las señales EEG registradas y corregidas mediante BSS (ver figuras 7.2 y 7.8). Cabe destacar que, igual que sucedía en el dominio temporal, no se encuentran diferencias entre las funciones DEP obtenidas por ambos métodos de filtrado ocular en los canales centrales y posteriores. Además, la reducción de la actividad cerebral, tras la aplicación del método basado en regresión, se obtiene en todos los instantes temporales, pre- y post-administración del fármaco.

Mapas topográficos

Las variables frecuenciales de interés revela perfiles farmacodinámicos resultantes no excesivamente dispares para ambos métodos de filtrado ocular al observar todos los canales del mapa de manera global. Ello es debido a que en las dos bases de datos evaluadas, aunque se observan diferencias entre regresión y BSS en los canales anteriores, los resultados son muy similares en los electrodos centrales y posteriores (ver figuras 7.3 a 7.5 para neurolépticos, y 7.9 a 7.11 para benzodiazepinas). Respecto a los canales anteriores, los resultados obtenidos tras la aplicación del filtrado ocular mediante BSS tienen la misma tendencia que los observados para los electrodos centrales y posteriores. Parece de difícil explicación que un fármaco muestre diferencias en todos los electrodos de EEG, a excepción de los canales anteriores como sucede al utilizar la regresión, casualmente donde la incidencia de la contaminación ocular es máxima. Por ello se concluye que el método de BSS es más adecuado y no la regresión para los canales anteriores de los mapas topográficos. Como el análisis está basado en operaciones canal a canal y se considera el mapa en su globalidad, y a pesar de que se observan diferencias en los canales EEG anteriores, la evaluación del efecto del fármaco en términos de incremento o decremento

de ritmos cerebrales resulta similar al utilizar ambos métodos de filtrado y al observar los canales centrales y posteriores de los mapas.

Relaciones PK/PD

La evolución temporal de las variables frecuenciales asociadas al efecto del fármaco, en combinación con la evolución de las concentraciones plasmáticas, permite la estimación de relaciones PK/PD, de gran interés para los estudios clínicos. La asociación entre la farmacocinética y la farmacodinámica es evaluada mediante el cálculo de la correlación normalizada cruzada entre las curvas de concentración y las de las variables espectrales. Tanto para el estudio de neurolépticos (ver tabla 7.2) como para el de benzodiazepinas (ver tabla 7.4), los valores de correlación obtenidos tras el filtrado ocular por BSS son superiores a los obtenidos tras la aplicación del método basado en regresión, resultado estadísticamente significativos en diversos casos cuando se computan las variables a partir del promedio de los canales anteriores ($p < 0.013$ para la potencia absoluta delta tras la administración de risperidona, $p < 0.026$ para la potencia absoluta alfa tras olanzapina, y $p < 0.021$ para la potencia relativa alfa1 tras 0.25mg de alprazolam). Ello permite concluir que los cambios de dichos ritmos tras la administración del fármaco están más relacionados con el efecto del fármaco al utilizarse el método propuesto en esta tesis, que al aplicar el procedimiento *gold standard*. Los valores de correlación obtenidos para los canales de EEG localizados en las zonas central y posterior son muy similares para ambos métodos de filtrado ocular.

Tomografía cerebral

Por otro lado, la aplicación de otras técnicas más recientes, basadas en la información de la actividad cerebral global facilitada por los registros multicanal de EEG, proporciona una información más exacta que el análisis individual efectuado canal a canal. Entre ellas, las técnicas de neuroimagen basadas en la resolución del problema inverso a partir del EEG, como LORETA, permiten la identificación anatómica de las regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica. Las imágenes de tomografía funcional generadas por LORETA representan mapas 3D de las diferencias estadísticamente significativas entre los valores de densidad de corriente calculados tras la administración del fármaco en comparación con

placebo. Debido a que todos y cada uno de los canales EEG (anteriores incluidos) influyen en las corrientes de densidad para todos y cada uno de los vóxels, el método de filtrado tiene una mayor incidencia en los resultados que al considerar los mapas topográficos. Las imágenes obtenidas, para las dos bases de datos consideradas, indican una mayor simetría hemisférica cuando se aplica la reducción de los artefactos oculares mediante el método basado en BSS. En este caso, la simetría hemisférica parece corresponder a una situación más lógica puesto que la actividad cerebral registrada es espontánea. Ello hace concluir que el método de filtrado propuesto en esta tesis es especialmente adecuado al computar tomografía cerebral.

Finalmente, se concluye el capítulo proponiendo una presentación de las correcciones debidas a comparaciones múltiples alternativa a la hora de aplicar LORETA en estudios de fármaco-qEEG. La estadística entre imágenes de LORETA comprende la realización de 6239 tests, uno por cada vóxel. En estas situaciones, es necesario aplicar una corrección por comparaciones múltiples para controlar que no se produzcan errores de tipo I. El método implementado en el software LORETA, y por tanto más utilizado, corresponde a la corrección de Holmes, aunque ésta, al igual que la de Bonferroni, es demasiado conservadora. Ambos métodos consisten en la sobreestimación del valor de t asociado a un cierto nivel de confianza. Existen, sin embargo, otros métodos para realizar la corrección por múltiples comparaciones, de especial interés, en situaciones donde el efecto del fármaco sobre el EEG sea leve y pueda perderse la significación estadística tras las correcciones de Holmes o Bonferroni. En estos casos, una alternativa consiste en la corrección por el test binomial que proporciona significación estadística a aquellos vóxels que formen parte de una región compacta supraumbral formada por lo menos por 341 vóxels. En este caso, no se realiza ningún recálculo del valor de t umbral. Los mapas de probabilidad estadística calculados, y por tanto las regiones consideradas activadas/desactivadas tras la administración de diferentes dosis de alprazolam, han permitido analizar el efecto de la corrección por comparaciones múltiples en la evolución temporal/espacial de las regiones cerebrales consideradas significativas. Éstos han demostrado la dependencia en gran medida del valor crítico de t a partir del cual se considera significación estadística. Los resultados observados tras la corrección binomial indican una pauta temporal-espacial más lógica que si se utiliza la corrección de Holmes (ver figuras 7.19 y 7.20 en relación a las figuras 7.15 y 7.16). Por tanto, el análisis clásico de neuroimagen, basado en la

identificación de las regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica mediante un criterio todo/nada, puede ser mejorado mediante estas nuevas representaciones para la localización e interpretación de estas regiones.

7.5 Bibliografía

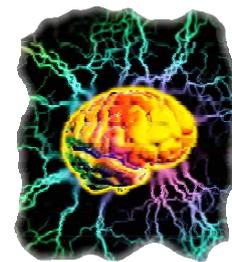
- Anderer P., Saletu B., Woltz M., Culic S., Assandri A., Nannipieri F., Rosini S. y Saletu-Zyhlarz G.M. "Double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose study on the effects of ABIO-08/01, a novel anxiolytic drug, on perception and cognition, utilizing event-related potential mapping and low-resolution brain electromagnetic tomography". *Hum. Psychopharmacol.* 23:243-254, 2008.
- Babiloni C., Casseta E., Del Forno G., Del Percio C., Ferreri F., Ferri R., Lanuzza B., Miniussi C., Moretti D.V., Nobili F., Pascual-Marqui R.D., Rodríguez G., Luca Romani G., Salinari S., Zanetti O. y Rossini P.M. "Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: responders vs non-responders". *Neuroimage* 31:1650-1665, 2006.
- Babiloni C., Pievani M., Vecchio F., Geroldi C., Eusebi F., Fracassi C., Fletcher E., De Carli C., Boccardi M., Rossini P.M. y Frisoni G.B. "White-matter lesions along the cholinergic tracts are related to cortical sources of EEG rhythms in amnesic mild cognitive impairment". *Hum. Brain Mapp.* 30:1431-1443, 2009.
- Barbanoj M.J., Riba J., Morte A., Antonijoan R.M. y Jané F. "Basics of PK-PD using qEEG: acute-repetitive administration, interactions. Focus on anxiolytics with different neurochemical mechanisms as examples". *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24:67-83, 2002.
- Cross E.M. y Chaffin W.W. "Use of the binomial theorem in interpreting results of multiple tests of significance". *Educ. Psychol. Meas.* 42:25-34, 1982.

- Ebert U., Grossmann M., Oertel R., Gramatté T. y Kirch W. “Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of scopolamine in healthy volunteers”. *J. Clin. Pharmacol.* 41:51-60, 2001.
- Fink M. “Pharmacoelectroencephalography: a note on its history”. *Neuropsychobiology* 12:173-178, 1984.
- Frei E., Gamma A., Pascual-Marqui R.D., Lehmann D., Hell D. y Vollenweider F.X. “Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)”. *Hum. Brain Mapp.* 14:152-165.
- Heyer E.J. y Adams D.C. “Sedative-hypnotics” en *Current psychotherapeutic drugs*. Cap. 4, pp. 75-119, 2ª edición, Philadelphia: Current Medicine Inc., 1998.
- Holmes A.P., Blair R.C., Watson J.D.G. y Ford I. “Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments”. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16:7-22, 1996.
- Kwon Y. “Pharmacodynamics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships” en *Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists*. Cap. 11, pp. 189-206, New York: Springer Verlag, 2001.
- Lancaster J.L., Rainey L.H., Summerlin J.L., Freitas C.S., Fox P.T., Evans A.C., Toga A.W. y Mazziotta J.C. “Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method”. *Hum. Brain Mapp.* 5:238-242, 1997.
- Pascual-Marqui R.D., Michel C.M. y Lehmann D. “Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain”. *Int. J. Psychophysiol.* 18_49-65, 1994.
- Pascual-Marqui R.D. “Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details”. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 24:5-12, 2002.

- Riba J., Anderer P., Jané F, Saletu B. y Barbanoj M.J. “Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography”. *Neuropsychobiology* 50:89-101, 2004.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain”. *Hum. Brain Mapp.* 30:1470-1480, 2009.
- Saletu B. “The use of pharmaco-EEG in drug profiling” en *Human psychopharmacology. Measures and methods*. Editores I. Hindmarch y P.D. Stonier (John Wiley & Sons Ltd.), 1987a.
- Saletu B. y Pakesch G. “Recent advances in the clinical pharmacology of benzodiazepines: Pharmacodynamics”. *Hum. Psychopharmacol.* 2: 61-84, 1987b.
- Saletu B., Anderer P. y Saletu-Zyhlarz G.M. “EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs”. *Clin. EEG Neurosci.* 37:66-80, 2006.
- Saletu M., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M., Mandl M., Arnold O., Zeitlhofer J. y Saletu B. “EEG-tomographic studies with LORETA on vigilance differences between narcolepsy patients and controls and subsequent double-blind, placebo-controlled studies with modafinil”. *J. Neurol.* 251:1354-1363, 2004.
- Shaffer J.P. “Multiple hypothesis testing”. *Annu. Rev. Psychol.* 46:561-584, 1995.
- Talairach J. y Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1988.
- Tandon R. “Antipsychotic agents” en *Current psychotherapeutic drugs*. Cap. 5, pp. 120-154, 2ª edición, Philadelphia: Current Medicine Inc., 1998.

Una de las dificultades para comprender el cerebro es que es un poco más que un grumo de papilla espesa.

Richard Gregory
Neurofisiólogo



8

Herramienta informática para uso clínico

8.1 Introducción

En este capítulo se describe la interfaz gráfica interactiva, denominada qEEG, que ha sido realizada con el objetivo de facilitar al personal clínico investigador una herramienta práctica para el procesamiento de señales en estudios de fármaco-EEG. La interfaz qEEG ofrece un entorno de programación estructurado para leer, visualizar, procesar y almacenar las señales EEG espontáneas registradas. Permite realizar un preprocesado de previo para la reducción de artefactos oculares, utilizando tanto el método considerado *gold standard* basado en regresión lineal, así como las técnicas basadas en BSS que han sido evaluadas en esta tesis doctoral y, entre ellas, el método de reducción de artefactos finalmente propuesto. La flexibilidad e interactividad añadida en todo este procedimiento, posibilita además al usuario la comprensión de su funcionamiento a partir de la visualización de las señales EEG corregidas. Sin embargo, el objetivo final de la interfaz gráfica consiste en la evaluación del efecto de los fármacos administrados en el sistema nervioso central, a partir de las señales EEG registradas. Para ello, la herramienta informática qEEG tiene implementadas diferentes opciones para la realización de este análisis:

- Identificación del tiempo de máximo efecto mediante el método estadístico multivariable Hotelling T^2 .
- Comparación estadística de las variables de interés entre diferentes tiempos de registro.
- Comparación estadística de las variables de interés entre diferentes fármacos o tratamientos.
- Análisis de la evolución temporal de las variables de interés para los diferentes fármacos evaluados.
- Comparación estadística de los resultados procedentes de diferentes estudios de fármaco-EEG.
- Visualización global de los resultados obtenidos en la evaluación del efecto central mediante la aproximación no paramétrica de Friedman.
- Preparación de los datos para la estimación de modelos PK/PD.
- Adecuación de las señales EEG filtradas de artefacto para la localización de las regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica mediante el software LORETA.

8.2 Estructura de la interfaz

La interfaz gráfica qEEG se ha implementado bajo la plataforma Matlab[®], aprovechando de esta manera los diversos algoritmos realizados durante el desarrollo de la tesis doctoral. La herramienta está pensada para que pueda ser utilizada en un ambiente clínico, ya que no requiere ningún conocimiento específico ni de programación ni de familiarización con el software Matlab[®]. El objetivo, por tanto, es que, a partir de las señales EOG y EEG registradas, el investigador pueda visualizar, procesar y obtener resultados de su estudio de fármaco-EEG en un entorno amigable.

En este apartado, se describen las etapas a seguir para alcanzar los resultados finales. La interfaz va activando estos pasos a medida que el usuario avanza con el análisis. Además, todos los datos intermedios quedan automáticamente almacenados, así como la etapa del proceso donde se halla el investigador, con la finalidad de permitir que el procesado pueda realizarse en

diferentes sesiones. La figura 8.1 muestra la pantalla inicial, donde puede apreciarse el proceso completo desde la definición del estudio de fármaco-EEG hasta la obtención de resultados.

Entre las etapas a completar se incluyen:

- la definición del estudio, ya comentada,
- la reducción de la contaminación ocular (ya sea mediante el método *gold standard* basado en regresión lineal o mediante algún algoritmo de descomposición basado en BSS),
- el rechazo de épocas artefactuadas,
- el cálculo de las variables frecuenciales de interés, la sustitución de un canal artefactuado por otro,
- la introducción de la matriz de aleatorización, y por último
- el análisis estadístico.

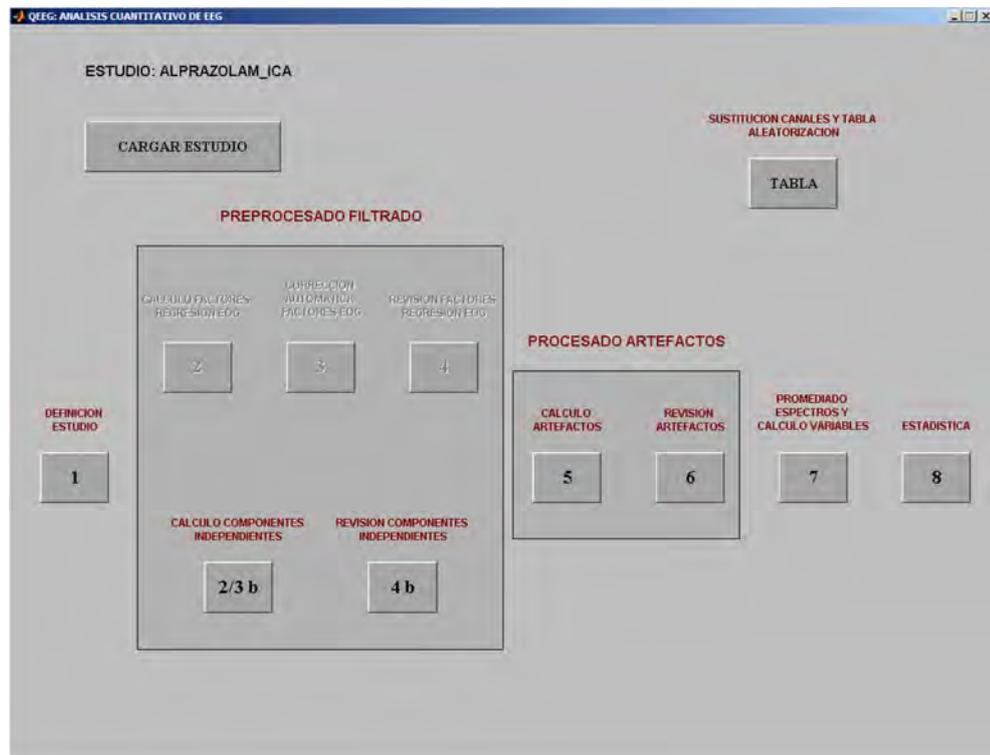


Figura 8.1 Vista de la pantalla inicial de la interfaz gráfica qEEG. En este caso, el usuario se encuentra en la última etapa de análisis (estadística) y ha decidido realizar el filtrado de artefactos oculares mediante un algoritmo basado en BSS.

A continuación, se detallan cada una de estas etapas.

8.3 Definición del estudio

Inicialmente, el usuario que ejecuta por primera vez la herramienta qEEG debe implementar una serie de parámetros acerca del estudio de fármaco-EEG que se va a evaluar, entre ellos:

- el número de voluntarios,
- el número de sesiones (correspondientes normalmente al número de tratamientos o fármacos administrados) y
- el número de registros adquiridos en cada sesión.

Además, el usuario debe facilitar la nomenclatura que siguen estos ficheros, para que la interfaz qEEG pueda acceder a ellos de manera automática. Otros parámetros hacen referencia a la indicación del directorio de trabajo, donde se almacenarán todos aquellos ficheros, ya sean transitorios o de resultados definitivos, y el formato de los datos EEG adquiridos. Actualmente, la interfaz gráfica acepta datos en tres formatos diferentes (Neuroscan, Best y Brainvision), debido a que corresponden a los formatos utilizados en el Centro de Investigación de Medicamentos (CIM) del Hospital de Sant Pau. Sin embargo, otros formatos pueden ser incluidos sin excesiva dificultad por un programador, mediante la rutina *leereeg.m*.

Una vez introducidos esta serie de parámetros iniciales, quedan almacenados de manera que cuando se cargue el estudio de fármaco-EEG puedan recuperarse, y se pueda proceder con la etapa siguiente. La figura 8.2 muestra un ejemplo de la ventana correspondiente a la primera etapa de definición del estudio de fármaco-EEG. En este caso, los parámetros introducidos pertenecen al estudio de neurolépticos, considerado en el desarrollo de esta tesis doctoral (ver apartado 2.6.3).

QEEG: DEFINICIÓN PARAMETROS ESTUDIO

NOMBRE ESTUDIO: NEUROLÉPTICOS

ESTUDIO	NUMERO	IDENTIFICADOR
VOLUNTARIOS	20	V
TRATAMIENTOS	4	S
TIEMPOS	14	RE

DIRECTORIO DE TRABAJO: D:\SERGIO\EEGvigilia\QEEG\work\neurolepticos

MENU PRINCIPAL | NEUROSCAN | BRAINVISION | BEST | GUARDAR

Figura 8.2 Vista de la ventana correspondiente a la introducción de parámetros asociados al estudio de fármaco-EEG realizado.

8.4 Filtrado de señales EEG

8.4.1 Filtrado ocular (regresión vs BSS)

El procedimiento seguido por la herramienta gráfica para el procesado de los artefactos que contaminan las señales EEG fue parcialmente descrito en [Anderer et al., 1992], y explicado con detalle en el apartado 2.4.1. Consta de dos etapas:

- 1) reducción de la contaminación ocular, y
- 2) rechazo de las épocas con artefactos remanentes de origen ocular o de otro tipo.

Respecto a la reducción o filtrado de la contaminación ocular, en la interfaz gráfica se incorpora, además del método *gold standard* basado en regresión lineal, las técnicas automáticas basadas en BSS y, entre ellas, la propuesta en la presente tesis que ha demostrado el mejor comportamiento tanto en señales simuladas como en señales reales. Una vez introducidos los parámetros referentes al estudio de fármaco-EEG, el usuario puede decidir el

método de filtrado que desea utilizar en esta primera etapa. Para ambos métodos de filtrado ocular, el usuario tiene la posibilidad de indicar si desea procesar toda la base de datos registrada, o por el contrario, algún voluntario, período o registro específico. La figura 8.3 muestra, a título de ejemplo, la pantalla correspondiente al inicio del preprocesado mediante el filtrado ocular basado en BSS, siendo muy similar la pantalla concerniente al método basado en regresión.

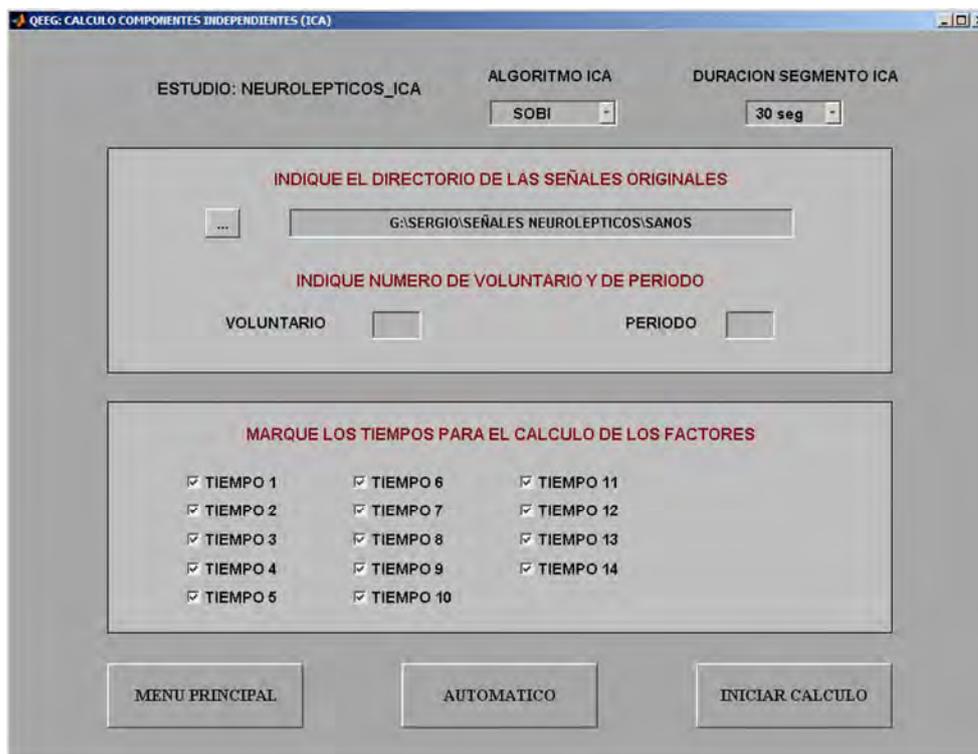


Figura 8.3 Vista de la ventana correspondiente al inicio del filtrado ocular mediante el método basado en BSS.

En caso de seleccionar el método de filtrado ocular basado en BSS, el usuario puede elegir entre diversos algoritmos de BSS: AMUSE, SOBI, PCA, JADE, INFOMAX, extended-INFOMAX y FastICA. Además, puede seleccionar la duración de los segmentos, utilizada por los algoritmos, para la descomposición en señales fuente: 5, 10, 15, 30, 60, 90 y 180 segundos. Los valores por defecto corresponden al método propuesto en la presente tesis: la descomposición mediante el algoritmo SOBI en segmentos de 90 segundos con preblanqueo convencional y el algoritmo automático de decisión de componentes artefactuadas. En los

estudios de fármaco-EEG espontáneo, suelen adquirirse registros de EOG y EEG de 3 minutos de duración con ojos cerrados y vigilancia controlada (el investigador alerta al voluntario tan pronto como aparecen patrones de somnolencia en las señales EEG).

Por otro lado, en la opción de filtrado basado en regresión, el usuario puede determinar los valores de los factores iniciales de propagación, que necesita el método para empezar a operar [Anderer et al., 1992]. Los valores introducidos por defecto corresponden a los valores obtenidos del promedio de los factores de propagación correspondientes a diferentes estudios anteriores. La figura 8.4 muestra la pantalla destinada a la selección de los factores de propagación iniciales. Adicionalmente, puede observarse en esta ventana la distribución de los canales EEG utilizados en el estudio de fármaco-EEG. Cabe destacar además que la interfaz qEEG está preparada para operar con diversas configuraciones y diferente número de canales de EEG. Esta información es extraída de la cabecera de los ficheros correspondientes a los registros de EEG.

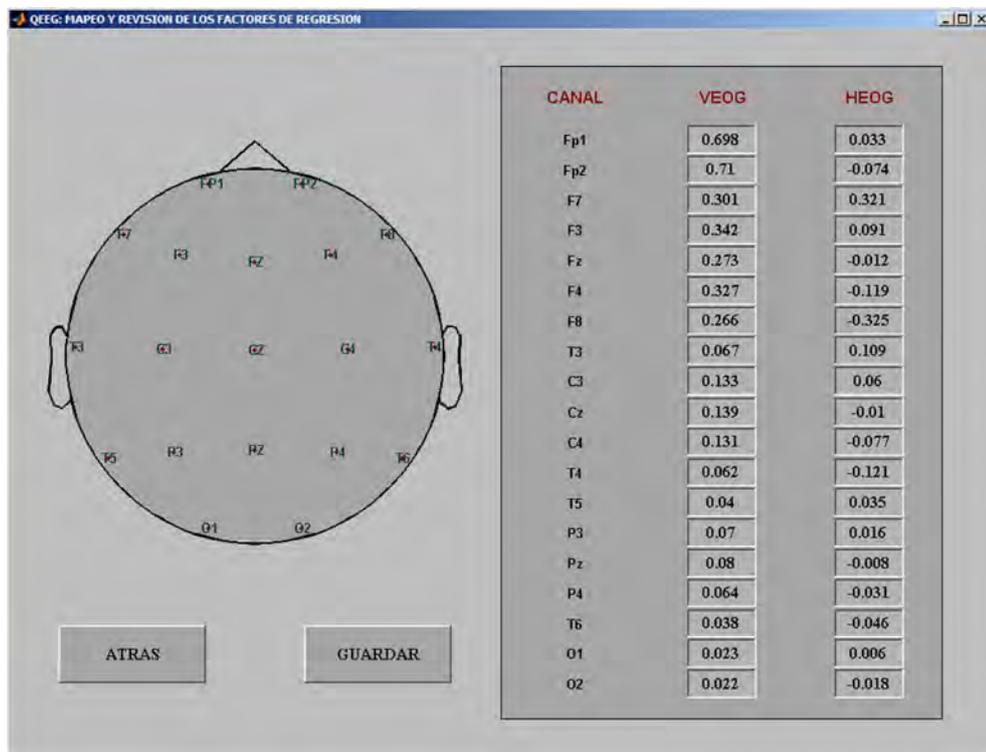


Figura 8.4 Pantalla de selección de los factores de propagación iniciales utilizados para el método de filtrado ocular basado en regresión lineal.

Para el procedimiento basado en regresión lineal, la interfaz gráfica tiene además implementado el algoritmo automático de validación de los factores de propagación calculados, explicado anteriormente en el apartado 2.4.1. Este algoritmo comprueba que los factores sean coherentes con los mecanismos conocidos acerca de la propagación de la actividad ocular. En el caso que los factores obtenidos para algún voluntario y período no fueran coherentes y por tanto fiables, éstos serían sustituidos por el promedio de los factores calculados para el mismo voluntario en otras sesiones, o bien por el promedio global de todos los sujetos y sesiones en caso que no se obtuvieran factores válidos para el resto de sesiones experimentales. La figura 8.5 muestra, a título de ejemplo, la ventana obtenida como resultado de la aplicación del procedimiento automático de corrección de los factores de propagación calculados para el método de regresión.

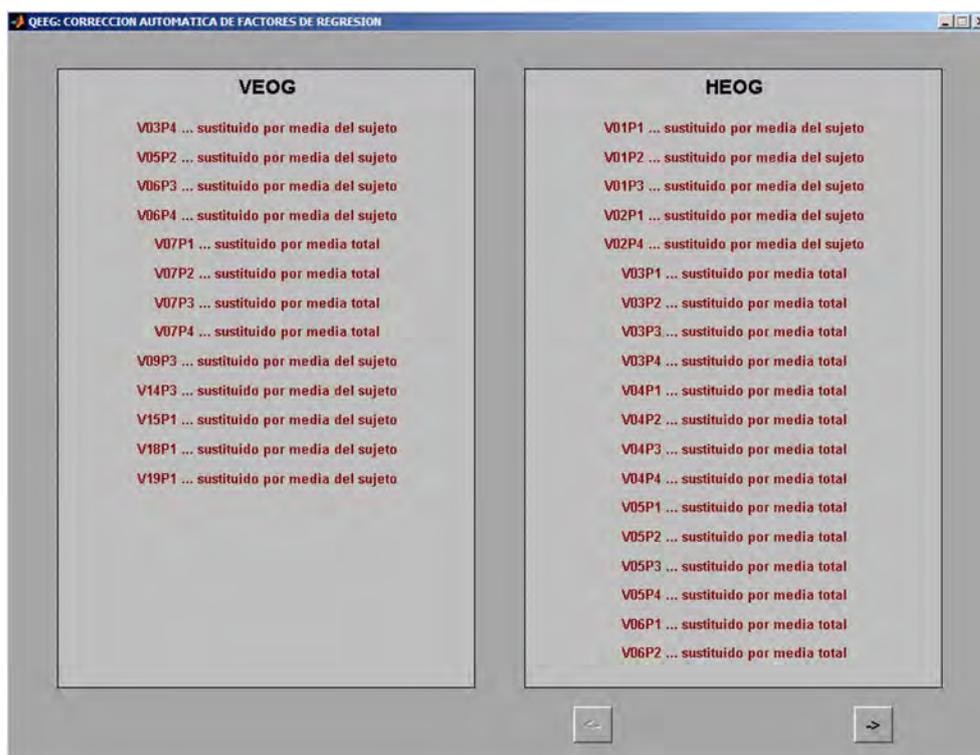


Figura 8.5 Ventana resultado de la aplicación del algoritmo automático de los factores de propagación, vertical y horizontales, calculados mediante el método basado en regresión lineal.

Adicionalmente, la interfaz qEEG ofrece la posibilidad de revisar visualmente las señales EEG obtenidas libres de artefactos oculares mediante ambos métodos de filtrado ocular (regresión *vs* BSS) si se desea compararlas:

- En el caso de la regresión, la ventana muestra simultáneamente los valores de los factores calculados, asociados a la propagación de la actividad ocular vertical y horizontal, que son utilizados para la sustracción de los artefactos oculares.
- Respecto a la opción de BSS, la ventana muestra el cumplimiento de los diferentes criterios usados para la identificación automática de las señales fuente asociadas a actividad ocular (ver apartado 4.4.1). Además, el usuario tiene la posibilidad de visualizar el curso temporal de las señales fuente obtenidas a partir de la descomposición de las señales registradas.

La figura 8.6, en sus apartados a) y b), muestra las ventanas correspondientes al proceso de revisión de las señales EEG corregidas mediante los métodos de regresión y BSS, respectivamente.

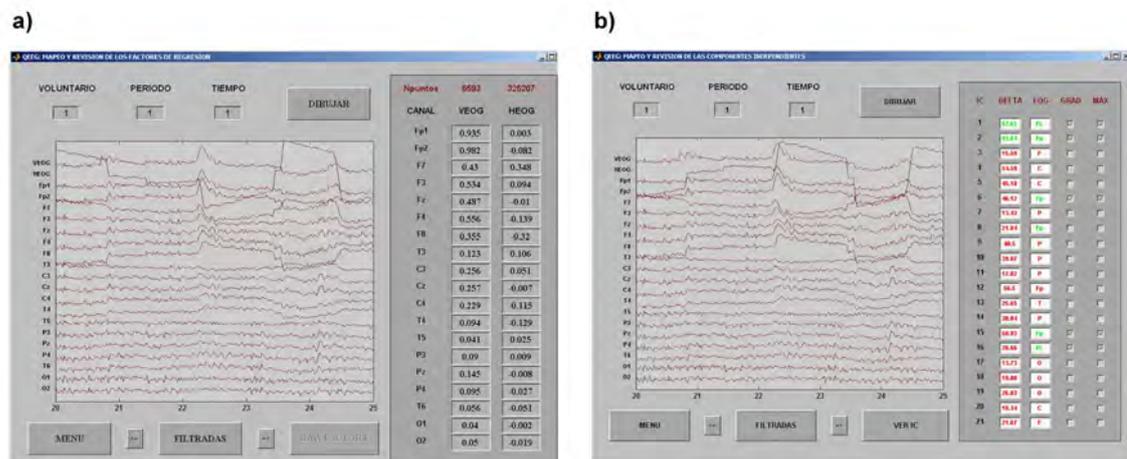


Figura 8.6 Pantallas correspondientes al proceso de revisión de las señales EEG libres de artefactos oculares, obtenidas mediante la aplicación de los métodos basados en a) regresión, y b) BSS.

8.4.2 Procesado de artefactos

Este apartado hace referencia a la segunda etapa del procedimiento para el filtrado de artefactos descrito anteriormente en el apartado 2.4.1. Una vez realizada una segmentación en

épocas de 5 segundos, esta segunda etapa consiste en el rechazo de aquellas épocas con artefactos de diverso tipo: electrodo, contaminación ocular que quede remanente tras la primera etapa del preprocesado, actividad muscular, somnolencia, sudoración, etc. La identificación automática de las épocas consideradas artefactuadas está basada en tres criterios asociados a parámetros temporales y frecuenciales de las señales EEG corregidas [Anderer et al., 1992].

La interfaz interactiva qEEG ofrece, además del propio cálculo de las épocas artefactuadas, la opción de revisar el número de épocas libres de artefacto para cada registro, y modificar manualmente la decisión sobre una época en base a la visualización simultánea del curso temporal de las señales EEG corregidas y de los valores de los parámetros asociados a los tres criterios. Hay que recordar que únicamente las épocas libres de artefacto serán consideradas posteriormente en el análisis estadístico y además, para que un registro sea válido, debe disponer de un mínimo de 6 épocas libres de artefacto (que corresponden a 30 segundos de los 180 inicialmente disponibles). El poder modificar manualmente la decisión adoptada por los criterios automáticos, permite añadir épocas flexibilizando las condiciones, pues aunque con artefacto, sí poseen parámetros no muy lejanos de los umbrales marcados y visualmente el artefacto no es sensiblemente apreciable en la señal temporal, puede ser finalmente aceptado no teniendo, de esta forma, que perder todo el registro.

La figura 8.7 muestra, como ejemplo, una captura de la pantalla correspondiente a la revisión del número de épocas consideradas libres de artefacto para cada registro asociado a una sesión de un voluntario determinado. El usuario puede solicitar la revisión, época a época, de cualquiera de estos registros. La figura 8.8 muestra la ventana concerniente a esta revisión exhaustiva. En este caso, el usuario puede desplazarse a lo largo del registro de 180 segundos, valorando para cada época los parámetros calculados y los umbrales correspondientes en cada uno de los tres criterios de rechazo. Aquellos parámetros que sobrepasan el umbral asociado, quedan resaltados en color amarillo. Como se ha comentado anteriormente, el usuario tiene la última decisión sobre si desea o no añadir una época determinada en el análisis estadístico.

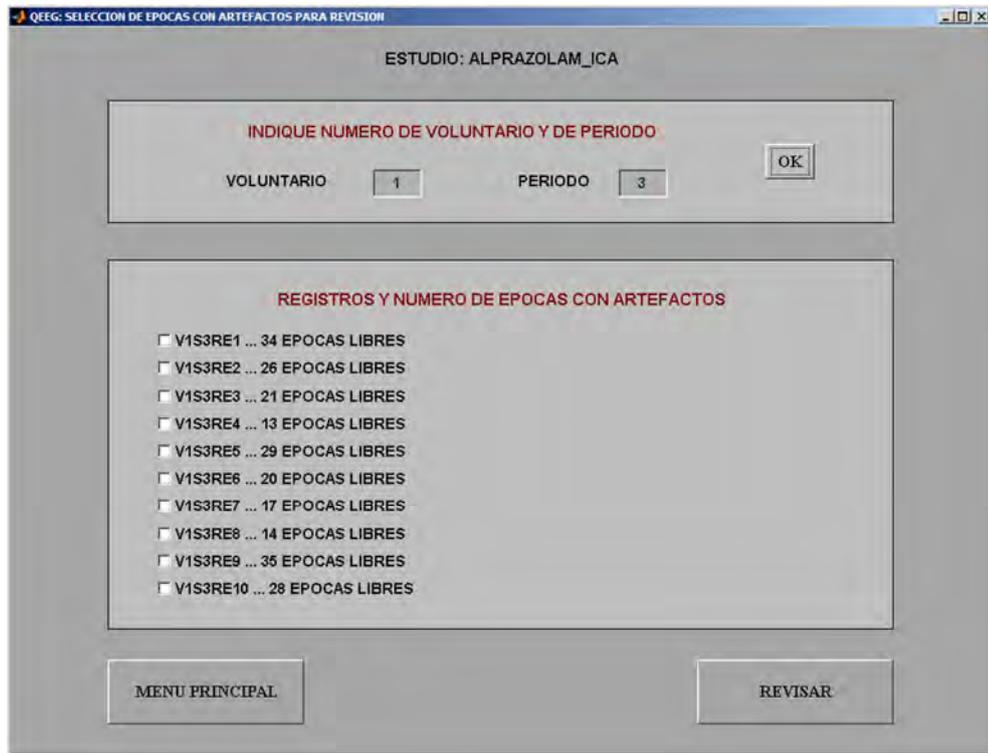


Figura 8.7 Ventana correspondiente a la visualización del número de épocas consideradas libres de artefactos, para todos los registros asociados a una sesión experimental de un voluntario.

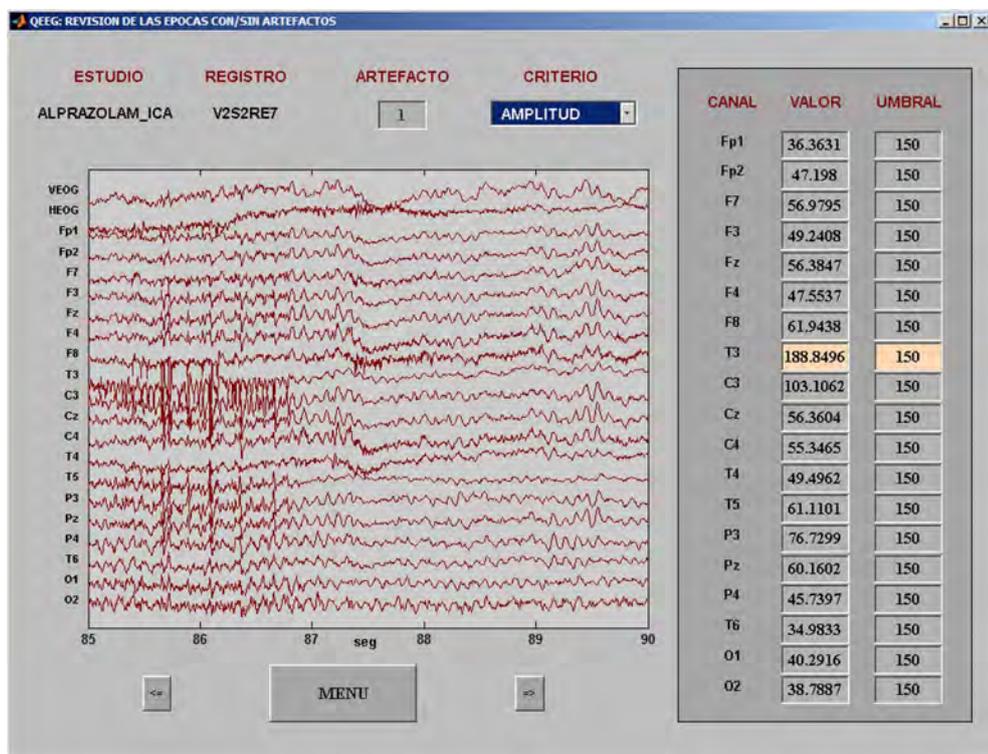


Figura 8.8 Captura de la pantalla correspondiente a la revisión, época a época, de las señales EEG corregidas, junto con los parámetros y umbrales asociados a los tres criterios de rechazo.

8.4.3 Matriz de aleatorización y sustitución de canales no válidos

Como se ha comentado en el apartado 2.6 acerca de la adquisición de las bases de datos, los electrodos de EOG y EEG son fijados al inicio de la sesión experimental, y se mantienen durante la adquisición de todos los registros (la mayoría de veces durante todo el día y la noche). Por este motivo, a pesar de comprobar la impedancia de los electrodos previamente a la adquisición del registro, ocasionalmente se presentan casos donde el artefacto de electrodo contamina la totalidad del registro. En estas situaciones donde puede perderse todo un registro debido a un único canal, la interfaz qEEG ofrece la posibilidad de sustituir dicho canal artefactuado por otro. El canal elegido para sustituir al dañado suele ser el simétrico situado en el hemisferio contrario.

Además, los diseños experimentales de los estudios de fármaco-EEG suelen ser doble-ciego, aleatorizados, cruzados y controlados por placebo. En otras palabras, el voluntario recibe en un orden aleatorio, los distintos fármacos (además de placebo) en las diferentes sesiones, pero ni el voluntario ni el investigador encargado de la parte experimental conocen el fármaco que ha tomado durante la sesión. Una vez acabado el estudio con todos los voluntarios, se rompe el doble-ciego y esta información, correspondiente al orden de la administración de los fármacos durante las diferentes sesiones de cada voluntario, es conocida llamándose matriz de aleatorización. De esta manera, la matriz de aleatorización debe ser introducida en la interfaz gráfica antes de la realización del análisis estadístico. De hecho, en el software qEEG esta última etapa únicamente se activa una vez está introducida dicha matriz y se ha realizado el procesado de artefactos comentado en el apartado anterior 8.4.2.

La figura 8.9 muestra, a título de ejemplo, la pantalla correspondiente a la introducción de la matriz de aleatorización. Además de la información correspondiente al orden seguido en la administración de los fármacos para cada voluntario, puede introducirse los nombres de los diferentes compuestos farmacológicos, que posteriormente serán utilizados en los resultados de la etapa asociada al análisis estadístico.

VOLUNTARIO	TRATAMIENTOS			
	PLACEBO	0.25mg	0.5mg	1mg
1	1	4	2	3
2	3	2	1	4
3	2	3	4	1
4	4	1	3	2
5	1	4	2	3
6	3	2	1	4
7	2	3	4	1
8	4	1	3	2
9	1	4	2	3

Figura 8.9 Ventana correspondiente a la introducción de la información asociada a la matriz de aleatorización. En la figura se muestra un ejemplo relativo al estudio de alprazolam.

8.5 Análisis estadístico

La etapa de análisis estadístico corresponde al último paso de la interfaz gráfica qEEG. Una vez realizado el preprocesado de reducción y rechazo de artefactos, los resultados finales pueden obtenerse a partir de las señales EEG libres de artefacto. La interfaz qEEG proporciona, en esta etapa, diferentes aproximaciones para el estudio del efecto de los fármacos evaluados en el cerebro:

- comparación entre tiempos para un determinado fármaco,
- comparación entre fármacos,
- comparación entre las poblaciones correspondientes a dos estudios diferentes (por ejemplo, pacientes *vs* voluntarios sanos),
- análisis multivariable Hotelling T^2 y Friedman,
- evolución temporal de las variables espectrales,

- preparación de los datos para la estimación de modelos PK/PD, y
- aplicación de tomografía cerebral mediante LORETA.

Inicialmente, el usuario debe decidir qué referencia desea utilizar en las señales EEG para la obtención de sus resultados. La interfaz qEEG ofrece dos posibilidades: el promedio de mastoides y el promedio común. Las señales EEG correspondientes a actividad cerebral espontánea suelen registrarse utilizando como referencia los mastoides; sin embargo, en estudios de fármaco-EEG se suele re-referenciar las señales EEG al potencial promedio común de todos los canales adquiridos, ya que con esta referencia puede apreciarse de mejor manera el efecto del fármaco [Herrmann et al., 1989]. Una vez seleccionada la referencia, la interfaz qEEG activa las diferentes aproximaciones para el análisis estadístico. Cada una de ellas, tiene una serie de parámetros de entrada y varias posibilidades para la visualización de los resultados finales. La interfaz también permite seleccionar si los tests estadísticos a realizar corresponden a muestras relacionadas o independientes, incorporando además pruebas paramétricas y no paramétricas. La figura 8.10 muestra un ejemplo de la pantalla inicial correspondiente al análisis estadístico. Las diferentes ventanas van variando automáticamente, según la aproximación estadística seleccionada para la generación de resultados.

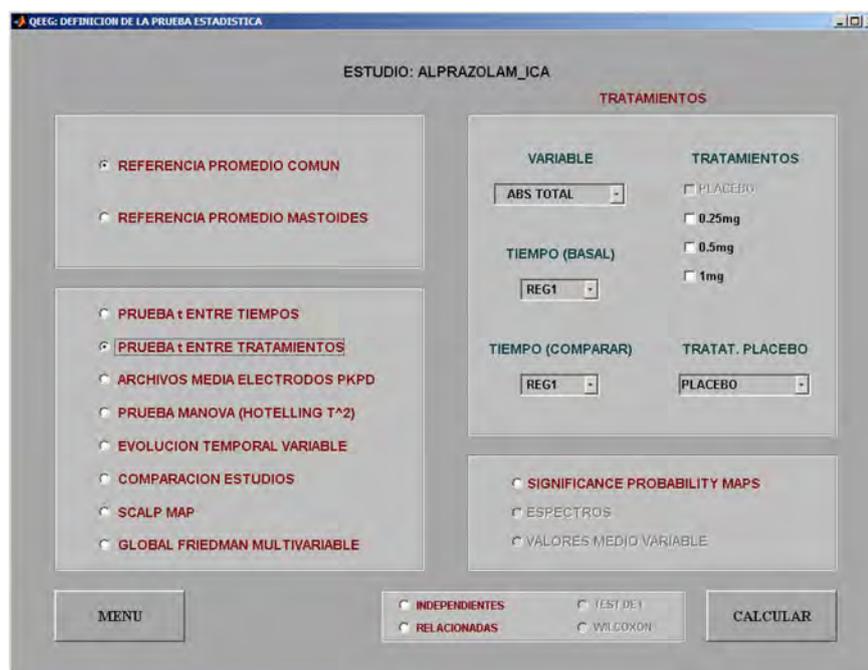


Figura 8.10 Ventana inicial correspondiente a la aplicación de diferentes análisis estadístico para la generación de resultados.

De la misma manera, la figura 8.11 muestra dos ejemplos correspondientes a la visualización de resultados: comparación de una variable espectral (potencia absoluta alfa1) entre las diferentes dosis de alprazolam y placebo; y la evolución temporal de algunas variables espectrales, previamente seleccionadas por el usuario.

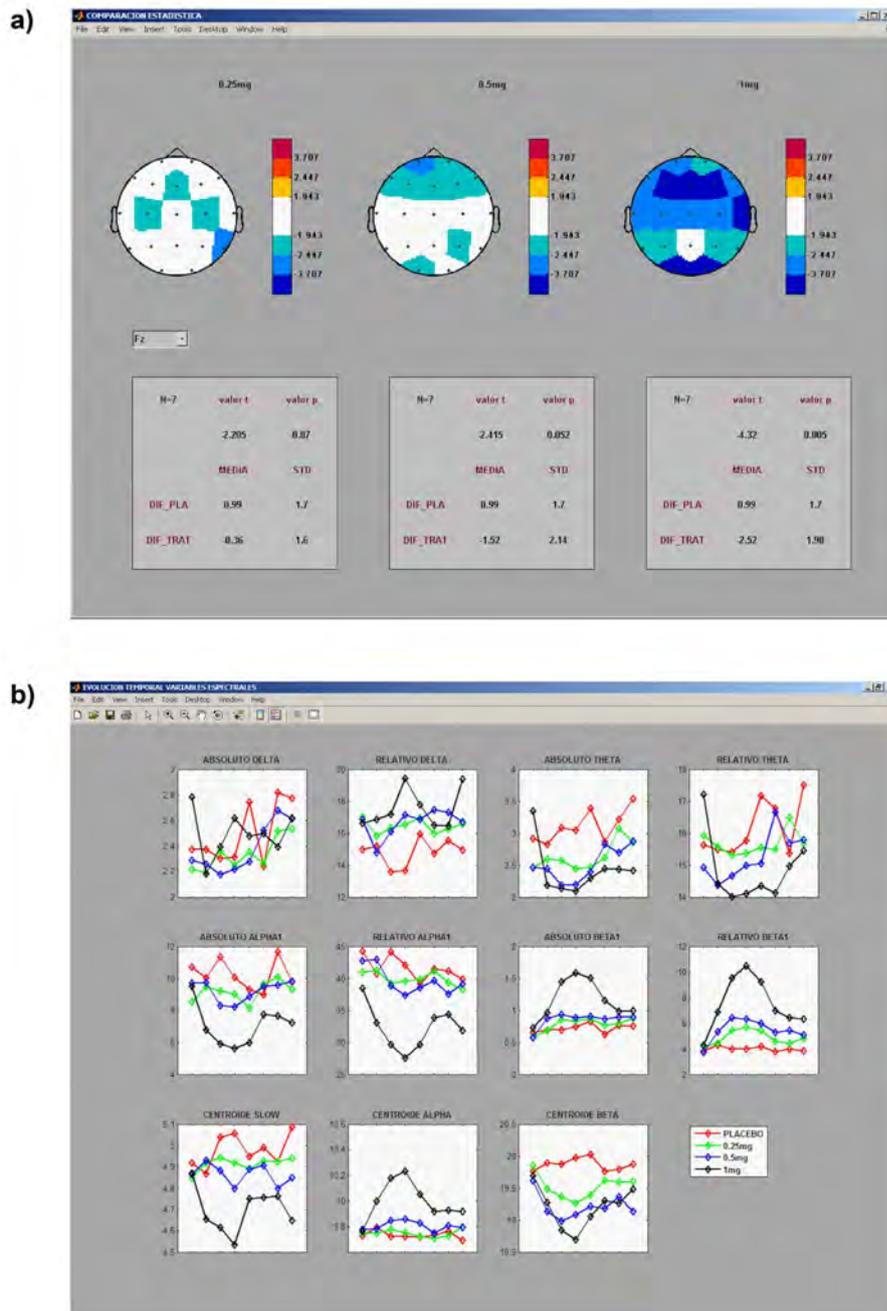


Figura 8.11 Ventanas correspondientes a los resultados referentes a dos posibilidades en el análisis estadístico: a) comparación entre dos fármacos (en el gráfico, la variable potencia absoluta en la banda alfa1 comparada entre diferentes dosis de alprazolam y placebo); y b) evolución temporal de diversas variables espectrales para los diferentes fármaco evaluados (en este caso, se muestra el promedio de todos los electrodos, pero en la interfaz el usuario tiene la opción de seleccionar los canales que desea).

8.6 Ensayos clínicos evaluados

A continuación, se enumeran los diferentes ensayos clínicos, realizados en el Centro de Investigación de Medicamentos (CIM) del Instituto de Investigación del Hospital de Sant Pau de Barcelona, en los que se utilizó la interfaz gráfica qEEG para la obtención de resultados :

- *Evaluación de los efectos de las benzodiacepinas sobre el reflejo del sobresalto potenciado por la ansiedad en humanos: estudio dosis-respuesta con alprazolam.*
- *Evaluación de las variaciones de flujo sanguíneo regional cerebral asociados a la administración aguda de Ayahuasca y Anfetamina en voluntarios sanos mediante tomografía por emisión de fotones simples (SPECT): Estudio con Bicisato (ECD) marcado con ^{99m}Tc .*
- *Evaluación de los cambios EEG como predictores de respuesta tras administración oral única de neurolépticos en la esquizofrenia: estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en voluntarios sanos, familiares de pacientes y pacientes esquizofrénicos.*
- *Cuantificación del papel de los enantiómeros del metabolito activo (+M1/-M1) del tramadol en el efecto antinoinceptivo: Estudio en voluntarios sanos previamente genotipados y aplicando técnicas de análisis farmacocinético/farmacodinámico poblacional.*
- *Evaluación de la farmacología de la Ayahuasca tras su administración en dosis repetidas en voluntarios sanos.*
- *Evaluación del índice biespectral (BIS) y del índice de estado cerebral (CSI) asociados a las erecciones nocturnas en voluntarios sanos.*
- *Population pharmacokinetic/pharmacodynamic approach to evaluate the interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in healthy volunteers after sublingual administration: pharmacokinetics, antinoinceptive and subjective effects.*

8.7 Discusión y conclusiones

En este capítulo se ha descrito una interfaz gráfica, denominada qEEG, que ha sido diseñada e implementada con el objetivo de proporcionar al personal investigador una herramienta informática que les facilite, de forma sencilla e intuitiva, la obtención de resultados en los estudios de fármaco-EEG. Esta herramienta, desarrollada con Matlab, es completamente interactiva, permitiendo al usuario la selección de diferentes parámetros (se sugieren valores por defecto) involucrados en el procedimiento de filtrado de los artefactos que contaminan las señales EEG.

Este procedimiento consta de dos etapas: 1) reducción de la contaminación ocular, y 2) rechazo de épocas artefactuadas. En la primera etapa, el usuario puede escoger entre el método considerado *gold standard*, basado en regresión lineal, y diversos algoritmos de separación ciega de fuentes. De entre estos últimos, está disponible el método propuesto en esta tesis tras la evaluación en señales artificiales y reales bajo efecto de fármaco. Una vez realizada la primera etapa, la interfaz qEEG ofrece la posibilidad de revisar las señales EEG corregidas de artefactos oculares. Respecto a la segunda etapa, la interfaz qEEG permite visualizar el número de épocas (segmentos de 5 segundos) que restan libres de artefactos, y revisar los valores relativos a los criterios de rechazo, de manera que sea el usuario el que tenga la última decisión acerca de añadir o eliminar alguna época.

Adicionalmente, la herramienta qEEG dispone de diferentes aproximaciones para la obtención de los resultados, ya sea utilizando la referencia promedio mastoides o promedio común, y diversos análisis estadísticos univariados y multivariados, paramétricos y no paramétricos. Los resultados son mostrados de manera clara y gráfica, disponiendo de múltiples posibilidades para su generación y difusión. Además, la interfaz qEEG exporta también ficheros con el formato para ser utilizados en otras aplicaciones basadas en la estimación de modelos PK/PD, y tomografía cerebral mediante LORETA.

Finalmente, esta interfaz, que incorpora los métodos de filtrado aportados en esta tesis, ya está siendo utilizada habitualmente por el CIM en sus estudios farmacológicos.

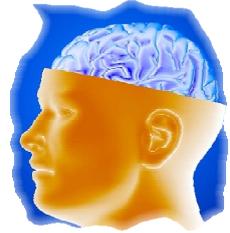
8.8 Bibliografía

Anderer P., Semlitsch H.V., Saletu B., y Barbanoj M.J. "Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology". *Psychiat. Res.* 45:79-93, 1992.

Herrmann W.M., Abt K., Coppola R., Etevenon E.T., Ferber G., Fink M., Gevins A.S., Hinrichs H., Itil T.M., John E.R., Kubicki S., Künkel H., Kugler J., Lehmann D., Petsche H., Rappelsberger P., Röhmel J., Saito M., Saletu B., Scheuler W., Maurer K. y Nuwer M. "International Pharmacology-EEG Group: Recommendations for EEG and evoked potentials mapping". *Neurophysiology* 22:170-176, 1989.

*El hombre necesita ver para creer.
Su cerebro necesita crear para ver.*

Redes, programa nº 449: "Manipular el cerebro"



9

Conclusiones y extensiones futuras

9.1 Introducción

Este capítulo describe las conclusiones y aportaciones más relevantes que se derivan del trabajo realizado en la presente tesis. Al final de cada capítulo se presentan algunas conclusiones parciales, que se recopilan a continuación siguiendo la estructura con la que se han formulado los capítulos.

En general, se han cumplido de manera satisfactoria todos y cada uno de los objetivos enumerados en la sección 2.5. La metodología aportada permite la evaluación objetiva de diferentes técnicas de filtrado de la contaminación ocular en las señales EEG espontáneas. Para la realización de este análisis comparativo se han utilizado tanto señales reales como señales simuladas. Adicionalmente, se ha estudiado y modelado la propagación de las actividades cerebral y ocular a lo largo del cuero cabelludo considerando diferentes aproximaciones, con la finalidad de que las señales simuladas representasen una situación clínica cercana a la realidad. El mayor logro de esta tesis, además de la metodología presentada, es la obtención de un método automático para la reducción de la actividad ocular que contamina las señales EEG, que pueda aplicarse en el entorno clínico para la consecución de resultados y conclusiones más

fiables acerca de la evaluación del efecto de un fármaco en el sistema nervioso central. Además, se ha desarrollado e implementado una herramienta informática interactiva con el fin de facilitar al investigador clínico las diferentes metodologías descritas en esta tesis doctoral.

Finalmente, la presente tesis doctoral supone un inicio considerable de la línea de investigación asociada al análisis de la actividad cerebral del Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial (ESAI) y del Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB) de la Universidad Politècnica de Catalunya (UPC).

9.2 Artefactos oculares en señales EEG

Las señales electroencefalográficas (EEG) se han convertido en una herramienta de gran utilidad para el estudio no invasivo del proceso cognitivo y fisiológico del cerebro. Concretamente, el análisis cuantitativo y la interpretación del EEG permiten la comprensión de la función cerebral ayudando de esta manera, en el diagnóstico clínico de estados disfuncionales en neurología, psiquiatría y psicofarmacología. De hecho, la técnica más utilizada tanto en el diagnóstico como en la evaluación del efecto de un fármaco en el sistema nervioso central, consiste en el análisis de los cambios obtenidos en diversas variables espectrales calculadas a partir de las señales EEG.

Existen cinco ritmos cerebrales principales, que pueden distinguirse gracias a su diferente contenido frecuencial: delta (1.3-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (>30 Hz). La relación entre los ritmos de la señal EEG y los cambios fisiológicos debidos al estado cerebral, así como la relación entre estos ritmos y los efectos farmacodinámicos han sido ya establecidos y analizados [Basar, 1988].

Sin embargo, es conocido que cierta actividad no cortical también contribuye de manera significativa en los registros de EEG. De esta manera, el análisis y extracción de información a partir de las señales EEG presentan una problemática añadida debido al registro simultáneo de otras actividades eléctricas que pueden tener origen fisiológico o proceder del exterior. Los

artefactos fisiológicos de mayor importancia son las actividades cardíaca, ocular y muscular. Por otro lado, la contaminación de origen no fisiológico procede generalmente de los equipos de adquisición, electrodos y cables. Una correcta preparación de los electrodos, incluyendo su adecuada colocación sobre el cuero cabelludo así como una exhaustiva inspección de la impedancia, mejoran en gran medida la calidad de los registros EEG, reduciendo de forma significativa los artefactos externos [Barlow, 1986].

Una etapa de especial importancia en el procesado de datos EEG consiste en el adecuado tratamiento de los artefactos que contaminan las señales EEG, ya que dichos artefactos pueden conducir a resultados espurios y por tanto, a conclusiones erróneas. Sin duda, el caso más relevante corresponde a la actividad ocular, debido principalmente a su elevada amplitud y frecuencia de aparición, y al solapamiento frecuencial con la señal EEG. La rotación del globo ocular genera una actividad eléctrica que se propaga a través del cuero cabelludo, y por tanto es registrada por los electrodos de EEG. Concretamente, los potenciales debidos a la actividad ocular interfieren con el campo eléctrico de origen neuronal en todo el cuero cabelludo, especialmente en la región frontal, que es la más cercana a los ojos [Gratton, 1998]. De hecho, los electrodos utilizados para el registro de las señales EEG y electrooculográficas (EOG) no recogen las actividades cerebral y ocular por separado, sino que ambos adquieren una mezcla de estas actividades propagadas hasta el lugar de colocación del electrodo sobre el cuero cabelludo. Este fenómeno, denominado contaminación bidireccional, unido a la elevada amplitud de los potenciales oculares en comparación con los cerebrales, y al solapamiento frecuencial entre las actividades ocular y cerebral, dificultan en gran medida el filtrado de los artefactos oculares en registros EEG.

9.3 Métodos de filtrado evaluados

Los métodos denominados de reducción o filtrado pretenden eliminar o como mínimo disminuir la actividad ocular presente en los registros de EEG. Sin embargo, la solución más simple consiste en el rechazo de aquellas épocas o segmentos con evidente contaminación ocular. Este tipo de métodos presentan una problemática variada: por un lado, no rechazan los

segmentos con baja actividad ocular y esto puede influir en los resultados obtenidos; y por otro lado, también se elimina información relevante debido a que el nexo entre las actividades ocular y cognitiva es muy próximo. Por tal razón, se prefiere como preprocesado previo el filtrado o reducción de artefactos oculares al rechazo de los segmentos contaminados, debido a que este último conlleva una pérdida de información especialmente relevante en el caso de señales de tamaño limitado, o cuando los artefactos, como en el caso de los movimientos oculares, ocurren con elevada frecuencia [Barlow, 1986].

En la memoria se describen diversas técnicas propuestas para la reducción de la contaminación ocular en las señales EEG. Entre ellas, se encuentran el método basado en regresión lineal, considerado *gold standard* en el ámbito de la neuropsicofarmacología, y otros procedimientos más avanzados basados en el filtrado adaptativo, modelos autorregresivos y separación ciega de fuentes. Los procedimientos basados en regresión lineal asumen que las señales EEG registradas son una superposición lineal e invariante en el tiempo de diversas actividades eléctricas. En concreto, estos procedimientos consisten en la estimación de la cantidad de actividad ocular (señal EOG) que hay presente en un determinado canal de EEG. De esta manera, estos métodos se basan en el cálculo de la propagación de la actividad ocular (representada por las diferentes derivaciones de EOG) a un canal de EEG, y la reconstrucción de la señal EEG corregida a partir de la sustracción de la parte de señal EOG presente en la señal EEG registrada. Sin embargo, la regresión lineal presenta diferentes limitaciones: por un lado, necesita del registro de una buena señal de referencia donde poder estimar la actividad ocular; y por otro lado, no tienen en cuenta el fenómeno de contaminación bidireccional entre las actividades ocular y cerebral. Por tal razón, a pesar de que estos métodos están considerados como *gold standard* principalmente por su simplicidad, no sólo reducen la contaminación ocular sino que también eliminan la actividad cerebral registrada en común por los electrodos de EOG y EEG [Jung et al., 2000].

Con el objetivo de solventar las limitaciones presentadas por el método basado en regresión lineal, han ido apareciendo en la literatura otras aproximaciones. De hecho, una primera mejora, conocida como regresión filtrada, consiste en reducir la cancelación de actividad cerebral a partir del filtrado paso-bajo de las señales EOG antes de realizar la

sustracción de la parte de EOG presente en el canal EEG. Otra técnica que se plantea como mejora al método *gold standard* corresponde al filtrado adaptativo, en el cual los factores de propagación de la actividad ocular no tienen porqué ser constantes o independientes de la frecuencia. A pesar de que existen diversos algoritmos de filtrado adaptativo, en esta tesis doctoral se ha optado por utilizar el algoritmo RLS (*recursive least squares*), ya que ha demostrado una mejor estabilidad y rapidez de convergencia para esta aplicación [He et al., 2007]. Sin embargo, a pesar de que el algoritmo RLS ha proporcionado buenos resultados en la eliminación de la contaminación ocular en señales EEG, no son excesivamente mejores que los obtenidos con el método *gold standard*. No obstante, estos resultados fueron alcanzados a partir de un estudio que no reflejaba bien una situación real, en el que no se contemplaba la propagación de la actividad cerebral, y por tanto no se tenía en cuenta la contaminación bidireccional [He et al., 2007]. Además, de forma análoga al método de regresión, también se propone la utilización de una versión del algoritmo RLS, denominada RLS filtrado, basada en un filtrado paso-bajo de las señales EOG, previo a la sustracción de la parte de EOG presente en el canal de EEG.

La técnica propuesta en esta tesis doctoral, descrita con detalle en el capítulo 4, para la reducción de los artefactos de origen ocular que contaminan las señales EEG, corresponde a una metodología automática basada en la separación ciega de fuentes (BSS). La BSS es un método emergente en el campo del procesado de señales, que consiste en la recuperación de las señales originales denominadas fuente a partir únicamente de las mezclas observadas. En la aplicación que ocupa esta tesis doctoral, este problema se traduce en la separación de las actividades eléctricas de origen cerebral y ocular, que han dado lugar a las señales EOG y EEG registradas. No obstante, la resolución de este problema es complicada ya que únicamente se dispone de la información proporcionada por las señales mezcladas (EOG y EEG registradas), no teniendo ningún conocimiento ni de la naturaleza de las señales fuente (actividades ocular y cerebral) ni del proceso de mezcla llevado a cabo. En la memoria se realiza una visión panorámica de los numerosos algoritmos existentes para la resolución del problema de BSS. Básicamente, pueden dividirse en dos grupos: los denominados de decorrelación espacio-temporal, que utilizan únicamente estadísticos de segundo orden (SOS); y los basados en la independencia estadística de las fuentes, que aplican estadísticos de orden superior.

9.4 Conclusiones

9.4.1 Algoritmo automático de selección de componentes fuente artefactuadas

Una vez realizada la descomposición de las señales EOG y EEG registradas en componentes fuente mediante alguno de los algoritmos de BSS considerados, se propone un algoritmo automático basado en reglas booleanas para la identificación de las componentes fuente asociadas a actividad ocular. La metodología propuesta para realizar esta identificación está focalizada en el conocimiento existente acerca de la actividad ocular: características frecuenciales y topografía espacial de su propagación. En concreto, para que una componente sea identificada como artefacto ocular, deben cumplirse simultáneamente los siguientes criterios [Romero et al., 2008]:

- La potencia relativa de la componente en la banda frecuencial delta debe superar el 60%.
- Los pesos asociados a la proyección (normalizados por el peso máximo de esa componente) de la componente en los electrodos de EOG deben ser superiores a 0.9.
- Los pesos de la proyección de la componente en los electrodos de EEG deben seguir un gradiente relacionado con el conocimiento fisiológico disponible acerca de la propagación de la actividad ocular.

Además, una vez identificadas las componentes fuente de origen ocular, se muestra el procedimiento para la obtención de las señales EEG corregidas de contaminación ocular.

9.4.2 Generación de señales simuladas

La evaluación cuantitativa de la eficacia de los métodos de filtrado ocular propuestos requiere un conocimiento previo de las actividades ocular y cerebral por separado. La situación más viable, en la cual estas actividades pueden ser inicialmente conocidas, precisa la utilización de señales EOG y EEG simuladas. Por otro lado, se requiere que las señales simuladas representen una situación clínica cercana a la realidad, ya que, de esta manera, los resultados obtenidos pueden extrapolarse a un caso práctico con señales reales. En esta tesis doctoral, se propone la generación de señales simuladas a partir de la mezcla de las actividades ocular y

cerebral, previamente extraídas a partir de señales EOG y EEG registradas. Actualmente, en la literatura existe cierta controversia acerca de si la mezcla en el cerebro es instantánea (propagación de las actividades bioeléctricas independiente de la frecuencia) o convolutiva (dependiente de la frecuencia). En la memoria se plantean ambas posibles estrategias para la generación de las señales simuladas.

La metodología para la extracción de las actividades ocular y cerebral a partir de las señales reales, está basada en criterios de selección de los segmentos más adecuados, y en un cierto procesado con el objetivo de minimizar la contaminación bidireccional existente entre ambas actividades. La actividad ocular (señales EOG fuente) es obtenida a partir de segmentos con amplitudes normales de EOG, sometidos a un filtrado paso-bajo para eliminar posibles interferencias de origen neuronal. Por otro lado, la actividad cerebral (señales EEG fuente) se obtiene a partir de segmentos de muy baja actividad ocular, filtrados paso-alto con la finalidad de eliminar los pequeños potenciales de origen ocular.

Respecto al procedimiento de generación de señales EOG y EEG simuladas mediante mezclas instantáneas, los modelos de propagación de las actividades ocular y cerebral, basados en coeficientes constantes, son estimados a partir de la aplicación del método de regresión a los segmentos de corta duración representativos de cada situación. En este caso, se obtienen como resultado 20 segmentos, de 3 minutos de duración, de señales EOG y EEG simuladas, que perfectamente podrían corresponder a 20 voluntarios ficticios. Sin embargo, los modelos de propagación correspondientes a las mezclas convolutivas corresponden a modelos generales lineales MISO (*multiple-input single-output*) con estructura autorregresiva ARX. En general, los modelos de mezcla convolutiva identificados en la tesis muestran que el medio de propagación actúa como un filtro paso-bajo, atenuando en mayor medida la actividad de elevada frecuencia. Las respuestas frecuenciales obtenidas de las funciones de transferencia asociadas a los modelos de propagación de la actividad ocular y cerebral corresponden a filtros paso-bajo y paso-todo, respectivamente. Un análisis detallado de las respuestas frecuenciales correspondientes a la propagación de la actividad ocular, revela que los anchos de banda a 3dB incluyen aproximadamente el 97% de la energía de las señales EOG fuente, de manera que el efecto del filtrado paso-bajo prácticamente no actúa sobre la actividad ocular. De esta manera,

el análisis realizado considerando ambas aproximaciones, proporciona resultados de interés sobre la controversia acerca de si la propagación ocular es dependiente o independiente de la frecuencia. A pesar de que inicialmente podría pensarse lo contrario, las propagaciones ocular y cerebral obtenidas a partir de los modelos MISO pueden considerarse independientes de la frecuencia, y por tanto totalmente de acuerdo con el conocimiento biofísico existente [Nunez y Srinivasan, 2006].

Además, los parámetros definidos, correlación de Pearson e índice SAR (*signal-to-artifact ratio*), para evaluar la distribución de la contaminación ocular en las señales simuladas, demuestran que ambas bases de datos simuladas, instantáneas y convolutivas, son coherentes con la información fisiológica conocida: la contaminación ocular vertical disminuye siguiendo el eje anterior-posterior, mientras que la horizontal se propaga lateralmente. Esta coherencia, añadida a la simetría hemisférica, proporciona consistencia a los modelos de propagación estimados, y por tanto a las señales EOG y EEG simuladas.

9.4.3 Preblanqueo

En el capítulo 4 se describen diferentes métodos para la realización del preblanqueo de las señales EOG y EEG registradas. Este preblanqueo, que suele utilizarse como preprocesado previo a la aplicación de los algoritmos de BSS, consiste en la ortogonalización de la matriz de mezcla, reduciendo de esta manera la complejidad del problema de BSS, ya que el número de elementos a estimar de una matriz ortogonal es prácticamente la mitad que una matriz normal. En la memoria, se evalúan cuatro métodos de preblanqueo sobre la base de datos simulada de mezclas instantáneas:

- sin preblanqueo,
- preblanqueo convencional,
- preblanqueo convencional modificado, y
- preblanqueo robusto

Los dos últimos métodos están basados en la reducción del posible ruido aditivo añadido en el proceso de mezcla. El análisis comparativo realizado incorpora el cálculo del coste

computacional de cada método, y de diversas variables asociadas al error cometido en los dominios temporal y frecuencial. Los resultados indican que los artefactos oculares pueden ser identificados y filtrados mediante todos los procedimientos de preblanqueo considerados, incluso cuando no se realiza ningún preblanqueo previo a la aplicación del algoritmo de BSS. Sin embargo, en este último caso, también se observa una reducción de la actividad cerebral, especialmente en los canales de EEG anteriores. El método convencional de preblanqueo, utilizado como preprocesado previo a los algoritmos de BSS basados en SOS (AMUSE y SOBI), proporciona los coeficientes de correlación más elevados entre las señales EEG fuente y las señales EEG corregidas. Respecto al coste computacional, los resultados obtenidos advierten que, a pesar de que el preblanqueo facilita la resolución del problema de BSS, también conlleva una transformación matricial adicional que se ve reflejada en el hecho que la aplicación de cualquier método de preblanqueo supone un mayor tiempo de cálculo. En concreto, el coste computacional del algoritmo robusto de preblanqueo es superior al resto de métodos para AMUSE, SOBI e INFOMAX, debido a que éste consiste en un procedimiento iterativo de convergencia. Como conclusión, los métodos de preblanqueo que muestran mejores resultados en el filtrado dependen del algoritmo BSS utilizado en cada caso:

- El método de preblanqueo convencional es el más adecuado para los algoritmos AMUSE y SOBI.
- Tanto el método convencional como el convencional modificado resultan idóneos para el preblanqueo con el algoritmo INFOMAX.
- El método convencional modificado es el que proporciona mejores resultados para el algoritmo FastICA, si bien en el tiempo de cálculo es ligeramente superior al método convencional y con resultados muy similares.
- Por último, el método robusto de preblanqueo es el más idóneo para el algoritmo JADE.

Si bien hay que hacer notar que los resultados obtenidos para los algoritmos basados en HOS son similares entre los diferentes métodos de preblanqueo evaluados, por lo que la utilización del preblanqueo convencional también puede considerarse adecuada para los algoritmos FastICA, JADE e INFOMAX. Por todo ello, se decide utilizar el método de

preblanqueo convencional como preprocesado previo en todos los algoritmos de BSS para los análisis siguientes realizados tanto en señales simuladas como en señales reales.

Por otro lado, la eficacia de la eliminación de la contaminación ocular se ve afectada en gran medida por la presencia de ruido adicional en el proceso de mezcla. El método convencional de preblanqueo continúa siendo el más apropiado como preprocesado previo a los algoritmos AMUSE y SOBI para los diferentes valores de SNR simulados, obteniendo coeficientes de correlación entre las señales fuente y las señales corregidas de 0.981 sin ruido adicional, 0.904 con SNR=10dB, y 0.802 con SNR= 5dB.

9.4.4 Señales simuladas: mezclas instantáneas y convolutivas

La primera conclusión que se obtiene en la evaluación realizada sobre las dos bases de datos de señales simuladas es que el método de filtrado ocular basado en **regresión lineal**, y considerado *gold standard*, no sólo reduce los artefactos oculares sino que también elimina actividad cerebral (errores entre las señales EEG fuente y EEG corregidas en las potencias absolutas de las bandas alfa y beta de 29.96% y 28.22% para las mezclas instantáneas, y de 24.91% y 22.06% para las mezclas convolutivas). Esta eliminación de la actividad cerebral queda reducida al aplicar la **versión filtrada de la regresión**, empeorando, sin embargo, los errores en las potencias relativas (promedio alrededor del 10% para ambas mezclas simuladas).

La eficacia del método de reducción ocular basado en el **filtrado adaptativo RLS**, así como su versión filtrada, es muy similar a la del método de regresión y su versión filtrada. Se realiza un estudio del comportamiento del filtrado adaptativo RLS en la reducción de la actividad ocular en función del orden de los filtros y del factor del olvido con el objetivo de seleccionar los valores más adecuados para esta aplicación. Los mejores resultados se obtienen con un factor de olvido igual a 0.9999 y no dependiendo prácticamente del orden seleccionado para los filtros FIR (aunque $M=1$ proporciona el mínimo error).

Respecto a los **algoritmos** de filtrado ocular **basados en BSS**, el análisis realizado acerca de la influencia de la duración del segmento considerado para la descomposición concluye que

los algoritmos **basados en estadísticos de orden superior (HOS)** requieren de la mayor duración posible, ya que el error cometido disminuye con la utilización de segmentos de mayor longitud. No obstante, los algoritmos **basados en estadísticos de segundo orden (SOS)**, a excepción del Análisis de componentes principales (PCA), proporcionan errores similares para todas las duraciones consideradas. Para las mezclas instantáneas, la duración de 90 segundos es la que produce el mínimo error para los algoritmos SOS, a diferencia de las mezclas convolutivas donde el mínimo error se consigue con 15 segundos, si bien la diferencia de error obtenida para ambas mezclas entre 15 y 90 segundos es muy pequeña. Los errores menores para la técnica PCA se obtienen con segmentos de corta duración (5 segundos), no resultando mejores que los obtenidos con el método considerado *gold standard*. Por otro lado, la aplicación de los algoritmos basados en SOS y HOS no proporciona resultados similares, debido a que proceden de hipótesis diferentes respecto a la estimación de las señales fuente. En general, los algoritmos HOS no separan perfectamente las actividades ocular y cerebral, mostrando señales fuente correspondientes a la mezcla de estas actividades.

Los errores entre las variables espectrales para las señales EEG fuente y las corregidas calculadas para los algoritmos basados en HOS disminuyen a medida que aumenta la duración de la muestra considerada para la descomposición, pero aún así están lejos de los errores porcentuales promedios obtenidos para los algoritmos basados en SOS: alrededor del 30% para FastICA alrededor del 15% para INFOMAX, y alrededor del 17% para JADE, comparado con el 1.77% y 4.25% para SOBI, en mezclas instantáneas y convolutivas respectivamente. Los valores promedio de error y de correlación obtenidos para los métodos INFOMAX, regresión y filtrado adaptativo RLS son similares. La distribución topográfica muestra que los errores están localizados principalmente en la región cerebral anterior, especialmente en los canales frontopolares y frontolaterales. Además, en el estudio de mezclas convolutivas, las versiones filtradas de la regresión lineal y del filtrado adaptativo proporcionan muy buenos resultados en promedio: coeficientes de correlación de 0.950 y 0.945, y errores en las variables espectrales de 11.90% y 11.33%, respectivamente. Sin embargo, los resultados obtenidos para el algoritmo de descomposición SOBI son todavía mejores: 0.961 y 4.25%.

En base a los resultados obtenidos en los dominios temporal y frecuencial sobre señales artificiales simuladas mediante mezclas instantáneas y convolutivas, puede concluirse que los algoritmos basados en SOS (AMUSE y SOBI) son las técnicas que demuestran mayor eficiencia y eficacia para la reducción de los artefactos oculares (preservando y recuperando mayor actividad cerebral que el resto de técnicas evaluadas), en relación a:

- la similitud (calculada mediante el MSE y el coeficiente de correlación de Pearson) entre las señales EEG fuentes y las señales EEG corregidas,
- el índice SAR con mejoras de hasta 40dB en los electrodos frontopolares, y
- las variables espectrales utilizadas con frecuencia en la práctica clínica (errores promedio de todos los canales inferiores al 2% y al 5%, para mezclas instantáneas y convolutivas respectivamente).

Por otro lado, la configuración o montaje de los electrodos EOG y EEG en la rutina clínica cambian dependiendo de la aplicación. Además, diversos estudios recientes han sugerido métodos de filtrado ocular diferentes en función de la aplicación: unos aconsejan la utilización de algoritmos basados en BSS [Joyce et al., 2004] [Kierkels et al., 2006], y otros el método basado en regresión especialmente cuando el número de canales disponibles es pequeño [Wallstrom et al., 2004] [Schlögl et al., 2007]. De esta manera, aunque la parte principal del análisis realizado con mezclas instantáneas está realizada con 2 canales de EOG y 19 de EEG, también se considera la evaluación de los diferentes métodos de filtrado ocular en las siguientes configuraciones:

- 1) aplicaciones clínicas de EEG infantil, neonatal y polisomnografía, en las cuales suele disponerse de 6 electrodos de EEG; y
- 2) la peor situación posible viene contemplada por la no disponibilidad de señales de referencia EOG, ya que en esta circunstancia no puede aplicarse el método considerado *gold standard*.

Para el primer caso, los errores obtenidos tras la aplicación del método basado en el algoritmo SOBI son inferiores a los obtenidos con la regresión lineal, incluso con su versión filtrada. Respecto a la segunda posibilidad, la metodología basada en BSS demuestra ser una

técnica de filtrado válida a pesar de no disponer de información de la actividad ocular registrada en canales de referencia EOG.

9.4.5 Aplicación en señales reales: Efecto fármaco

En los estudios denominados de fármaco-EEG, los efectos del fármaco en el sistema nervioso central son determinados mediante los cambios producidos en las señales EEG entre condiciones pre- y post-administración. Estas variaciones del EEG son cuantificadas normalmente mediante el cálculo de variables en las diferentes bandas frecuenciales de interés clínico. Además, la utilización de los cambios temporales de dichas variables en combinación con los niveles plasmáticos del fármaco permite la estimación de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos (PK-PD), considerados de gran utilidad a la hora de predecir niveles de dosificación e intervalos de administración [Barbanoj et al., 2002]. De igual forma, otros métodos multicanal, como el mapeo topográfico cerebral o la tomografía electromagnética cerebral de baja resolución (LORETA) han proporcionado recientemente una información más precisa que el análisis individual, canal a canal, del EEG.

De esta manera, una vez realizado el análisis objetivo de la eficacia de los diferentes métodos de filtrado de la contaminación ocular sobre señales EEG simuladas, a continuación se propone valorar la influencia de este filtrado ocular en la evaluación de los efectos inducidos por un fármaco en el cerebro, mediante la utilización de bases de datos con señales reales. Se consideran dos métodos de filtrado ocular: el método utilizado normalmente basado en regresión lineal, y el algoritmo SOBI basado en BSS, que ha proporcionado los mejores resultados sobre señales simuladas. Además, se dispone de dos bases de datos correspondientes a la administración de dos clases de fármacos psicoactivos (neurolépticos y benzodiazepinas) en voluntarios sanos.

Dominio temporal

De forma similar a lo observado con las señales simuladas, la evolución temporal de las señales EEG reales corregidas pone de manifiesto que, aunque ambos métodos reducen la

contaminación ocular, el método de regresión elimina además simultáneamente parte de la actividad cerebral, especialmente en los canales de EEG anteriores.

Dominio frecuencial

El análisis realizado en el dominio frecuencial indica que la regresión no sólo reduce las componentes frecuenciales asociadas a actividad ocular, sino que también disminuye otras componentes asociadas a actividad cerebral de interés (disminución del pico alfa en los canales anteriores). Esta reducción de la actividad cerebral, tras la aplicación del filtrado ocular mediante la regresión, se obtiene en todos los instantes temporales, pre- y post-administración del fármaco. Por tanto, estos resultados parecen indicar que el filtrado ocular considerado *gold standard* puede influir en gran medida en la evaluación del efecto del fármaco, especialmente en aquellas bandas frecuenciales (alfa y beta) donde la eliminación de la actividad cerebral es evidente.

Mapas topográficos

El análisis fármaco-qEEG clásico, basado en la representación topográfica de los cambios inducidos por el fármaco en comparación con placebo, a pesar de las conclusiones extraídas en el dominio frecuencial, revela perfiles farmacodinámicos resultantes no excesivamente dispares para ambos métodos de filtrado ocular al observar todos los canales del mapa de manera global. Si bien es cierto que se observan diferencias localizadas en la región anterior, éstas no son determinantes para deducir conclusiones diferentes acerca del efecto global del fármaco en las variables espectrales. Los resultados obtenidos en los canales anteriores tras la aplicación del filtrado ocular basado en BSS, son más coherentes con los observados en los canales centrales y posteriores. Parece de difícil explicación que, tras el filtrado por regresión, un fármaco muestre diferencias en todos los canales de EEG, a excepción de los canales anteriores, en los cuales la incidencia de la contaminación ocular es máxima.

Relaciones PK/PD

El vínculo entre la dosis administrada de un fármaco y su utilidad en el tratamiento de la enfermedad viene descrito mediante la farmacocinética y la farmacodinámica. La asociación

entre la componente farmacocinética y la componente farmacodinámica es evaluada mediante el cálculo de la correlación cruzada normalizada entre las curvas de concentración plasmática y la evolución temporal de las variables espectrales. Para las dos bases de datos analizadas, neurolépticos y benzodiazepinas, los valores de correlación obtenidos tras el filtrado ocular mediante regresión lineal son inferiores a los obtenidos tras la aplicación del filtrado mediante BSS, alcanzando la significación estadística al computar las variables a partir del promedio de los canales anteriores ($p < 0.013$ para la potencia absoluta delta tras la administración de risperidona; $p < 0.026$ para la potencia absoluta alfa tras olanzapina; y $p < 0.021$ para la potencia relativa alfa1 tras la administración de 0.25mg de alprazolam). Por otro lado, los valores de correlación obtenidos para los canales de EEG localizados en las regiones central y posterior son muy similares para ambos métodos de filtrado ocular. Ello permite concluir que los cambios de dichos ritmos en la región anterior tras la administración del fármaco están más relacionados con el efecto del fármaco al utilizarse el método propuesto en esta tesis, que al aplicar el procedimiento *gold standard*.

Tomografía cerebral

Finalmente, la aplicación de métodos más recientes, como las técnicas de neuroimagen, basadas en la resolución del problema inverso a partir del EEG, permiten la identificación anatómica de las regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica. Las imágenes de tomografía cerebral generadas con LORETA representan mapas tridimensionales de las diferencias estadísticamente significativas entre los valores de densidad de corriente cerebral calculados tras la administración del fármaco en comparación con placebo. Debido a que todos y cada uno de los canales EEG (anteriores incluidos) influyen en las corrientes de densidad para todos y cada uno de los vóxeles, el método de filtrado tiene una mayor incidencia en los resultados que al considerar los mapas topográficos. En ambas bases de datos, los resultados obtenidos muestran una mayor simetría interhemisférica tras la aplicación del filtrado ocular mediante el método basado en BSS. En este caso, esta simetría corresponde a una situación más lógica ya que la actividad cerebral registrada es espontánea.

Por otro lado, la técnica LORETA comprende la realización de un test estadístico para cada vóxel (el cerebro se divide en 6239 vóxeles), siendo necesaria una corrección por múltiples

comparaciones. El método implementado en el software LORETA, y por tanto más utilizado, corresponde a la corrección de Holmes, aunque ésta, al igual que la de Bonferroni, es demasiado conservadora. Ambos métodos consisten en la sobreestimación del valor de t asociado a un cierto nivel de confianza. En esta tesis, se analiza la corrección por el test binomial que es mucho menos conservador y proporciona significación estadística a aquellos vóxeles que formen parte de una región compacta supraumbral formada por al menos 341 vóxeles. En este caso, no se realiza ningún recálculo del valor de t umbral. Los mapas de probabilidad estadística calculados, y por tanto las regiones consideradas activadas-desactivadas tras la administración de diferentes dosis de alprazolam, han permitido analizar el efecto de la corrección por comparaciones múltiples en la evolución temporal/espacial de las regiones cerebrales consideradas significativas. Éstos han demostrado la dependencia en gran medida del valor crítico de t a partir del cual se considera significación estadística. Los resultados observados tras la corrección binomial indican una pauta temporal/espacial más lógica que si se utiliza la corrección de Holmes. Por ello se concluye:

- el análisis clásico de LORETA y en general de las técnicas de neuroimagen, basado en la identificación de regiones cerebrales involucradas en la acción farmacológica mediante un criterio de todo/nada no parece ser el más adecuado, y
- las representaciones propuestas en esta tesis basadas en la corrección binomial y mostrando el efecto en función del valor de t asociado resulta más adecuado.

9.4.6 Herramienta informática para uso clínico

En el último capítulo de esta tesis se ha descrito una interfaz gráfica, denominada qEEG, que ha sido diseñada e implementada con el objetivo de proporcionar al personal clínico investigador una herramienta informática que les facilite la obtención de resultados en los estudios de fármaco-qEEG. Esta herramienta, desarrollada en Matlab[®], es completamente interactiva, permitiendo al usuario la selección de diferentes parámetros involucrados en el proceso de filtrado de los artefactos que contaminan las señales EEG. Este proceso de filtrado consta de dos etapas: 1) reducción de la contaminación ocular, y 2) rechazo de las épocas artefactuadas. En la primera etapa, el usuario puede escoger entre el método de filtrado

considerado *gold standard*, basado en regresión lineal, y diversos algoritmos de separación ciega de fuentes. De entre estos últimos, está disponible el método propuesto en esta tesis tras la evaluación en señales artificiales y reales bajo el efecto de fármaco. Una vez realizada esta primera etapa, la interfaz ofrece la posibilidad de revisar las señales EEG obtenidas, libres de contaminación ocular. En cuanto a la segunda etapa, la interfaz permite la visualización del número de épocas de 5 segundos que quedan libres de artefacto, y la revisión de los criterios de rechazo, de manera que es el usuario el que tiene la decisión final acerca de añadir o no al estudio una época determinada.

Además, la interfaz qEEG tiene implementadas diferentes aproximaciones para la obtención de resultados, utilizando la referencia promedio mastoides o promedio común, y diversos análisis estadísticos univariados y multivariados, paramétricos y no paramétricos. La interfaz muestra los resultados de manera gráfica, y exporta también ficheros con el formato adecuado para el uso de software específico para la estimación de modelos PK/PD y el análisis de tomografía cerebral mediante LORETA. Esta interfaz, que incorpora todos los métodos de filtrado aportados por esta tesis, ya está siendo utilizada habitualmente en sus estudios farmacológicos por el Centro de Investigación de Medicamentos (CIM) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

9.5 Aportaciones más relevantes

En este apartado se resumen las principales aportaciones de esta tesis doctoral. La aportación más relevante consiste en la implementación de un nuevo método completamente automático para la reducción de la contaminación ocular en las señales EEG. Dicho método comprende los siguientes supuestos:

- se basa en los algoritmos SOBI o AMUSE, indistintamente, de BSS,
- se aplica en segmentos de corta duración,
- requiere de un preblanqueo previo basado en la descomposición singular en valores y vectores propios de la matriz de covarianza, e

- incluye la detección automática de las componentes fuente asociadas a actividad ocular mediante reglas booleanas basadas en características temporales y frecuenciales propias de la actividad ocular.

La eficacia de este método automático de filtrado ocular ha sido validada tanto en señales simuladas [Romero et al., 2008] [Romero et al., 2009a] como en señales reales [Romero et al., 2009b], demostrando un comportamiento mejor que el método considerado *gold standard*. La elevada eficacia mostrada por el nuevo método automático propuesto para el filtrado ocular es de gran utilidad en el entorno clínico, ya que facilita el hecho de disponer de señales EEG más libres de artefacto, proporcionando de esta manera una mayor robustez a los resultados y conclusiones obtenidos.

En segundo lugar, se han estimado modelos MISO que reflejan la propagación de las actividades ocular y cerebral a lo largo del cuero cabelludo. Dichos modelos han permitido aportar información para aclarar la discusión acerca de la dependencia o independencia de la frecuencia en la propagación ocular. Estos resultados afirman que ambas propagaciones de las actividades ocular y cerebral pueden considerarse prácticamente independientes de la frecuencia, y por tanto las señales EOG y EEG registradas corresponden a mezclas instantáneas de las actividades ocular y cerebral presentes.

Finalmente, se ha realizado una herramienta informática para el procesado de señales EEG en estudios de fármaco-EEG. Esta interfaz gráfica interactiva ya ha empezado a ser utilizada en diversos estudios de evaluación del efecto de un fármaco en el sistema nervioso central [Alonso et al., 2010], por el CIM del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

9.6 Extensiones futuras

El análisis de la actividad cerebral tras la administración de fármacos es un tema totalmente nuevo en el departamento de Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial (ESAI) y en el Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB) de la

Universidad Politécnica de Cataluña (UPC). Por tanto, esta tesis doctoral, basada en la obtención de señales EEG libres de artefactos, constituye el punto de partida de una línea de investigación sobre el efecto de los fármacos en el sistema nervioso central, que implicará futuros trabajos.

Además de las extensiones futuras derivadas de la línea de investigación, a lo largo de la tesis se han encontrado áreas de interés que no pudieron ser estudiadas con la amplitud que el tema requería, por alejarse de los objetivos propuestos o por limitaciones de tiempo. En este apartado, se comentan algunas de las posibles extensiones futuras de este trabajo.

9.6.1 Filtrado de otro tipo de artefactos

En esta tesis se ha abordado principalmente el filtrado de los artefactos de origen ocular que contaminan las señales EEG debido a su especial problemática por las siguientes razones:

- La proximidad entre las fuentes de generación de las actividades ocular y cerebral,
- la magnitud de los potenciales asociados a la actividad ocular es mucho mayor que los de la actividad cerebral,
- la ocurrencia la actividad ocular es elevada, y
- el solapamiento frecuencial entre las actividades ocular y cerebral.

Sin embargo, en los registros de EEG existen otros tipos de artefactos que también deberían considerarse. En esta tesis se tienen en cuenta dentro de la segunda etapa de preprocesado, relacionada con el rechazo de las épocas segmentos artefactuados. No obstante, algunos de estos artefactos, como la contaminación cardiaca o muscular, podrían ser filtrados previamente, y de esta manera se evitaría la eliminación de información que conlleva el rechazo de épocas artefactuadas.

Por tanto, el algoritmo automático de identificación propuesto en esta tesis podría incorporar la identificación de las componentes fuente asociadas a actividad cardiaca y muscular. De hecho, en un trabajo inicial de esta tesis se realizaba dicha identificación de manera manual en base a los siguientes criterios lógicos: 1) detección del artefacto cardiaco por su morfología y periodicidad, y 2) detección de los artefactos de origen muscular debido al

aumento de actividad en la banda frecuencial (20-40Hz) y su localización temporal y frontolateral [Romero et al., 2003].

9.6.2 Aplicación en sueño

El sueño constituye una etapa de gran actividad donde se operan cambios hormonales, metabólicos, térmicos, bioquímicos y en la actividad mental en general. El cerebro tiene esencialmente tres estados funcionales: vigilia, sueño sin movimientos rápidos de ojos (REM – *rapid eye movement*) y sueño con REM. Los dos estados de sueño, conocidos comúnmente como no-REM y REM, se repiten de manera cíclica varias veces durante la noche. El estado de no-REM se divide en cuatro fases relacionadas con el nivel de profundidad de sueño: fase 1 a fase 4. La frecuencia de las ondas del EEG va disminuyendo progresivamente con la profundidad del sueño [Carskadon y Dement, 1994]. Estas fases de sueño están caracterizadas por la aparición de diversos transitorios: puntas de vértice, *spindles* o husos de sueño, y complejos K. En concreto, la fase 2, predominante durante el sueño, viene caracterizada por los *spindles* y los complejos K. Los *spindles* son trenes de actividad sincronizada con una frecuencia de oscilación entre 11 y 14Hz y duración entre 0.5 y 1 segundo. Los complejos K son ondas lentas asociadas a componentes de baja frecuencia similares a las de la actividad ocular, de amplitud alrededor de los 75 μ V, formadas por una deflexión positiva seguida de otra negativa de duración variable entre 0.5 y 2 segundos [Andreassi, 2000]. Por otro lado, el sueño REM que consiste en una fase de alta actividad cerebral eléctrica y metabólica, está caracterizado por el movimiento rápido (siguiendo un patrón irregular) del globo ocular. De hecho, el estado REM presenta más semejanzas con un estado de vigilia que con uno de sueño, y no sólo respecto a las señales EEG sino que también en otras medidas fisiológicas como la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea o la frecuencia respiratoria. Sin embargo, como defensa de conservación del sueño, la fase REM presenta una atonía muscular generalizada.

El sueño presenta una problemática añadida al procedimiento de filtrado ocular descrito en esta tesis, mediante los algoritmos de BSS. La razón consiste en que el grado de contaminación ocular en la señales EEG es muy distinto para las diferentes fases de sueño. Por

un lado, la actividad ocular presenta una incidencia de crítica importancia durante el sueño REM. Los movimientos rápidos oculares que se producen durante esta fase con una ocurrencia elevada, contaminan en gran medida los registros de EEG, dificultando la extracción de información cerebral [Waterman et al., 1992]. Por otro lado, existe actividad cerebral, como los complejos K o las ondas lentas que caracterizan las fases 3 y 4, de localización frontal que pueden ser fácilmente confundidas con actividad ocular ya que quedan registradas claramente en las derivaciones de EOG [Anderer et al., 1999]. Por tanto, la identificación automática de las componentes oculares basadas en reglas booleanas podría ser mejorado y adaptado convenientemente para señales EEG registradas durante el sueño. En este caso, con el objetivo de solventar la problemática añadida durante el sueño, se propone como extensión futura la realización de un algoritmo automático de decisión basado en redes neuronales o preferentemente, lógica difusa. El motivo de decantarse por el segundo radica en el hecho que un decisor borroso intenta reproducir el conocimiento de un experto, aportando una interpretación contextual de gran utilidad en el ámbito clínico, a diferencia del decisor basado en redes neuronales.

9.6.3 Utilización de otros algoritmos de BSS

En esta tesis, se han tenido en cuenta un gran número de algoritmos de BSS tanto SOS como HOS, pero podrían evaluarse otros en futuros trabajos. En la literatura existe una gran variedad de algoritmos o extensiones para la solución del problema de BSS: con restricciones, no lineales, convolutivos o los que tienen en cuenta el probable ruido añadido por los sensores o electrodos. Además, existen otras versiones del problema de BSS, que también podrían aplicarse para el filtrado de artefactos en señales EEG o MEG, como pueden ser el ICA topográfico, la factorización de matrices no negativas (NMF – *non-negative matrix factorization*), *sparse* PCA, o la decomposición canónica (PARAFAC – *parallel factor analysis*) [Choi et al., 2005].

9.7 Publicaciones derivadas de la tesis

9.7.1 Artículos de revista

- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case”. *Computers in Biology and Medicine* 38:348-360, 2008.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation”. *Annals of Biomedical Engineering* 37:176-191, 2009.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain”. *Human Brain Mapping* 30:1470-1480, 2009.
- Alonso J.F., Mañanas M.A., Romero S., Hoyer D., Riba J. y Barbanoj M.J. “Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings”. *Human Brain Mapping* 31:487-497, 2010.

9.7.2 Comunicaciones a congresos internacionales

- Romero S., Mañanas M.A., Clos S., Giménez S. y Barbanoj M.J. “Reduction of EEG artifacts by ICA in different sleep stages”. *25th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 2675-2678, Cancún (México), 2003.
- Romero S., Mañanas M.A., Riba J., Morte A., Giménez S., Clos S. y Barbanoj M.J. “Evaluation of an automatic ocular filtering method for awake spontaneous EEG signals based on independent component analysis”. *26th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 925-928, San Francisco (USA), 2004.

- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “Quantitative evaluation of automatic ocular removal from simulated EEG signals: regression vs second-order statistics methods”. *28th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 5495-5498, Nueva York (USA), 2006.
- Alonso J.F., Mañanas M.A., Romero S., Riba J., Barbanoj M.J. y Hoyer D. “Connectivity analysis of EEG under drug therapy”. *29th Annual International Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 6187-6190, Lyon (Francia), 2007.

9.7.3 Comunicaciones a congresos nacionales

- Romero S., Mañanas M.A., Riba J., Morte A., Giménez S., Clos S. y Barbanoj M.J. “Análisis comparativo de métodos de filtrado automático de artefactos oculares en señales EEG espontáneas mediante ICA y regresión lineal”. *IV Jornades de Recerca en Enginyeria Biomèdica*, Barcelona, 2004.
- Romero S., Mañanas M.A., Riba J., Morte A. y Barbanoj M.J. “Nuevo método automático de filtrado ocular en señales EEG espontáneas basado en Análisis de componentes independientes”. *XXV Jornadas de Automàtica CEA*, Ciudad Real, 2004.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. “Estudio comparativo de técnicas automáticas para el filtrado ocular en señales EEG simuladas”. *XXVIII Jornadas de Automàtica CEA*, Huelva, 2007.
- Alonso JF., Martínez N.P., Mañanas M.A., Romero S. y Barbanoj M.J. “Aplicación de la entropía condicional para el análisis del EEG bajo terapia farmacológica”. *XXX Jornadas de Automàtica CEA*, Valladolid, 2009.

9.8 Bibliografía

- Alonso J.F., Mañanas M.A., Romero S., Hoyer D., Riba J. y Barbanoj M.J. “Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings”. *Hum. Brain Mapp.* 31:487-497,2010.
- Anderer P., Roberts S., Schlögl A., Gruber G. Klosch G., Herrmann W., Rappelsberger P., Filz O., Barbanoj M.J., Dorffner G. y Saletu B. “Artifact processing in computerized analysis of sleep EEG: a review”. *Neuropsychobiology* 40:150-157, 1999.
- Andreassi J.L. *Psychophysiology – Human behavior & physiological response*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc., 4ª edición, 2000.
- Barlow J.S. “Artefact processing (rejection and minimization) in EEG data processing” en *Handbook of electroencephalography and clinical electrophysiology: clinical applications of computer analysis of EEG and other neurophysiological signals* (Editores F.H. Lopes da Silva, W. Storm van Leeuwen y A. Rémond). Cap. 1, pp. 1-61, Amsterdam: Elsevier, 1986.
- Basar E. *Dynamics of sensory and cognitive by the brain*. Springer Verlag, 1988.
- Carskadon M.A. y Dement W.C. “Normal human sleep: an overview” en *Principles and practices of sleep medicine* (Editores M.H. Kryger, T. Roth y W.C. Dement). Cap. 2, pp. 15-25, Philadelphia:W.B. Saunders Company, 2ª edición, 1994.
- Choi S., Cichocki A., Park H.M. y Lee S.Y. “Blind source separation and independent component analysis: a review”. *Neural Info. Process. Lett. Rev.* 6:1-51, 2005.
- Gratton G. “Dealing with artifacts: The EOG contamination of the event-related brain potential. *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* 30:44-53, 1998.

- He P., Wilson G., Russell C. y Gerschutz M. "Removal of ocular artifacts from the EEG: a comparison between time-domain regression method and adaptive filtering method using simulated data". *Med. Biol. Eng. Comput.* 45:495-503, 2007.
- Joyce C.A., Gorodnitsky I.F. y Kutas M. "Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation". *Psychophysiology* 41:313-325, 2004.
- Jung T-P., Makeig S., Humphries C., Lee T-W., McKeown M.J., Iragui V. y Sejnowski T.J. "Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation". *Psychophysiology* 37:163-178, 2000.
- Kierkels J.J., van Boxtel G.J. y Vogten L.L. "A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings". *IEEE T. Bio-Med. Eng.* 53:246-253, 2006.
- Nunez P.L. y Srinivasan R. *Electric fields of the brain – The neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press, 2ª edición, 2006.
- Romero S., Mañanas M.A., Clos S., Giménez S. y Barbanoj M.J. "Reduction of EEG artifacts by ICA in different sleep stages". *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2675-2678, 2003.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case". *Comput. Biol. Med.* 38:348-360, 2008.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation". *Ann. Biomed. Eng.* 37:176-191, 2009a.
- Romero S., Mañanas M.A. y Barbanoj M.J. "Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain". *Hum. Brain Mapp.* 30:1470-1480, 2009b.

Schlögl A., Keinrath C., Zimmermann D., Scherer R., Leeb R. y Pfurtscheller G. “A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings”. *Clin. Neurophysiol.* 118:98-104, 2007.

Wallstrom G.L., Kass R.E., Miller A., Cohn J.F. y Fox N.A. “Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods”. *Int. J. Psychophysiol.* 53:105-119, 2004.

Waterman D., Woestenburg J.C., Elton M., Hofman W. y Kok A. “Removal of ocular artifacts from the REM sleep EEG”. *Sleep* 15:371-375, 1992.

ANEXO

Artículos en revista indexada
derivados de la tesis

A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case

Computers in Biology and Medicine, 38:348-360, 2008

Factor de impacto (2008): 1.272

Subject Category: Computer Science, Interdisciplinary applications (pos. 37/94)

A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: A simulation case

Sergio Romero^{a,*}, Miguel A. Mañanas^a, Manel J. Barbanoj^b

^aDepartment of Automatic Control (ESAIL), Biomedical Engineering Research Center, Technical University of Catalonia (UPC), 08028 Barcelona, Spain

^bDrug Research Center (CIM), Research Institute of Sant Pau Hospital, Department of Pharmacology and Therapeutics, Autonomous University of Barcelona (UAB), 08193 Barcelona, Spain

Received 14 March 2007; accepted 3 December 2007

Abstract

Eye movement artifacts represent a critical issue for quantitative electroencephalography (EEG) analysis and a number of mathematical approaches have been proposed to reduce their contribution in EEG recordings. The aim of this paper was to objectively and quantitatively evaluate the performance of ocular filtering methods with respect to spectral target variables widely used in clinical and functional EEG studies. In particular the following methods were applied: regression analysis and some blind source separation (BSS) techniques based on second-order statistics (PCA, AMUSE and SOBI) and on higher-order statistics (JADE, INFOMAX and FASTICA). Considering blind source decomposition methods, a completely automatic procedure of BSS based on logical rules related to spectral and topographical information was proposed in order to identify the components related to ocular interference. The automatic procedure was applied in different montages of simulated EEG and electrooculography (EOG) recordings: a full montage with 19 EEG and 2 EOG channels, a reduced one with only 6 EEG leads and a third one where EOG channels were not available. Time and frequency results in all of them indicated that AMUSE and SOBI algorithms preserved and recovered more brain activity than the other methods mainly at anterior regions. In the case of full montage: (i) errors were lower than 5% for all spectral variables at anterior sites; and (ii) the highest improvement in the signal-to-artifact (SAR) ratio was obtained up to 40 dB at these anterior sites. Finally, we concluded that second-order BSS-based algorithms (AMUSE and SOBI) provided an effective technique for eye movement removal even when EOG recordings were not available or when data length was short.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Electroencephalography (EEG); Electrooculography (EOG); Ocular filtering; Regression analysis; Blind source separation (BSS); Principal component analysis (PCA); Independent component analysis (ICA)

1. Introduction

Quantitative analysis and interpretation of human electroencephalographic (EEG) signals are useful methods to study functional states of the brain, to evaluate drug effects and to diagnose psychiatric and neurological disorders. The most widely used techniques to quantify changes in EEG signals are based on spectral analysis and topographic mapping. In humans,

EEG power is traditionally divided into spectral broad frequency bands related to EEG generators and rhythms: delta, theta, alpha and beta.

Electrical scalp recordings do not contain only cerebral activity (EEG) but also non-cortical electrical activities, such as artifacts of physiological and non-physiological origin. Physiologic artifacts are generated from the subject and the ocular activity is the most important. Eye movements and blinking are a major source of EEG contamination because they occur very frequently and the electrooculographic (EOG) signal amplitude can be several times larger than brain scalp potentials. Their vertical ocular projection propagates quite symmetrically in a anterior–posterior direction and it contaminates the recorded EEG signals. Lateral eye movements mainly affect

* Corresponding author at: Dept. d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya, C/Pau Gargallo 5, 08028 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 401 16 89; fax: +34 93 401 70 45.

E-mail address: sergio.romero-lafuente@upc.edu (S. Romero).

lateral frontal electrodes [1]. The potentials generated by ocular activity interfere with the electric field of neural origin mainly, in the anterior scalp regions. To a certain extent, neural activity especially from the anterior scalp area is also recorded by electrodes placed near the eyes. EEG and EOG recordings are therefore a mixture of brain and ocular electrical activity. This is known as bidirectional contamination.

A critical point in EEG signal processing is the need for careful treatment and reduction of these artifacts which contaminate the EEG signals and can lead to wrong results and conclusions.

The aim of the study was to objectively and quantitatively evaluate the performance of filtering methods based on linear regression and component analysis with respect to spectral target variables and topographic maps, both widely used in clinical and functional EEG studies. For this purpose, two different EEG channel configurations were used and even the absence of EOG recordings was also considered.

The most common reduction method is based on linear regression in the time or frequency domain. This method estimates and removes the influence of EOG on the signals recorded by scalp electrodes from the EEG recordings. However, this technique has an inherent drawback that is the aforementioned bidirectional contamination. In other words, regression procedures consider that the EEG recording is not correlated with the EOG recording, and this assumption is generally erroneous. Therefore, relevant cerebral information contained in the EOG recordings can also be cancelled in the EEG recordings corrected by means of regression techniques [2]. Some studies suggest that most of the high frequency range in the EOG is of neural origin. Thus, in order to reduce the cancellation of interesting cerebral information, low-pass filtering of the EOG signals has been proposed before the application of a time domain regression approach [3]. Furthermore, a recent study suggests that ocular artifact effects in EEG signals are not only present in delta and theta ranges, but also in alpha and beta bands, so the above-mentioned filtering does not seem to be an adequate solution [4].

Other approaches for ocular artifact reduction are based on a linear decomposition of the EEG and EOG recordings into source components, the so-called blind source separation (BSS) techniques. These component-based methods permit the identification of artifactual sources, and then the reconstruction of EEG recordings without these sources. The first proposed component-based procedure was the principal component analysis (PCA) [5]. By means of a rotation, PCA transforms a multi-variable data set into components which are spatially orthogonal. The main drawback with PCA is the assumption of orthogonality between neural activity and ocular artifact and this is not generally true. Lagerlund et al. reported that PCA could not completely separate eye artifacts from cerebral activity, especially if they have similar amplitudes [6].

In order to overcome the limitations and constraints presented by regression and PCA procedures newer approaches use blind source extraction based on independent component analysis (ICA). The assumption taken into account in these approaches is that sources must be statistically independent, not just uncorrelated and this is mostly true with regard to the brain

and ocular components. ICA is currently considered an important technique for removing artifacts from EEG signals [2,7,8]. However, most of the studies detect visually artifactual components following a subjective criterion. In order to overcome this subjectivity, few studies have been carried out using a completely automatic artifact correction process based on statistical properties like kurtosis, entropy or correlation with EOG channels [9–11]. Many articles use these filtering approaches in real EEG data. However, the quantitative evaluation of the goodness of each correction method is very difficult because it is necessary to know which are the true brain and ocular components. To date, few sets of algorithms based on simulated data have been evaluated in order to solve this problem [10,12]. Furthermore, opposite results were obtained: in the former study, the best performance was obtained with an ICA algorithm [10], while in the latter, ocular artifact correction methods based on regression and PCA performed better than ICA-based correction procedures [12]. Besides, some of the ICA algorithms that were evaluated and inadvisable in [10] require much longer data segments than the epoch duration considered in that study in order to work properly [13]. In addition, the approach on which the results of [10] were based, an eye tracker procedure, is quite different from the clinical routine, where spontaneous EEG signals are commonly acquired with closed eyes and with normal (not fast forced) eye movements. Moreover, another recent study defended regression-based methods against BSS when the number of EEG leads was small [14]. Concerning this point, a reduced number of electrode configuration or even without EOG leads (where linear regression approach and automatic procedures based on correlation with EOG channels are not applicable) have not been yet analyzed. Finally, the effects of filtering results on the spectral bands widely used as target variables and on the distribution of the correction effectiveness through the scalp topography have not been analyzed either.

This study takes into account all the questions mentioned above and proposes a completely automatic BSS procedure in simulated EEG and EOG recordings with different durations, where the cerebral and ocular components are previously known, in order to simulate real clinical situations.

2. Methodology

2.1. Subjects and instrumentation

Forty healthy volunteers, 20 males and 20 females, aged between 20 and 32 years (mean age 23.75 years) were selected for the study from a larger database corresponding to clinical EEG studies with closed eyes. Twenty volunteers with normal eye movements were selected following inspection of EOG signals. The remaining 20 volunteers were carefully chosen based on the criterion of no apparent eye movements. Spontaneous EEG and EOG signals, sampled at 100 Hz, were recorded during a 3-min vigilance-controlled condition with eyes closed. During the acquisition, the experimenter kept the volunteers alert by means of acoustic stimulation as soon as drowsiness patterns appeared in the EEG signals.

The vertical EOG (VEOG) signal was recorded from mid-forehead (2.5 cm above the pupil) to the average of one electrode below the left eye and one electrode below the right eye (2.5 cm below the pupil). The horizontal EOG (HEOG) signal was obtained from the outer canthi. EEG signals were recorded from 19 electrodes placed on the scalp according to the international 10–20 system on the following locations: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 and O2, referenced to averaged mastoids [15]. The amplifiers used were neuroscan synamps. The signals were recorded using a band pass filter between 0.3 and 50 Hz.

2.2. Simulated data

As the propagation of the signals (EEG and EOG) is very fast, a simultaneous linear mixture between source EEG (EEG_s) and EOG (EOG_s) signals is proposed in order to simulate a real case [12]. Twenty 3-min epochs were simulated according to an instantaneous mixing model between the EEG_s and EOG_s coming signals expressed by

$$\begin{pmatrix} \text{EOG}_m \\ \text{EEG}_m \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} \text{EOG}_s \\ \text{EEG}_s \end{pmatrix}, \tag{1}$$

where the subindexes m and s denote mixed and source signals. Simulated data was created by mixing EEG_s and EOG_s coming from different subjects in order to guarantee independence between them.

These propagation factors were used as the weights of the mixing matrix A which contaminates the EEG_s signals. Next, VEOG and HEOG signals from this available data were low-pass filtered with a cut-off frequency of 7.5 Hz in order to guarantee that the majority of potentials were of ocular origin [3]. These filtered signals were considered VEOG and HEOG sources.

EEG sources were considered following the criterion of low ocular activity. One 3-min epoch was selected from each one of the remaining 20 subjects in the database. The criterion to select a certain segment was that no samples of the VEOG or MEOG exceeded 40 μV during the 3 min. EEG sources were obtained by high-pass filtering all the 19 EEG derivations with a cut-off frequency of 0.5 Hz in order to guarantee that very low frequency components were removed.

Ocular contamination was simulated by means of the addition of VEOG and HEOG sources (weighted by their corresponding propagation factors) to the EEG sources which composed the EEG_m signals. Neural contamination by cerebral activity was then simulated by the partial contribution of the average fronto-polar (Fp1 and Fp2) and lateral frontal (F7 and F8) activities which composed VEOG_m and HEOG_m signals, respectively. The partial contribution of the EEG_s into the EOG_m was assumed to be the same propagation factor as that from the VEOG_s or HEOG_s into the EEG_m signal. Eq. (2) describes the global mixing process followed in order to obtain EOG_m and EEG_m signals.

$$\begin{bmatrix} \text{VEOG}_m \\ \text{HEOG}_m \\ \text{Fp1}_m \\ \text{Fp2}_m \\ \text{F7}_m \\ \text{F8}_m \\ \vdots \\ \text{O2}_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & \alpha_{\text{Fp1}}/2 & \alpha_{\text{Fp2}}/2 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \beta_{\text{F7}}/2 & \beta_{\text{F8}}/2 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{\text{Fp1}} & \beta_{\text{Fp1}} & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{\text{Fp2}} & \beta_{\text{Fp2}} & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{\text{F7}} & \beta_{\text{F7}} & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ \alpha_{\text{F8}} & \beta_{\text{F8}} & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \alpha_{\text{O2}} & \beta_{\text{O2}} & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \text{VEOG}_s \\ \text{HEOG}_s \\ \text{Fp1}_s \\ \text{Fp2}_s \\ \text{F7}_s \\ \text{F8}_s \\ \vdots \\ \text{O2}_s \end{bmatrix}, \tag{2}$$

Regarding the ocular activity, one 3-min epoch with vertical and horizontal eye movements was selected from each one of the first 20 subjects in the database. Then, individual vertical (α) and horizontal (β) propagation factors, representing the proportion of the amount of EOG that is present in a particular EEG channel, were calculated for each EEG channel by means of linear regression using all this 3-min epoch. That is, measured EEG signals were considered dependent variables and measured VEOG and HEOG signals were used as independent variables in the linear regression. This regression was carried out for each of the 20 subjects in order to obtain 20 sets of propagation factors that reflected different real situations of ocular interferences. For the procedure, only samples with high VEOG or HEOG amplitude were used to calculate the sum of squares of regression analysis [16].

where α_{EEG} and β_{EEG} represent the vertical and horizontal ocular propagation factors, respectively, which are calculated using the EEG channel denoted by the subindex. Mixing procedure by means of Eq. (2) was carried out 20 times in order to simulate 20 subjects or sets of mixed signals. In each case, EOG_s signals with their corresponding propagation factors and EEG_s were used. A schematic diagram of the simulation process is shown in Fig. 1.

2.3. Regression-based approaches to ocular artifacts reduction

The multiple linear regression method in the time domain which was applied in this study was based on the methodology described in Semlitsch et al. [17]. Individual regression factors (γ for VEOG_m and δ for HEOG_m) were calculated for each

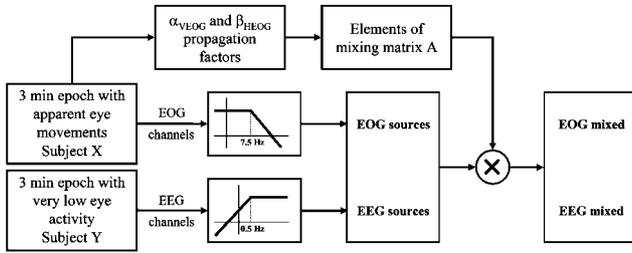


Fig. 1. Simulation procedure representing a linear mixing of real EEG and EOG signals corresponding to different subjects.

EEG_m channel

$$\gamma = \frac{\sum_{i=1}^N \text{VEOG}_m(i) \cdot \text{EEG}_m(i)}{\sum_{i=1}^N \text{VEOG}_m^2(i)},$$

$$\delta = \frac{\sum_{i=1}^M \text{HEOG}_m(i) \cdot \text{EEG}_m(i)}{\sum_{i=1}^M \text{HEOG}_m^2(i)}, \quad (3)$$

where N and M represent the number of samples used for the calculation of γ and δ , respectively.

In order to improve the estimation of these factors, only samples with high VEOG_m or HEOG_m amplitudes were used to calculate the sum of squares for regression analysis [16].

Regression methods assume that the recorded EEG signals (EEG_m) are a linear, time-invariant superposition of different sources. The corrected EEG (EEG_c) signals were obtained by removing the portion of VEOG_m and HEOG_m which was present in the EEG_m

$$\text{EEG}_c(t) = \text{EEG}_m(t) - \gamma \cdot \text{VEOG}_m(t) - \delta \cdot \text{HEOG}_m(t). \quad (4)$$

It is known that this method also removes part of the cerebral activity which is present in the EOG_m channels [2]. To reduce this cancellation of cerebral information, some studies suggest a low-pass filtering (cut-off frequency of 7.5 Hz) of EOG_m signals before the application of the regression procedure [3]. This option was also considered to be evaluated in this study with the name of ‘filtered regression’ method.

2.4. Spatial component approaches to ocular artifacts reduction

BSS methods consider the parametric estimation of the following generative model for the data:

$$x = A \cdot s, \quad (5)$$

where x and s are matrices composed by n and m row vectors, respectively, and A is a $n \times m$ matrix which must be estimated. In other words, there are mixtures x_i ($0 < i \leq n$) composed by original source signals s_j ($0 < j \leq m$). Nothing is known about the mixing process A or the sources s_j whose estimation is the objective of BSS.

2.4.1. Uncorrelated sources

Second-order statistics (SOS) techniques only consider the assumption that source signals are uncorrelated in order to

estimate the mixing matrix and the original sources. Three techniques were considered in this study: PCA, algorithm for multiple unknown signals extraction (AMUSE) and second-order blind identification (SOBI). The PCA procedure calculates a rotated orthogonal matrix A in such a way that mixtures in the new coordinates become uncorrelated. In other words, PCA obtains a low-dimensional representation of data which contains most of their variance. AMUSE [18] and SOBI [19] belong to the group of spatio-temporal decorrelation procedures with SOS. These algorithms are sometimes classified as ICA techniques [20]. In fact, uncorrelation is a weak form of statistical independence. As EEG and EOG data have temporal structures, less restrictive conditions than statistical independence are often sufficient to estimate the mixing matrix and sources. Basics of AMUSE and SOBI algorithms consist of simultaneous diagonalization of the corresponding lagged covariance matrix (using one time lag for AMUSE and several lags for SOBI).

2.4.2. Independent sources

Higher-order statistics (HOS) are crucial to solve the BSS problem when original sources are assumed to be statistically independent. This independence is a more general concept than decorrelation: two random variables are statistically independent if knowledge of the values of one variable provides no information about the values of the other one. There are several procedures to measure statistical independence, basically based on approaches of non-gaussianity, mutual information and maximum likelihood estimation [20].

In this study, three common ICA methods, with their variations, were evaluated: JADE [21], INFOMAX [22] and FASTICA [23]. The JADE algorithm is based on the joint approximate diagonalization of eigenmatrices defined by fourth-order cumulant tensors. The INFOMAX principle consists of the maximization of the joint entropy of a neural processor output, that is the same as minimizing the mutual information among the output components. Besides, in this work we applied an extended-INFOMAX version [24], which performs the decomposition on linear mixtures with either sub- or super-gaussian distributions. Finally, FASTICA is a computationally efficient implementation based on a maximization of the non-gaussianity given by the negentropy.

ICA algorithms require a sufficient number of samples to provide reliable results. A minimum number corresponding to a few times the square of the number of channels is usually needed to obtain reliable decompositions [13]. However, stationarity of the signal cannot be assumed when long time segments are used. Thus, additional data points improve the decomposition of HOS algorithms only if relative stationarity of the spatial structure of the EEG and EOG sources can be assumed. In order to evaluate this effect, different duration of epochs of EEG_m and EOG_m signals were considered when component based methods, SOS and HOS algorithms, were applied: 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 and 180 s.

Decomposition procedures were performed using the functions included in the ICALAB toolbox v2.2 for Matlab [25].

2.4.3. Automatic selection of artifact-related components

In Eq. (5), rows of the observed matrix x were the simulated EEG_m and EOG_m signals recorded at different electrodes. Once the components were estimated by means of any of the algorithms mentioned above ($\hat{s} = W \cdot x$), the rows of the matrix \hat{s} were the estimated source signals s_j (independent components: IC), and the columns of the inverse matrix W^{-1} , which was the estimation of A , provided the projection strengths of each IC onto the scalp sensors. Therefore, scalp topographies of the IC allowed examination of the biological origin and to decide whether or not an IC was related to an artifact.

Thus, automatic artifact identification was based on frequency and scalp topography aspects of the IC. The criteria to remove an IC related to an eye movement artifact were simultaneously:

- (i) Relative power in delta band in excess of a certain high percentage.
- (ii) Projection strength (normalized to the maximum) on the EOG electrodes above a certain threshold. This condition was related to the correlation between IC and EOG channel.
- (iii) Projection strength on the EEG electrodes following a gradient related to the propagation of the ocular artifact that is empirically known [26]. These values had to decrease in the following order: fronto-polar, frontal, central, parietal and occipital areas in the case of vertical movement; and frontal, central, parietal and occipital areas in the case of horizontal movement.
- (iv) Maximum projection strength on the EEG electrodes higher than a threshold, whose value depended on whether the interference corresponded mainly to a vertical or a horizontal eye movement.

After detecting IC related to EOG interference, corrected EEG was reconstructed from the remaining components by zeroing out the corresponding rows of the matrix \hat{s} .

2.5. Validation of correction

Frequency variables often used in clinical EEG studies were selected in order to evaluate the correction effect of each technique described above. Spectral analysis was performed for all EEG channels. Power spectral density (PSD) functions were calculated by means of periodogram using a Hanning window of 5-s duration [16]. Several variables were calculated from the PSD functions: total power (0.5–35 Hz), and absolute and relative power of the following bands [27]: delta (0.5–3.5 Hz), theta (3.5–7.5 Hz), alpha (7.5–13 Hz) and beta (13–35 Hz). Relative variables were calculated with respect to the total power. These band power values were calculated for further comparison before and after EOG correction. Percentage errors in each spectral variable were calculated between the sources (true values) and all the corrected EEG channels. Furthermore, the mean square error (MSE) between sources and corrected EEG signals was calculated for all the methods.

3. Results

3.1. Simulated data

Results in the time domain of the simulation procedure can be observed in Fig. 2. Fig. 2a shows an example of 5 s epoch corresponding to EEG sources from one volunteer and EOG sources from another, in order to guarantee that there is no contamination between them. Fig. 2b shows the mixed EEG and EOG data obtained multiplying the sources by the corresponding weight matrix applying Eq. (1). The bidirectional contamination between cerebral and ocular activity can be observed in Fig. 2b, especially in the VEOG and fronto-polar (Fp1 and Fp2) channels.

Elements of the 20 mixing matrices applied to simulate the propagation of the ocular activity over the scalp were obtained from the vertical and horizontal regression factors calculated for each subject who provided the EOG sources. Table 1 shows VEOG and HEOG propagation factors in mean and standard deviations for the 20 subjects related to the sources of ocular activity.

VEOG propagation factors were maximal at the fronto-polar electrodes (Fp1 and Fp2), decreasing from anterior to posterior channels. HEOG interference had opposite signs for left and right hemispheres, obtaining the maximal propagation factors in absolute values at lateral-frontal channels (F7 and F8).

Signal-to-artifact ratio (SAR) was computed for each EEG channel in order to evaluate the extent of ocular contamination over the scalp. Thus, this index was defined as the ratio between the total power of the true cerebral component (EEG source) and the total power of the true EOG component (corresponding to the propagation of both vertical and horizontal ocular activity to that channel). This true EOG component could be rewritten as the MSE between the mixed (contaminated) EEG signal and the EEG source.

SAR_{EEG}

$$\begin{aligned}
 &= 10 \cdot \log \frac{\sum_{i=1}^N (\text{EEG}_m(i))^2}{N} \\
 &= 10 \cdot \log \frac{\text{Energy}\{\text{EEG}_s\}}{\text{MSE}\{\text{EEG}_m - \text{EEG}_s\}}, \quad (6)
 \end{aligned}$$

where α_{EEG} and β_{EEG} were the vertical and horizontal propagation factors, respectively, for this EEG channel, and N was the number of samples. Fig. 3 shows a scalp map with the SAR calculated by averaging the values obtained for the 20 simulated mixed data. Lower SARs were obtained in anterior channels and the index increased toward the posterior scalp sites. The almost total symmetry of the map was logical.

3.2. Effect of artifact filtering on time courses

Fig. 4 shows three EEG channels (Fp1, F7 and C3) corresponding to the same 5 s interval shown in Fig. 2, before and

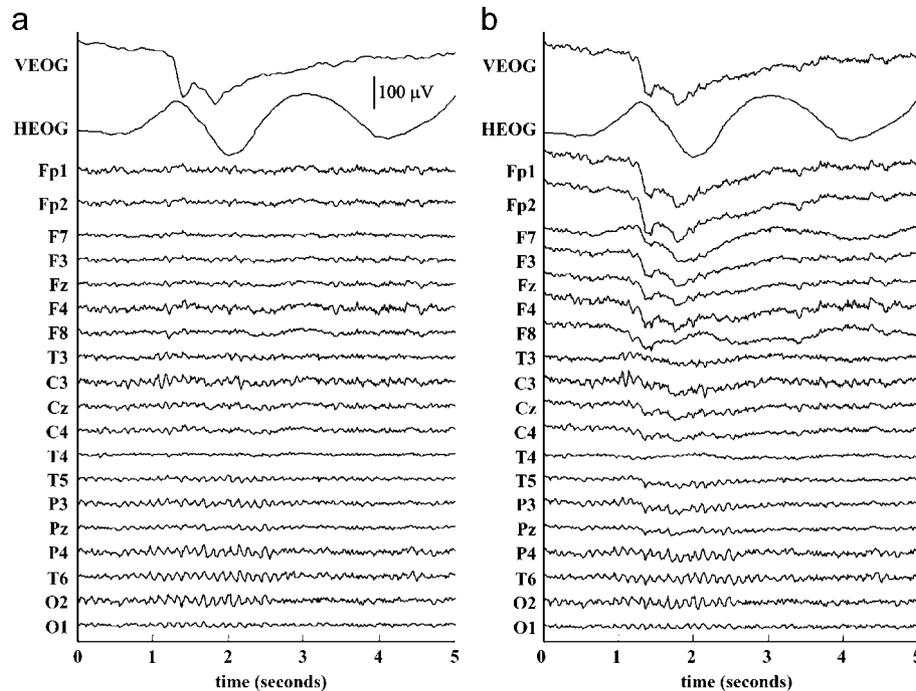


Fig. 2. (a) Five seconds epoch corresponding to EEG and EOG sources from two different volunteers. (b) Five seconds segment corresponding to mixed EOG and EEG signals obtained after applying the linear mixing simulation procedure to the sources shown in (a). Mixed EEG signals contained a prominent slow eye movement.

Table 1
Vertical and horizontal EOG regression factors for the 20 subjects whose EOG_s were extracted for the mixture process (mean ± std)

Channel	VEOG	HEOG
Fp1	0.969 ± 0.075	0.029 ± 0.046
Fp2	0.983 ± 0.083	-0.063 ± 0.041
F7	0.439 ± 0.142	0.309 ± 0.055
F3	0.495 ± 0.101	0.085 ± 0.027
Fz	0.409 ± 0.095	-0.008 ± 0.022
F4	0.463 ± 0.107	-0.103 ± 0.026
F8	0.405 ± 0.143	-0.300 ± 0.036
T3	0.104 ± 0.046	0.114 ± 0.026
C3	0.223 ± 0.069	0.073 ± 0.025
Cz	0.202 ± 0.069	-0.001 ± 0.022
C4	0.221 ± 0.081	-0.073 ± 0.023
T4	0.114 ± 0.073	-0.113 ± 0.031
T5	0.005 ± 0.108	0.027 ± 0.026
P3	0.113 ± 0.056	0.030 ± 0.024
Pz	0.094 ± 0.052	-0.001 ± 0.024
P4	0.050 ± 0.025	-0.033 ± 0.019
T6	0.053 ± 0.035	-0.035 ± 0.017
O1	0.027 ± 0.029	0.009 ± 0.023
O2	0.027 ± 0.029	-0.007 ± 0.021

after applying the different ocular removal techniques. Visual effectiveness of the proposed correction procedures on different EEG channels can be observed. Comparing the sources with the corrected EEG signals by means of regression-based techniques, this approach also reduced neural activity recorded in EOG data. This effect was especially located at anterior EEG channels because of the bidirectional contamination between

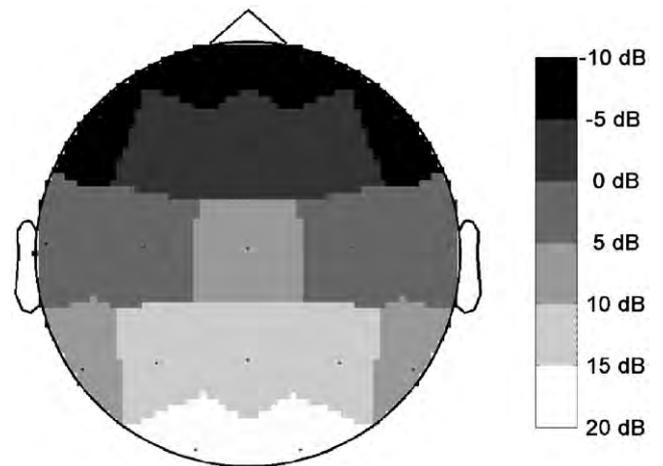


Fig. 3. Scalp topography of the averaged SAR ratio. Dark grey represent negative values of SAR (high ocular contamination) and light grey depict positive SAR values (weak ocular contamination).

ocular and cerebral activity. PCA procedure also removed interesting cerebral activity at anterior channels. In spite of HOS-based techniques eliminated quite accurately ocular artifacts as the rest of the methods, corrected EEG signals showed modified cerebral activity in frontal sited locations with respect to EEG_s signals. By visual inspection, SOBI algorithm produced more similar corrected EEG signals to the original source than other methods at the fronto-polar (Fp1) and the lateral-frontal (F7) channels. Very similar results were obtained for the AMUSE algorithm, indicating that SOS techniques extracted eye movement artifacts with less loss of cerebral information.

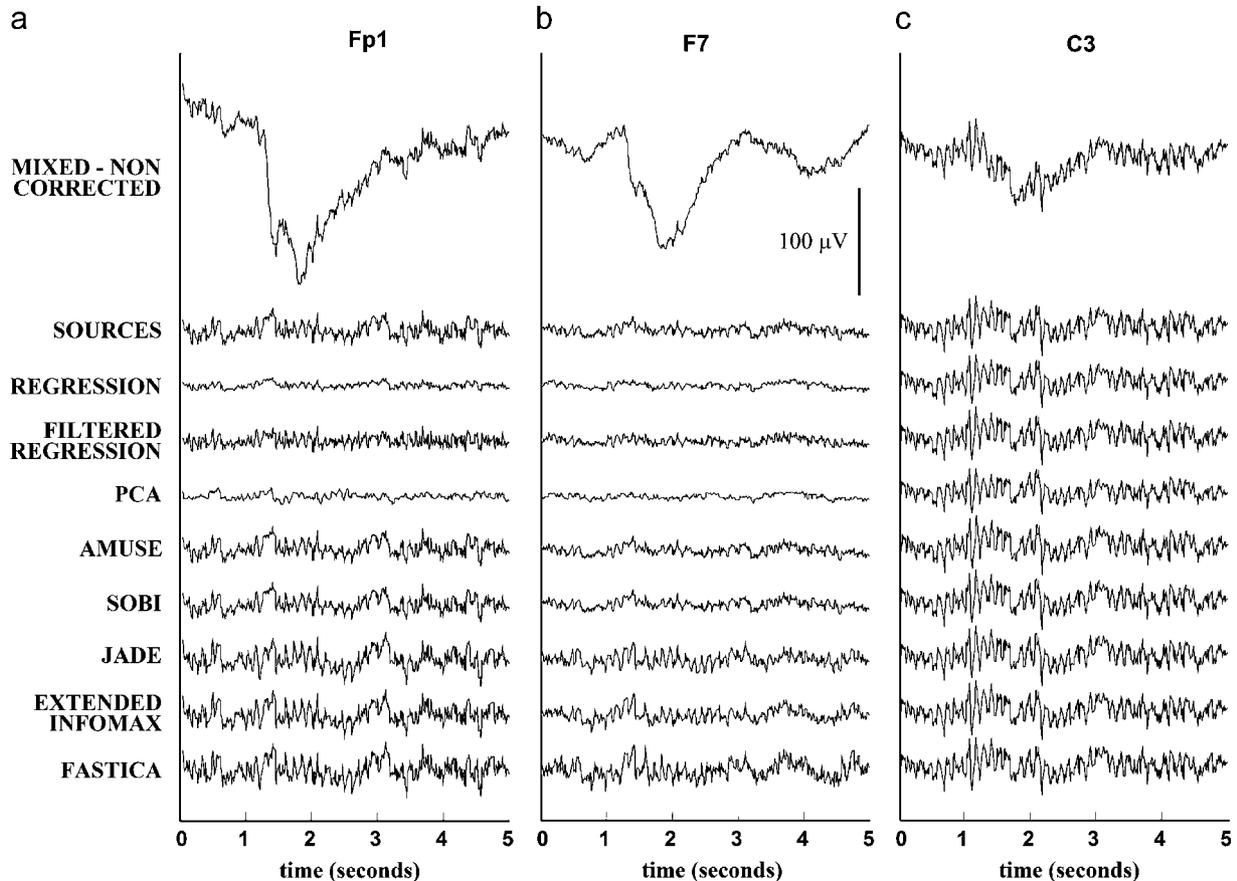


Fig. 4. Visual comparison of results corresponding to mixed and corrected EEG signals. Different automatic ocular correction techniques were applied to the 5 s segment shown in Fig. 2b). Original sources are also displayed. Only three channels are plotted as examples: (a) Fp1; (b) F7 and (c) C3. More posterior channels showed a better performance for all the correction methods since ocular incidence is lower than in anterior channels.

No apparent visual differences between ocular correction approaches were observed for the central and more posterior channels.

3.3. Validation of correction

3.3.1. Target variables

BSS was applied using different epoch durations: 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 and 180 s. For the regression procedures, the propagation factors only depended on the subject and the electrode location at the scalp. Therefore, these factors were obtained considering all the available 180 s in each simulated subject. If only few seconds including ocular artifacts were used for their computation, it was difficult to obtain reliable factors because there were not enough eye movements for the estimation [16]. Percentage errors between the EEG sources and the corrected EEG signals were calculated for each filtering technique and for all spectral variables. These errors, in absolute and relative powers of delta, theta, alpha and beta bands, are shown in Fig. 5. Mean values for all the 19 EEG channels and all the 20 simulated data are presented using different duration of epochs for the blind separation in the component-based procedures. Errors for AMUSE algorithm are not depicted because they were very similar to errors obtained for SOBI

algorithm. Besides, similar percentage errors were obtained for AMUSE and SOBI in all different epoch durations. Errors increased slightly with higher durations for PCA. However, errors decreased by increasing the epoch length of the data in HOS-based techniques (JADE, INFOMAX and FASTICA). Percentage errors for AMUSE and SOBI were lower than for the other approaches in all epoch durations.

Table 2 shows the percentage errors averaged across channels obtained with different EOG correction procedures and using the epoch duration which provided the minimum error in each technique: 5 s for PCA decomposition, 90 s for AMUSE and SOBI and 180-s epochs for HOS-based algorithms. Percentage errors for non-corrected EEG signals are also included.

The spectral band with the highest error in non-corrected EEG signals was the delta band where there was the main incidence of ocular contamination in the EEG channels. All the correction methods reduced percentage errors obtained for the mixed (no corrected) EEG signals in absolute and relative delta band. Errors for absolute alpha and beta powers obtained by regression analysis were high due to additional removal of neural activity which was common to the EOG and EEG channels. These errors were reduced after applying the filtered version of the regression technique.

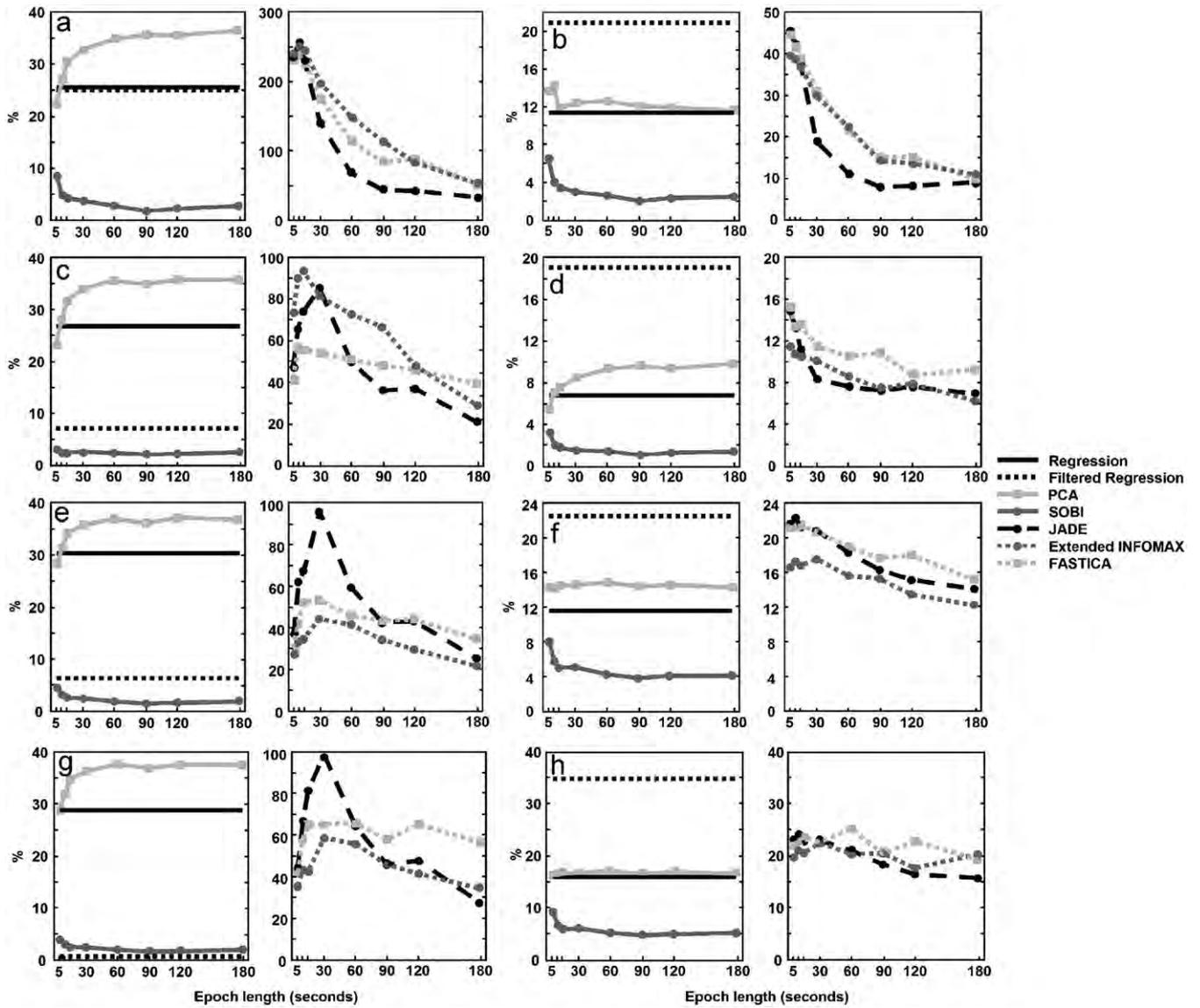


Fig. 5. Percentage errors between corrected EEG signals and EEG sources, obtained by averaging all the 19 EEG channels and the 20 simulated subjects. Different duration epochs in the component-based correction techniques are considered. All spectral variables are represented: absolute and relative delta ((a) and (b), respectively), theta ((c) and (d), respectively), alpha ((e) and (f), respectively) and beta ((g) and (h), respectively). Two graphs with different y-axis scale are used because of the different range of values between HOS-based methods (right graph) and the others (left graph).

Table 2
Percentage errors (%) in spectral variables for EOG correction procedures

Spectral variables	EOG correction algorithms									
	Non-corrected	Regression	Filtered regression	PCA	Amuse	Sobi	Jade	Extended INFOMAX	FASTICA	
Total power	97.79	27.36	8.39	22.01	1.59	2.06	22.17	35.13	40.13	
Abs. delta	273.64	25.02	24.74	21.69	2.35	3.46	33.58	52.74	52.62	
Rel. delta	57.03	11.19	20.48	13.97	1.11	1.83	8.28	10.56	8.91	
Abs. theta	21.07	26.80	7.05	22.80	1.44	1.48	21.32	29.54	40.84	
Rel. theta	20.72	6.66	18.09	5.20	0.94	1.24	6.73	5.80	9.11	
Abs. alpha	0.67	29.96	0.63	25.27	0.79	0.85	20.75	30.29	28.96	
Rel. alpha	26.75	10.50	12.86	9.45	1.52	2.02	8.24	9.12	8.86	
Abs. beta	0.00	28.22	0.00	26.68	0.62	1.08	22.19	56.28	51.71	
Rel. beta	26.96	9.81	12.04	10.39	1.75	1.90	9.47	13.99	12.22	
Mean of variables	58.29	19.50	11.59	17.50	1.35	1.77	16.97	27.05	28.15	

Mean of all EEG channels and mean of all the simulated subjects.

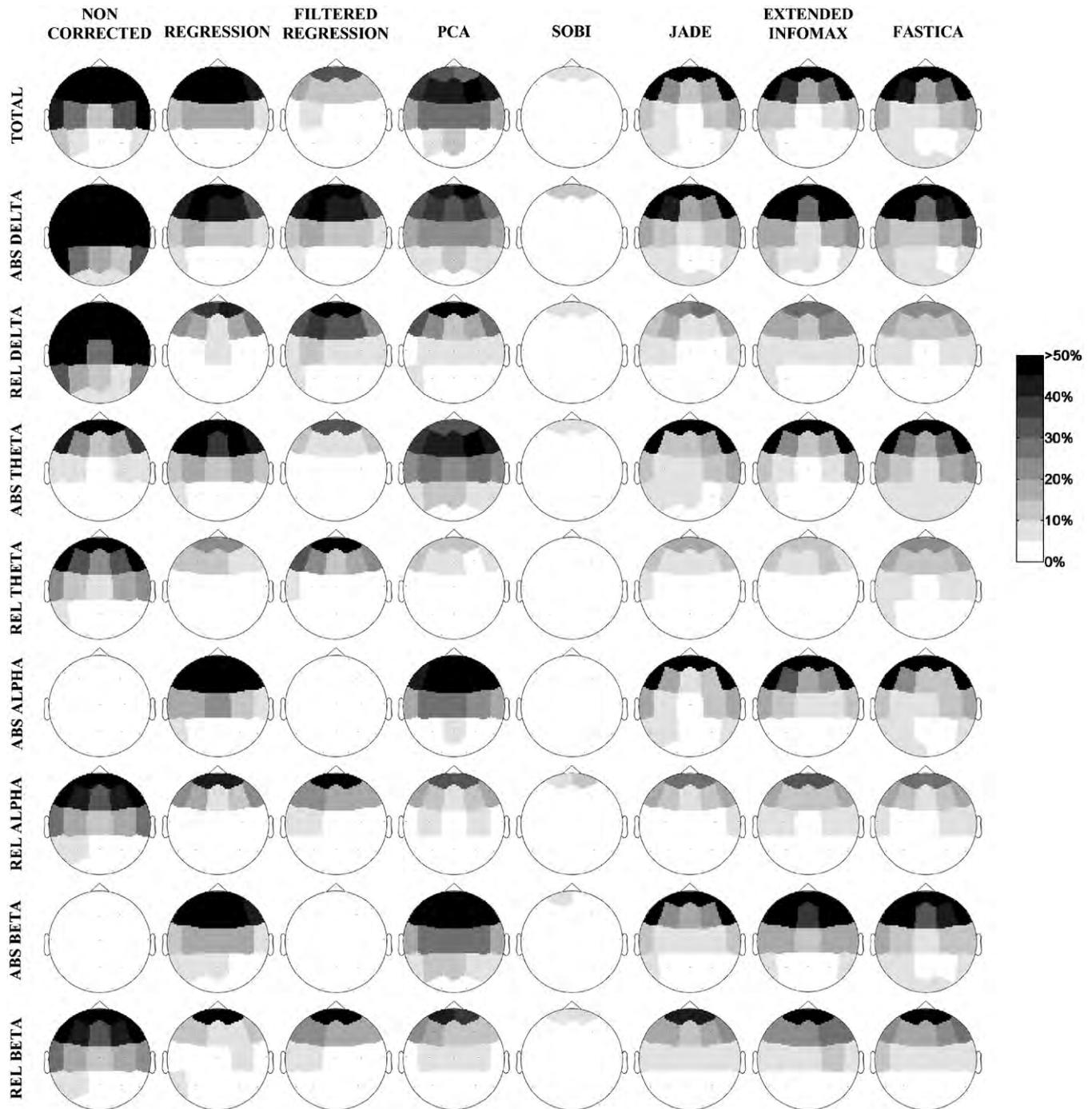


Fig. 6. Topographic maps of the errors (%) between the sources and the corrected EEG signals by means of different ocular correction procedures. Errors (%) between sources and mixed (non-corrected) signals are included in the first column. Color key is discretized from white to black in 5% stripes. Errors higher than 50% are depicted as a dark red colour.

Errors with HOS techniques were generally higher than with the filtered regression-based approach in all variables, especially with INFOMAX and FASTICA algorithms. Regression, PCA and JADE provided similar errors. Regarding the error as an average of all variables, the lowest errors by far were obtained with AMUSE and SOBI. The former algorithm was the best approach because it provided a mean error below 2.5% for all spectral variables.

3.3.2. Topographic maps

The extent of ocular removal in each EEG channel was evaluated by representing the distribution of the spectral errors over the scalp. Fig. 6 shows the topographic maps of these percentage errors for each EOG correction procedure using the epoch duration which provided the minimum error (see Section 3.1). Observing the results for non-corrected EEG signals, the effect of ocular artifacts only was confirmed in delta and

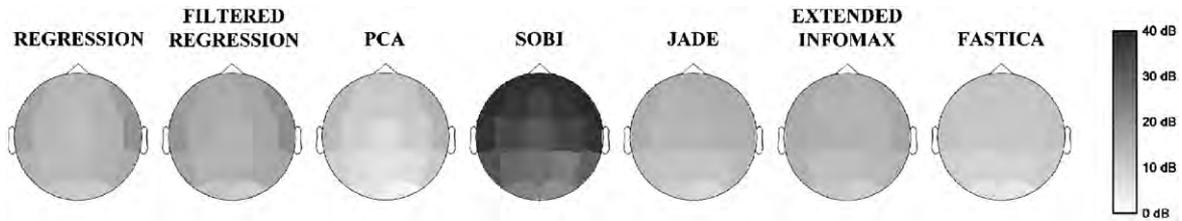


Fig. 7. Topographic maps showing improvements of SAR after applying the ocular artifact correction procedure. Best performances of the methods were selected.

Table 3
Percentage errors (%) in spectral variables for bss-based ocular reduction procedures

Spectral variables	EOG correction algorithms						
	Non-corrected	PCA	Amuse	SOBI	JADE	Extended INFOMAX	FASTICA
Total power	97.79	23.93	12.89	10.72	35.3	32.51	48.61
Abs. delta	273.64	38.99	32.77	28.36	58.66	44.04	77.77
Rel. delta	57.03	22.9	12.68	13.25	14.89	11.23	17.08
Abs. theta	21.07	23.82	7.12	6.38	34.03	27.41	43.62
Rel. theta	20.72	10.21	6.66	6.29	9.87	7.34	11.76
Abs. alpha	0.67	24.49	5.17	4.07	27.11	30.49	35.57
Rel. alpha	26.75	12.61	6.91	7.18	10.94	9.06	11.46
Abs. beta	0.00	26.67	6.76	6.49	37.75	43.19	48.33
Rel. beta	26.96	14.68	7.10	6.82	12.97	10.57	12.01
Mean of variables	58.29	22.03	10.89	9.95	26.83	23.98	33.02

No EOG information—mean of all EEG channels and mean of all the simulated subjects.

theta bands. Topographic results were coherent with the propagation of eye movements over the scalp. Maximum errors were located at anterior sites, especially in fronto-polar and lateral-frontal channels. Although errors for absolute powers were similar between regression and ICA techniques at fronto-polar and lateral-frontal channels, lower values were obtained for the latter in relative powers. The high errors for absolute alpha power showed that regression and PCA techniques removed more cerebral activity than the other methods. This was related to the bidirectional mixing simulation approach which introduced interferences in the broadband spectral power of the mixed EOG signals.

Comparing regression results with their filtered version, an improvement with the latter was observed in absolute variables related to theta and alpha bands. AMUSE and SOBI algorithms presented lower percentage errors than other correction approaches in all spectral variables. Errors in the fronto-polar channels were low, around 5%, and they were even lower in the remaining channels.

Another index to quantify the performance of the ocular correction techniques was the improvement of SAR. Initial SAR for each channel before filtering was obtained using Eq. (6). Final SAR after filtering was calculated by the quotient between energy of true EEG source and MSE corresponding to corrected EEG signal and EEG source

$$\text{Final SAR}_{\text{EEG}} \text{ (in dB)} = 10 \log \frac{\text{Energy}\{\text{EEG}_s\}}{\text{MSE}\{\text{EEG}_c - \text{EEG}_s\}}. \quad (7)$$

The improvement of SAR (ΔSAR) was obtained subtracting the final SAR from the initial SAR.

$$\Delta\text{SAR}_{\text{EEG}} \text{ (in dB)} = 10 \log \frac{\text{MSE}\{\text{EEG}_m - \text{EEG}_s\}}{\text{MSE}\{\text{EEG}_c - \text{EEG}_s\}}. \quad (8)$$

Corrected EEG signals would be equal to the EEG source with an ideal filtering, so MSE between them would be zero and ΔSAR would tend to infinite. Fig. 7 shows the topographic maps corresponding to improvements of SAR for each channel obtained by means of the same ocular correction methods shown in Fig. 6. ΔSAR reached up to 25 dB for lateral-frontal channels with both regressions based approaches, whereas improvement with PCA and HOS-based techniques were around 15 dB for practically all EEG channels. AMUSE and SOBI algorithms provided the highest improvements of SAR (range: from 21.4 dB (O2) to 41.7 dB (F7)).

3.4. Other channel configurations and absence of EOG recordings

One of the main advantages of applying BSS procedures with respect to linear regression methods is that EOG recordings are not necessary as reference channels. However, all the studies until now reported have incorporated these ocular signals in order to improve the decomposition and the automatic identification of the IC related to the ocular activity. The same quantitative evaluation procedure described in this work was proposed in order to study the performance of the ocular reduction techniques when EOG channels were not available.

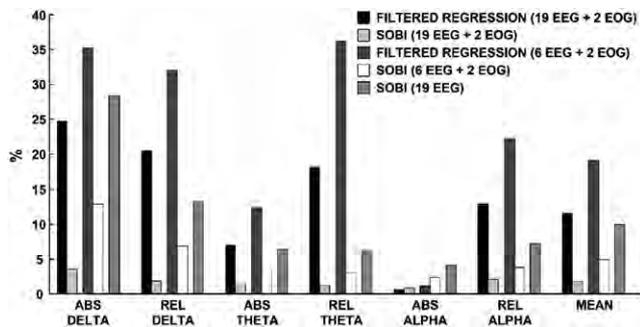


Fig. 8. A comparison of the percentage errors obtained for different EOG and EEG channel configurations in some spectral variables. Mean values were calculated from averaging all the nine target variables.

Source components were estimated by using only the 19 EEG channels in the BSS procedure. In this case, the algorithm proposed in this paper for the automatic ocular artifact identification was modified by replacing the EOG electrodes with the frontopolar (if vertical movement) or lateral-frontal (if horizontal) channels in the second criterion. Table 3 shows average percentage errors obtained for different ocular reduction methods using the same epoch duration as in Table 2. Comparing results from both tables, errors for every BSS-based method not using EOG recordings were logically higher than those obtained when EOG channels were included in the source decomposition. However, error values for SOBI algorithm without considering EOG channels were much lower than those obtained with the gold standard method (regression approach) and even slightly lower in average (9.95%) than those with the filtered regression procedure (11.59%).

On the other hand, a reduced or limited number of EEG electrodes is often used in sleep studies [28] and when subjects are neonates or young infants, due to the size of the head [29]. For the analysis of these situations and the comparison of these methods with a small number of EEG channels, a configuration including only six EEG electrodes (Fp1, Fp2, C3, C4, O1 and O2) was considered. In this case, filtered regression method and SOBI algorithm were applied to mixed multichannel data (two EOG and six EEG). Fig. 8 shows a comparison of the percentage errors in several target variables obtained for the different EEG and EOG channel configurations studied after applying both approaches and using an epoch duration of 90 s (similar values were obtained for AMUSE and SOBI). Results showed that percentage errors became higher in each method using a configuration with few EEG electrodes, but they kept in average much lower for SOBI algorithm than for filtered regression.

4. Discussion and conclusion

Ocular contamination of EEG data is an important and a very common problem in the diagnosis of neurobiological events because of the overlap between EEG and EOG in frequencies which can lead to wrong conclusions. Several techniques have

been proposed to remove eye movement artifacts from spontaneous EEG signals based on regression analysis and BSS. For component-based methods, a new automatic procedure using logical rules, which are based on spectral and topographical information, is presented in order to identify the components related to eye activity. Results showed that all methods were able to reduce eye activity which contaminated EEG data. Evaluation of the performance of these correction techniques is difficult because of the inability to directly measure the electric activity of eyes and brain separately. To quantify the correction success of a method it is necessary to work with simulated EEG signals reproducing standard clinical situations that are as real as possible. The comparative study is based on spectral variables and topographic maps that are commonly used in clinical routine.

Ocular removal procedures based on regression analysis are considered as the gold standard method in spontaneous EEG signals [16] because they provide a relatively simple mathematical solution by removing the ocular component from EEG channels. However, a partial neural component is also subtracted by the regression process due to the mutual contamination between EEG and EOG channels. In this study, this was shown by the corrected signals from the fronto-polar channels (see Fig. 4) and by the high errors obtained for absolute alpha power (29.96%). This neural removal was partly reduced by applying a low-pass filter to the EOG channels before the subtraction. Errors with filtered regression were almost zeros for absolute power in fast bands (alpha and beta) since no ocular contamination was included by the simulation procedure. However, worse results were shown for relative powers of these bands (around 12%, see Table 2).

Smaller errors were obtained for PCA using short duration data (see Fig. 5), although they were not lower than for regression (see Fig. 6). PCA does not use a realistic physical solution since there is no reason to assume that EOG and EEG sources are orthogonal. To overcome this unrealistic constraint, other SOS and HOS techniques have appeared which decomposed the sources more properly.

HOS-based techniques use statistic information as higher order cumulants, entropy or maximum likelihood estimation in order to separate the sources by minimizing an approximation of mutual information. They are composed of time consuming iterations for optimizing certain HOS-based cost functions. HOS-based algorithms required a certain data length. Delorme et al. [13] recommend at least a number of samples corresponding to a few times (k) the square of the number of channels. In our case, $k \cdot 21^2 = k \cdot 441$ samples were needed, where k is an integer. Results showed that errors decreased with higher data length and tended to similar values to those obtained with PCA when increasing data length. Although the lowest errors were obtained with an epoch duration of 180 s (18 000 samples which corresponded to $k = 40$), similar values to these minima were already obtained with 90 s (9000 samples which corresponded to $k = 20$). Stationarity of the spatial structure of the sources has to be assumed when a long data epoch is used, because these approaches would not be appropriated in another case.

Separation by SOS and HOS-based algorithms was not expected to be similar because they have different assumptions about sources modeling. Sources extracted by HOS-based methods are generally noisier than sources extracted by SOS techniques. AMUSE and SOBI algorithms use temporal structure of mixed EEG signals to achieve the blind separation. These spatio-temporal decorrelation procedures are simple, fast to compute and robust. Besides, they were not sensitive to the duration of data in the present study. Similar errors were obtained for all epoch durations and for both approaches (see Fig. 5). Time and frequency results indicated that these SOS-based ocular removal techniques preserved and recovered more brain activity than the other methods. Best ocular corrected EEG signals were obtained using them for blind separation: errors lower than 5% for all spectral variables at anterior sites (lower than 2.5% as an average of all channels) and the highest SAR improvements up to 40 dB at these anterior sites.

In clinical routine, electrode configurations change depending on the application. Moreover, in last years, many algorithms using different number of EEG and EOG electrodes have been suggested in order to reduce ocular artifacts from EEG data and opposite conclusions were obtained. Up to date, some studies proposed BSS algorithms [9,10], others defended regression analysis, especially when the number of EEG channels is small [12,14]. Although the main part of this study was performed using 19 EEG and 2 EOG channels according to the international 10–20 system, a comparison between methods was also carried out with only six EEG electrodes and even in the worst situation: without EOG recordings. EOG signals are absolutely necessary for regression-based approaches, but not for BSS procedures. However, the studies in the literature focused the automatic ocular identification on the correlation between an IC source and the EOG channels. Considering only six EEG + two EOG channels, errors in spectral parameters obtained for SOBI technique were much lower than those calculated by regression-based methods. Even, errors for SOBI algorithm considering only 19 EEG channels (without EOG) were slightly lower than those obtained with filtered regression approach but recording additionally two EOG channels in the latter.

Therefore, based on the effects quantified on clinical target variables and applying fully automated BSS procedure in simulated EEG and EOG recordings, we conclude that AMUSE and SOBI are the most suitable algorithms to be used in clinical and functional EEG studies, not only independently of the number of EEG leads, but also when EOG recordings are not available.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgment

This study was partially supported by CICYT (TEC2004-02274) from Spain.

References

- [1] O.G. Lins, T.W. Picton, P. Berg, M. Scherg, Ocular artifacts in EEG and event-related potentials I: scalp topography, *Brain Topogr.* 6 (1993) 51–63.
- [2] T.-P. Jung, S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, T.J. Sejnowski, Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects, *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000) 1745–1758.
- [3] T. Gasser, P. Ziegler, F. Gattaz, The deleterious effect of ocular artifacts on the quantitative EEG, and a remedy, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 241 (1992) 241–252.
- [4] D. Hagemann, E. Naumann, The effects of ocular artifacts on (lateralized) broadband power in the EEG, *Clin. Neurophysiol.* 112 (2001) 215–231.
- [5] O.G. Lins, T.W. Picton, P. Berg, M. Scherg, Ocular artifacts in recording EEGs and event-related potentials II: Source dipoles and source components, *Brain Topogr.* 6 (1993) 65–78.
- [6] T.D. Lagerlund, F.W. Sharbrough, N.E. Busacker, Spatial filtering of multichannel electroencephalographic recordings through principal component analysis by singular value decomposition, *J. Clin. Neurophysiol.* 14 (1997) 73–82.
- [7] S. Makeig, A.J. Bell, T.-P. Jung, T.J. Sejnowski, Independent component analysis of electroencephalographic data, *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 8 (1996) 145–151.
- [8] R.N. Vigario, Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 103 (1997) 395–404.
- [9] C.A. Joyce, I.F. Gorodnitsky, M. Kutas, Automatic removal of eye movement and blink artifacts from EEG data using blind component separation, *Psychophysiology* 41 (2004) 313–325.
- [10] J.J.M. Kierkels, G.J.M. van Boxtel, L.L.M. Vogten, A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings, *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.* 53 (2006) 246–253.
- [11] G. Barbati, C. Porcaro, F. Zappasodi, P.M. Rossini, F. Tecchio, Optimization of an independent component analysis approach for artifact identification and removal in magnetoencephalographic signals, *Clin. Neurophysiol.* 115 (2004) 1220–1232.
- [12] G.L. Wallstrom, R.E. Kass, A. Miller, J.F. Cohn, A.F. Nathan, Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods, *Int. J. Psychophysiol.* 53 (2004) 105–119.
- [13] A. Delorme, S. Makeig, EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis, *J. Neurosci. Methods.* 134 (2004) 9–21.
- [14] A. Schlögl, C. Keinrath, D. Zimmermann, et al., A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings, *Clin. Neurophysiol.* 118 (2007) 98–104.
- [15] H. Jasper, The ten-twenty electrode system of the International Federation, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 10 (1958) 371–375.
- [16] P. Anderer, H.V. Semlitsch, B. Saletu, M.J. Barbanoj, Artifact processing in topographic of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology, *Psychiatry. Res.* 45 (1992) 79–93.
- [17] H.V. Semlitsch, P. Anderer, P. Schuster, O. Presslich, A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts applied to the P300 ERP, *Psychophysiology* 23 (1986) 695–703.
- [18] L. Tong, R.-W. Liu, W.C. Soon, Y.-F. Huang, Indeterminacy and identifiability of blind identification, *IEEE Trans. Circuits Syst.* 5 (1991) 499–509.
- [19] A. Belouchrani, K. Abed-Meraim, J.F. Cardoso, E. Moulines, A blind source separation technique using second-order statistics, *IEEE Trans. Signal Process.* 45 (1997) 434–444.
- [20] A. Hyvärinen, J. Karhunen, E. Oja, *Independent Component Analysis*, Wiley, New York, 2001.
- [21] J.F. Cardoso, A. Souloumiac, Blind beamforming for non Gaussian signals, *IEE Proc.—F.* 140 (1993) 362–370.
- [22] A.J. Bell, T.J. Sejnowski, An information maximization approach to blind separation and blind deconvolution, *Neural Comput.* 7 (1995) 1129–1159.

- [23] A. Hyvärinen, E. Oja, A fast fixed-point algorithm for independent component analysis, *Neural Comput.* 9 (1997) 1483–1492.
- [24] T.-W. Lee, M. Girolami, T.J. Sejnowski, Independent component analysis using an extended infomax algorithm for mixed sub-Gaussian and super-Gaussian sources, *Neural Comput.* 11 (1999) 606–633.
- [25] A. Cichocki, S. Amari, K. Siwek, T. Tanaka et al., ICALAB toolboxes [online], Available from (<http://www.bsp.brain.riken.jp/ICALAB/>) (accessed 15 Feb 2007).
- [26] R.J. Croft, R.J. Barry, Removal of ocular artifact from the EEG: a review, *Neurophysiol. Clin.* 30 (2000) 5–19.
- [27] B. Saletu, P. Anderer, K. Kinsperger, J. Grünberger, Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology—Part II. Clinical applications (pharmac EEG mapping), *Methods Findings Exp. Clin. Pharmacol.* 9 (1987) 385–408.
- [28] E. Huuponen, S.-L. Himanen, A. Värri, J. Hasan, et al., A study on gender and age differences in sleep spindles, *Neuropsychobiology* 45 (2002) 99–105.
- [29] P. Celka, B. Boashash, P. Colditz, Preprocessing and time-frequency analysis of newborn EEG seizures, *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 20 (2001) 30–39.

Sergio Romero received his Industrial Engineering M.Sc. degree from the Technical University of Catalonia (UPC) in 2000. Subsequently, he is pursuing his Ph.D. degree in Biomedical Engineering at UPC. He is currently an

Assistant Professor of the Department of Automatic Control and Systems Engineering (ESAI) at the same university. His current research interest is biomedical signal processing focused in spectral estimation, time-frequency representation, blind source separation and adaptive algorithms.

Miguel Angel Mañanas received his Telecommunications Engineering and Ph.D. in Biomedical Engineering degrees from the Technical University of Catalonia (UPC) in 1993 and 1999, respectively. He is currently an Associate Professor and Vice-director on Research at the Department of Automatic Control and Systems Engineering (ESAI) at the same university. He is a member of the Biomedical Engineering Research Center (CREB, UPC) and the Spanish Committee from the International Federation of Automatic Control (CEA). His active research areas include biomedical signal processing, statistical analysis, modeling and simulation. His expertise is specifically in spectral estimation, adaptive algorithms, time–frequency representations, respiratory control system, independent component analysis, and nonlinear techniques applied to EMG, MMG, EEG and respiratory signals.

Manuel José Barbanoj is the head of the Drug Research Center (CIM) of the Research Institute of Sant Pau Hospital (Barcelona). He is currently an Associate Professor at the Department of Pharmacology and Therapeutics at the Autonomous University of Barcelona (UAB). He has wide experience in carrying out Phase I clinical studies in the psychopharmacological field concerning the implementation of neurophysiological measures such as quantitative pharmac-EEG, evoked potentials and polygraphic sleep recordings. Special focus is paid to PK-PD modeling (combination of drugs, pharmacokinetics and pharmacodynamics in order to enlarge pathophysiological knowledge).

Ocular reduction in EEG signals based on adaptive filtering, regression and blind source separation

Annals of Biomedical Engineering, 37:176-191, 2009

Factor de impacto (2008): 2.605

Subject Category: Engineering, Biomedical (pos. 14/52)

Ocular Reduction in EEG Signals Based on Adaptive Filtering, Regression and Blind Source Separation

S. ROMERO,^{1,2} M. A. MAÑANAS,^{1,2} and M. J. BARBANOJ³

¹Department of Automatic Control (ESAI), Biomedical Engineering Research Center, Universitat Politecnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain; ²CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Barcelona, Spain; and ³Drug Research Center (CIM), Research Institute of Sant Pau Hospital, Department of Pharmacology and Therapeutics, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

(Received 11 April 2008; accepted 20 October 2008; published online 5 November 2008)

Abstract—Quantitative electroencephalographic (EEG) analysis is very useful for diagnosing dysfunctional neural states and for evaluating drug effects on the brain, among others. However, the bidirectional contamination between electro-oculographic (EOG) and cerebral activities can mislead and induce wrong conclusions from EEG recordings. Different methods for ocular reduction have been developed but only few studies have shown an objective evaluation of their performance. For this purpose, the following approaches were evaluated with simulated data: regression analysis, adaptive filtering, and blind source separation (BSS). In the first two, filtered versions were also taken into account by filtering EOG references in order to reduce the cancellation of cerebral high frequency components in EEG data. Performance of these methods was quantitatively evaluated by level of similarity, agreement and errors in spectral variables both between sources and corrected EEG recordings. Topographic distributions showed that errors were located at anterior sites and especially in frontopolar and lateral–frontal regions. In addition, these errors were higher in theta and especially delta band. In general, filtered versions of time-domain regression and of adaptive filtering with RLS algorithm provided a very effective ocular reduction. However, BSS based on second order statistics showed the highest similarity indexes and the lowest errors in spectral variables.

Keywords—Electroencephalography (EEG), Electrooculography (EOG), Ocular artifacts, Regression analysis, Adaptive filtering, Blind source separation (BSS), Independent component analysis (ICA).

INTRODUCTION

Quantitative analysis of electroencephalographic (EEG) signals is a helpful support in the diagnosis of psychiatric and neurological disorders, and in the evaluation of drug effects in functional states of the

brain. EEG changes are often quantified by the calculation of spectral variables in different frequency bands of clinical interest: delta, theta, alpha, and beta. It is known that non-cortical interferences, such as heart, ocular, and muscular activities, contribute to EEG recordings. Procedures to detect and remove these artifacts are very important and necessary because they could lead to wrong results and conclusions.

Ocular artifacts are the most relevant interference because they occur very frequently and their amplitude can be several times larger than brain scalp potentials. As the eyeball moves, the electric field composed by cornea and retina changes and it produces the electrooculographic (EOG) signals. Additionally, some neural activity is recorded by EOG electrodes because they are located near the head. Muscle activity associated with the eyes or near them can also interfere in the EOG signal. Ocular activity propagates across the scalp: vertical ocular projection following the anterior–posterior direction, and horizontal mainly affecting lateral–frontal scalp regions.⁷

Linear regression analysis is the most common approach for reducing eye movement artifacts. This method estimates and removes the EOG component existing in each EEG lead. However, regression procedures do not take into account the bidirectional contamination, i.e., EOG recording is also contaminated by cerebral activity, and consequently this cerebral information could be relevant and can also be cancelled in the EEG recordings after linear subtraction. Gasser *et al.*¹¹ proposed previously to apply regression procedure a low pass filtering of EOG signals in order to reduce the cancellation of high frequency cerebral components from EEG data.

He *et al.*¹² proposed the adaptive filtering by recursive least squares (RLS) algorithm which was applied to simulated data in He *et al.*¹³ in order to compare with time-regression procedure. However, the

Address correspondence to S. Romero, Department of Automatic Control (ESAI), Biomedical Engineering Research Center, Universitat Politecnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain. Electronic mail: sergio.romero-lafuente@upc.edu

authors did not consider in their study the bidirectional contamination. They recognized that it would deteriorate the method and they pointed out modifications such as smoothing the reference EOG.

In addition, other approaches based on Blind Source Separation (BSS) have been proposed.^{18,22,31} BSS procedures decompose the multichannel EOG and EEG recordings into source components. Sources, which are related with artifacts, are deleted by removing their contributions onto the scalp sensors. The first proposed component-based procedure was Principal Component Analysis (PCA).²⁰ However, it has several drawbacks related to the assumption of orthogonality between neural and ocular activities, and the difficulty to separate eye movement artifacts from cerebral activity when their amplitudes are similar. More recent approaches use blind source extraction based on Independent Component Analysis (ICA). Assumption for ICA-based techniques is that sources must be statistically independent, not just uncorrelated, and this is mostly true with regard to brain and ocular components.

There are different algorithms and principles to estimate the components, generally based on second order and higher order statistics. However, most of the EEG studies with ICA application identify the artifactual source components by visual inspection following a time-consuming subjective criterion. Moreover, quantitative evaluation of the performance of each ocular correction method is difficult because it would be necessary to get available previous knowledge corresponding to the true ocular and cerebral activities, and this is not possible because they cannot be separately measured due to bidirectional contamination. There have been few empirical studies measuring the effectiveness of ocular reduction techniques on simulated data composed by mixtures of cerebral and ocular activities.^{19,32} However, these studies showed opposite conclusions: regression and PCA based algorithms were suggested in Wallstrom *et al.*,³² adaptive filtering was proposed in He *et al.*,¹² and BSS techniques based on second-order statistics were recommended in Kierkels *et al.*¹⁹ and Romero *et al.*²⁵ in spite of adaptive filtering was not evaluated in both. Moreover, in spite of the theoretical advantages of BSS based approaches, a very recent study based on real data and using expert scorers for identifying ocular artifacts concluded that regression procedure could significantly reduce ocular artifacts better than ICA when few EEG channels were available.²⁷

Regarding simulated data, in Wallstrom *et al.*³² coefficients for the linear mixture were determined based partially on normalizing random variates. Due to this random mixture, simulated EEG signals did not correspond to specific EEG leads. In Kierkels *et al.*¹⁹

forced and fast ocular movements were simulated by Boundary element method (BEM). BEM calculated the potential at different positions in an arbitrary shape volume, and with representative tissues conductivity values taken from literature. Furthermore, the location of simulated brain dipoles was chosen randomly based on real data from one EEG channel. This study was based on situations with open eyes. In He *et al.*¹³ an arbitrary gain function for ocular propagation was used to obtain simulated EEG and EOG signals. This function was frequency dependent and constructed based on Gasser *et al.*¹⁰ In Romero *et al.*,²⁵ simulated data was generated from spontaneous EOG and EEG signals with closed eyes and with normal (not fast forced) eye movements, which is the common procedure used in clinical routine. The simplest linear instantaneous mixtures were carried out by factors from regression coefficients and by using EEG recordings considered free of ocular artifacts with a not very restrictive condition. In the present study, simulated EEG and EOG data were obtained by more general linear mixtures whose coefficients were calculated by means of multi-input single-output (MISO) linear models applied to a database composed of real EEG and EOG recordings. A more restrictive condition than used in Romero *et al.*²⁵ was applied in order to consider EEG recordings more free of artifacts. Bidirectional contamination, where EOG recordings are also interfered by some cerebral activity, was also taken into account by linear mixtures in both directions.

In this study, a fully automatic procedure for ocular correction from spontaneous EEG signals based on BSS described in Romero *et al.*²⁵ was used. The objective of the present study was twofold. The first aim was to generate simulated EEG and EOG signals in order to reproduce a real clinical situation in practice. It was achieved by obtaining a proper propagation model of cerebral and ocular activities across the scalp based on the theory of system identification. The second aim was to evaluate the performance of different ocular reduction methods (linear regression, adaptive filtering and BSS) on this simulated data. This evaluation was quantitatively carried out by level of similarity, agreement, and spectral target variables used commonly in clinical EEG studies.

METHODOLOGY

Subjects and Instrumentation

Twenty-four young healthy volunteers of either gender (aged 22.50 ± 3.75 years) were selected for the study from a larger database. Spontaneous EEG and

EOG signals, sampled at 100 Hz, were acquired during 10 non-consecutive 3-min periods following a vigilance-controlled condition with eyes closed. During the vigilance-controlled recordings, the experimenter tried to keep the volunteers alert by acoustic stimulation. Twelve subjects with normal-high eye movements (called ‘ocular group’) were selected following visual inspection of EOG signals. The remaining 12 volunteers (called ‘cerebral group’) were carefully chosen based on the criterion of no apparent eye movements (3 consecutive minutes with EOG amplitudes lower than 25 μV). Nineteen EEG recordings were obtained by means of scalp electrodes placed according to the international 10/20 system: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, and O2, referenced to averaged mastoids. Additionally, vertical and horizontal EOG (VEOG and HEOG, respectively) signals were recorded. The VEOG signal was acquired from mid-forehead (2.5 cm above the pupil) to the average of one electrode below the left eye and one electrode below the right eye (2.5 cm below the pupil). The HEOG signal was obtained from the outer canthi. Multichannel EOG and EEG signals were recorded using a band pass filter between 0.3 and 45 Hz.

Simulated Data

Simulated EEG Signals

Neural sources (EEG_s) corresponding to 3-min consecutive epochs were obtained from the 19 EEG channels for each subject belonging to ‘cerebral group’ and selected from the entire large database. The selection criterion was that no samples from VEOG and HEOG signals exceeded 25 μV . This threshold was lower than 40 μV , which was used in a previous study,²⁵ in order to better consider a reduced potential ocular activity in EEG data. Neural sources were obtained by high-pass filtering the EEG channels with a cut-off frequency of 0.5 Hz in order to reduce very low frequency components which could be possibly more related to ocular activity. Interference from ocular activity was added to the neural sources. This interference was calculated by estimation of linear models between EOG and EEG recordings following the procedure explained below.

Ten 5-s epochs with high EOG activity were chosen from each one of the 12 volunteers belonging to the ‘ocular group.’ A multi-input single-output (MISO) linear model was estimated for each 5-s epoch and for each lead. Models had two inputs corresponding to VEOG_O and HEOG_O signals (subindex_O referred to signals derived from the ‘ocular group’), and one output that was each one of the 19 EEG_O channels.

Due to bidirectional contamination, it is well known that cerebral activity also affects to EOG signals. This activity was reduced for a better estimation of models in order to obtain the interferences from ocular activity. For this purpose, in each model, EEG_O and EOG_O channels, corresponding to outputs and inputs, respectively, were low-pass filtered with the cut-off frequency corresponding to highest value of the 99% (f_{99}) of the total energy of these VEOG_O and HEOG_O signals. Thus, the remainder 1% of signal energy was not considered as ocular activity (neural activity, electrode noise, power line interference, etc.) in the EEG_O recordings. The 99% cut-off frequencies obtained were 6.34 ± 4.04 and 8.20 ± 5.01 Hz for VEOG_O and HEOG_O, respectively, as mean and standard deviation for all epochs and volunteers. This consideration was supported by some studies which suggested that most of the high frequency range in the EOG signal is of neural origin.¹¹ Besides, this low-pass filtering procedure on EEG_O and EOG_O did not cause apparently shift delays or variations in the ocular waveform.

A linear autoregressive with exogenous input ARX(N, M) structure, that is described in Eq. (1), was used for the parametric model in each i lead ($i = \text{Fp1}, \text{Fp2}, \dots, \text{O1}, \text{and O2}$), and p epoch ($p = 1, 2, \dots, 10$).

$$\begin{aligned} \text{EEG}_{Oip}(n) &+ \sum_{k=1}^{N-1} a_{ip}(k) \cdot \text{EEG}_{Oip}(n-k) \\ &= \sum_{k=0}^{M-1} b1_{ip}(k) \cdot \text{VEOG}_{Op}(n-k) \\ &+ \sum_{k=0}^{M-1} b2_{ip}(k) \cdot \text{HEOG}_{Op}(n-k) + e(n) \end{aligned} \quad (1)$$

where n represents the sample time; a_{ip} , $b1_{ip}$, and $b2_{ip}$ denote the unknown model parameters; N and M are the orders associated with the output and the inputs, respectively; and $e(n)$ is the unknown error mapping.²¹ The same order M for both inputs was considered because they corresponded to the same kind of activity, ocular, whose propagation is wanted to be modeled; and this propagation takes place in the same medium, through the head, and the same directions: from EOG channels to EEG leads. Akaike’s final prediction error (FPE) was used to select the ARX model orders. Figure 1 shows the FPE as a function of different orders for output and inputs. The orders selected for output and inputs were 4 and 3, respectively, that corresponded to a FPE low enough and it did not decrease sensitively with higher orders. Estimation of model parameters was implemented by least squares estimation method, using QR-factorization for overdetermined linear equations.

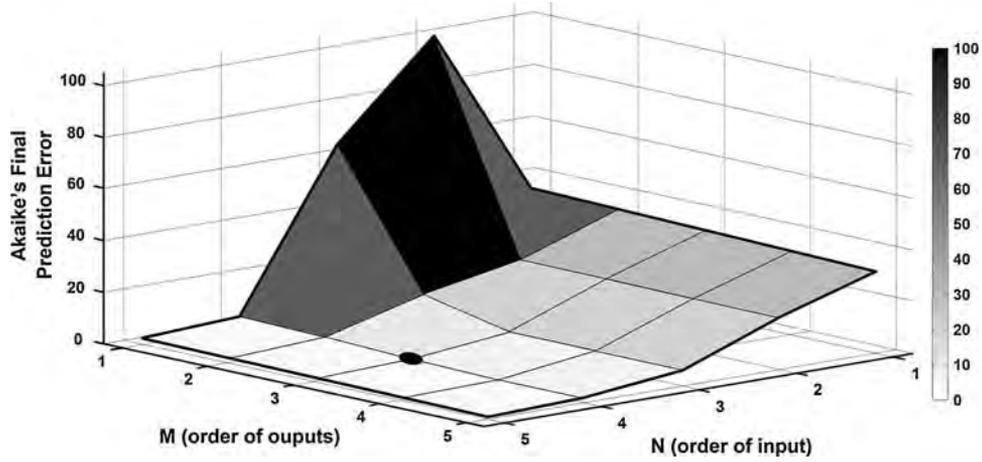


FIGURE 1. Mean Akaike's Final Prediction Error (FPE) as a function of the input and outputs orders of the ARX model representing the ocular propagation. These mean values were calculated by averaging FPE from all EEG leads and all the 12 subjects.

Once the parameters for each of the 10 ARX models were estimated for each EEG lead in each volunteer, two frequency responses (for both vertical and horizontal ocular activity) for every model were evaluated. These 10 frequency responses were averaged in spectral domain for both $VEOG_O$ and $HEOG_O$, for each EEG_O lead and volunteer. That is, they were representative of the contamination of both vertical and horizontal projection of the ocular activity up to each EEG lead in every volunteer. Finally, equivalent 256-order FIR filters $[\bar{b}_{iVEOG}(k) \ \bar{b}_{iHEOG}(k)]$ were estimated from average frequency responses using the frequency sampling method.¹⁷ These FIR filters, that were specific for each channel in each of the 12 volunteers, were applied to EOG_O sources ($VEOG_s$ and $HEOG_s$) in order to simulate EEG recordings (mixed EEG signals: EEG_m) from 12 simulated volunteers.

$$EEG_{im}(n) = EEG_{is}(n) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{iVEOG}(k) \cdot VEOG_s(n-k) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{iHEOG}(k) \cdot HEOG_s(n-k) \quad (2)$$

for each i channel ($i = Fp1, Fp2, \dots, O1, \text{ and } O2$).

Figure 2 shows the mean magnitude frequency response of FIR filters corresponding to $VEOG_O$ and $HEOG_O$ for each EEG_O lead. It was obtained by averaging all frequency responses from each subject of the 'ocular group.'

Simulated EOG Signals

Ocular activity sources (EOG_s) corresponding to 3-min consecutive epochs were extracted from the two

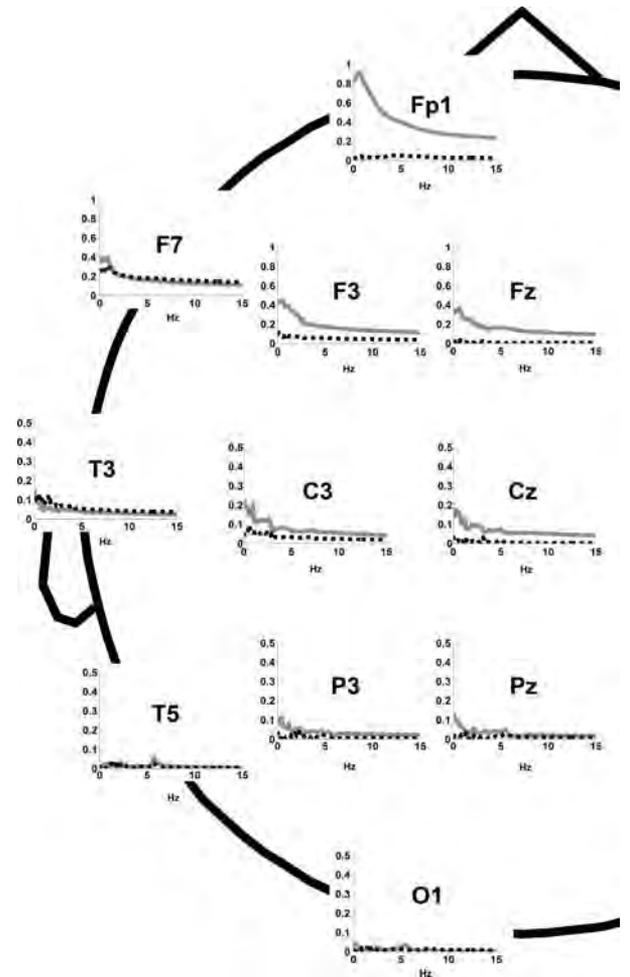


FIGURE 2. Mean magnitude frequency responses corresponding to ocular contamination from vertical (solid grey line) and horizontal (dashed black line) projections to each EEG channel.

EOG channels for each volunteer belonging to ‘ocular group.’ Ocular sources were obtained by low pass filtering these EOG channels with the cut-off frequency corresponding to highest value of the 99% of their total energy. Interference from cerebral activity was added to the ocular sources. Analogously to simulated EEG signals, this interference was calculated by the estimation of linear models between EEG_C and EOG_C recordings (subindex_C referred to signals derived from the ‘cerebral group’) following an analogous procedure that is explained below.

In this case, 10 five-second epochs with no apparent eye movements (absolute EOG_C amplitudes below $15 \mu V$) were selected from each one of the 12 volunteers belonging to the ‘cerebral group.’ Neural contamination of EOG_C channels was obtained from the anterior placed EEG_C electrodes, which are the nearest ones to the eyes. A MISO linear model was identified by an $ARX(N, M)$ structure for each EOG_C channel. It had four inputs, corresponding to the frontopolar EEG_C channels (Fp1 and Fp2) and the lateral-frontal ones (F7 and F8), and one output related to each EOG_C channel. Equation (3) describes as an example the model for $VEOG_O$ channel.

$$\begin{aligned} VEOG_{C_p}(n) &+ \sum_{k=1}^{N-1} a_{VEOG_p}(k) \cdot VEOG_{C_p}(n-k) \\ &= \sum_{k=0}^{M-1} b_{1VEOG_p}(k) \cdot EEG_{C_p \text{ Fp1}}(n-k) \\ &\quad + b_{2VEOG_p}(k) \cdot EEG_{C_p \text{ Fp2}}(n-k) \\ &\quad + \sum_{k=0}^{M-1} b_{3VEOG_p}(k) \cdot EEG_{C_p \text{ F7}}(n-k) \\ &\quad + b_{4VEOG_p}(k) \cdot EEG_{C_p \text{ F8}}(n-k) + e(n) \end{aligned} \quad (3)$$

where $n, p, a_{VEOG_p}, b_{1VEOG_p}, b_{2VEOG_p}, b_{3VEOG_p}, b_{4VEOG_p}, N, M,$ and $e(n)$ represent the same as in Eq. (1).

EEG_C signals for the inputs were previously high-pass filtered with a cut-off frequency of 0.5 Hz in order to reduce very low frequency components which could be possibly more related to ocular activity. Besides, the target spectral variables used for the evaluation of ocular filtering performance were calculated in frequencies higher than 0.5 Hz. Thus, this high pass filtering did not affect results and conclusions but it permitted a better estimation of model in order to obtain the cerebral contamination. The selected order for N and M were 4 and 3, respectively, and were chosen by the same criterion as in section ‘‘Simulated EEG Signals.’’ Remainder steps of the procedure were analogous to the ones explained in section ‘‘Simulated EEG Signals.’’ Finally, four 256-order FIR filters were obtained for $VEOG_C$ [$\bar{b}_{Fp1 \rightarrow VEOG}(k)$, $\bar{b}_{Fp2 \rightarrow VEOG}(k)$, $\bar{b}_{F7 \rightarrow VEOG}(k)$, $\bar{b}_{F8 \rightarrow VEOG}(k)$] and $HEOG$ [$\bar{b}_{Fp1 \rightarrow HEOG}(k)$, $\bar{b}_{Fp2 \rightarrow HEOG}(k)$,

$\bar{b}_{F7 \rightarrow HEOG}(k)$, $\bar{b}_{F8 \rightarrow HEOG}(k)$] channels from each volunteer belonging to ‘cerebral group.’

These FIR filters, that were specific for each one of the 12 volunteers, were applied to four leads of EEG_C sources ($EEG_{Fp1 \text{ s}}$, $EEG_{Fp2 \text{ s}}$, $EEG_{F7 \text{ s}}$, and $EEG_{F8 \text{ s}}$) in order to obtain EOG recordings (mixed EOG signals, $VEOG_m$ and $HEOG_m$) from 12 simulated subjects:

$$\begin{aligned} VEOG_m(n) &= VEOG_s(n) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{Fp1 \rightarrow VEOG}(k) \\ &\quad \cdot EEG_{Fp1 \text{ s}}(n-k) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{Fp2 \rightarrow VEOG}(k) \\ &\quad \cdot EEG_{Fp2 \text{ s}}(n-k) \\ &\quad + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{F7 \rightarrow VEOG}(k) \cdot EEG_{F7 \text{ s}}(n-k) \\ &\quad + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{F8 \rightarrow VEOG}(k) \cdot EEG_{F8 \text{ s}}(n-k) \end{aligned} \quad (4)$$

$$\begin{aligned} HEOG_m(n) &= HEOG_s(n) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{Fp1 \rightarrow HEOG}(k) \\ &\quad \cdot EEG_{Fp1 \text{ s}}(n-k) + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{Fp2 \rightarrow HEOG}(k) \\ &\quad \cdot EEG_{Fp2 \text{ s}}(n-k) \\ &\quad + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{F7 \rightarrow HEOG}(k) \cdot EEG_{F7 \text{ s}}(n-k) \\ &\quad + \sum_{k=0}^{255} \bar{b}_{F8 \rightarrow HEOG}(k) \cdot EEG_{F8 \text{ s}}(n-k) \end{aligned} \quad (5)$$

Figure 3 shows the mean frequency response of FIR filters corresponding to the four anterior EEG_C leads for $VEOG_C$ and $HEOG_C$ recordings. It was obtained by averaging all frequency responses from each subject of the ‘cerebral group.’

Ocular Filtering Methods

Linear Regression

Multiple regression analysis is based on subtracting a fraction of EOG channels from contaminated EEG signals. This method assumes that the recorded EEG signals (in this case simulated mixed, $EEG_{i \text{ m}}$) are an instantaneous superposition of the true or uncontaminated EEG ($EEG_{i \text{ s}}$) and the ocular activity ($VEOG_s$

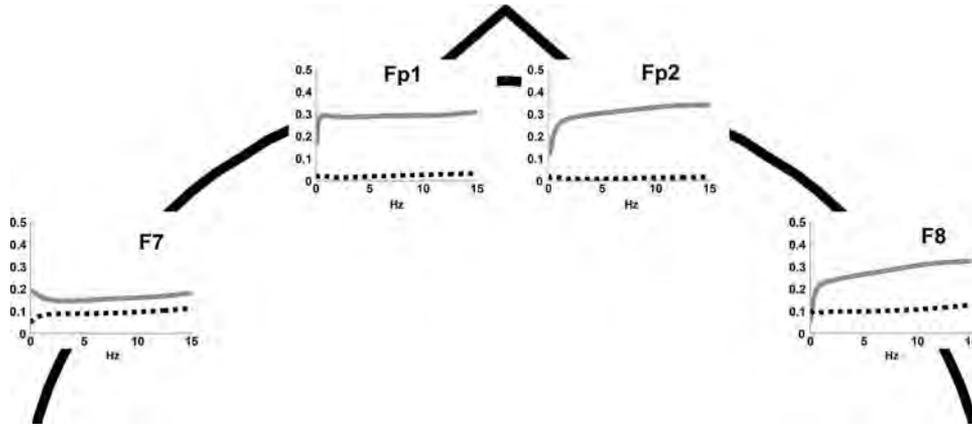


FIGURE 3. Mean magnitude frequency responses corresponding to cerebral activity contamination from frontopolar and lateral-frontal EEG channels to vertical (solid grey line) and horizontal (dashed black line) EOG signals.

and HEOG_s). Then, corrected EEG signals ($\text{EEG}_{i \text{ corr}}$) are calculated by Eq. (6):

$$\text{EEG}_{i \text{ corr}}(n) = \text{EEG}_{i \text{ m}}(n) - \alpha_i \cdot \text{VEOG}_m(n) - \beta_i \cdot \text{HEOG}_m(n) \quad (6)$$

where α_i and β_i denote the propagation factors of the VEOG_m and HEOG_m signals, respectively, up to the $\text{EEG}_{i \text{ m}}$ lead. Equation (4) was applied to each i lead with its corresponding factors α_i and β_i . These factors were calculated using only samples with high VEOG_m or HEOG_m amplitudes in order to improve their estimation.²⁸

This method can easily be implemented but it causes distortion of the corrected EEG signals because it does not take into account the bidirectional contamination between ocular and cerebral activities. In order to improve the performance of the regression procedure, a variant of the method was proposed.¹¹ Cancellation of cerebral information can be reduced by low-pass filtering with a cut-off frequency of 7.5 Hz the VEOG_m and HEOG_m signals before the application of regression subtraction.

Adaptive Filtering by Recursive Least Squares (RLS)

Ocular cancellation by adaptive filtering uses the available references to the interference, in this case, vertical and horizontal EOG channels. Adaptive filters self-adjust a vector of weights $w_i(j)$ according to an algorithm of optimization. These weights model the contamination of the ocular activity to the EEG leads.³⁰ In fact, adaptive filtering is an improvement of linear regression: propagation factors do not need to be neither constant nor frequency independent.²⁹ In terms of modeling, it is assumed that recorded EEG signals are a mixture, not necessarily instantaneous, of cerebral and ocular activities.^{12,13} Corrected EEG signals by RLS method can be calculated by:

$$\begin{aligned} \text{EEG}_{i \text{ corr}}(n) = & \text{EEG}_{i \text{ m}}(n) - \sum_{j=1}^M w_{\text{VEOG}}(j) \\ & \cdot \text{VEOG}_m(n+1-j) - \sum_{j=1}^M w_{\text{HEOG}}(j) \\ & \cdot \text{HEOG}_m(n+1-j) \end{aligned} \quad (7)$$

where w_{VEOG} and w_{HEOG} denote the vector of weights of length M that model the contamination of the VEOG_m and HEOG_m signals, respectively, up to the $\text{EEG}_{i \text{ m}}$ lead.

Although there are several adaptive filtering algorithms, RLS has shown best stability, efficiency and fast convergence. There are two parameters involved in the adaptive filtering method: the number of weights M and the forgetting factor λ . In theory, the value M is determined by characteristics of the EOG-EEG transfer function but the performance of the adaptive filter is not sensitive to this value, as it will be demonstrated in section ‘‘Ocular Artifact Removal.’’ The forgetting factor adjusts the weight of the previous samples to update the filter coefficients, and it depends on the stability of the relationship between the reference inputs (VEOG_m and HEOG_m signals) and the primary input ($\text{EEG}_{i \text{ m}}$ lead). Mathematically, λ is related to a window that indicates the number of previous samples that are used to calculate the current filter coefficients. The size of this window can be estimated by solving $\lambda^N = 0.5$, where N are the number of sample points. A study of the performance of adaptive filtering for several values of M and λ was performed and shown in section ‘‘Ocular Artifact Removal’’ in order to select their proper values.

Component Based Techniques

Component-based approaches decompose multi-channel EOG and EEG data into a mixture of source

ocular and cerebral signals. BSS problem assumes that a set of m recorded EOG and EEG channels are composed by a mixture of n source components, generally with $n \leq m$. Corrected EEG signals can be recovered by a re-mixing process rejecting the ocular sources, i.e., using only the cerebral, or non-ocular, sources. There are several approaches to solve the so-called BSS problem which can be divided in second-order statistics (SOS) techniques and ICA algorithms based on higher-order statistics (HOS).

SOS techniques formulate the hypothesis that sources are only uncorrelated, which is a weak form of statistical independence. Two SOS-based methods were evaluated in this study: PCA and SOBI (Second-Order Blind Identification). PCA transforms multi-channel data set by a rotation, in such a way that components in the new coordinates become uncorrelated and orthogonal. SOBI uses the time structure information provided by the sources to improve the estimation of the model. SOBI decomposition procedure consists on diagonalizing time-lagged covariance matrices.⁴

The difference between SOS- and HOS-based algorithms resides in how the sources are modeled: if sources are assumed mutually independent, HOS are essential to solve the BSS problem. There are several procedures to measure statistical independence, basically based on approaches of non-gaussianity, maximum likelihood estimation and mutual information.¹⁶ Two ICA algorithms were considered in this study: INFOMAX and FastICA. INFOMAX is an information theoretic based algorithm that obtains the independence maximizing the entropy of a neural processor output.³ FastICA is a computationally efficient algorithm that uses a fixed-point iteration scheme that allows faster convergences than gradient descent methods applied in other ICA algorithms. FastICA maximizes non-gaussianity as a measure of statistical independence based on the central limit theorem.¹⁵

Decomposition procedures were performed using the functions included in the ICALAB toolbox v3 for Matlab (<http://www.bsp.brain.riken.jp/ICALAB/>).⁶

Automation of ocular contamination identification is an important step for artifact correction based on decomposition techniques. Classical correction methods have been carried out by visual inspection of source components in order to decide which ones were related to artifacts. In order to overcome this subjectivity, several studies have attempted to find some rules using statistical properties like kurtosis or entropy.^{2,9} In this study, automatic ocular artifact identification was based on frequency and scalp topography aspects of the source components and had been previously described in Romero *et al.*²⁵ The criteria to remove a

source component related to ocular activity were defined by the following rules:

- (1) Relative power in delta band had to be greater than a specific high percentage.
- (2) Projection strength onto the EOG electrodes had to be higher than a threshold.
- (3) Projection strengths onto the EEG electrodes had to follow a gradient decreasing from anterior to posterior brain regions.
- (4) The maximum of the projection strengths on the EEG electrodes had to be higher than a threshold.

Once the components related with ocular artifacts were detected, corrected EEG signals were obtained by reconstruction of the components excluding the ocular related ones.

Evaluation of Ocular Artifact Reduction

Quantitative performance of each ocular correction technique was assessed by using similarity and the most important spectral target variables which are often utilized in clinical EEG studies. In previous studies,^{13,25,32} mean squared error was used to measure similarity between true and corrected EEG data, but it could not be the most appropriate index due to its dependence with the signals scaling. In this article, similarity of waveforms between original cerebral sources and the corrected EEG data was assessed by calculating the Pearson's correlation coefficient between them. Additionally, Bland–Altman analysis is the most direct way to assess agreement between two quantitative measurements.⁵ In this analysis, the difference of the paired two signals (corrected or mixed EEG signals minus neural sources) is plotted against the mean of both signals, and agreement is achieved if the 95% of the data points lie within the ± 1.96 standard deviation (range of agreement) of the mean difference. The more narrow the range of agreement, the more precise the method. Constant biases were checked by calculating the mean of the differences. Finally, regression was performed in order to evaluate proportional biases.

Power spectral density (PSD) functions were calculated for each EEG channel by means of Welch periodogram using a Hanning window of 5-s duration.¹ Then, nine target variables were calculated from PSD function: total power (0.5–35 Hz), and absolute and relative power in four different frequency bands:²⁶ delta (0.5–3.5 Hz), theta (3.5–7.5 Hz), alpha (7.5–13 Hz), and beta (13–35 Hz). Relative spectral powers were computed by dividing the power for a specific band by the total power. These target variables were calculated for further comparison before and after ocular correction. Relative percentage errors for each

target spectral variable were calculated between the values obtained for the original sources and those calculated for corrected EEG channels, following Eq. (8):

$$\begin{aligned} \%ERROR &= 100 \cdot \text{abs} \\ &\left(\frac{\text{spectral variable}_{\text{sources}} - \text{spectral variable}_{\text{corrected}}}{\text{spectral variable}_{\text{sources}}} \right) \end{aligned} \quad (8)$$

where abs denotes the absolute value for further averaging of these percentage errors among simulated subjects.

RESULTS

Simulated Data

Twelve mixtures of 3-min duration were generated by mixing each one of the 12 ocular activity sources from the ‘ocular group’ with each one of the 12 cerebral sources related to the ‘cerebral group.’ Each mixture reproduced a simulated subject whose true ocular and cerebral activities were known. Figure 4 shows, as an example, a time domain 5-s epoch of the simulation procedure. Ocular and cerebral sources of

two subjects are presented in Fig. 4a. Bidirectional contamination between ocular and cerebral activities could be observed in the simulated mixtures in Fig. 4b.

Additionally, extent of eye movement artifacts was evaluated by the topographical distribution pattern of the magnitude frequency responses in Fig. 2: DC gains decreased considerably from anterior to posterior locations for vertical eye movements, and they decreased following a lateral axis for horizontal eye movements. It agreed with the well known physiological information mentioned in section “Introduction.” This similarity as well as the hemispheric symmetry were logical and they provided consistency to the estimated propagation models and hence to the simulated signals.

Ocular Artifact Removal

Visual comparative evaluation of ocular reduction procedures on spontaneous EEG signals can be carried out in Fig. 5. Regression, adaptive and PCA-based correction methods removed some neural activity, which was also recorded in EOG channels, especially on anterior regions (frontopolar leads). Performance of HOS-based techniques seemed to be visually better for posteriorly EEG locations. In fact, these HOS-based methods eliminated quite accurately ocular

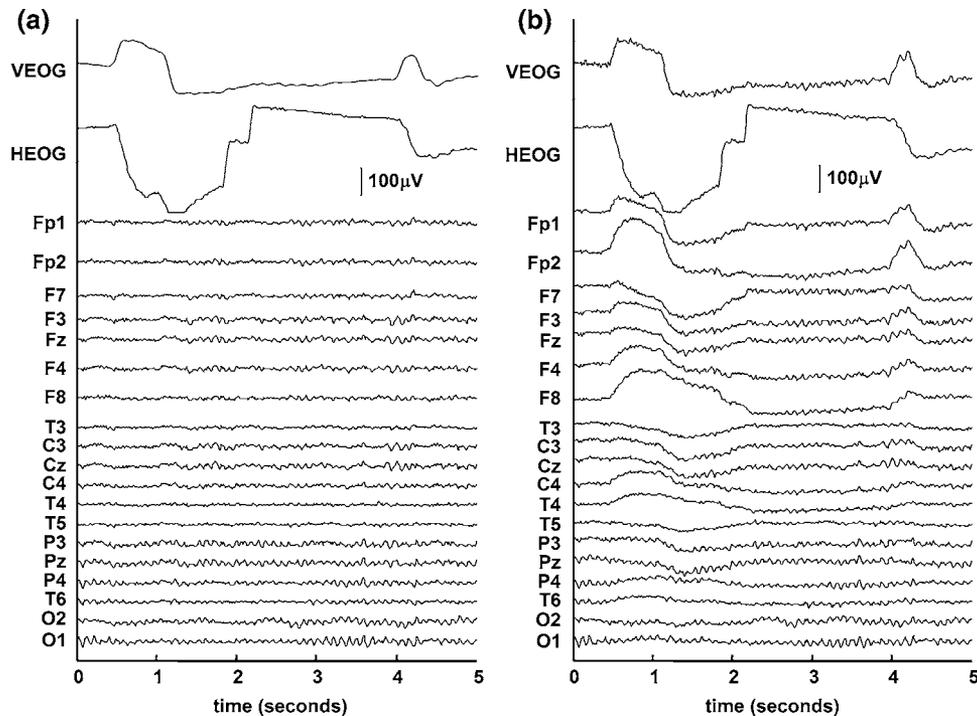


FIGURE 4. (a) Five second segment corresponding to ocular and cerebral activity sources from two subjects belonging to ‘ocular’ and ‘cerebral’ groups, respectively; (b) Five second epoch corresponding to mixed EOG and EEG signals obtained after applying the convolution mixing procedure to the sources in (a).

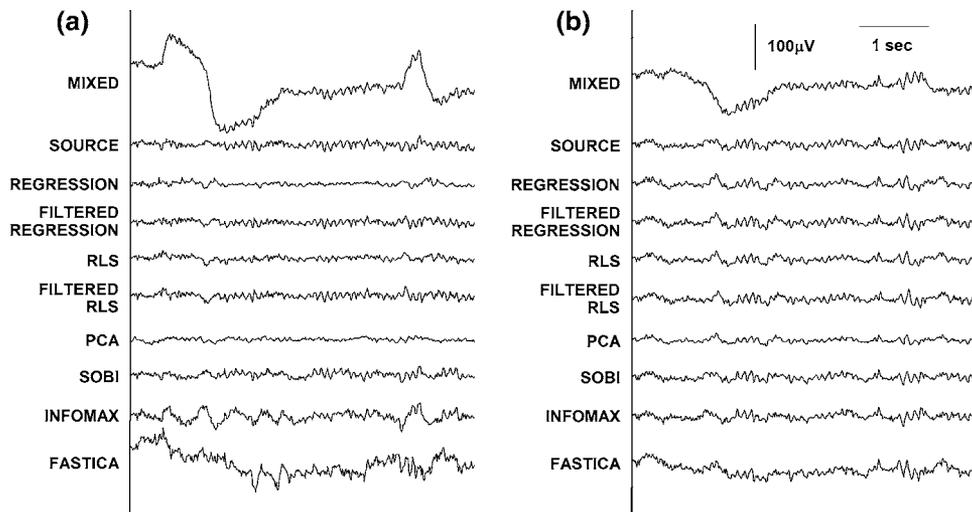


FIGURE 5. Five second time courses corresponding to simulated and corrected EEG signals. Several ocular reduction methods were applied for obtaining corrected EEG signals. Original cerebral activity sources are also displayed. Only two channels are plotted as examples: (a) Fp1 and (b) C3.

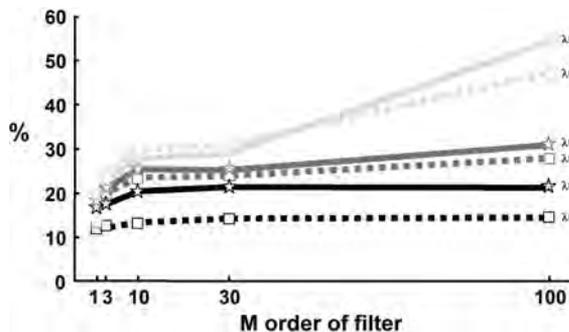


FIGURE 6. Mean average errors calculated for different values of the order of the filter M and of the forgetting factor λ for the adaptive filtering. Solid lines indicate classical RLS algorithm and dashed lines denote filtered version of RLS algorithm.

artifacts. However, corrected EEG signals that were obtained when reconstructing the signals without ocular components, showed modified cerebral activity in frontal sited locations. By visual inspection, SOBI algorithm and filtered versions of regression and adaptive RLS procedures produced more similar corrected EEG signals to the original cerebral sources than other methods in all EEG channels.

Performance of the adaptive filter depends on the order M and on the forgetting factor λ . Both parameters were evaluated by means of Fig. 6. This figure shows the mean percentage errors (average of 19 EEG channels, 12 subjects and for all 9 spectral target variables) calculated for different values of M and λ . Results showed that the lowest errors were obtained with $\lambda = 0.9999$. In addition, errors did not change significantly depending on M with this forgetting factor. By visual inspection of Fig. 6, the filter length of

$M = 1$ and a forgetting factor $\lambda = 0.9999$ were selected because they showed the lowest errors in spectral target variables.

For HOS-based BSS techniques, long data is generally recommended for applying the decomposition procedure.⁸ In this work, all BSS-based procedures were computed with different EEG segment durations from 5 to 180 s in order to evaluate their effect in filtering. Propagation factors in regression-based techniques were calculated considering the whole 3 min available because factors only depended on subject and electrode location at the scalp.¹ Relative errors for all nine spectral target variables were calculated between initial cerebral sources and corrected EEG signals. Results showed that while PCA worked better in shortest segments, errors obtained for the other SOS-based technique (SOBI) were similar in all EEG segment durations longer than 5 s and minimum at 15 s. Finally, in spite of the decreased error in HOS-based procedures by increasing the segment duration, the lowest errors were obtained for SOBI algorithm in any case (around 5%). For further analysis, the epoch duration that provided the lowest error was used for each BSS-based technique: 5 s for PCA, 15 s for SOBI and 180 s for HOS-based algorithms.

Table 1 shows Pearson's correlation values between sources and corrected EEG signals, that were averaged for all subjects and leads corresponding to three brain areas: anterior, central, posterior, and all the brain. Correlation values between sources and non-corrected EEG signals were also depicted. Similarity increased after applying any ocular reduction method and was higher for corrected EEG signals from leads towards posterior brain areas. The highest correlation values

TABLE 1. Pearson's correlation coefficient for EOG correction procedures (mean of all the simulated subjects).

Area	EOG correction algorithms								
	Non-corrected	Regression	Filtered regression	RLS	Filtered RLS	PCA	SOBI	INFOMAX	FastICA
Anterior	0.385	0.740	0.881	0.730	0.871	0.640	0.909	0.782	0.675
Central	0.667	0.968	0.980	0.968	0.982	0.930	0.986	0.954	0.899
Posterior	0.851	0.989	0.992	0.988	0.993	0.976	0.993	0.986	0.965
All EEG channels	0.631	0.891	0.950	0.888	0.945	0.840	0.961	0.902	0.841

TABLE 2. Statistical increases between Pearson's correlation coefficient for EOG correction procedures (paired *t*-tests were used between Method A vs. Method B).

Method A	Method B							
	Non-corrected	FastICA	PCA	RLS	Regression	INFOMAX	Filtered RLS	Filtered Regression
SOBI	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.009	<i>p</i> < 0.013	<i>p</i> < 0.016				
Filtered regression	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.024	ns					
Filtered RLS	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.040						
INFOMAX	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.009	<i>p</i> < 0.012	ns	ns			
Regression	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.005	<i>p</i> < 0.006	ns				
RLS	<i>p</i> < 0.001	<i>p</i> < 0.005	<i>p</i> < 0.006					
PCA	<i>p</i> < 0.001	ns						
FastICA	<i>p</i> < 0.001							

Bold depicted *p*-value < 0.01; Italicized *p*-value < 0.05, and *ns* non-significant increases (mean of all EEG channels).

were obtained after applying the SOBI algorithm (0.961 in average for all EEG channels; *p* < 0.016 with respect to the other ocular reduction techniques). Moreover, the highest increase with respect to correlation between EEG sources and non-corrected EEG signals was for the anterior region (from 0.385 to 0.909 after applying SOBI algorithm). These results indicated that filtered EEG signals were very similar to the corresponding sources. Statistical differences (paired *t*-tests) between mean correlation values obtained for each ocular reduction method were shown in Table 2. Results indicated that all techniques increased significantly Pearson's correlation coefficients compared to those obtained from non-corrected EEG signals. No statistical differences were obtained between regression, adaptive filtering and INFOMAX techniques. However, correlation values obtained for filtered versions of regression and adaptive filtering were statistically higher than these three methods. Non-significant differences were obtained between both filtered approaches. Finally, correlation coefficients calculated after applying SOBI algorithm were statistically higher than any other ocular reduction methods.

Figure 7 shows as an example the signal values for both source and SOBI-corrected Fp1 channel in one subject when applying Bland–Altman analysis. Figure 7a indicated high similarity between signals (Pearson's correlation coefficient = 0.899; and slope of

regression line = 0.921). Figure 7b shows the Bland–Altman plot with the differences of source minus SOBI-corrected Fp1 channel. According to this analysis, bias (average of the differences) and precision (95% confidence ranges) were also calculated. Besides, regression was carried out in order to evaluate proportional biases.

Table 3 summarizes the following variables from the Bland–Altman analysis averaged for all subjects and leads corresponding to the anterior brain region: 95% confidence ranges, correlation coefficient and slope of regression line using both source and corrected EEG signals. The bias between source and corrected EEG data was almost zero (lower than 10^{-5}) for all methods so the constant bias was negligible for all methods. Regarding the proportional bias, a higher correlation coefficient and slope indicated a higher proportional bias: the higher values the higher differences. In this case, bias is proportional to the magnitude of the value due to high potentials of ocular contamination. The highest slopes in magnitude are obtained with the non-corrected EEG signals. Afterwards, regression, adaptive RLS, FastICA, and INFOMAX showed lower slopes and with not high correlation coefficients (lower than 0.492). Finally, slopes with values almost zero were obtained for the remainder ocular correction methods (filtered versions of regression and adaptive RLS, PCA and SOBI)

showing that proportional bias was negligible. At least 96% of the data points lied within the 95% confidence range for all methods indicating a high level of agreement. The highest range was obtained with non-corrected EEG signals (± 46.05) and it decreased strongly with all the ocular correction methods and the minimum range was found for SOBI algorithm (± 6.15).

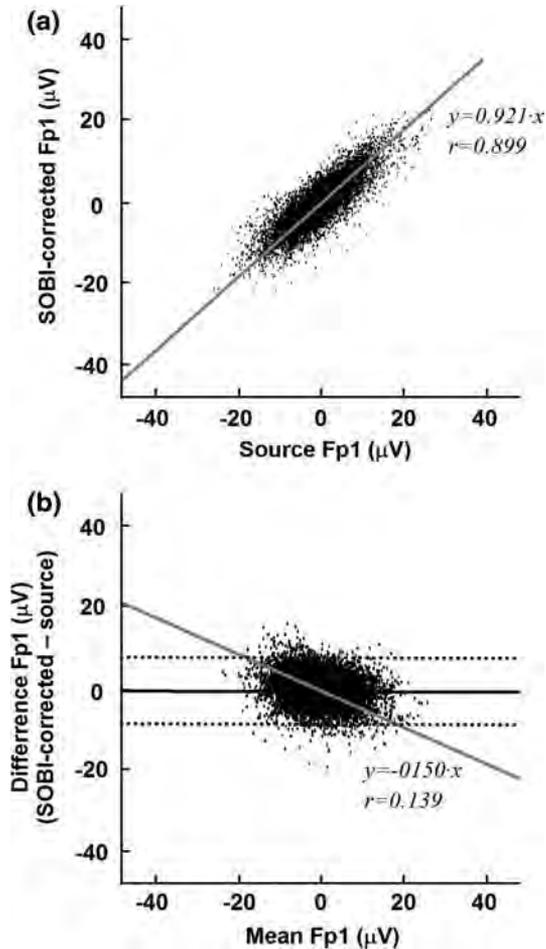


FIGURE 7. Comparison between source and SOBI-corrected Fp1 channels from one simulated subject: (a) Scattergram of source and corrected EEG signal. Gray line is the linear regression of the data; (b) Plot of the differences (Bland–Altman plot) between SOBI-corrected and source Fp1 channel compared with mean values. Black solid line is the average difference, and the dashed lines represent 95% confidence intervals. Gray line is the linear regression of the data.

Results for the other brain areas (central and posterior) were similar when comparing between methods: 95% confidence range, that were lower in general for central and specially posterior areas, decreased in all methods with respect to non-corrected EEG signals and their minimum was found for SOBI algorithm (± 2.419 and ± 1.643 in central and posterior leads, respectively).

Mean percentage errors (average of 19 EEG leads) for each spectral variable obtained with different ocular reduction methods are shown in Table 4. Errors for non-corrected EEG signals are also included and they showed that the highest impact of ocular contamination was in delta band (152 and 45% for absolute and relative delta power, respectively) due to the low frequency components of EOG interferences. All eye movement removal techniques reduced the errors obtained for non-corrected EEG signals in relative powers as well as in absolute delta power (p -values < 0.01 for absolute and relative delta powers). Errors in absolute powers for regression-based and RLS adaptive procedures were high (around 20%) because these methods did not take into account the bidirectional contamination between cerebral and ocular activities, and it also removed neural activity recorded in EOG channels. These errors were reduced with their filtered versions, especially in alpha and beta bands. Errors for HOS-based procedures were high for absolute powers in all bands because independent components extracted and then removed by HOS-based techniques were not only composed of ocular activity but also of some neural one. In average for all variables, the lowest error was obtained with SOBI algorithm (4.25%) and the following higher error was 11.33% for the filtered RLS adaptive approach (p -value < 0.001). This also happened in almost all target spectral variables (see Table 4).

Figure 8 shows the topographic distribution of errors for each ocular reduction technique. Simulated ocular artifacts affected mainly delta EEG band. Results for beta and alpha bands were very similar. Errors in absolute theta and especially in alpha and beta powers revealed that the incidence of ocular propagation in these bands was lower. These topographic results were coherent with the distribution of

TABLE 3. Parameters extracted from Bland–Altman analysis (mean of anterior EEG channels and mean of all the simulated subjects).

Parameter	EOG correction algorithms								
	Non-corrected	Regression	Filtered regression	RLS	Filtered RLS	PCA	SOBI	INFOMAX	FastICA
95% Confidence interval (\pm)	46.054	9.641	6.646	10.061	7.260	12.836	6.152	11.977	17.723
Correlation coefficient	0.759	0.492	0.300	0.407	0.222	0.246	0.132	0.269	0.392
Slope of regression line	1.198	-0.381	-0.136	-0.307	-0.096	-0.084	-0.069	0.221	0.431

TABLE 4. Percentage errors (%) in spectral variables for EOG correction procedures (mean of all EEG channels and mean of all the simulated subjects).

Spectral variables	EOG correction algorithms								
	Non-corrected	Regression	Filtered regression	RLS	Filtered RLS	PCA	SOBI	INFOMAX	FastICA
Total power	47.89	22.54*	11.17**	22.03*	10.56**	20.53*	4.32**	19.52*	43.04
ABS delta	151.78	19.86**	19.78**	18.57**	18.35**	18.83**	8.46**	29.89**	43.10**
ABS theta	3.78	20.39**	18.92**	20.32**	18.54**	22.41**	3.88	21.77**	53.97**
ABS alpha	0.98	24.91**	5.44**	24.77**	5.27**	22.54**	1.89*	13.46**	34.93**
ABS beta	0.87	22.06**	0.82**	22.19**	0.87	23.56**	4.39**	20.59**	67.97**
Mean ABS variables	41.06	21.95	11.23*	21.58	10.72*	21.57	4.59**	21.05	48.60
REL delta	45.24	9.93**	12.21**	10.29**	11.00**	11.47**	5.10**	9.07**	9.03**
REL theta	17.33	8.14*	10.69*	7.37**	10.84*	4.68**	3.17**	5.58**	8.71**
REL alpha	18.45	8.21**	9.47*	8.12**	8.98**	6.17**	3.47**	5.87**	7.75**
REL beta	18.50	14.41	18.64	12.59	17.52	6.73**	3.59**	6.47**	12.76
Mean REL variables	24.88	10.17**	12.75**	9.59**	12.09**	7.26**	3.83**	6.75**	9.56**
Mean all variables	33.87	16.72*	11.90**	16.25*	11.33**	15.21*	4.25**	14.69*	31.25

Statistical differences between errors for ocular correction methods and non-corrected signals were shown (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

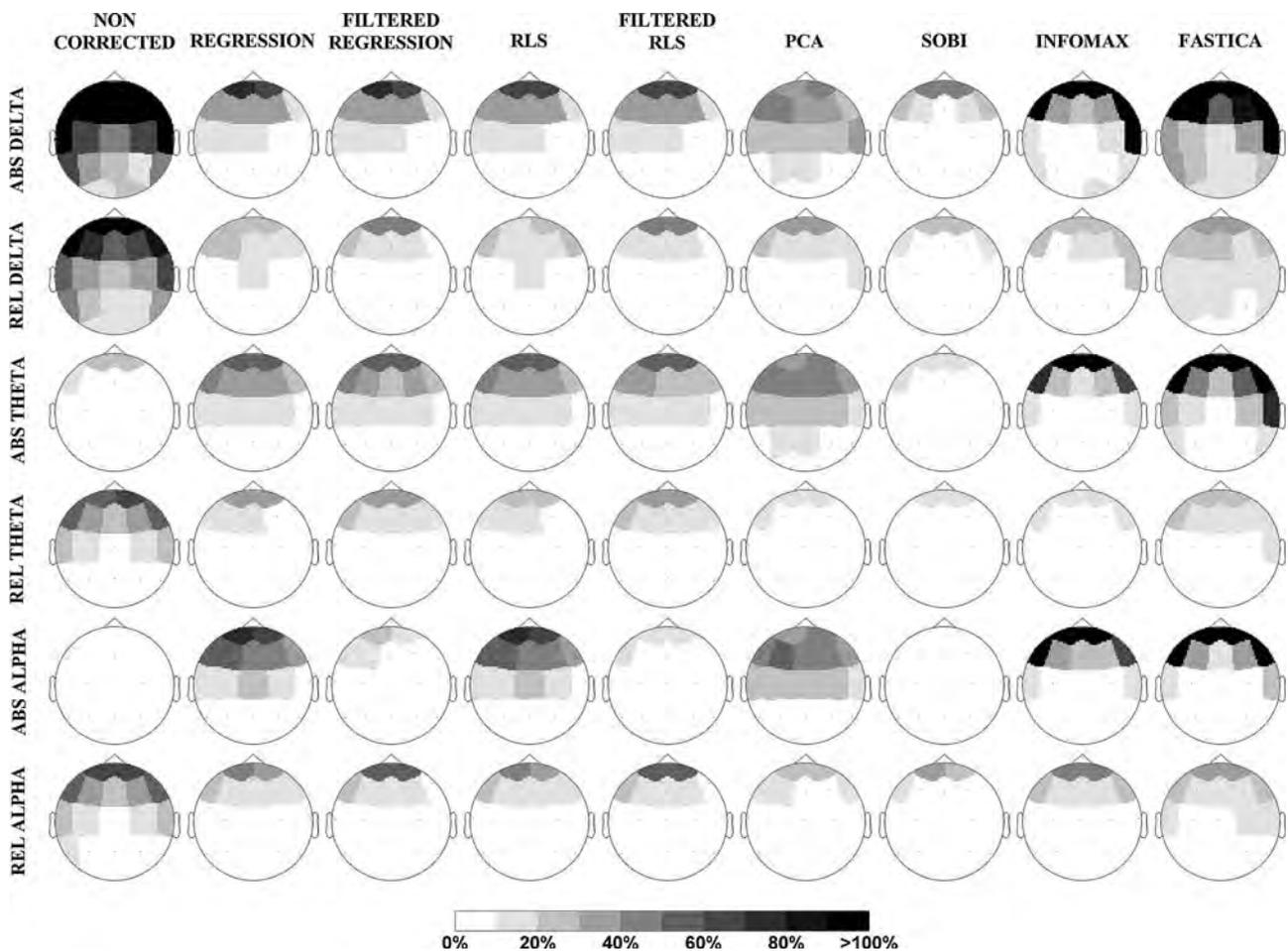


FIGURE 8. Topographic maps of the errors (%) between the cerebral sources and the corrected EEG signals by using different ocular reduction techniques. Errors between sources and non-corrected (mixed) signals are included. Color key is discretized from white to black in 10% stripes.

eye activity contamination across the scalp (see Fig. 2); errors were located at anterior sites and especially in frontopolar and lateral-frontal regions.

SOBI algorithm provided the lowest errors between the original cerebral sources and the corrected EEG signals.

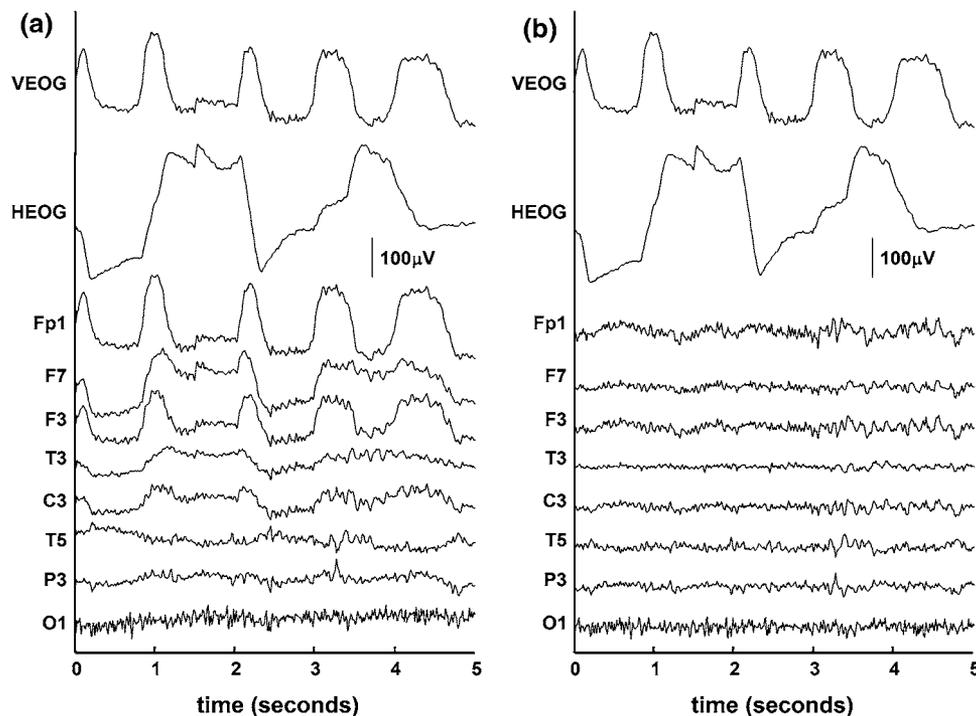


FIGURE 9. (a) Five second epoch of raw EOG and EEG signals containing prominent ocular artifacts. Some EEG channels corresponding to left hemisphere are shown as an example; (b) Raw EOG and corrected EEG signals obtained after applying automatic SOBI-based ocular removal procedure.

Real Data

Figure 9 shows as an example a 5-s epoch corresponding to real EOG and EEG signals displayed before and after applying SOBI-based ocular correction procedure. Propagation of ocular contamination to the different EEG leads and the bidirectional contamination between ocular and cerebral activities can be observed in the raw data (Fig. 9a). SOBI-based decomposition algorithm was performed using epoch durations of 15 s. The effects of ocular correction procedure on different EEG leads are shown in Fig. 9b. By visual inspection, this example demonstrates that SOBI algorithm removed efficiently the ocular artifacts from spontaneous real EEG data.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Ocular artifacts in EEG data are a significant trouble in the diagnosis of dysfunctional neural states and in the evaluation of drug effects on the brain. Most used techniques to reduce them from spontaneous EEG signals are based on regression analysis. Adaptive filtering is another approach also proposed for this purpose. Additionally, BSS procedures have been recently applied in order to consider the mutual contamination between cerebral and ocular activities. In this study for

BSS-based methods, an automated procedure using logical rules, which were based on spectral and topographical information, was used in order to identify those components related to eye activity. Quantitative comparison of performance of these different ocular reduction methods required simulated signals where ocular and cerebral activities must be known *a priori*.

In this study, simulated EEG and EOG data were obtained by means of real data recorded according to the common procedure used in clinical routine. For this purpose, linear MISO models corresponding to ocular and cerebral activity contaminations were identified by using an autoregressive structure with exogenous inputs. Although the same model orders were used to cerebral and ocular contaminations through the same medium which is the head, higher and different orders in both contamination could have been selected. However, the identification would not improve sensitively because the FPE was not much smaller (see Fig. 1) and it is known that an unnecessary complex model could produce artifacts. It does not imply that ocular and cerebral propagations are frequency dependent, a topic that has been questioned. Bioelectromagnetism considers that volume conduction is instantaneous for frequencies lower than 1000 Hz; in other words, frequency dependence of ocular propagation is negligible.²³ It is yet to be

definitively demonstrated whether ocular propagation is frequency dependent or independent. In fact, any volume conductor has both resistive and capacitive properties. Nevertheless, the detailed capacitive properties of neocortex at the very low frequency components of most interest in EEG and EOG (0.5–20 Hz) have not been widely studied, but the available evidence suggests that capacitive effects have minimal influence on EEG volume conduction.²⁴ On the other hand, other studies have taken the assumption that ocular propagation exhibits frequency-dependent behavior and apply techniques for artifact cancellation based on filtered EOG signals.^{10,13,29,33}

In this work, for ocular contamination, magnitude frequency responses seemed to correspond to a low pass filtering procedure (see Fig. 2). However, to analyze them in more detail permitted to observe that it was not exactly thus. In this way, 3-dB bandwidths (frequency at which the gain drops 3 dB) of these FIR filters were calculated: 1.71 ± 0.76 Hz for vertical and 3.11 ± 1.94 Hz for horizontal EOG in all channels. These bandwidths corresponded to the 96.67 ± 0.01 and $97.76 \pm 0.01\%$ of the total energy of the vertical and horizontal EOG sources, respectively, for all subjects and channels. Thus, almost whole ocular propagation could be considered practically frequency-independent which was consistent to what would be expected from biophysics knowledge. Regarding cerebral activity contamination, the magnitude frequency responses from pre-frontal and lateral frontal sites to EOG locations (see Fig. 3) corresponded to quasi-all-pass filters in the EEG frequency range and they could be approximated by constant propagation coefficients. Their filter gains showed a higher contamination in the vertical ocular channel than in the horizontal one.

Other studies that have been previously published compared ocular reduction methods in simulated EEG signals. However, the following approaches had not been compared so far: linear regression, adaptive filtering and BSS. Besides, filtered versions of the linear regression, which was already applied in Wallstrom *et al.*,³² as well as of the adaptive filtering, which was suggested but not applied in He *et al.*,¹³ were included in this study. Additionally, performance of these methods was quantitatively evaluated by similarity between sources and corrected signals and by errors in the spectral target variables used commonly in clinical EEG studies.

Time and frequency results indicated that all methods reduced significantly the ocular contamination from EEG data. However, corrected EEG signals from frontal regions showed that a partial neural component was also subtracted by regression, adaptive RLS- and PCA-based methods, possibly due to the mutual contamination between EEG and EOG signals (see Fig. 5).

This cerebral information removal was partly reduced in the alpha and beta bands for regression and RLS techniques by applying a low-pass filter to EOG recordings before subtraction. Other BSS procedures based on SOS or HOS found more appropriate, and not necessarily orthogonal like PCA, source components. Assumptions about source modeling are different in SOS- and HOS-based algorithms: while SOS methods extract uncorrelated sources, HOS-based techniques use statistic information (like higher-order cumulants, entropy or maximum likelihood estimation) in order to obtain sources by minimizing an approximation of mutual information. Ocular sources extracted by HOS-based algorithms contained generally some cerebral activity, especially in anteriorly placed electrodes while it did not happen with SOBI algorithm. Errors between spectral variables for initial cerebral sources and corrected EEG signals calculated with HOS-based algorithms decreased when increasing data length, but they were far from the low errors obtained with some SOS-based methods (see Table 4: 31.25% for FastICA (n.s., when compared to non-corrected errors) and 14.69% for INFOMAX ($p < 0.015$) compared to 4.25% for SOBI ($p < 0.001$), in average). Similar errors and correlation values were obtained for INFOMAX, regression and adaptive filtering methods. Topographic distributions showed that errors were located at anterior sites and especially in frontopolar and lateral-frontal regions. Additionally, filtered version of linear regression and adaptive filtering provided good results in average: 0.950 and 0.945 for Pearson's correlation coefficients, and 11.90 and 11.33% for errors in spectral variables, respectively. However, correlation coefficients were much higher and errors much lower for SOBI algorithm (see Tables 1 and 4: 0.961 and 4.25% in average, respectively). Moreover, agreement level by 95% confidence ranges using Bland–Altman analysis was narrower for SOBI algorithm (see Table 3). This algorithm did not show either constant or proportional bias. Consequently, this method showed much higher similarity between EEG sources and corrected EEG signals.

BSS-based approaches are based in some *a-priori* hypothesis: sources must be uncorrelated for SOS-based algorithms, and statistically independent for HOS-based ones. In the present paper, BSS techniques were used to separate ocular from cerebral activities in order to eliminate the former. The fact that ocular and cerebral activities in a simulated subject came from different real subjects ensured the statistically independence between these activities. Additionally, in all cases, normalized correlations between each ocular (two) and each cerebral (19) sources were calculated. Results showed that correlation values were always lower than 0.023 indicating the fulfillment of the *a-priori* hypothesis of uncorrelatedness for SOS-based

methods. In the case of SOBI, *a-posteriori* correlations between ocular activities and corrected-EEG signals were calculated for each subject. Results showed values lower than 0.062 indicating a poor level of correlation. Analogously, statistical independence was assessed by calculating the normalized cross mutual information¹⁴ between ocular and cerebral sources. Cross mutual information quantifies the amount of information gained about one signal from the measurement of a second one. Normalized mutual information is zero when signals are independent, while it has a maximum value of one if both signals are identical. Results showed values between ocular and cerebral sources lower than 0.004 indicating that they were statistically independent. Moreover, mutual information was also calculated between ocular activities and INFOMAX-based corrected EEG signals obtaining values always lower than 0.030.

Besides, these results can be considered another test of validation of the ocular reduction effectiveness: very low values of correlation and mutual information between ocular sources and corrected EEG signals ensured that there were no relation between them and hence ocular contamination was efficiently removed from EEG data.

Thus, time and frequency results indicated that SOBI algorithm reduced better the ocular artifacts preserving by far more cerebral activity (see Figs. 5 and 8). This algorithm, that is simple, fast to compute and robust, presented the lowest errors in all leads using only short data segments of 15 s. Because HOS-based methods needed longer durations, sources were less stationary which is one of the assumptions of BSS. Besides, SOBI algorithm used the temporal structure provided by EOG and EEG data to achieve the separation. In this case, the use of additional well-defined second-order statistics (as covariances at different time lags) improved the estimation of the BSS model and the separation of ocular and cerebral sources.

Finally, based on artificially generated both spontaneous and corrupted EOG and EEG recordings, we concluded that SOBI was the most effective and efficient techniques for eye movement reduction with respect to similarity between sources and corrected EEG signals and to spectral target variables that are frequently used in a clinical real situation, even when available data length was short.

ACKNOWLEDGMENT

This study was partially supported by CICYT (TEC2008-02754/TEC del *Ministerio de Ciencia e Innovación*) from Spain.

REFERENCES

- ¹Anderer, P., H. V. Semlitsch, B. Saletu, and M. J. Barbanoj. Artifact processing in topographic of electro-encephalographic activity in neuropsychopharmacology. *Psychiat. Res.* 45:79–93, 1992. doi:[10.1016/0925-4927\(92\)90002-L](https://doi.org/10.1016/0925-4927(92)90002-L).
- ²Barbati, G., C. Porcaro, F. Zappasodi, P. M. Rossini, and F. Tecchio. Optimization of an independent component analysis approach for artifact identification and removal in magnetoencephalographic signals. *Clin. Neurophysiol.* 115:1220–1232, 2004. doi:[10.1016/j.clinph.2003.12.015](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.015).
- ³Bell, A. J., and T. J. Sejnowski. An information maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural. Comput.* 7:1129–1159, 1995. doi:[10.1162/neco.1995.7.6.1129](https://doi.org/10.1162/neco.1995.7.6.1129).
- ⁴Belouchrani, A., K. Abed-Meraim, J. F. Cardoso, and E. Moulines. A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans. Signal Process.* 45:434–444, 1997. doi:[10.1109/78.554307](https://doi.org/10.1109/78.554307).
- ⁵Bland, J. M., and D. G. Altman. Measurement error and correlation coefficients. *Br. Med. J.* 313:41–42, 1996.
- ⁶Cichocki, A., S. Amari, K. Siwek, T. Tanaka, *et al.* ICA-LAB Toolboxes for Signal and Image Processing. Available from <http://www.bsp.brain.riken.jp/ICALAB/>. Accessed 10 March 2008.
- ⁷Croft, R. J., and R. J. Barry. Removal of ocular artifact from the EEG: a review. *Neurophysiol. Clin.* 30:5–19, 2000. doi:[10.1016/S0987-7053\(00\)00055-1](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(00)00055-1).
- ⁸Delorme, A., and S. Makeig. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods* 134:9–21, 2004. doi:[10.1016/j.jneumeth.2003.10.009](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009).
- ⁹Delorme, A., T. Sejnowski, and S. Makeig. Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *Neuroimage* 34:1443–1449, 2007. doi:[10.1016/j.neuroimage.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.004).
- ¹⁰Gasser, T., L. Sroka, and J. Möcks. The transfer of EOG activity into the EEG for eyes open and closed. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 61:181–193, 1985. doi:[10.1016/0013-4694\(85\)91058-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(85)91058-2).
- ¹¹Gasser, T., P. Ziegler, and F. Gattaz. The deleterious effect of ocular artifacts on the quantitative EEG, and a remedy. *Eur. Arch. Psy. Clin. N.* 241:241–252, 1992. doi:[10.1007/BF02191960](https://doi.org/10.1007/BF02191960).
- ¹²He, P., G. Wilson, and C. Russell. Removal of ocular artifacts from electro-encephalography by adaptive filtering. *Med. Biol. Eng. Comp.* 42:407–412, 2004. doi:[10.1007/BF02344717](https://doi.org/10.1007/BF02344717).
- ¹³He, P., G. Wilson, C. Russell, and M. Gerschütz. Removal of ocular artifacts from the EEG: a comparison between time-domain regression and adaptive filtering method using simulated data. *Med. Biol. Eng. Comp.* 45:495–503, 2007. doi:[10.1007/s11517-007-0179-9](https://doi.org/10.1007/s11517-007-0179-9).
- ¹⁴Hoyer, D., B. Pompe, K. H. Chon, H. Hardraht, C. Wicher, and U. Zwiener. Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales. *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.* 52:584–592, 2005.
- ¹⁵Hyvärinen, A., and E. Oja. A fast fixed-point algorithm for independent component analysis. *Neural Comput.* 9:1483–1492, 1997. doi:[10.1162/neco.1997.9.7.1483](https://doi.org/10.1162/neco.1997.9.7.1483).
- ¹⁶Hyvärinen, A., J. Karhunen, and E. Oja. Independent Component Analysis. New York: John Wiley & Sons, p. 481, 2001.

- ¹⁷Jackson, L. B. FIR filter design techniques. In: *Digital Filters and Signal Processing*, 3rd ed. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1995, pp. 301–307.
- ¹⁸Jung, T.-P., S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, and T. J. Sejnowski. Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin. Neurophysiol.* 111:1745–1758, 2000.
- ¹⁹Kierkels, J. J. M., G. J. M. van Boxtel, and L. L. M. Vogten. A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings. *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.* 53:246–253, 2006.
- ²⁰Lins, O. G., T. W. Picton, P. Berg, and M. Scherg. Ocular artifacts in recording EEGs and event-related potentials II: source dipoles and source components. *Brain Topogr.* 6:65–78, 1993. doi:[10.1007/BF01234128](https://doi.org/10.1007/BF01234128).
- ²¹Ljung, L. *System Identification—Theory for the User*. 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: PTR Prentice Hall, p. 609, 1999.
- ²²Makeig, S., A. J. Bell, T.-P. Jung, and T. J. Sejnowski. Independent component analysis of electro-encephalographic data. *Adv. Neural Inf. Process. Syst.* 8:145–151, 1996.
- ²³Malmivuo, J., and R. Plonsey. Volume source and volume conductor. In: *Bioelectromagnetism. Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. New York: Oxford University Press, 1995, pp. 133–147.
- ²⁴Nunez, P. L., and R. Srinivasan. *Electric Fields of the Brain*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- ²⁵Romero, S., M. A. Mañanas, and M. J. Barbanj. A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case. *Comput. Biol. Med.* 38:348–360, 2008. doi:[10.1016/j.combiomed.2007.12.001](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2007.12.001).
- ²⁶Saletu, B., P. Anderer, K. Kinsperger, and J. Grünberger. Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology—Part II. Clinical applications (pharmacological EEG mapping). *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 9:385–408, 1987.
- ²⁷Schlögl, A., C. Keinrath, D. Zimmermann, R. Scherer, R. Leeb, and G. Pfurtscheller. A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings. *Clin. Neurophysiol.* 118:98–104, 2007. doi:[10.1016/j.clinph.2006.09.003](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.09.003).
- ²⁸Semlitsch, H. W., P. Anderer, P. Schuster, and O. Presslich. A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts applied to the P300 ERP. *Psychophysiology* 23:695–703, 1986. doi:[10.1111/j.1469-8986.1986.tb00696.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1986.tb00696.x).
- ²⁹Sörnmo, L., and P. Laguna. EEG signal processing. In: *Bioelectrical Signal Processing in Cardiac and Neurological Applications*. Elsevier Academic Press, 2005, pp. 55–180.
- ³⁰Vasegui, S. V. Adaptive filters. In: *Advanced Digital Signal Processing and Noise Reduction*, 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2000.
- ³¹Vigario, R. N. Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 103:395–404, 1997. doi:[10.1016/S0013-4694\(97\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(97)00042-8).
- ³²Wallstrom, G. L., R. E. Kass, A. Miller, J. F. Cohn, and A. F. Nathan. Automatic correction of ocular artifacts in the EEG: a comparison of regression-based and component-based methods. *Int. J. Psychophysiol.* 53:105–119, 2004. doi:[10.1016/j.ijpsycho.2004.03.007](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2004.03.007).
- ³³Woestenburg, J. C., M. N. Verbaten, and J. L. Slanger. The removal of eye-movement artifact from the EEG by regression analysis in the frequency domain. *Biol. Psychol.* 16:127–147, 1983. doi:[10.1016/0301-0511\(83\)90059-5](https://doi.org/10.1016/0301-0511(83)90059-5).

Influence of ocular filtering in EEG data on the assessment of drug-induced effects on the brain

Human Brain Mapping, 30:1470-1480, 2009

Factor de impacto (2008): 5.395

Subject Category: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (pos. 4/92)

Influence of Ocular Filtering in EEG Data on the Assessment of Drug-Induced Effects on the Brain

Sergio Romero,^{1,2*} Miguel A. Mañanas,^{1,2} and Manel J. Barbanoj³

¹Department of Automatic Control (ESAI), Biomedical Engineering Research Center (CREB),
Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), 08028 Barcelona, Spain

²CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN)

³Drug Research Center (CIM), Research Institute of Sant Pau Hospital, Department of Pharmacology
and Therapeutics, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08025 Barcelona, Spain

Abstract: Ocular artifacts in EEG signals affect the interpretation of clinical study results. The aim of this study was to assess the influence of automatic ocular filtering procedures in the conclusions drawn from a pharmaco-EEG trial. Regression analysis, gold standard, and blind source separation (BSS), Second Order Blind Identification algorithm, ocular filtering procedures were compared using time, frequency, topographic and tomographic brain mapping approaches and pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) relationships. Data consisted of EEGs obtained from 20 volunteers who received single oral doses of haloperidol 3 mg, risperidone 1 mg, olanzapine 5 mg and placebo in a randomized cross-over double-blind design. Although the BSS-based technique preserved brain activity more than regression analysis in anterior leads, in general, topographic significance probability maps globally showed similar results with both methods for most spectral variables. However, different results were obtained when using whole multi-channel information for studying drug effects in the brain: (i) higher correlations between PK and PD time courses showing that BSS allowed estimation of spectral variables more accurately related to drug effects and (ii) larger and more symmetric drug related tomographic LORETA maps showing that BSS led to results that were more neurophysiopharmacologically sound. Definitely, the BSS-based procedure is an effective and efficient preprocessing method to remove ocular artifacts from EEG data. The selection of the ocular filtering procedure could determine different results whose impact depends on the evaluating tool applied to analyze the pharmaco-EEG data. *Hum Brain Mapp* 30:1470–1480, 2009. © 2008 Wiley-Liss, Inc.

Key words: electroencephalography; electrooculography; ocular filtering; blind source separation; regression analysis; LORETA; antipsychotics; pharmacokinetic/pharmacodynamic

Contract grant sponsor: CICYT; Contract grant number: TEC2008-02754/TEC; Contract grant sponsor: Fundació La Marató de TV3, Catalonia Television, Spain.

*Correspondence to: Sergio Romero, Dept. d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Universitat Politècnica de Catalunya C/ Pau Gargallo 5, 08028 Barcelona, Spain.
E-mail: sergio.romero-lafuente@upc.edu

Received for publication 22 February 2008; Accepted 29 April 2008

DOI: 10.1002/hbm.20614

Published online 11 June 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

© 2008 Wiley-Liss, Inc.

INTRODUCTION

Quantitative analysis of electroencephalographic (EEG) signals is a very useful and practical objective measure in clinical neuropharmacology to evaluate drug bioavailability in the human brain [Saletu et al., 1987]. In pharmaco-EEG studies, drug activity is established by means of EEG changes between pre- and post-medication conditions. These EEG effects are frequently quantified by the calculation of spectral variables in different frequency bands of clinical interest: delta, theta, alpha, and beta. In addition, time courses of these spectral EEG parameters in

combination with drug plasma concentrations allow the estimation of pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) models of drug action to suggest appropriate dose levels and administration intervals [Barbanoj et al., 2002]. Moreover, new applied techniques using multi-channel recordings such as topographic EEG brain mapping and the neuroimaging method known as low-resolution electromagnetic tomography (LORETA) have recently provided more accurate information than individual channel analysis about pharmacodynamics in the brain [Saletu et al., 2006]. Several studies have used LORETA to identify anatomical brain areas predominantly involved in neuropsychopharmacological action [Frei et al., 2001; Riba et al., 2004; Babiloni et al., 2006].

However, some noncerebral interference such as ocular activity also appears in the EEG recordings. Ocular potentials are generated from the electric dipole composed of the cornea and retina. When the ocular globe rotates on its axis, it generates a current field with large amplitude which can be recorded by electrodes at scalp sites. These ocular artifacts must be detected and removed because they can lead to false results and erroneous clinical conclusions. In general, artifact reduction is more desirable than artifact rejection, since no information is lost, and this is especially important when limited data is available.

There are several methods to remove ocular activity from EEG data. The most common approach, considered the gold standard method, is based on regression analysis in time or frequency domains. It estimates factors which model the propagation of ocular activity from electrooculographic (EOG) signals to single EEG channels. Thus, correction based on regression methods involves subtraction of a portion of EOG signals from each EEG channel. The main drawback is that regression-based approaches do not take into account the bidirectional contamination between ocular and cerebral activities in EOG and EEG signals. In other words, regression methods consider that EOG electrodes acquire pure eye activity; however, both EEG and EOG signals record a mixture of ocular and cerebral activities. Therefore, whenever regression-based removal is performed, relevant cerebral information contained in EOG signals is also cancelled in the corrected EEG data.

To solve this drawback, other approaches based on blind source separation (BSS) have shown to be very effective tools for eliminating ocular artifacts from event-related potentials [Jung et al., 2000] and from spontaneous EEG signals [Vigario, 1997]. BSS procedures consider that ocular and cerebral generators are separate anatomical and physiological processes, that is, their related activities must be independent. These methods decompose the EOG and EEG data into source components, identify those that are artifact related, and reconstruct the EEG signals without them. Several algorithms can be used to solve the BSS problem, all of them based on the assumption that sources should be statistically independent [Hyvärinen et al., 2001]. Spatiotemporal decorrelation procedures based on second-order statistics (SOS) have shown the best perform-

ance for eye movement artifact correction in simulated EEG and EOG recordings [Kierkels et al., 2006; Romero et al., 2008]. Although the performance of these different ocular correction techniques has been evaluated on real EEG signals, the true influence of these techniques on the conclusions reached in clinical EEG studies has been not yet analyzed.

The aim of this work was to assess the impact of ocular filtering in evaluating drug-induced effects on the brain using time, frequency, topographic and tomographic brain mapping approaches as well as PK-PD relationships. We evaluated one typical (haloperidol) and two atypical (olanzapine and risperidone) antipsychotic agents widely used in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders [Tandon, 1998]. The drugs were administered to healthy volunteers in highly controlled and standardized laboratory conditions.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

Twenty volunteers of either gender (10 males and 10 females) aged between 20 and 32 years (mean age: 23.75) were included in the study. Volunteers were in good physical health, confirmed by medical history, laboratory tests, ECG and urinalysis, and psychological health (Structured Clinical Interview for DSM-IV). Volunteers were requested to abstain from any medications or illicit drug use in the 2 weeks prior to the experimental sessions and until the completion of the study. Volunteers also abstained from alcohol, tobacco and caffeinated drinks 24 h prior to each experimental day. In a double-blind randomized fashion, each volunteer received either a single oral dose of placebo, olanzapine 5 mg, risperidone 1 mg or haloperidol 3 mg in four experimental sessions at least 1 week apart. Although these dosages were lower than clinical doses at low effective therapeutic range (olanzapine 10 mg/day, risperidone 2 mg/day and haloperidol 5 mg/day; [Miyamoto et al., 2002]), they can be considered equipotent from a pharmacodynamic point of view as they were administered to healthy volunteers.

On each experimental day, drugs were orally administered in the morning (8.00 h) under fasting conditions. Serial venous blood samples were taken at predefined times (from +1 h to +10 h in 1 h intervals). Blood samples were heparinized and centrifuged. Plasma levels of haloperidol, risperidone and olanzapine were measured by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method.

Signal Acquisition

EEG recordings were assessed from 19 electrodes placed on the scalp according to the international 10/20 system on the following locations: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 and O2, referenced

to averaged mastoids. Additionally, vertical and horizontal EOG (VEOG and HEOG, respectively) signals were recorded. VEOG was obtained from mid-forehead (2.5 cm above the pupil) and from the average of one electrode below the left eye and another below the right eye (2.5 cm below the pupil). The HEOG signal was acquired from the outer canthi. EEG and EOG signals were recorded using high-pass (0.3Hz) and low-pass filters (45 Hz), with a sampling frequency of 100 Hz, by means of Neuroscan Synamps amplifiers.

Vigilance controlled EEG for 3 min with eyes closed was recorded at baseline, +1, +2, +3, +4, +5, +6, +7, +8, +9, +10, +11 and +12 hours after drug administration. The experimental sessions were undertaken in a quiet room with the volunteers seated in a reclining chair. The experimenter remained outside the room during the vigilance-controlled recordings, and attempted to keep the volunteers alert by acoustic stimulation as soon as drowsiness patterns appeared in EEG recordings.

Signal Preprocessing

A two-step artifact processing procedure was used. The first stage consisted of an ocular artifact reduction process. An automatic artifact (saturation, movement, drowsiness patterns or not really clean EEG data by the first stage) rejection process based on time and frequency domain approaches was then implemented in a second stage as described by Anderer et al. [1992]. Regarding the ocular artifact reduction step, two automatic approaches, based on regression and BSS, were applied for evaluation in further comparisons.

Regression Analysis

Multiple regression analysis assumes that recorded EEG signals (EEG_{raw}) are a linear and time-invariant superposition of different sources. Then, corrected EEG signals (EEG_{corr}) can be calculated by subtracting a fraction of the VEOG and HEOG signals from each EEG channel:

$$EEG_{corr}(t) = EEG_{raw}(t) - \alpha \cdot VEOG(t) - \beta \cdot HEOG(t) \quad (1)$$

where α and β are vectors that represent the propagation factors of the VEOG and HEOG signals, respectively, to the EEG channel. The Eq. (1) was applied to each EEG channel with its corresponding factors α and β . These propagation factors were estimated by regression analysis using only samples of data with high EOG activity [Semlitsch et al., 1986; Anderer et al., 1992].

For the regression procedure, the propagation factors only depended on the subject and the electrode position on the scalp. Therefore, these factors were calculated for each subject using all the data available from the same session (12 recordings of 180 seconds).

BSS Procedure

BSS is a statistical signal processing technique whose goal is to recover source signals from several observed linear mixtures. One way to formulate the BSS problem is to consider the parametric estimation of the following generative model for the data:

$$x = A \cdot s \quad (2)$$

where x is a matrix composed of n row vectors (raw EOG and EEG signals recorded at different electrodes), s is a matrix composed of m row vectors (source signals), and A is an $n \times m$ mixing matrix which must be estimated. In other words, there are some mixtures x_i ($1 \leq i \leq n$) of some original source signals s_j ($1 \leq j \leq m$). The objective is to estimate the original sources without the aid information about the sources or the mixing process:

$$\hat{s} = W \cdot x \quad (3)$$

where rows of the output \hat{s} are the estimated source signals, and the columns of the inverse matrix W^{-1} (estimated mixing matrix A) provide the projection strengths of the respective sources onto the scalp electrodes. Scalp topographies of these projection strengths related to sources allow us to examine the evidence concerning their biological origin and to determine whether a source signal is related to ocular or cerebral activity. In this study, automatic artifact identification was based on frequency and scalp topography aspects of the sources and was previously described in Romero et al. [2004]. After detecting sources related to ocular interference, corrected EEG signals can be reconstructed only from the remaining source components by zeroing out the corresponding rows of the matrix \hat{s} related to eye activity.

There are several estimation principles to solve the BSS problem. These can be divided into SOS-based techniques and ICA (Independent Component Analysis) algorithms based on higher-order statistics. Generally, ICA is essential to solve the BSS problem if sources are assumed mutually independent. However, as EEG and EOG data have temporal structure, less restrictive conditions than statistical independence are often sufficient to estimate the mixing matrix and sources. Thus, SOS techniques assume the hypothesis that sources are only uncorrelated, which is a weak form of statistical independence. Indeed, SOS approaches which are more simple and faster to compute have shown to be more effective than ICA algorithms for removing ocular artifacts from EEG recordings [Ting et al., 2006]. In this article, the selected SOS algorithm was SOBI (Second Order Blind Identification), which uses the time structure provided by the sources to improve the estimation of the model [Belouchrani et al., 1997]. This algorithm has shown the best performance on simulated spontaneous EOG and EEG signals [Kierkels et al., 2006; Romero et al., 2008].

BSS was applied using epoch durations of 90 seconds. This duration was selected in a previous study by means

of an analysis with simulated EEG data [Romero et al., 2008]. This analysis showed that similar percentage errors between sources and corrected EEG signals were obtained for SOBI algorithm in all different epoch durations longer than 5 seconds but they were minimum at 90 seconds.

EEG Processing and LORETA Analysis

After computing the two-step artifact preprocessing procedure, spectral analysis was performed for all EEG channels. Mean percentages of artifact-free 5-s epochs were $65.8 \pm 16.2\%$ and $74.1 \pm 14.0\%$ ($P < 0.0001$) for regression- and BSS-based ocular reduction techniques, respectively. Additionally, the epochs considered after applying regression analysis were also contained in the free-artifact epochs by BSS method. Power spectral density (PSD) functions were calculated from artifact-free 5-s epochs by means of a periodogram using a Hanning window. Spectral density curves for all artifact-free EEG epochs were averaged for a particular experimental situation (treatment X at time Y). These mean PSD functions were quantified into 29 variables: total power (0.5–35 Hz); absolute and relative power of the following frequency bands: delta (0.5–3.5 Hz), theta (3.5–7.5 Hz), alpha1 (7.5–10.5 Hz), alpha2 (10.5–13 Hz), beta1 (13–16 Hz), beta2 (16–20 Hz), beta3 (20–25 Hz), beta4 (25–30 Hz), beta5 (30–35 Hz), combined δ -theta, alpha and beta; and the centre-of-gravity frequency (centroid) of the combined δ -theta, alpha and beta bands as well as of the total activity.

Statistical analysis of EEG recordings was performed following the IPEG (International Pharmacoo-EEG Group) guidelines for statistical design and analysis of pharmacodynamic trials [Ferber et al., 1999]. In short, paired *t*-tests were carried out at all observation times, locations and variables to evaluate changes and inter-drug differences in detail at different hours post-administration. All results obtained for a specific time were referenced to the baseline situation before drug intake. According to the experimental design used, pharmacologically sound patterns of *P*-values < 0.05 were those showing spatial clustering and time courses. These results were displayed as topographic significance probability maps. In addition, time courses were also used to estimate the PK-PD relationships of the drugs under study [Barbanoj et al., 2006].

Brain regions associated with EEG effects in antipsychotic-treated volunteers were identified by means of LORETA. The LORETA technique estimates the three-dimensional intracerebral current density distribution from the voltage values recorded at the scalp electrodes [Pascual-Marqui et al., 1994]. The LORETA version (sLORETA) employed in this article implements a three-shell spherical head model used in Talairach's Human Brain Atlas that was digitized at the Brain Imaging Center of the Montreal Neurologic Institute [Talairach and Tournoux, 1988]. Only the artifact-free epochs after the two-step artifact processing procedure were used for computing the LORETA functional images. The LORETA solution was restricted to the

cortical gray matter and hippocampus based on the Talairach atlas. The final solution space consisted of 6,239 voxels with a spatial resolution of 0.125 cm^3 [Pascual-Marqui, 2002]. LORETA images represent the power (i.e., squared magnitude of computed intracerebral current density) in each of the 6,239 voxels.

In a first step, current density values were estimated based on the EEG cross-spectral matrix and then squared for each voxel and frequency band. To evaluate differences between drugs and placebo, paired-sample *t*-tests were computed for log-transformed baseline-corrected LORETA powers at each voxel and each frequency band for the different time points. To correct for multiple comparisons, a non-parametric single-threshold test was applied on the basis of the theory for randomization and permutation tests developed by Holmes et al. [1996]. The omnibus null hypothesis of no activation anywhere in the brain was rejected if at least one *t*-value was above the critical threshold for $P = 0.05$ determined by 5,000 randomizations. On the basis of the Structure-Probability Map Atlas [Lancaster et al., 1997], the number of significant voxels was computed for each hemisphere and for each anatomical lobe: frontal, parietal, occipital, temporal, limbic, and sublobar.

RESULTS

Time Domain

The effects of the proposed ocular correction procedures in time domain on different EEG channels can be observed in Figure 1. As propagation factors are very high (above 0.85) on anterior regions (frontopolar), the regression-based ocular correction method removed some cerebral activity at these sites that was also recorded in EOG channels due to bidirectional contamination. By visual inspection, SOBI algorithm produced more reliable ocular artifact-free EEG signals in anterior placed electrodes. However, no apparent visual differences between ocular correction techniques were observed for central and more posterior EEG scalp locations.

Frequency Domain

Figure 2 depicts the influence of ocular filtering in PDS functions as they are the means by which variables assessing drug-induced effects on EEG are calculated. It shows an example of average PSD functions obtained from frontopolar, frontal and posterior electrodes at baseline, and also at 4 h after olanzapine administration when the maximum effect is expected. Graphs in this figure depict data before and after applying both ocular correction methods. The impact of the drug effects and of the ocular removal method can be observed. The regression-based technique not only reduced ocular-related frequency components but also removed interesting cerebral activity shown by the decrease of alpha peak with respect to raw EEG signals. This reduction appeared in anteriorly-placed electrodes:

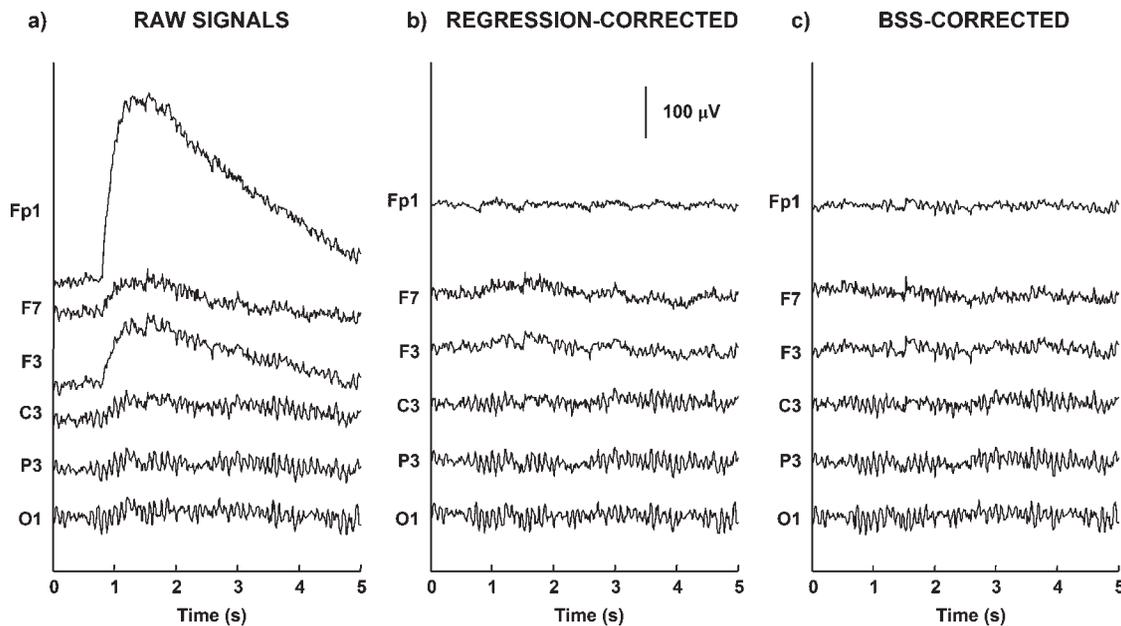


Figure 1.

(a) Five-second epoch of raw EEG signals containing a prominent slow eye movement artifact. As an example, only some EEG channels corresponding to left hemisphere are shown. (b) and (c) Corrected EEG signals obtained after applying automatic ocular removal procedures based on regression analysis and Blind Source Separation (BSS), respectively.

frontal and mainly frontopolar. This effect for a specific EEG channel was observed in all recording times: not only after drug administration but also at baseline. In any case, the reduction of the fast EEG activity (alpha and beta) by regression-based ocular removal method can affect the evaluation of the drug effect in these frequency bands.

Spectral EEG Variables

Topographic brain maps comparing drug and placebo-induced changes based on *t*-tests were computed for each of the 29 variables calculated for regression and BSS ocular removal approaches. Significance probability maps between drug-induced and placebo-induced changes in some target variables at 4 h after administration are depicted in Figure 3a,b using regression and BSS, respectively, for ocular reduction. In general, the results were similar with both approaches for central and posterior electrodes. However, differences appeared between regression and BSS-based methods for anterior EEG channels in topographic maps. Moreover, results obtained using the BSS method in the anterior EEG channels were generally more in line with those observed at central and posterior electrodes. That is, alterations found on central and posterior sites were also obtained at frontal sites using the BSS approach: for example, decreases for haloperidol and olanzapine in combined δ -theta centroid; increases for risperidone and olanzapine in absolute delta and combined δ -

theta activity; and decreases for olanzapine in absolute alpha power. These results were not found using the regression approach. It is difficult to account for the fact that a drug shows differences in all EEG leads except frontopolar and lateral-frontal channels where the interference of ocular activity was also maximum.

Two-way ANOVAs were performed to quantitatively evaluate the differences between the two ocular removal methods. The main factors were (i) drug effects (placebo vs drug) and (ii) ocular filtering effects (regression vs BSS). The interaction between these two factors (Fig. 3c) shows whether the effects of the former depended or not on the latter. Two-way ANOVA significance probability maps revealed that the ocular-filtering factor significantly altered drug-induced effects, especially in anterior-placed electrodes. In other words, drug-induced increases (both absolute δ -theta and alpha powers for risperidone; and absolute and relative delta powers for olanzapine) or decreases (combined δ -theta centroid for haloperidol; and both absolute alpha power and combined δ -theta centroid for olanzapine) were higher at the anterior scalp regions when the BSS-based ocular removal approach was applied.

Spectral EEG parameters have been often used to relate PK-PD effects of drugs acting on the central nervous system (CNS) [Ebert et al., 2001; Barbanj et al., 2002]. The combination of drug plasma concentrations and EEG spectral variables allows PK-PD modeling to be an adequate tool for estimating the time dynamics of drug effects on

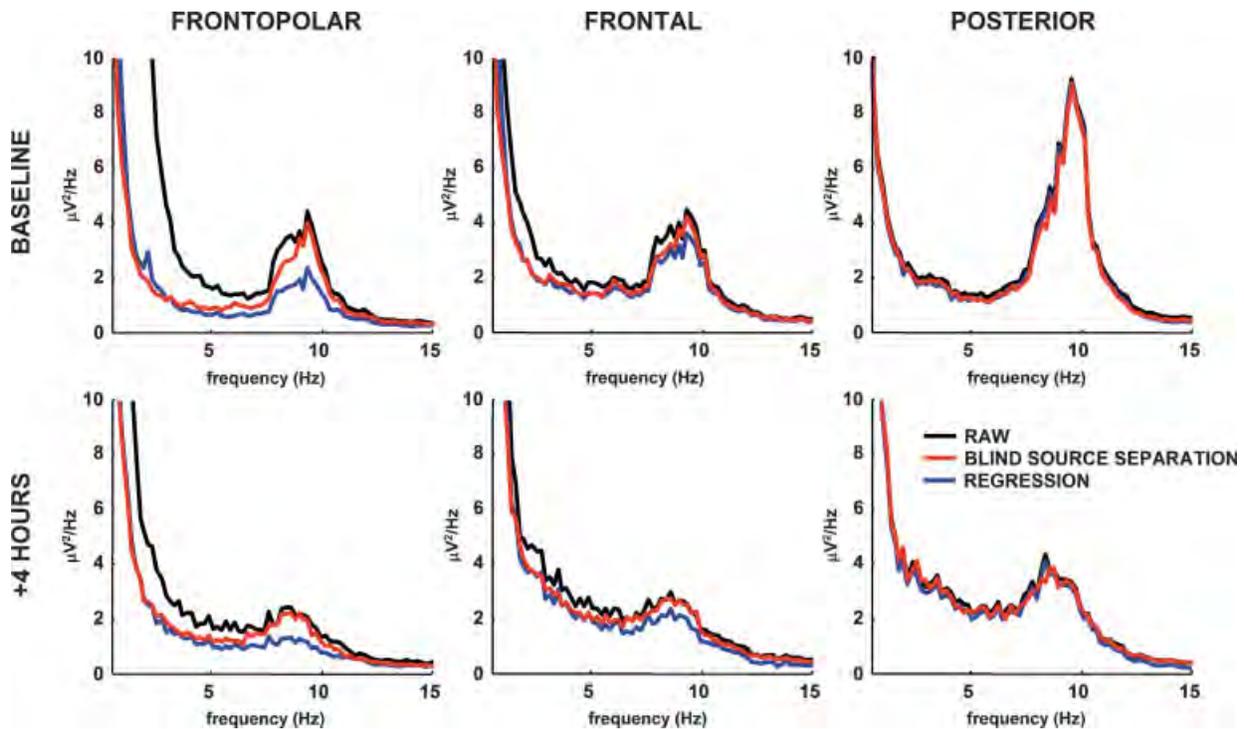


Figure 2.

Average PSD functions obtained at baseline and at maximum peak effect of olanzapine (4 h after administration). Frontopolar depicts average values of Fp1 and Fp2 channels; frontal represents average values of F7, F3, Fz, F4 and F8 channels; and posterior indicates

average values of P3, Pz, P4, O1 and O2 channels. Different colors are used to distinguish between PSD functions obtained from recorded or raw EEG signals (black) and from ocular corrected EEG data using regression analysis (blue) or BSS (red).

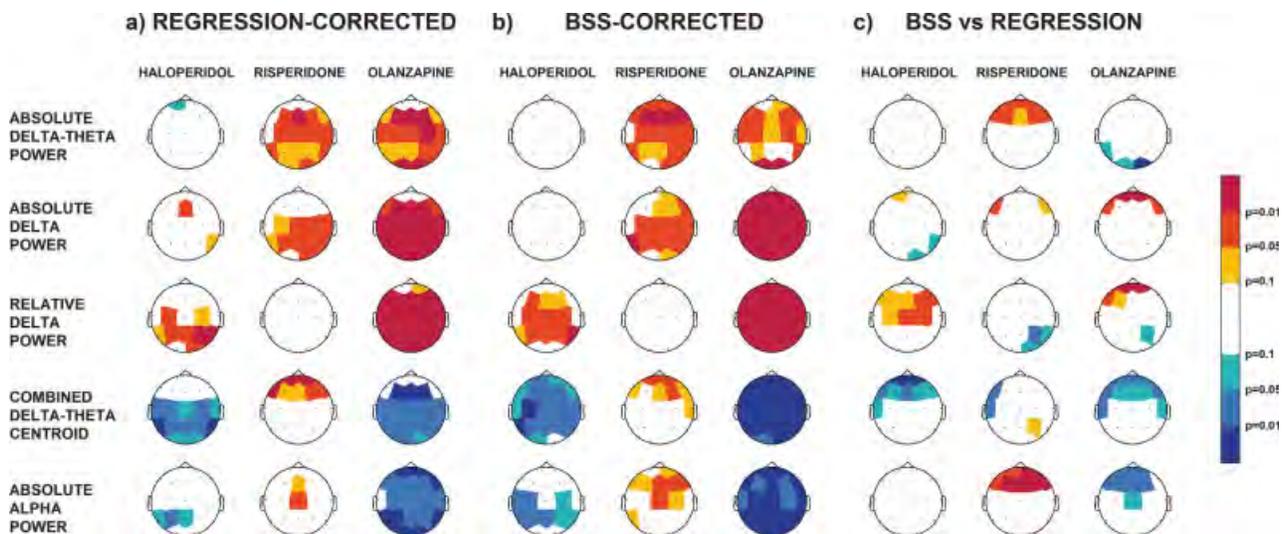


Figure 3.

Significance probability maps showing differences between drug-induced (haloperidol, risperidone and olanzapine) and placebo-induced changes in absolute δ -theta, delta and alpha powers, and in combined δ -theta centroid at 4 h after administration. Maps are calculated after using regression-based (a) or BSS-based (b) ocular artifact removal approaches. (c) depicts maps based on the interaction

between factors of two-way ANOVAs [drug effects (placebo vs. drug) and ocular filtering effects (regression vs. BSS)]. Electrode positions are indicated by black dots. Seven-color scale represents statistical differences based on p-values. Increases and decreases are depicted as hot and cold colors, respectively.

TABLE I. Absolute values of normalized cross correlation between average concentration-time curve (risperidone and olanzapine) and average effect-time curve of spectral EEG variables (absolute delta and alpha, respectively) obtained in anterior, central and posterior areas after applying regression and Blind Source Separation (BSS) based ocular filtering procedures

Area	Risperidone absolute delta			Olanzapine absolute alpha		
	Regression	BSS	<i>P</i> -value	Regression	BSS	<i>P</i> -value
Anterior	0.72	0.95	0.013	0.83	0.92	0.026
Central	0.89	0.92	0.892	0.90	0.95	0.315
Posterior	0.93	0.94	0.858	0.94	0.95	0.197

Statistical differences (*P*-values) between regression and BSS correlations were obtained by using paired *t*-tests on individual correlations ($n = 20$). Anterior data were obtained by averaging Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 and F8 electrodes; central by averaging T3, C3, Cz, C4 and T4; and posterior data by averaging T5, P3, Pz, P4, T6, O1 and O2.

the CNS, including times of onset or peak, duration of drug effects and quantification of dose relations. For most spectral variables, a similar time courses of EEG effects was obtained at central and posterior electrodes for both ocular reduction methods. However, some differences appeared between the two approaches respect to anterior-placed electrodes. Figure 4 shows, as an example, the concentration-time profiles of risperidone 1 mg (4a) and olanzapine 5 mg (4b), and the effect-time profiles of absolute delta (4a) and alpha (4b) powers obtained for both ocular artifact reduction methods. Spectral values were calculated by averaging anterior electrodes after subtracting the baseline and placebo conditions. Curves obtained after applying the regression-based ocular removal technique appeared to present more variability between time points, especially in absolute delta activity after risperidone intake.

To evaluate the correspondence between concentration-time profiles and effect-time profiles of spectral EEG variables, a normalized cross correlation between these two curves was performed for both ocular filtering procedures. Table I shows these correlation values between concentration-time curves (risperidone and olanzapine) and effect-time profiles (absolute delta and alpha, respectively) obtained for anterior, central and posterior electrodes after applying both ocular filtering methods. Values at central and posterior brain areas were very similar for both methods. However, for risperidone, the effect-time curve of absolute delta power (anterior lead) obtained after the BSS-based ocular removal technique correlated better with the concentration-time curve than that obtained after using the regression-based method (0.95 vs 0.72; $P = 0.013$, paired *t*-test). Moreover, the effect-time profiles of absolute alpha activity (anterior location) obtained using the BSS-based method also correlated better with the olanzapine plasma concentrations curve (0.92 vs 0.83; $P = 0.026$, paired *t*-test). Thus, only the correlation values calculated after applying the BSS-based procedure in anterior leads were similar to those obtained in central and posterior areas after applying either method.

LORETA Data

Omnibus significance tests were performed for all voxels and frequency bands at 4 h (baseline corrected) after drug administration, corresponding to the maximum peak effect. Different results were found in some frequency bands depending on the ocular reduction method used. Statistical overall analysis applied as voxel-by-voxel comparison of olanzapine versus placebo-induced effects 4 h after drug administration revealed statistically significant increases in the delta frequency band and decreases in the alpha band. No significant differences were obtained after haloperidol or risperidone administration at this time point. Figure 5 shows, as an example, 3-D surface-rendered LORETA images as statistical nonparametric maps corresponding to suprathreshold regions found for the alpha frequency band, 4 h after olanzapine administration. These statistical tomographic maps were obtained using both ocular removal techniques. By visual inspection, the BSS-based method seemed to provide more symmetric maps than the regression approach.

In addition, Table II lists the anatomical distribution of these power decreases observed for the alpha frequency band at 4 h after olanzapine administration for both ocular artifact reduction methods. Results indicated that while 1,756 suprathreshold voxels were located for the BSS-based procedure, only 513 were obtained after the regression-based ocular removal technique. Moreover, in the area most related to alpha rhythm (occipital and parietal lobes), the decrease in alpha LORETA power after applying the regression approach seemed more pronounced over the right hemisphere than over the left (379 vs 31 voxels, respectively), whereas for the BSS approach, decreases were less asymmetric (761 vs 506, respectively).

DISCUSSION

Ocular contamination of EEG data is a very important and common problem in clinical EEG studies evaluating

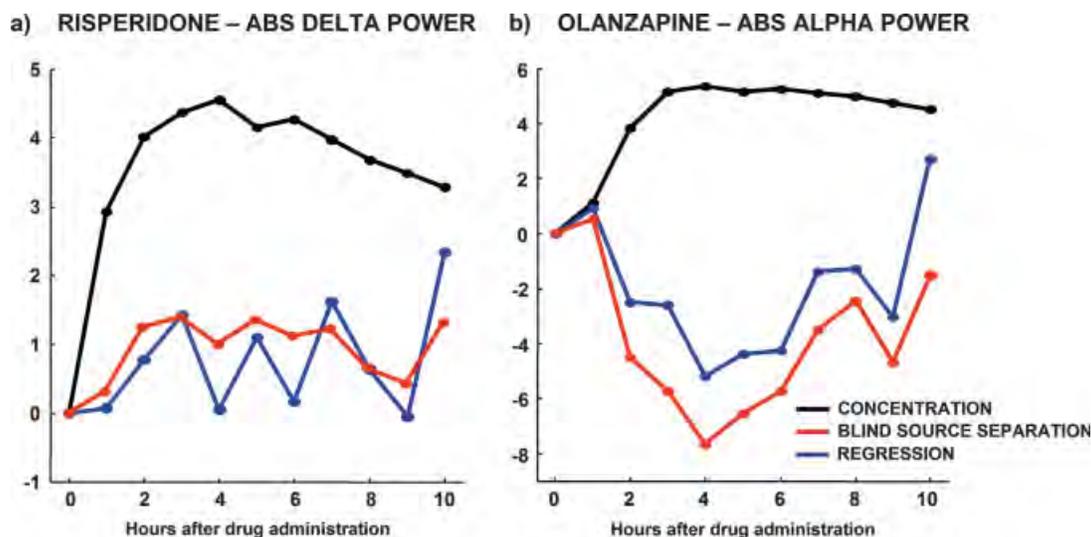


Figure 4.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (a) risperidone 1 mg and (b) olanzapine 5 mg. Black lines represent observed drug plasma concentration time-profiles in ng/ml. Blue and red lines represent absolute delta (4a) and alpha (4b) powers (μV^2) after applying regression or BSS-based ocular removal methods,

respectively. Spectral values were calculated by averaging anterior electrodes (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4 and F8) after subtracting the baseline and placebo conditions. Time is depicted on the x-axis and the concentration and absolute powers are depicted on the y-axis.

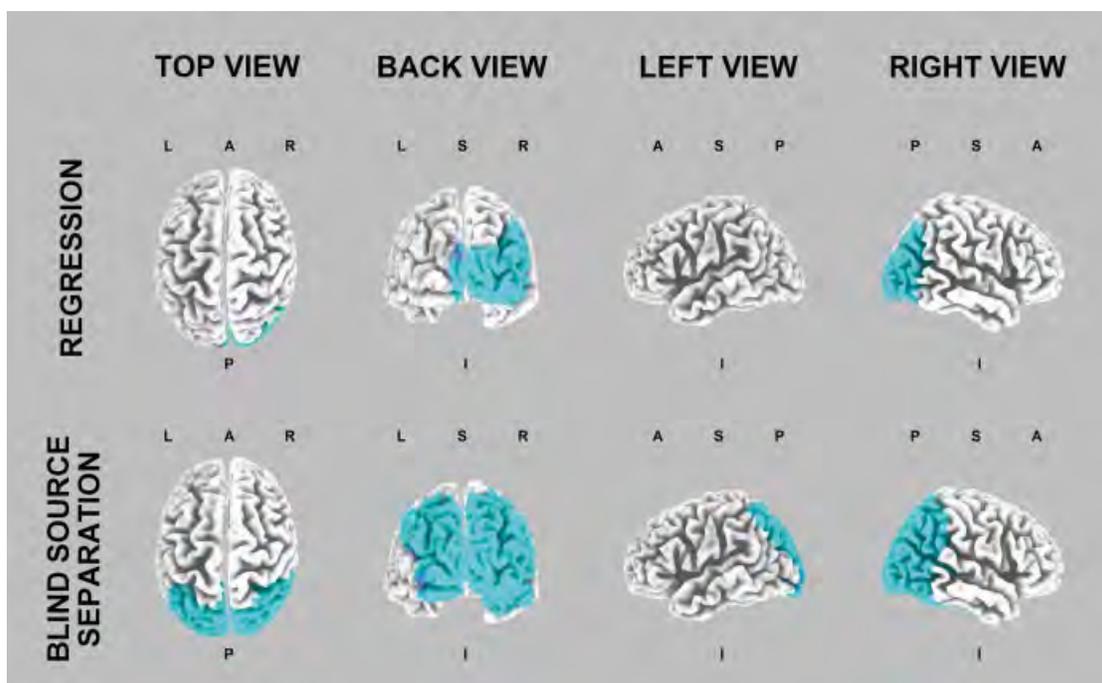


Figure 5.

Effects of olanzapine 5 mg on regional cortical electrical activity 4 h after administration ($n = 20$). Images seen from different perspectives show statistical nonparametric maps based on t values of differences between olanzapine-induced and placebo-induced changes in alpha frequency band (7.5–13 Hz) after apply-

ing regression- and BSS-based ocular reduction procedures. Blue indicates significant decreases after Holmes correction ($P < 0.05$) as compared to placebo. Structural anatomy is shown in gray scale (L: left, R: right, A: anterior, P: posterior, S: superior, I: inferior).

TABLE II. Suprathreshold voxels obtained for olanzapine- vs placebo-induced decreases in alpha power (7.5–13 Hz) 4 h after administration (n = 20)

Lobe	Regression						Blind source separation (BSS)					
	Left hemisphere			Right hemisphere			Left hemisphere			Right hemisphere		
	N_{SIG}	N_{TOT}	%	N_{SIG}	N_{TOT}	%	N_{SIG}	N_{TOT}	%	N_{SIG}	N_{TOT}	%
Frontal lobe	0	1026	0	0	1150	0	0	1026	0	0	1150	0
Parietal lobe	0	569	0	39	584	7	231	569	41	362	584	76
Occipital lobe	31	362	9	340	399	85	275	362	76	399	399	100
Temporal lobe	0	576	0	70	584	12	13	576	2	216	584	37
Limbic lobe	0	335	0	33	424	8	70	335	21	169	424	40
Sublobar lobe	0	113	0	0	117	0	0	113	0	22	117	19

Values for both ocular removal approaches are shown. The number of significant voxels (N_{SIG}), the total number of voxels (N_{TOT}) and the percentage of significant voxels (%) for each lobe and hemisphere are given.

drug effects on the brain because PSD functions of ocular and cerebral activities overlap in frequency. Although previous studies have evaluated the performance of several ocular artifact reduction methods on simulated and real EEG signals, none have yet revealed the practical influence of ocular artifact removal in a real clinical situation such as a pharmaco-EEG trial.

In this study, an automatic BSS-based ocular artifact reduction procedure was compared with the “gold standard” method based on regression analysis to evaluate the influence of ocular artifact filtering in pharmaco-EEG trials. To determine the impact of artifact reduction on drug-induced results and conclusions, different approaches were applied: time domain, PSD functions, topographic maps based on spectral target variables comparing drug with placebo-induced alterations, PK-PD time courses, and LORETA tomography, a neuroimaging technique for neurophysiological data.

Results from time domain and PSD functions (see Figures 1 and 2) indicated that the BSS-based method preserved and recovered much more brain activity than regression analysis in anterior-placed electrodes. No visual differences between the two correction techniques were observed for the central and more posterior EEG channels. However, regarding topographic significance probability maps, similar results were obtained for the two artifact removal methods for all spectral EEG variables except some in anterior EEG channels (see Fig. 3). The fact that results were comparable after both ocular artifact removal methods could be due to the within-subject comparison design. Using a design with these characteristics, drug spectral variables are compared to the baseline conditions and to the placebo administration. Interesting brain information is removed because of both, bidirectional contamination phenomena and the regression-based method. As this occurs at baseline and after drug or placebo administration it is not so evident in the graphic display of statistical results, that is in the topographic significance probability maps. In spite of this, some differences between the two methods

were found at anterior sites: results obtained for the BSS-based ocular removal approach were more in line with those observed at central and posterior leads. Thus, taking global information from topographic maps into account, deviations between ocular removal approaches did not provide different pharmacological conclusions concerning drug bioavailability in the brain.

Some multi-channel EEG evaluating techniques, such as PK-PD relationships and LORETA tomography, assess the global information provided rather than analyze the data from each electrode separately.

PK-PD relationships are used to enlarge the scope of inferences that can be derived from a pharmaco-EEG study and include not only the pharmacological properties of the drugs but also the properties of the systems with which the drugs interact [Valle et al., 2002]. One as yet unsolved issue related to PK-PD relationships is which lead to use, a challenge which is currently approached by applying the average from all leads within a target spatial cluster [Barbanoj et al., 2006]. The ocular filtering procedure utilized could play a relevant role in obtaining reliable spectral EEG variable time-profiles. In this study, time curves of spectral EEG variables obtained after applying regression-based ocular artifact reduction technique at anterior sites presented more unaccountable oscillations than those obtained after applying BSS method (see Fig. 4). Moreover, correlations between drug-plasma-concentration-time curves and drug-effect-time curves using these spectral EEG variables from anterior areas were statistically higher when applying BSS-based ocular removal method than when using the regression-based approach. Finally, correlation values for anterior, central and posterior areas obtained after applying BSS ocular reduction were very similar, whereas the values obtained with the regression method at anterior leads were different from the remaining brain areas (see Table I). We consider this indicates that the BSS-based ocular reduction method permits a more accurate estimation of spectral variables related to the drug effect.

Drug topographic maps do not allow spatial interpretation of the results. Scalp distributions are ambiguous and cannot be interpreted directly in terms of local brain electrical generators. In recent years, some computerized methods from dipole analysis to distributed source analysis have been developed to overcome this problem [Michel et al., 2004]. One of them, LORETA, was developed as a source localization method to obtain the most plausible solution of the EEG inverse problem as the smoothest of all possible inverse solutions [Pascual-Marqui et al., 1994]. Several studies have shown that LORETA is a useful tool to localize brain areas involved in the neurophysiological effects of psychoactive drugs [Riba et al., 2004; Babiloni et al., 2006; Saletu et al., 2006]. As LORETA finds the 3-D distribution of the generating electric neuronal activity from measurements of scalp EEG data, changes in any of these EEG signals by applying different ocular reduction techniques can induce different inverse problem solutions for all brain areas. In the present study, we obtained some differences using both ocular removal methods in the LORETA-based analysis. In this case, the reduction of cerebral activity by regression-based technique mostly in frontal regions affected the solution in the brain areas involved in the generation of alpha activity that were located in the parietal and occipital lobes. As an example, LORETA tomographic olanzapine- vs placebo-induced maps of alpha activity after regression-based ocular reduction were more shifted to the right hemisphere in comparison with those after the BSS-based technique (see Fig. 5 and Table II). This asymmetry is not easy to explain from a neurophysiopharmacological point of view.

In conclusion, automatic ocular artifact correction for spontaneous EEG signals by BSS using SOS showed similar and even better performances than the regression-based method when assessing drug effects in the brain. Differences favoring the BSS approach were evidenced when applying pharmacoo-EEG evaluating tools which used information from each electrode to proceed with their analytical procedures. The BSS-based method is an effective and efficient preprocessing tool to remove ocular artifacts from EEG data in pharmacoo-EEG studies to assess drug bioavailability in the brain.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the staff at the Centre d'Investigació del Medicament de l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (CIM-Sant Pau), in particular, Eva Maria Grasa for her technical assistance during the experimental part of the work.

REFERENCES

Anderer P, Semlitsch H, Saletu B, Barbanoj MJ (1992): Artifact processing in topographic of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology. *Psychiatry Res* 45:79–93.

- Babiloni C, Casseta E, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Luca Romani G, Salinari S, Zanetti O, Rossini PM (2006): Donepezil effects on sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease: responders vs non-responders. *Neuroimage* 31:1650–1665.
- Barbanoj MJ, Riba J, Morte A, Antonijoan RM, Jané F (2002): Basics of PK-PD using QEEG: Acute/repetitive administration, interactions. Focus on axiolytics with different neurochemical mechanisms as examples. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24C:67–83.
- Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Riba J, Valle M, Romero S, Jané F (2006): Quantifying drug-drug interactions in pharmacoo-EEG. *Clin EEG Neurosci* 37:108–120.
- Belouchrani A, Abed-Meraim K, Cardoso JF, Moulines E (1997): A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans Signal Process* 45:434–444.
- Ebert U, Grossmann M, Oertel R, Gramatté T, Kirch W (2001): Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalogram effects of scopolamine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 41:51–60.
- Ferber G, Abt K, Fichte K, Luthringer R (1999): IPEG guideline on statistical design and analysis for pharmacodynamic trials. *Neuropsychobiology* 39:92–100.
- Frei E, Gamma A, Pascual-Marqui R, Lehmann D, Hell D, Vollenweider FX (2001): Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Hum Brain Mapp* 14:152–165.
- Holmes AP, Blair RC, Watson JDG, Ford I (1996): Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:7–22.
- Hyvärinen A, Karhunen J, Oja E (2001): *Independent Component Analysis*. New York: Wiley.
- Kierkels JJM, van Boxtel GJM, Vogten LLM (2006): A model-based objective evaluation of eye movement correction in EEG recordings. *IEEE T Bio-Med Eng* 53:246–253.
- Jung TP, Makeig S, Westerfield M, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ (2000): Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects. *Clin Neurophysiol* 111:1745–1758.
- Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, et al. (1997): Automated labeling of the human brain—A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5:238–242.
- Michel CM, Murray MM, Lantz G, Spinelli L, Grave de Peralta R (2004): EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 115: 222.
- Miyamoto S, Duncan GE, Goff DC, Lieberman JA (2002): Therapeutics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *American College of Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Philadelphia, PA: Lippincott. pp 775–807.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D (1994): How resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18:49–65.
- Pascual-Marqui RD (2002): Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): Technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24D:5–12.
- Riba J, Anderer P, Jane F, Saletu B, Barbanoj MJ (2004): Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: A functional neuroi-

- maging study using low-resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology* 50:89–101.
- Romero S, Mañanas MA, Riba J, Morte A, Gimenez S, Clos S, Barbanoj MJ (2004): Evaluation of an automatic ocular filtering method for awake spontaneous EEG signals based on independent component analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1:925–928.
- Romero S, Mañanas MA, Barbanoj MJ (2008): A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: A simulation case. *Comput Biol Med* 38:348–360.
- Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J (1987): Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology, Part II: Clinical applications (pharmacologic EEG imaging). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 9:385–408.
- Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM (2006): EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs. *Clin EEG Neurosci* 37:66–80.
- Semlitsch H, Anderer P, Schuster P, Presslich O (1986): A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts applied to the P300 ERP. *Psychopharmacology (Berl)* 23:695–703.
- Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart, Georg Thieme.
- Tandon R (1998): Antipsychotic agents. In: Klein DF, Rowland LP, editors. *Current Psychotherapeutic Drugs*. New York: Brunner/Mazel. pp 120–154.
- Ting KH, Fung PC, Chang CQ, Chan FH (2006): Automatic correction of artifact from single-trial event-related potentials by blind source separation using second order statistics. *Med Eng Phys* 28:780–794.
- Valle M, Barbanoj MJ, Jané F (2002): Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in basic research: Focus on human pharmacology. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24D:37.
- Vigario RN (1997): Extraction of ocular artifacts from EEG using independent component analysis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 103:395–404.

Drug effect on EEG connectivity assessed by linear and nonlinear couplings

Human Brain Mapping, 31:487-497, 2010

Factor de impacto (2008): 5.395

Subject Category: Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging (pos. 4/92)

Drug Effect on EEG Connectivity Assessed by Linear and Nonlinear Couplings

Joan F. Alonso,^{1,2*} Miguel A. Mañanas,^{1,2} Sergio Romero,^{1,2} Dirk Hoyer,³
Jordi Riba,^{4,5,6} and Manel J. Barbanoj^{4,5,6}

¹*Biomedical Engineering Research Center, Department of Automatic Control,
Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, Spain*

²*CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Spain*

³*Department of Neurology, Biomagnetic Centre, Friedrich Schiller University, Jena, Germany*

⁴*Drug Research Center, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona, Spain*

⁵*Department of Pharmacology and Therapeutics, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Barcelona, Spain*

⁶*CIBER de Salud Mental (CIBERSAM), Spain*

Abstract: Quantitative analysis of human electroencephalogram (EEG) is a valuable method for evaluating psychopharmacological agents. Although the effects of different drug classes on EEG spectra are already known, interactions between brain locations remain unclear. In this work, cross mutual information function and appropriate surrogate data were applied to assess linear and nonlinear couplings between EEG signals. The main goal was to evaluate the pharmacological effects of alprazolam on brain connectivity during wakefulness in healthy volunteers using a cross-over, placebo-controlled design. Eighty-five pairs of EEG leads were selected for the analysis, and connectivity was evaluated inside anterior, central, and posterior zones of the scalp. Connectivity between these zones and interhemispheric connectivity were also measured. Results showed that alprazolam induced significant changes in EEG connectivity in terms of information transfer in comparison with placebo. Trends were opposite depending on the statistical characteristics: decreases in linear connectivity and increases in nonlinear couplings. These effects were generally spread over the entire scalp. Linear changes were negatively correlated, and nonlinear changes were positively correlated with drug plasma concentrations; the latter showed higher correlation coefficients. The use of both linear and nonlinear approaches revealed the importance of assessing changes in EEG connectivity as this can provide interesting information about psychopharmacological effects. *Hum Brain Mapp* 31:487–497, 2010. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

Key words: alprazolam; benzodiazepine; drug effect; EEG; mutual information

Contract grant sponsor: Subdirección General de Proyectos de Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain; Contract grant number: TEC2008-02754/TEC; Contract grant sponsor: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Germany; Contract grant number: DH 1634/12-2.

*Correspondence to: Joan F. Alonso, Department of Automatic Control (ESAI), Biomedical Engineering Research Center (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Carrer Pau

Gargallo 5, 08028 Barcelona, Spain. E-mail: joan.francesc.alonso@upc.edu

Received for publication 19 December 2008; Revised 3 July 2009; Accepted 20 July 2009

DOI: 10.1002/hbm.20881

Published online 5 November 2009 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

INTRODUCTION

Quantitative analysis and interpretation of human electroencephalogram (EEG) has been used since the late-1980s in clinical neuropsychopharmacology. It has proven to be a valuable technique for classifying psychopharmacological agents and assessing their pharmacodynamics. It is also used to objectively and quantitatively evaluate drug functional bioavailability in the human brain [Barbanoj et al., 2002; Saletu et al., 1987]. The method most widely used to help in the diagnostic process of psychiatric and neurological disorders and to evaluate the influence of drugs is based on changes obtained in spectral EEG variables. Currently, four spectral bands are considered of clinical interest in pharmaco-EEG studies: delta (δ), theta (θ), alpha (α), and beta (β). The effect of different drug classes on the spectral variables of univariate EEG time series is already known. Benzodiazepines, for example, basically decrease α_1 power and increase β power (defined from 7.5 to 10.5 Hz and from 13 to 35 Hz, respectively) [Barbanoj et al., 1994; Saletu and Pakesch, 1987]. However, interactions between brain locations remain unclear.

Traditionally, coherence and cross-correlation have been the main methods to assess the degree of functional connectivity between brain areas that could be associated with different functional states [Achermann and Borbély, 1998]. Spatial statistics of scalp EEG have usually been presented as coherence estimates in individual frequency bands. Nevertheless, the main limitation of these approaches is that only the linear statistical link between EEG signals is indicated.

Several nonlinear approaches have recently been applied to univariate EEG time series to evaluate different phenomena. These include monitoring the depth of anesthesia [Ferenets et al., 2006] and recovery after an asphyxia injury [Shanbao et al., 2003], and diagnosing epileptic seizures [Srinivasan et al., 2007] or cardiac diseases [Huyn-Chool et al., 2006].

In the last few years, nonlinear techniques have also been used to detect nonlinear interactions in neurophysiology, applying methods derived from information theory [Palus, 1996b; Schreiber and Schmitz, 2000], from generalized synchronization [Abarbanel et al. 1996; David et al., 2004; Kreuz, 2004], and from phase synchronization [David et al., 2004; Stam et al., 2002, 2003]. A number of different approaches aiming at a quantification of the degree of synchronization between signals have been proposed in the literature. Multivariate nonlinear analysis does not necessarily coincide with the evaluation obtained from linear methods, and this is the main reason why nonlinear tools are not intended to substitute linear tools. Indeed, nonlinear methods are useful to assess the interdependences between neural assemblies and to provide additional information with respect to linear tools [Pereda et al., 2005]. Some recent studies have compared different nonlinear approaches, but it is difficult to objectively

assess the performance of these measures in EEG data. Moreover, most of the nonlinear indexes seem to be correlated [David et al. 2004; Kreuz, 2004; Quiroga et al., 2002].

Within the framework of information theory, mutual information (MI) analysis represents a general method to detect both linear and nonlinear statistical dependences between time series, and it can be considered an alternative to the well-known correlation analysis. Intuitively, cross mutual information (CMI) obtained from two signals or time series quantifies the amount of information gained about one signal from the measurement of another one as a function of delay between these two time series. CMI can thus provide a quantitative measure of linear and nonlinear components of coupling between two processes or time series in terms of information transfer when appropriate surrogate data are used [Alonso et al., 2007; Hoyer et al., 2005; Palus, 1996a; Pereda et al., 2005; Prichard and Theiler, 1994; Schreiber and Schmitz, 2000; Theiler et al., 1992].

Nonlinear interactions between EEG time series can therefore be assessed by means of MI, whose derived indexes have been found to be promising in yielding useful information in several studies, particularly in epilepsy [Kreuz, 2004], in Alzheimer disease [Hornero et al., 2009; Jeong et al., 2001], and in schizophrenia [Na et al., 2002]. MI is also considered useful for many other studies, such as during anesthesia [Frasch et al., 2007], stimuli processing [Teplan et al., 2006], cognitive performance [Jin et al., 2006a,b], sleep deprivation [Na et al., 2006], and motor tasks [Chun-Chuan et al., 2008]. Moreover, David et al. [2004] evaluated interdependence changes, and MI retained sensitivity to variations of the coupling strength between signals.

However, most of the above-mentioned studies did not quantify the nonlinear dependence of electrical potentials across brain areas or they did so measuring linear and nonlinear dependences together. Approaches related to nonlinear information transmission have not been applied to date for the assessment of electrophysiological changes induced on EEG by medications in a placebo-controlled, cross-over study in healthy volunteers.

The use of data coming from a strictly controlled experimental design in laboratory conditions in healthy volunteers minimizes uncontrolled sources of variance [Warrington, 1997]. Running a pharmacological challenge with well-known compounds allows us to integrate the available information about their mechanism of action into the electrophysiological realm [Riba and Barbanoj, 2008].

Two aspects that influence brain connectivity studies and should be taken into account are volume conduction and reference electrode. Respect to the former [Nolte et al. 2004] proposed a modified coherence measure that depended on the effects related to brain interactions but skull propagation. Nunez and Srinivasan [2006] explained that capacitive effects at macroscopic scales have a minimal influence on EEG volume conduction due to the dielectric properties of the neocortex at frequencies

associated with EEG. In other words, volume conduction is independent of source frequency in the usual EEG range. Moreover, as electrical measurements depend on skull properties, it is advisable to use normalized variables, independently of the amplitude of the recorded signals. The second issue is the choice of reference electrode location in EEG recordings. The intuitive idea of an “inactive” electrode means that the recording electrodes should be near the generating sources, whereas reference electrodes should be placed far from them. In practice, distant points are not usually available [Nunez and Srinivasan, 2006]. Averaged mastoids or earlobes [Barbanj et al., 2008; Lucchesia et al., 2003; Romano et al., 2002; Sampaio et al., 2007; Tan et al., 1998] have traditionally been used for pharmaco-EEG studies (e.g., nose reference was used in [Fingelkurts et al., 2004]). In this study, averaged mastoids were selected as reference.

Any effects of reference electrode and volume condition on the results were reduced by the experimental and statistical design of the study: we conducted a double comparison between before and after intake and between drug and placebo conditions, for each subject. As the effects of field spread and reference could be considered identical in all cases, they were cancelled by this double comparison, and the differences obtained were due to a pharmacological effect.

The design of the experiment for this study followed the guidelines of the International Pharmaco-EEG Group [Düermuth et al., 1987; Ferber et al., 1999; Stille and Herrmann, 1982] and was focused on revealing the differences between the administration of the drug and placebo.

To consider only the net pharmacological effect, all measured variables were baseline corrected; that is, the value of a variable measured before intake was subtracted from the same variable obtained after drug intake. To remove the effects of circadian rhythms, all experimental sessions started at the same time of day, and statistical comparison was performed between baseline corrected variables obtained after placebo and drug.

The effects of a single administration of alprazolam were studied in this work. Alprazolam is a short-acting drug of the benzodiazepine class, and it is extensively prescribed in the Western World for the treatment of anxiety and panic disorders. Absorption following oral dosing is rapid and almost complete. Peak plasma concentrations are obtained between 0.5 and 2 h after intake [Greenblat and Wright, 1993]. Regarding brain effects, it is widely known that benzodiazepine activity runs in a progressive continuum from anxiolytic, to sedative, hypnotic, and anesthetic effects, each well characterized by specific behavioral features [Malizia and Nutt, 1995]. Benzodiazepines induce an enhancement of the inhibitory pathways through their activity on the GABA_A receptor complex, favoring the entrance to chloride ions into the neurons [Haefely, 1990]. Up to now, few studies have analyzed human EEG connectivity after drug dispensation. Besides, the few concerning benzodiazepine administration have

only been based on linear techniques, such as coherence [Romano et al., 2002, Sampaio et al., 2007], or on the so-called index of structural synchrony [Fingelkurts et al., 2004], and results are conflictive.

Because of the enhancement of the inhibitory pathways that arises as a consequence of the neurophysiological effects of benzodiazepine, a weakening or even an impairment of functional connectivity was hypothesized. However, this increase of inhibitory activity could help to reveal connections that were not previously apparent, such as weak nonlinear interactions between EEG time series.

The aim of this study was to describe short-term changes caused by alprazolam in terms of brain connectivity, by separately quantifying effects on linear and nonlinear coupling between EEG leads.

METHODOLOGY

Experimental Protocol

A single oral dose of alprazolam 1 mg was administered to nine volunteers under fasting conditions in a double-blind randomized crossover placebo-controlled design. Volunteers, aged between 20 and 32 years (mean age 23 years), were reported to be in good health and not allowed to take any psychoactive drugs in the two weeks before the study or during the study period. In addition, they abstained from alcohol, tobacco, and caffeinated drinks in the 48 h before each experimental day, and experimental days were separated by 1-week washout period. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and subsequent revisions concerning experimentation in humans and approved by the Hospital Ethics Committee and the Spanish Ministry of Health.

Upon arrival in the laboratory, volunteers received instructions from the experimenter, a cannula was placed in the cubital vein for blood sampling, and medication was given. Blood was drawn immediately after each signal recording at various time points to establish the pharmacokinetic profile of the drug. Blood samples were heparinized and centrifuged, and plasma concentrations of alprazolam were measured by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method.

During each recording session, volunteers were seated in a comfortable reclining chair in a dimly lit, sound-attenuated, and electrically shielded chamber. EEG was recorded with eyes closed to reduce eye-related artifacts such as blinking, and volunteers were asked to remain alert throughout the experiment. All spontaneous EEG recordings were vigilance-controlled, that is, they were visually monitored for alertness. As soon as drowsiness patterns such as suppression of alpha wave trains appeared in the EEG signals, volunteers were aroused by gentle acoustic stimulation and recovered their initial alertness state. Drowsiness patterns showed an average of 0.13 occurrences per minute of recording.

A 3-min EEG was recorded before drug intake (PRE-recording) and at six time-points after drug intake: 30 min, 45 min, 1 h, 1.5 h, 2.5 h, and 4 h. We recorded vertical and horizontal electrooculogram (EOG) signals, and 19 EEG channels corresponding to Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1, and O2 (according to the international 10-20 system) referenced to averaged mastoid electrodes (A1 and A2). Gold-plated standard EEG electrodes were used (keeping electrode impedance below 5 k Ω). EEGs were analogically band-pass filtered between 0.1 and 50 Hz and recorded by means of a NEUROSCAN SynAmps amplifier with an A/D resolution of 24 bits at a sampling frequency of 100 Hz.

Artifact Reduction and Rejection

A two-step artifact processing procedure was used. The first stage consisted of an ocular artifact reduction process based on blind source separation (BSS). An automatic artifact (saturation, muscles, and movement) rejection procedure was implemented in a second stage, as described by Anderer et al. [1992].

BSS is a statistical signal processing technique whose goal is to express a set of signals as a linear combination of statistically independent component signals. One way to formulate the BSS problem is to consider the following generative model for the data:

$$x = A \cdot s \quad (1)$$

where x is a matrix composed of n row vectors (raw EOG and EEG signals recorded at different electrodes), s is a matrix composed of m row vectors (source signals), the columns of x and s correspond to the time points, and A is the $n \times m$ matrix, which must be estimated. In other words, x_i ($0 < i \leq n$) are mixtures composed of original sources s_j ($0 < j \leq m$). Nothing is known about the mixing process A or the sources s_j , whose estimation is the objective of the BSS. Second-order statistics are usually sufficient to solve the linear BSS problem if temporal information is taken into account. In particular, the SOBI: second order blind identification algorithm [Belouchrani et al., 1997], which is based on eigenvalue decomposition of a linear combination of several time delayed covariance matrices, was applied in this paper. Rows of the output data matrix $\hat{s} = W \cdot x$ are the estimated source signals. After detecting the source signals related to ocular interference, corrected EEG signals can be reconstructed from the remaining components by zeroing out the corresponding rows of matrix \hat{s} . Automatic identification of these ocular sources was based on frequency and scalp topography aspects of the source signals and was previously described at Romero et al. [2008]. The number of components identified as artifacts ranged from one to four, with an average number of 2.44 components per recording. No statistically significant differences in the number of such components

were found between placebo and drug or between different recording instants.

After ocular artifact reduction procedures, an automatic artifact identification algorithm based on temporal and spectral variables of EEG signals was applied. Each 5-s epoch was analyzed and rejected due to artifacts if any of the following rules was broken [Anderer et al., 1987, 1992]:

1. Maximum amplitude of EEG channels had to be lower than ± 150 mV to avoid electrode-related artifacts or remaining ocular contamination.
2. Absolute power in the 35–45 Hz band had to be lower than 25 mV² in each EEG channel to reject muscular artifacts. Frontopolar, frontal, and temporal derivations had a higher threshold set to 50 mV².
3. Absolute power ratio between α (7.5–13 Hz) and δ (1.3–3.5 Hz) bands had to be higher than a variable threshold, which depended on the EEG channel's amplitude and alpha activity present in the signal. This criterion was set to detect drowsiness patterns associated with a decrease in alpha activity and also to counterbalance a possible incorrect elimination of ocular artifacts, mainly indicated by an increase in delta activity.

After computing the two-step artifact processing procedure, an artifact-free consecutive 90-s segment was cropped out. Each available signal was filtered between 1.3 and 35 Hz using a type-II Chebyshev filter of order 20. Zero-phase forward and reverse digital filtering was applied to cancel phase distortions.

Mutual Information Calculation

Mutual information function (MIF) assesses temporal dependencies in terms of information transfer as a function of a time horizon (τ). Mutual information is zero valued when series are independent and reaches a maximum value if series are identical. In other words, MIF estimates the predictability over a time horizon, either in a single time series (auto mutual information function) or between two time series (cross mutual information function, CMIF). CMIF can thus be considered a nonlinear counterpart of the cross-correlation function and in fact, its linear component is closely related to the squared cross-correlation function. The reduction of uncertainty, or the amount of information transmitted from one signal to another, can be calculated using the following equation to quantify the coupling between two signals $\xi(t)$ and $\eta(t + \tau)$ [Alonso et al., 2007; Hoyer et al., 2005]:

$$I(\xi, \eta) = H(\xi) + H(\eta) - H(\xi, \eta) \quad (2)$$

where $H(\eta)$ represents the a priori uncertainty with regard to η , and $H(\xi, \eta) - H(\xi)$ is the remaining a posteriori uncertainty with regard to η if ξ is known. H denotes the Shannon entropy, which is defined as follows:

$$H(\xi) = - \sum_i p_i \log_2(p_i) \quad (3)$$

for a discrete probability distribution $\{p_i\}$ of any random variable ξ . As base-2 logarithm is used, this entropy measures the average information of ξ in bits. In this work, the amplitude range of the data series was quantized using a standard partition with partition points given by the $(i/8)$ -quantiles, $i = 1, 2, \dots, 7$. Thus (1) CMIF is independent of the amplitude of the signal and (2) CMIFs maximum possible value is only reached when both time series are identical, being equal to $\log_2(8) = 3$ bits. The resulting uniformly distributed signal is invariant under monotonic distortions of the original signal and robust against outliers and trends [Escudero et al., 2009]. This methodology for CMIF calculation was exactly the same as that applied to demodulated EMG time series in a previous study [Alonso et al., 2007].

CMIF was obtained as a function of time lag (τ), by repeating the calculation of $I(\xi, \eta)$ over a time delay ranging from -0.5 to 0.5 s.

Linear and Nonlinear Contribution of Mutual Information

CMI takes into account all statistical dependences between two series, both linear and nonlinear. To identify nonlinear couplings, it was thus necessary to obtain a special type of bivariate phase-randomized surrogate data [Hoyer et al., 2005; Prichard and Theiler, 1994; Theiler et al., 1992].

In general, surrogate data come from manipulations of the original data conducted to conserve all the statistical properties of the data under study except the property of interest [Kantz and Schreiber, 2000; Pereda et al., 2005]. Two points have to be considered to calculate phase randomized surrogates: spurious results may be produced if the amplitude distribution of the original data is not Gaussian; and phase relations between signals must be kept constant [Alonso et al. 2007; Kantz and Schreiber, 2000; Prichard and Theiler, 1994].

In this study, surrogate data that conserve all complex linear interactions were calculated as per the following steps: (1) amplitude normalization; (2) synchronous phase randomization, that is, keeping the phase relations between channels constant; (3) amplitude rescaling.

These kinds of surrogates represent the special case of possible linear stochastic synchronization, which is rejected in the case of phase synchronized nonlinear systems. Hence, if there is linear stochastic synchronization between signals, surrogates are able to preserve it.

Twenty sets of surrogate data were obtained for each pair of EEG signals under study (see Table I). CMI functions were then calculated for each set of surrogates. The average function of all these CMI functions was calculated and labeled *linear contribution of CMIF*, because this function provided the linear coupling between the each pair of

EEG time series considered. The *nonlinear contribution of CMIF* was measured as the difference between the original CMIF, calculated from the EEG time series, and the *linear contribution of CMIF*.

Finally, the *area under the curve (area)* was calculated for *linear and nonlinear contributions of CMIF* as a measure of linear and nonlinear couplings, respectively. This variable was obtained for all volunteers, for all time instants, and for all considered pairs of channels, as a global measure of statistical dependence, considering time lags between -0.5 and 0.5 s. After systematic evaluation of the obtained functions, this lag interval was considered sufficiently long. CMIF generally reached very low values with respect to the maximum outside this range of time delays (see Fig. 1).

Connectivity Assessment

Eighty-five pairs of EEG leads (see Table I) were selected for the analysis to evaluate the most interesting couplings between electrode locations. Connectivity was evaluated over anterior, central, and posterior regions of the scalp. Connectivity between these regions and interhemispheric connectivity were also measured (see Fig. 2). So as to consider only the net pharmacological effect, all measured variables were baseline and placebo-corrected.

Statistics

Statistics were performed using two-sided Wilcoxon signed rank tests to compare placebo and drug intake at the different time-points. As explained earlier, the value at PRE instant had previously been subtracted from the values at each of these times. Results from the statistical tests for all pairs of leads were represented by statistical parametric maps (SPM). SPM are schematic representations of electrodes over the scalp where statistically significant comparisons between EEG leads are shown by lines connecting their corresponding electrodes. In this work, warm-colored lines were used when significant increases of *area* were found, whereas cold-colored lines indicated significant decreases of this variable. Thick dark-colored lines represented statistically significant changes with P -values lower than 0.01, whereas thick and thin light-colored lines indicated P -values lower than 0.05 and 0.1, respectively.

To detect changes in EEG connectivity related to drug effect, an omnibus significance test based on the binomial theorem was performed [Cross and Chaffin, 1982], which corrects the higher chance of false positive results due to the multiple comparison tests. Thus, SPM with more than nine significant channel pairs of 85 ($P < 0.1$) were considered to reject the global null hypothesis.

Time changes in the net pharmacological effect were compared to plasma concentrations of alprazolam averaged for all subjects as a function of time. To have a

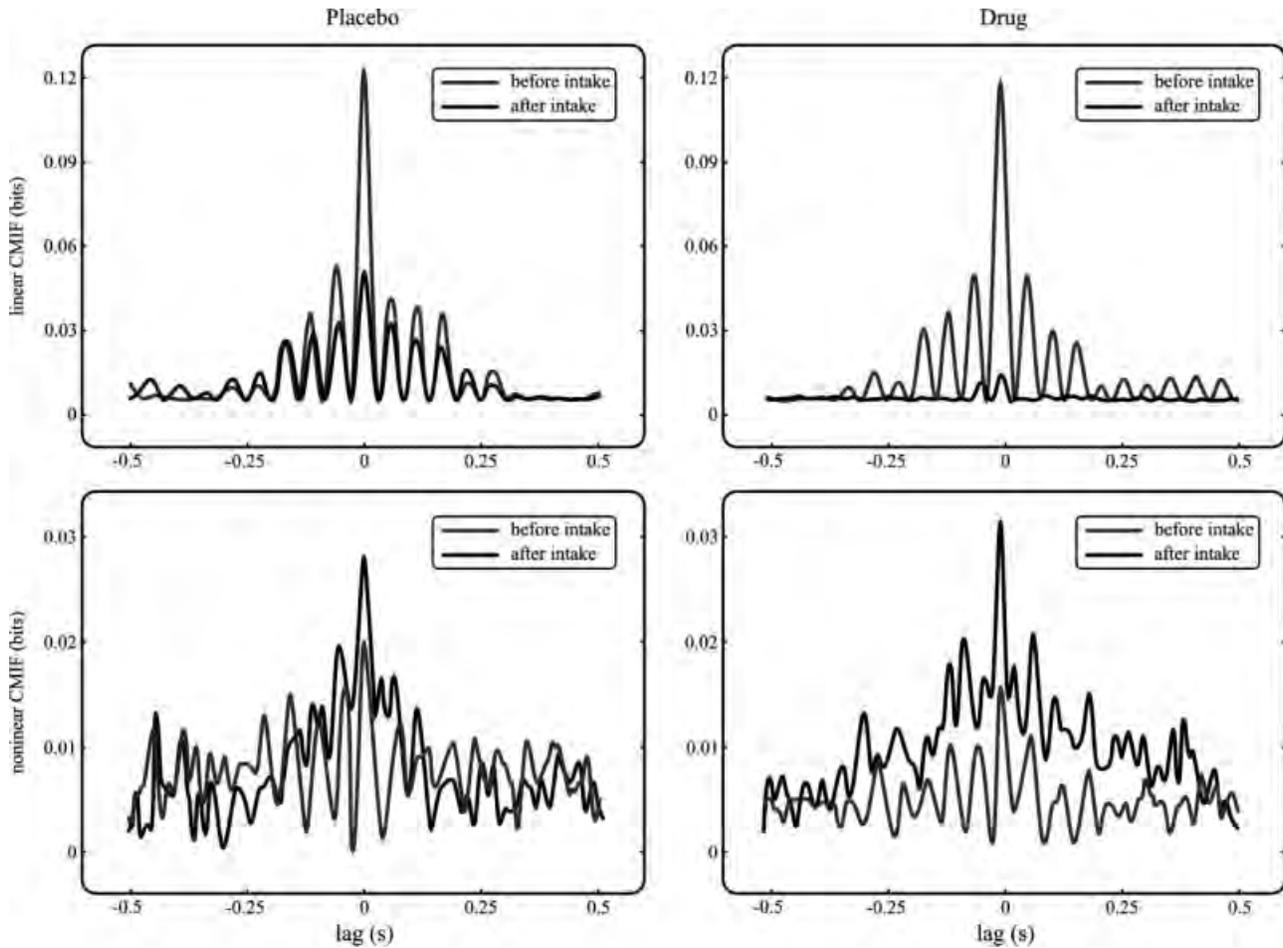


Figure 1.

CMIF functions from a frontal–central pair of EEG leads, before and after drug intake. Left column shows placebo results for linear and nonlinear contributions of CMIF (top and bottom axes, respectively). Right column shows linear and nonlinear contributions (top and bottom axes, respectively) for drug intake situation.

quantitative measure of this comparison in the range from zero to one, the maximum absolute value of the normalized cross-correlation function between both variables was calculated.

RESULTS

Linear Connectivity

Statistically significant differences between changes obtained after placebo and alprazolam for linear connectivity are shown in Figure 3a. Statistically significant decreases were found immediately after drug intake (30 min). The number of significant differences remained until 1 h after drug administration, gradually decreased thereafter, and had disappeared at 4 h. These decreases in linear connectivity seemed to affect the whole scalp.

The net pharmacological effect on the *area* (averaged over all available interhemispheric pairs of channels) obtained from the linear contribution of CMIF is depicted along the different time points in Figure 4.

The linear component of the global interhemispheric connectivity showed a progressive decrease, reaching a minimum at 45 min after drug intake. It recovered its initial values after 2.5 h. Similar trends were obtained when the net pharmacological effect along the different time-points on the linear contribution of CMIF was calculated for the individual (frontal, central, and posterior) and interregion (frontal–central, frontal–posterior, and central–posterior).

Maximum values of normalized cross-correlation function between time changes of the net pharmacological effect on the *area* assessing the linear components of CMIF (averaged curves among EEG pairs and volunteers) and

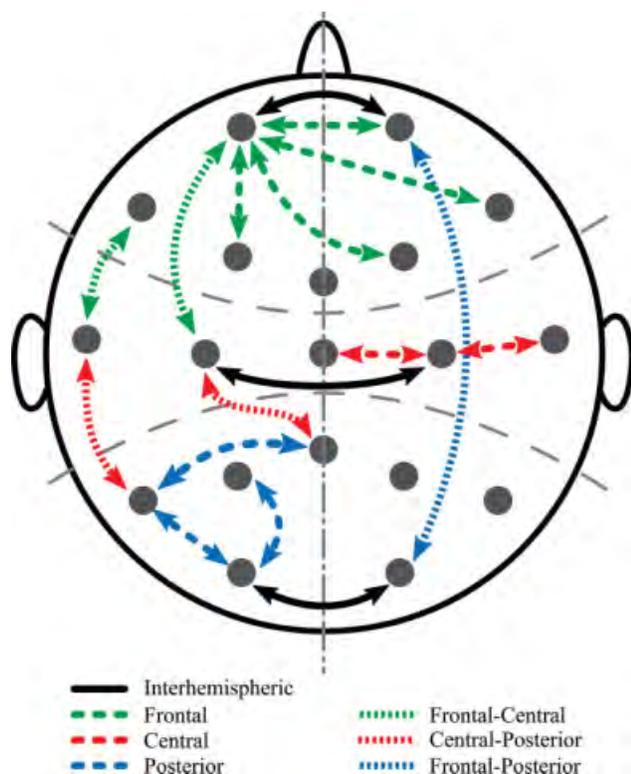


Figure 2.

Examples of pairs of EEG leads used to assess: global interhemispheric, individual (frontal, central, and posterior) and interregion (frontal–central, frontal–posterior, and central–posterior) connectivity.

plasma concentrations of alprazolam as a function of time ranged between 0.775, which was obtained at the posterior evaluation, and 0.915 at the frontal–posterior evaluation (see Table II).

Nonlinear Connectivity

Statistically significant differences between changes obtained after placebo and alprazolam for nonlinear connectivity are shown in Figure 3b. SPMs revealed significant increases of nonlinear connectivity from 30 min until 1.5 h after drug intake. These increases in nonlinear connectivity seemed to affect the entire scalp.

The net pharmacological effect on the *area* (averaged over all available interhemispheric pairs of channels) obtained from nonlinear contribution of CMIF is depicted along the different time points in Figure 4. The nonlinear component of the global interhemispheric connectivity showed a progressively sustained increase until 1.5 h, remaining at approximately the same level until 4 h. Similar trends were obtained when the net pharmacological effect along the different time points on the nonlinear contribution of CMIF was calculated for the individual (frontal, central, and posterior) and interregion (frontal–central, frontal–posterior, and central–posterior) evaluation assessments.

Maximum values of normalized cross-correlation function between time changes of the net pharmacological effect on the *area* assessing the nonlinear components of CMIF (averaged curves among EEG pairs and volunteers) and plasma concentrations of alprazolam as a function of time ranged between 0.896, obtained at the frontal evaluation, and 0.985, which was obtained at the frontal–posterior evaluation (see Table II).

DISCUSSION AND CONCLUSION

Drug effects on EEG have been studied to date by means of linear techniques such as classical spectral analysis [Tan et al., 1998], coherence [Romano et al., 2002; Sampaio et al., 2007], and other measures such as the

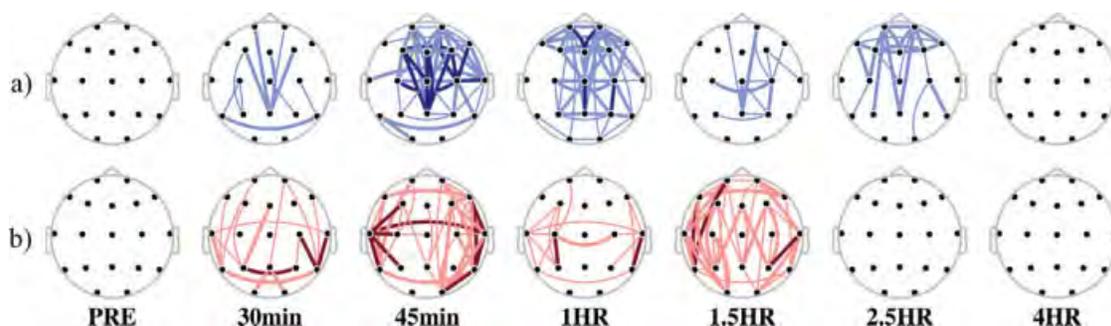


Figure 3.

SPM showing differences caused by (a) linear and (b) nonlinear CMIF contribution in *area* variable between electrodes. Maps show the net pharmacological change (-PRE, -placebo) at six time-points after drug intake. Cold and warm colors depicted significant decreases and increases, respectively. Color intensity and trace thickness indicate different *P*-values, the lighter and

narrower: the higher, that is, dark color and thick traces meant highly significant (*P*-value < 0.01), and light color and thin lines represented the less significant case (*P*-value < 0.1). Only maps with more lines than 10% of the total number of channel pairs were depicted.

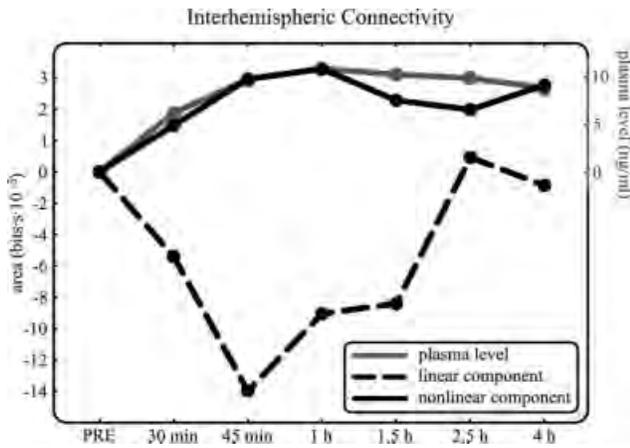


Figure 4.

Net pharmacological effects on area as a function of time after drug intake averaged for all interhemispheric pairs of channels (see left axis scale). Black dashed traces correspond to the linear component of CMIF, whereas black solid traces indicate nonlinear connectivity measures. Plasma drug concentrations are also shown as a function of time (see right axis scale, gray solid traces). Nonlinear measures were positively correlated with plasma levels and showed higher correlation coefficients than linear measures, which were negatively correlated with plasma levels.

so-called index of structural synchrony [Fingelkurts et al., 2004]. Although EEG is usually recorded using the 10-20 placement for electrodes, some connectivity studies only took into account interhemispheric pairs of channels, see for instance [Sampaio et al., 2007]. In the last decades, linear techniques for electrophysiological signal analysis have been substantially extended by nonstationary, nonlinear, and complexity approaches. Complexity has usually been assessed with regard to a single time scale, disregarding complex physiology organized on several different time scales. This drawback has been overcome by information transfer functions such as CMIF, which has been confirmed as an appropriate approach for the analysis of time scale related complexity between biomedical signals series [Chun-Chuan et al., 2008; Jeong et al., 2001; Jin et al., 2006a,b; Na et al., 2002, 2006].

Electrophysiological signals, which are not related to brain activity, can be a source of contamination for EEG. The largest of these is the EOG, which is originated by the electrical dipole contained in the eye. To analyze and interpret EEG, artifacts need to be removed. In this work, a BSS-based filtering approach was chosen, because it has proven to be an effective method for removing ocular artifacts from spontaneous EEG recordings [Romero et al., 2008; Vigon et al., 2000], overcoming limitations of linear regression methods. Moreover, BSS approaches can well preserve the nonlinear characteristics of EEG after artifact removal [Zhaojun et al., 2006].

This study assessed the electrophysiological effects of alprazolam on scalp EEG connectivity. The electrophysiological changes of EEG coupling were evaluated separately by means of linear and nonlinear CMIF contributions. So as to evaluate both kinds of functional couplings separately, appropriate surrogate data were used.

The results were obtained in a strictly controlled environment after a pharmacological challenge, which made it possible to formulate an explicit experimental hypothesis: like all benzodiazepines, alprazolam facilitates the action of GABA, the main inhibitory neurotransmitter on the CNS. As a consequence of the enhancement of inhibitory pathways, a weakening or even an impairment of functional connections was hypothesized. In other words, we expected that the elements (either single neurons or neuronal populations) of the CNS would have a decreased influence on each other, thus inducing a global reduction in connectivity.

Linear results only showed significant decreases (see Figs. 3a and 4) that indicated a decoupling between areas after drug intake. Linear decreases of connectivity could be found from 30 min to 1 h after drug administration and were consistent with reported timing of peak plasma concentrations [Greenblat et al., 1993]. Correlations between plasma drug concentrations and the variable obtained from linear contribution of CMIF were high for all scalp regions and interhemispheric connectivities. These results agreed with the experimental hypothesis, but they did not agree with a previously published work in which interhemispheric coherence increased due to drug action [Sampaio et al., 2007]. Interestingly, after benzodiazepine intake, a decrease in absolute and relative power of the alpha frequency band (7.5–10.5 Hz) was observed when applying spectral analysis to EEG data [Barbanoj et al., 1994]. This reduction in alpha activity has been associated behaviorally with a decrease in the vigilance level produced after acute ingestion of these drugs [Barbanoj et al., 2007] and with a weakening of the thalamocortical interactions [Destexhe and Sejnowski, 2001]. Thus, both decreases could be related and the reduction of EEG linear couplings might be associated with the decrease of functional connectivity between subcortical and cortical structures. However, further analyses and other experimental measures should be performed to confirm this hypothesis.

Nonlinear connectivity, on the other hand, presented significant increases (see Figs. 3b and 4). These significant differences of CMIF between original and surrogate data could be due either to nonlinear structure in one or both time series or to nonlinear coupling between the time series. In any case, results indicate that there is a nonlinear functional structure in the system of EEG coupled time series as a consequence of drug action.

Statistical differences were found between 30 min and 1.5 h after drug ingestion, and these changes were almost totally correlated with the levels of plasma concentrations as a function of time (see Fig. 4). Correlation coefficients

were even higher than those obtained for linear connectivity (see Table I).

The increases obtained with nonlinear analyses agreed with the results reported by increases of the index of structural synchrony in [Fingelkurts et al., 2004]. After benzodiazepine intake, an increase in absolute and relative power of the beta frequency band (13–35 Hz) has been observed when applying spectral analysis to EEG data [Barbanoj et al., 1994]; this was associated behaviorally with increases in cognitive efficiency [Adler and Brassen, 2001]. In addition, improvements in cognitive efficiency have been related with augmented local brain integration [Polunina and Davydov, 2006], and local cortical neuronal behavior has been found to be weakly nonlinear [Stam, 2005]. Thus, it could be hypothesized that stronger nonlinear structure of the underlying system of coupled EEG time series could be related to an augmentation of functional connectivity between cortico-cortical structures. Nevertheless, as mentioned earlier, further analysis and experimental measures should be done to conclude and confirm these hypotheses.

It should be noted that CMIF did not directly estimate axonal connections or cortico-cortical communication. Information transfer quantified by CMIF should be understood in a statistical sense to mean that one could obtain information about the time series at one site from the time series at another site. Neither linear nor nonlinear contributions revealed the exact mechanism or pathways through which this statistical relation was established. Therefore, an impairment or improvement of long/short cortico-cortical fibers might not be the sole cause of the ex-

TABLE I. Connectivity zones used in this work and EEG pairs included in each grouping

Connectivity zone	EEG channels
Frontal	Fp1-Fp2, Fp1-F7, Fp1-F3, Fp1-Fz, Fp2-Fz, Fp2-F4, Fp2-F8, F3-Fz, F3-F4, F4-F8, F7-F3, F7-F8, Fz-F4
Central	T3-C3, T3-T4, C3-Cz, C3-C4, Cz-C4, C4-T4
Posterior	T5-P3, T5-T6, T5-O1, P3-Pz, P3-P4, P3-O1, Pz-P4, Pz-O1, Pz-O2, P4-T6, P4-O2, T6-O2, O1-O2
Frontal–central	Fp1-T3, Fp1-C3, Fp1-Cz, Fp2-Cz, Fp2-C4, Fp2-T4, F7-T3, F7-C3, F3-T3, F3-C3, F3-Cz, Fz-Cz, F4-Cz, F4-C4, F4-T4, F8-C4, F8-T4
Frontal–posterior	Fp1-T5, Fp1-P3, Fp1-Pz, Fp1-O1, Fp2-Pz, Fp2-P4, Fp2-T6, Fp2-O2, F7-T5, F7-O1, F3-P3, F3-Pz, F3-O1, Fz-P3, Fz-Pz, Fz-P4, F4-Pz, F4-P4, F4-O2, F8-T6, F8-O2
Central–posterior	T3-T5, T3-P3, T3-O1, C3-T5, C3-P3, C3-O1, Cz-P3, Cz-Pz, Cz-P4, C4-P4, C4-T6, C4-O2, T4-P4, T4-T6, T4-O2
Interhemispheric	Fp1-Fp2, F7-F8, F3-F4, T3-T4, C3-C4, T5-T6, P3-P4, O1-O2

TABLE II. Maximum absolute values of normalized cross-correlation function between time changes in the net pharmacological effect on area values obtained from linear and nonlinear components of CMIF and drug plasma concentrations

Connectivity	Correlation coefficient for linear component	Correlation coefficient for nonlinear component
Global interhemispheric	0.828	0.985
Frontal	0.854	0.896
Central	0.858	0.913
Posterior	0.775	0.969
Frontal–central	0.891	0.942
Frontal–posterior	0.915	0.985
Central–posterior	0.889	0.981

planation for changes in the linear and nonlinear components of connectivity after drug intake. The changes observed could also be caused by the dissociation or synchronization between cortical and subcortical structures [Jeong et al., 2001].

In conclusion, our results showed that drug intake induced changes in EEG connectivity in terms of information transfer. However, trends were opposite depending on their statistical characteristics: a decrease in linear interactions and an increase in nonlinear couplings. These effects were generally spread over the entire scalp. The pattern of changes over time in the connectivity maps was very highly correlated with the time course of drug plasma concentrations, providing consistent information about brain changes in terms of connectivity. Finally, the study indicated that changes in EEG connectivity that provide interesting information about psychopharmacological effects should be assessed by both linear and nonlinear approaches.

ACKNOWLEDGMENTS

CIBER-BBN is an initiative of the Instituto de Salud Carlos III, Spain.

REFERENCES

- Abarbanel HD, Huerta R, Rabinovich MI, Rulkov NF, Rowat PF, Selverston AI (1996): *Neural Comput* 8:1567–1602.
- Adler G, Brassen S (2001): Short-term rivastigmine treatment reduces EEG slow-wave power in Alzheimer patients. *Neuropsychobiology* 43:273–276.
- Achermann P, Borbély AA (1998): Coherence analysis of the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience* 85:1195–1208.
- Alonso JF, Mañanas MA, Hoyer D, Topor ZL, Bruce EN (2007): Evaluation of respiratory muscles activity by means of mutual information function at different levels of ventilatory effort. *IEEE Trans Biomed Eng* 54:1573–1582.

- Anderer P, Saletu B, Kinsperger K, Semlitsch H (1987): Topographic brain mapping of EEG in psychopharmacology, Part 1: Methodological aspects. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 9:369–382.
- Anderer P, Semlitsch H, Saletu B, Barbanoj MJ (1992): Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology. *Psychiatry Res* 45:79–93.
- Barbanoj MJ, Anderer P, Antonijoan RM, Torrent J, Saletu B, Jané F (1994): Topographic pharmaco-EEG mapping of increasing doses of buspirone and its comparison with diazepam. *Hum Psychopharmacol* 9:101–109.
- Barbanoj MJ, Riba J, Morte A, Antonijoan RM, Jané F (2002): Basics of PK-PD using QEEG: Acute/repetitive administration, interactions. Focus on anxiolytics with different neurochemical mechanisms as examples. *Methods Find Exp Clin Pharmacol C* 24(Suppl.):67–83.
- Barbanoj MJ, Urbano G, Antonijoan RM, Ballester RM, Valle M (2007): Different acute tolerance development to EEG, psychomotor performance and subjective assessment effects after two intermittent oral doses of alprazolam. *Neuropsychobiology* 55:203–212.
- Barbanoj MJ, Riba J, Clos S, Giménez S, Grasa E, Romero S (2008): Daytime Ayahuasca administration modulates REM and slow-wave sleep in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 196:315–326.
- Belouchrani A, Abed-Meraim K, Cardoso JF, Moulines E (1997): A blind source separation technique using second-order statistics. *IEEE Trans Signal Process* 45:434–444.
- Chun-Chuan C, Jen-Chuen HS, Yu-Zu W, Po-Lei L, Shyan-Shiou C, Niddam DM, Tzu-Chen Y, Yu-Te W (2008): Mutual-information-based approach for neural connectivity during self-paced finger lifting task. *Hum Brain Mapp* 29:265–280.
- Cross EM, Chaffin WW (1982): Use of the binomial theorem in interpreting results of multiple tests of significance. *Educ Psychol Meas* 42:25–34.
- David O, Cosmelli D, Friston K (2004): Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model. *NeuroImage* 21:659–673.
- Destexhe A, Sejnowski TJ (2001). *Thalamocortical Assemblies: How Ion Channel, Single Neurons and Large-Scale Networks Organize Sleep Oscillations*. Oxford: Oxford University Press.
- Düermuth G, Ferber G, Herrmann WM, Hinrichs H, Künkel H (1987): International Pharmaco-EEG Group (IPEG). Committee on standardization of data acquisition and signal analysis in pharmaco-EEG investigations. *Neuropsychobiology* 17:213–218.
- Escudero J, Hornero R, Abasolo D (2009): Interpretation of the auto-mutual information rate of decrease in the context of biomedical signal analysis. Application to electroencephalogram recordings. *Physiol Meas* 30:187–199.
- Ferber G, Abt K, Fichte K, Luthringer R (1999): IPEG guideline on statistical design and analysis for pharmacodynamic trials. *Neuropsychobiology* 39:92–100.
- Ferenets R, Lipping T, Anier A, Jantti V, Melto S, Hovilehto S (2006): Comparison of entropy and complexity measures for the assessment of depth of sedation. *IEEE Trans Biomed Eng* 53:1067–1077.
- Fingelkurts AA, Kivisaari R, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ, Kähkönen S (2004): Enhancement of GABA-related signalling is associated with increase of functional connectivity in human cortex. *Hum Brain Mapp* 22:27–39.
- Frasch MG, Walter B, Friedrich H, Hoyer D, Eiselt M, Bauer R (2007): Detecting the signature of reticulothalamocortical communication in cerebrocortical electrical activity. *Clin Neurophysiol* 118:1969–1979.
- Greenblat DJ, Wright CE (1993): Clinical pharmacokinetics of alprazolam: Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinetics* 24:453–471.
- Haefely W (1990): Benzodiazepine receptor and ligands: structural and functional differences. In: Hindmarch I, Beaumont G, Brandon S, Leonard BE, editors. *Benzodiazepines: Current Concepts. Biological, Clinical and Social Perspectives*. Chichester: Wiley. pp 1–18.
- Hornero R, Abásolo D, Escudero J, Gómez C (2009): Non-linear analysis of EEG and MEG in patients with Alzheimer's disease. *Philos Trans R Soc A* 367:317–336.
- Hoyer D, Pompe B, Chon K H, Hardraht H, Wicher C, Zwiener U (2005): Mutual information function assesses autonomic information flow of heart rate dynamics at different time scales. *IEEE Trans Biomed Eng* 52:584–592.
- Huyn-Chool S, Shanbao T, Yamashita S, Xiaofeng J, Geocadin G, Thakor N (2006): Quantitative EEG and effect of hypothermia on brain recovery after cardiac arrest. *IEEE Trans Biomed Eng* 53:1016–1023.
- Jeong J, Gore JC, Peterson BS (2001): Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 112:827–835.
- Jin SH, Kwon YJ, Jeong JS, Kwon SW, Shin DH (2006a): Differences in brain information transmission between gifted and normal children during scientific hypothesis generation. *Brain Cogn* 62:191–197.
- Jin SH, Kwon YJ, Jeong JS, Kwon SW, Shin DH (2006b): Increased information transmission during scientific hypothesis generation: Mutual information analysis of multichannel EEG. *Int J Psychophysiol* 62:337–344.
- Kantz H, Schreiber T (2000): *Nonlinear Time Series Analysis*. Cambridge University Press.
- Kreuz T (2004): *Measuring synchronization in model systems and electroencephalographic time series from epilepsy patients*, Doctoral dissertation. Document publicly available at <http://www.fz-juelich.de/nic-series/NIC-Series-e.html>.
- Lucchesia LM, Pompéia S, Manzanob GM, Kohnc AF, Galduroza JFC, Buena OFA (2003): Flunitrazepam-induced changes in neurophysiological, behavioural, and subjective measures used to assess sedation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:525–533.
- Malizia AL, Nutt DJ (1995): Psychopharmacology of benzodiazepines—An update. *Hum Psychopharmacol* 10:1–14.
- Na SH, Jin SH, Kim SY, Ham BJ (2002): EEG in schizophrenic patients: Mutual information analysis *Clin Neurophysiol* 113:1954–1960.
- Na SH, Jin SH, Kim SY (2006): The effects of total sleep deprivation on brain functional organization: Mutual information analysis of waking human EEG. *Int J Psychophysiol* 62:238–242.
- Nolte G, Wheaton OBL, Mari Z, Vorbach S, Hallett M (2004): Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* 115:2292–2307.
- Nunez PL, Srinivasan R (2006): *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press.
- Palus M (1996a): Detecting nonlinearity in multivariate time series. *Phys Lett A* 213:138–144.
- Palus M (1996b): Nonlinearity in normal human EEG: Cycles, temporal asymmetry, nonstationarity and randomness, not chaos. *Biol Cybern* 75:389–396.

- Pereda E, Quiroga RQ, Bhattacharya J (2005): Nonlinear multivariate analysis of neurophysiological signals. *Prog Neurobiol* 77: 1–37.
- Polunina AG, Davydov DM (2006): EEG correlates of Wechsler adult intelligence scale. *Int J Neurosci* 116:1231–1248.
- Prichard D, Theiler J (1994): Generating surrogate data for time series with several simultaneously measured variables. *Phys Rev Lett* 73:951–954.
- Quiroga RQ, Kraskov A, Kreuz T (2002): Grassberger performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E* 65: 041903.
- Riba J, Barbanj MJ (2008): Drugs and neurophysiological measures, a bidirectional relationship. *Int J Psychophysiol* 69:158.
- Romano M, Borja E, Chao C, del Río Y, Corsi M (2002): Effect of diazepam on EEG power and coherent activity: Sex differences. *Psychoneuroendocrinology* 27:821–833.
- Romero S, M. A. Mañanas MA, Barbanj MJ (2008): A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: A simulation case. *Comput Biol Med* 38:348–360.
- Saletu B, Pakesch G (1987): Recent advances in the clinical pharmacology of benzodiazepines, Part 1: Pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol* 2:3–10.
- Saletu B, Anderer P, Kinsperger K, Grünberger J (1987): Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology, Part 2: Clinical applications (pharmacology-EEG imaging). *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 9:385–408.
- Sampaio I, Puga F, Veiga H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P (2007): Influence of bromazepam on cortical interhemispheric coherence. *Arq Neuropsiquiatr* 65:77–81.
- Schreiber T, Schmitz A (2000): Surrogate time series. *Phys D* 142:346–382.
- Shanbao T, Bezerianos A, Malhotra A, Yisheng Z, Thakor N (2003): Parameterized entropy analysis of EEG following hypoxic-ischemic brain injury. *Phys Lett A* 314:354–361.
- Srinivasan V, Eswaran C, Sriraam N (2007): Approximate entropy-based epileptic EEG detection using artificial neural networks. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 11:288–295.
- Stam CJ (2005): Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 116:2266–2301.
- Stam CJ, van Capellen van Walsum AM, Pijnenburg YA, Berendse HW, de Munck JC, Scheltens P, van Dijk BW (2002): Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's disease: Evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol* 19:562–574.
- Stam CJ, Breakspear M, van Capellen van Walsum AM, van Dijk BW (2003): Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects. *Hum Brain Mapp* 19:63–78.
- Stille G, Herrmann WM (1982): Guidelines for pharmacology-EEG studies in man. *Pharmacopsychiatry* 15:107–108.
- Tan X, Uchida S, Matsuura M, Nishihara K, Iguchi Y, Kojima T (1998): Benzodiazepine effects on human sleep EEG spectra: A comparison of triazolam and flunitrazepam. *Life Sci* 63:675–684.
- Teplan M, Krakovska A, Stolic S (2006): EEG responses to long-term audio-visual stimulation. *Int J Psychophysiol* 59:81–90.
- Theiler J, Eubank S, Longtin A, Galdrikian B, Farmer JD (1992): Testing for nonlinearity in time series: The method of surrogate data. *Phys D* 58:77–94.
- Vigon L, Saatchi MR, Mayhew JEW, Fernandes R (2000): Quantitative evaluation of techniques for ocular artefact filtering of EEG waveforms. *IEE Proc Sci Meas Technol* 147:219–228.
- Warrington SJ (1997): Ethical aspects of research in healthy volunteers. In: O'Grady J, Joubert PH, editors. *Handbook of Phase I/II Clinical Drug Trials*. Boca Raton: CRC Press. pp 103–110.
- Zhaojun X, Jia L, Song L, Baikun W (2006): Using ICA to remove eye blink and power line artifacts in EEG. *First Int Conf Innov Comput Inf Cont* 3:107–110.