



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN INGENIERÍA DE TELECOMUNICACIÓN

**Estudio de nuevas aproximaciones
metodológicas para identificar de forma
precisa la activación de fuentes cerebrales
mediante LORETA**

Autor:

D. Daniel Bueno Pacheco

Tutores:

Dr. D. Jesús Poza Crespo

D. Víctor Rodríguez González

Valladolid, Julio de 2019

TÍTULO: Estudio de nuevas aproximaciones metodológicas para identificar de forma precisa la activación de fuentes cerebrales mediante LORETA

AUTOR: D. Daniel Bueno Pacheco

TUTORES: Dr. D. Jesús Poza Crespo
D. Víctor Rodríguez González

DEPARTAMENTO: Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática

TRIBUNAL

PRESIDENTE: Dr. D. Roberto Hornero Sánchez

VOCAL: Dr. D. María García Gadañón

SECRETARIO: Dr. D. Carlos Gómez Peña

P. SUPLENTE: Dr. D. Miguel López-Coronado

V. SUPLENTE: Dr. D. Miriam Antón Rodríguez

S. SUPLENTE: Dr. D. Francisco Javier Díaz Pernas

FECHA: Julio de 2019

CALIFICACIÓN:

*‘¿Por qué trabajar
para que otra persona
tenga éxito cuando tú
puedes trabajar y tener éxito?’*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis padres y a mi hermano su apoyo durante este último año estudiando y trabajando, sin ellos no lo hubiese conseguido. Quiero enviar un fuerte abrazo a mi hermano "Karabatic" para que siga esforzándose y así un día él me pueda mencionar en los agradecimientos de su trabajo final tal y como he hecho yo.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a Jesús Poza Crespo y a Víctor Rodríguez González que me han ayudado a poder realizar este trabajo, el cual hemos podido terminar a pesar de los altibajos que hemos tenido. Mención especial a Víctor, el cual fue un antiguo compañero y hoy cotutor, por su gran paciencia, además de brindarme su apoyo en cualquier momento y guía a lo largo de este estudio. También quiero agradecer a otros compañeros y profesores que de manera indirecta me han transmitido sus conocimientos, con el fin de mejorar como persona y formarme académicamente para llegar a donde estoy ahora.

En último lugar, quisiera agradecer a mis amigos su apoyo y en especial a Alicia, porque, aunque la oposición sea muy dura para ti, que sepas que me has ayudado más de lo que tú podrías imaginar.

A todos ellos, muchas gracias.

Resumen

En este Trabajo de Fin de Máster (TFM) se han generado y analizado señales electroencefalográficas (EEG) sintéticas en diferentes escenarios, con el objetivo de diseñar y evaluar nuevos filtros espaciales para mejorar la localización de fuentes cerebrales con el método sLORETA (*standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography*).

A diferencia de otros métodos disponibles para registrar la actividad cerebral, el EEG es una técnica que se caracteriza por una alta precisión temporal, un fácil uso, muy amplio en el entorno clínico, y un bajo coste. Sin embargo, las señales EEG se ven influidas por las diferencias en la conductividad del cuero cabelludo, el cráneo y el cerebro, por el número y posición de electrodos utilizados, y por la ubicación espacial de las fuentes cerebrales. Los electrodos proporcionan una medida del potencial eléctrico del cerebro, que denominaremos señales a nivel de sensor, y en base a este potencial se pueden localizar las fuentes cerebrales que lo han generado, lo que denominaremos señales a nivel de fuente. La hipótesis de trabajo del TFM se basa en que la utilización de nuevos filtros espaciales permitiría mejorar la localización de las fuentes cerebrales en relación a los métodos convencionales que se utilizan para estimar la activación en ROIs (*Regions Of Interest*) con el método sLORETA.

Para poder analizar el error obtenido a la hora de localizar fuentes cerebrales se han diseñado e implementado nuevos filtros espaciales. Estos filtros espaciales dividen la corteza cerebral en 84 ROIs, que se corresponden con las 42 áreas de Brodmann en cada hemisferio cerebral. El error de localización estimado se ha analizado en términos de diversos estadísticos, como la media, la desviación típica y la dispersión, con el fin de poder caracterizar su distribución.

Los resultados muestran que la aplicación de los filtros espaciales propuestos permite obtener precisiones de localización de las fuentes cerebrales similares a los métodos convencionales. No obstante, este trabajo es solo un primer paso para el diseño de nuevos algoritmos que permitan disminuir el error en la localización de fuentes cuando se utiliza el algoritmo sLORETA con señales EEG.

Palabras clave

Electroencefalografía, sLORETA, ROI, área de Brodmann, nivel de sensor, nivel de fuente.

Abstract

In this Master Thesis, synthetic electroencephalographic (EEG) signals have been generated and analyzed in different scenarios. The goal was to design and evaluate new spatial filters to improve the localization of brain sources with the sLORETA (standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography) method.

Unlike other methods available to record brain activity, EEG is a technique that is characterized by high temporal resolution, wide use at clinical settings and low cost. However, EEG signals are influenced by differences in conductivity of the scalp, skull and brain, by the number and position of electrodes, and by the spatial localization of brain sources. The electrodes provide a measure of the electrical potential of the brain, named signals at the sensor level, and based on this potential the brain sources that have generated it can be localized, named signals at the source level. The working hypothesis of this study is based on the idea that the use of new spatial filters would allow to improve the localization of cerebral sources in comparison to the conventional methods that are used to estimate the activation in ROIs (Regions Of Interest) using the method sLORETA.

In order to analyze the localization error of the brain sources, new spatial filters have been designed and implemented. These spatial filters divide the cerebral cortex into 84 ROIs, which correspond to the 42 Brodmann areas in each cerebral hemisphere. The estimated localization error has been assessed in terms of several statistics, such as the mean, standard deviation and dispersion, in order to characterize its distribution.

The results show that the application of the proposed spatial filters allows obtaining localization accuracies of brain sources similar to those obtained by conventional methods. However, this work is only a first step for designing new algorithms useful to reduce the localization error of brain sources, using the sLORETA algorithm with EEG signals.

Keywords

Electroencephalography, sLORETA, ROI, Brodmann area, sensor level, source level.

Índice

Capítulo 1.	Introducción.....	21
1.1.	Procesado de señales biomédicas	21
1.2.	Localización de fuentes cerebrales	21
1.3.	Hipótesis	22
1.4.	Objetivos.....	22
1.5.	Descripción de la memoria	23
Capítulo 2.	Introducción a la electroencefalografía	25
2.1.	Introducción.....	25
2.2.	Evolución histórica de la electroencefalografía.....	25
2.3.	Registros electroencefalográficos.....	26
Capítulo 3.	Métodos de localización de fuentes.....	29
3.1.	Introducción.....	29
3.2.	<i>Forward solution</i>	30
3.2.1.	Modelo de fuente	30
3.2.2.	Modelo de conducción volumétrica	31
3.3.	<i>Inverse problem</i>	32
3.4.	Métodos de localización de fuentes.....	33
3.4.1.	LCMV.....	33
3.4.2.	DICS	33
3.4.3.	MUSIC	35
3.4.4.	MNE/wMNE	35
3.4.5.	FOCUSS	35
3.4.6.	BESA.....	35
3.4.7.	LORETA	36
3.4.8.	Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA).....	36

3.4.9.	Exact Low Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA)	37
3.5.	Comparación de métodos de localización de fuentes	37
Capítulo 4.	Materiales y métodos	40
4.1.	Introducción	40
4.2.	Medios de partida	40
4.2.1.	Software	40
4.3.	Datos presimulación	41
4.3.1.	Generación del volumen de conducción	41
4.3.2.	Generación de electrodos	42
4.3.3.	Generación de la matriz de transformación	45
4.4.	Generación de señales EEG sintéticas	45
4.5.	Aplicación del método de localización sLORETA a las señales EEG sintéticas	46
4.6.	Obtención de las señales a nivel de fuente segmentando por ROIs	46
4.6.1.	Introducción	46
4.6.2.	<i>Single Voxel</i>	47
4.6.3.	<i>All Voxels</i>	47
4.6.4.	Filtros propuestos	48
4.7.	Localización de las fuentes	51
4.7.1.	Introducción	51
4.7.2.	Tipos de escenarios	51
4.7.3.	Método de evaluación de la precisión de la localización	54
Capítulo 5.	Resultados	56
5.1.	Introducción	56
5.2.	Escenario 1: evaluación del tamaño del área de Brodmann	56
5.3.	Escenario 2: distancia entre dos dipolos	57
5.4.	Escenario 3: orientación de un dipolo	58
5.5.	Escenario 4: número de dipolos	61
Capítulo 6.	Discusión y limitaciones	63
6.1.	Introducción	63
6.2.	Escenario 1: evaluación del tamaño del área de Brodmann	63
6.3.	Escenario 2: distancia entre dos dipolos	64
6.4.	Escenario 3: orientación de un dipolo	64
6.5.	Escenario 4: número de dipolos	65
6.6.	Limitaciones	65

Capítulo 7. Conclusiones y líneas futuras	67
7.1. Conclusiones.....	67
7.2. Grado de cumplimiento de los objetivos	67
7.3. Líneas de trabajo futuro	68
Referencias.....	70

Índice de figuras

Figura 1. Sistema Internacional 10-20 de colocación de los electrodos. Figura adaptada de (Guevara Pérez et al., 2010).....	27
Figura 2. Relación entre las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente. Figura adaptada de (Rodríguez, 2018).	30
Figura 3. Esquema del procesado y métodos utilizados.....	40
Figura 4. Volumen de conducción generado.	42
Figura 5. Generación de coordenadas para cada electrodo.	43
Figura 6. Conjunto de 19 electrodos, posicionados según el sistema Internacional 10-20, no alienados con la cabeza.....	43
Figura 7. Conjunto de 19 electrodos, posicionados según el Sistema Internacional 10-20, alienados con la cabeza.....	44
Figura 8. Obtención de la matriz de transformación.	45
Figura 9. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB AB21L.	46
Figura 10. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial <i>Single Voxel</i>	47
Figura 11. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial <i>All Voxels</i>	48
Figura 13. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial gaussiano.....	50
Figura 14. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial exponencial.	50
Figura 15. Imagen LORETA con un dipolo situado en el AB ABR47 sin filtrado espacial para ilustrar el Escenario 1: evaluación de la influencia del tamaño del área de Brodmann	52
Figura 16. Imagen LORETA con dipolos situados en las AB ABL47 y ABR20 sin filtrado espacial para ilustrar el Escenario 2: evaluación de la influencia de la distancia entre 2 dipolos	53
Figura 17. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABR4 con una orientación de 75° respecto al eje Y sin filtrado espacial para ilustrar el Escenario 3: evaluación de la influencia de la orientación de un dipolo	53
Figura 18. Imagen LORETA con dipolos en las AB ABR10 y ABL21 sin filtrado espacial para ilustrar el Escenario 4: evaluación de la influencia del número de dipolos	54
Figura 19. Escenario 1: evaluación del tamaño del área de Brodmann	57

Figura 20. Escenario 2: distancia entre 2 dipolos.	58
Figura 21. Escenario 3: orientación de un dipolo.	59
Figura 22. Escenario 4: número de dipolos.	61

GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

BEM	<i>Boundary Element Model</i>
BESA	<i>Brain Electric Source Analysis</i>
DICS	<i>Dynamic Imaging of Coherent Sources</i>
ECD	<i>Equivalent Current Dipole</i>
ECoG	Electrocorticograma (<i>Electrocorticography</i>)
EEG	Electroencefalografía
eLORETA	<i>Exact Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
EROS	Señal Óptica Relacionada con Eventos(<i>Event-related optical signal</i>)
ERP	Potenciales relacionados con un evento (<i>event-related potentials</i>)
FDM	<i>Finite Difference Method</i>
FEM	<i>Finite Element Model</i>
fMRI	Imagen por Resonancia Magnética Funcional (<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>)
FOCUSS	<i>Focal Undetermined System Solution</i>
LCMV	<i>Linearly Constrained Minimum Variance</i>
LD	<i>Linear Distributed</i>
LFM	<i>Lead Field Matrix</i>
LFP	<i>Local Field Potential</i>
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
MNE	<i>Minimum Norm Estimation</i>
MRI	Imagen por Resonancia Magnética (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MRS	Espectroscopia de Resonancia Magnética (<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>)
MUSIC	<i>MUltiple Signal Classification</i>
PET	Tomografía por Emisión de Positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
ROI	Región de Interés (<i>Region Of Interest</i>)

sLORETA	<i>Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
TFM	Trabajo de Fin de Máster
wMNE	<i>Weighted Minimum Norm Estimation</i>

Capítulo 1. Introducción

1.1. Procesado de señales biomédicas

El presente Trabajo de Fin de Máster se enmarca dentro del campo de la Ingeniería Biomédica, específicamente en el área de procesado de señales biomédicas. Estos estudios aprovechan los conocimientos que se han adquirido en la ingeniería acerca del análisis y tratamiento de señales y se aplican para extraer información de diversas señales biomédicas.

Anteriormente, se realizaban los análisis de las señales biomédicas buscando irregularidades en la amplitud, frecuencia y forma de las señales mediante una inspección visual (Martí, 1988). Esta forma de estudio es muy imprecisa y compleja, y depende prácticamente de la experiencia y objetividad del especialista. Mediante el procesado de las señales biomédicas, se trata de obtener las propiedades de las señales biomédicas de una manera objetiva y precisa (Martí, 1988).

El tratamiento de señales biomédicas se segmenta en tres partes (Poza, 2008):

- 1) Adquisición de los registros.
 - a. Detección, cuantificación, digitalización y muestreo de los registros.
 - b. Preprocesado de la señal para eliminar ruido de otros elementos internos y externos.
 - c. Almacenamiento y/o emisión de la señal preprocesada.
- 2) Procesado
 - a. Fragmentación de la señal.
 - b. Filtrado y modificación de la señal
 - c. Reconocimiento de los patrones que se quieren detectar.
- 3) Clasificación
 - a. Extracción de las propiedades de la señal.
 - b. Clasificación de la señal.

1.2. Localización de fuentes cerebrales

Cuando una zona del cerebro se activa, se generan campos magnéticos y eléctricos producidos por las sinapsis neuronales. Esta actividad puede ser ocasionada por un estímulo cognitivo, sensorial o motriz, dando lugar a los llamados potenciales relacionados con un evento o ERP (*event-related potentials*), aunque esta actividad también puede ser provocada en condiciones basales de reposo, sueño o en vigilia (Sanei y Chambers, 2007). El estudio de la activación de las fuentes cerebrales es primordial para entender las alteraciones patológicas, fisiológicas, mentales y funcionales del cerebro e incluso para localizar problemas debido a discapacidades (Sanei y Chambers, 2007).

La localización de fuentes cerebrales consiste en estimar las regiones espaciales donde se encuentran las fuentes que han generado la actividad cerebral registrada fuera de la cabeza (Sanei y Chambers, 2007). Esta localización se va a realizar sobre las señales a nivel de fuente por la siguiente razón: las señales a nivel de sensor no tienen en consideración las diferencias de la conductividad entre cuero cabelludo, cerebro y cráneo, por lo tanto, las medidas que se realizan sobre estas señales pueden ser erróneas.

La localización de fuentes es un problema indeterminado, por lo que no existe una única solución. Dependiendo de la información a priori de la que se disponga y del método de localización de fuentes empleado se pueden obtener distintas soluciones (Cohen, 2017; Sanei y Chambers, 2007).

A lo largo de la historia se han empleado técnicas radiológicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la imagen por resonancia magnética (MRI) para la localización de fuentes cerebrales, ya que disponen de una resolución espacial alta; no obstante, su resolución temporal es muy baja y su coste económico alto. Hoy en día también es posible emplear técnicas neurofisiológicas que disponen de una alta resolución temporal, si bien, la resolución espacial es baja (p.ej. la electroencefalografía, EEG), o el coste económico es alto (p.ej. la magnetoencefalografía, MEG) (Hämäläinen et al., 1993; Sanei y Chambers, 2007). En este Trabajo de Fin de Máster (TFM) se van a utilizar señales EEG debido a su bajo coste, a su elevada resolución temporal y a que son más comunes en el ámbito clínico (Sanei y Chambers, 2007).

1.3. Hipótesis

Las señales EEG permiten cuantificar la actividad cerebral en la superficie del cuero cabelludo, es decir a nivel de sensor. Por tanto, es razonable emplear estas señales para aplicar métodos de localización de fuentes que permitan estimar la distribución espacial de los generadores neuronales asociados.

Partiendo de señales sintéticas creadas en diferentes escenarios, en este TFM, se plantea la hipótesis de que **los métodos utilizados hasta el momento por sLORETA para estimar la activación de las fuentes cerebrales en una ROI (*Regions Of Interest*) no tienen en cuenta la extensión y morfología de cada ROI; por tanto, la utilización de nuevos filtros espaciales permitiría mejorar la localización de las fuentes cerebrales en relación a los métodos convencionales utilizados para estimar la activación en ROIs con el método sLORETA.**

1.4. Objetivos

El objetivo principal de este TFM es **diseñar nuevos filtros espaciales que permitan mejorar la precisión al aplicar sLORETA como método de localización de fuentes cerebrales mediante señales EEG.** Para conseguir este objetivo se realizarán los siguientes objetivos específicos:

- i. Realizar una búsqueda bibliográfica de los métodos de localización de fuentes más importantes, y escoger el que ofrece mejores prestaciones cuando se utilizan señales EEG.
- ii. Adquirir conocimientos para poder manejar el método de localización de fuentes escogido e implementar varios algoritmos para cuantificar el error de localización en MATLAB®.
- iii. Evaluar los resultados y cuantificar el error de localización de fuente junto con varios parámetros estadísticos.
- iv. Extraer conclusiones en base al análisis realizado.

1.5. Descripción de la memoria

En el presente apartado se detalla y resume la estructura de este TFM, que se divide en 8 capítulos. El capítulo actual es el primero de ellos y consiste en una introducción del TFM. El resto de los capítulos se describen a continuación:

- **Capítulo 2: Introducción a la electroencefalografía.** En este capítulo se explican los fundamentos de la electroencefalografía, así como su evolución histórica y los aspectos fundamentales a la hora de realizar registros EEG.
- **Capítulo 3: Métodos de localización de fuentes.** Se detallan los fundamentos de los métodos de localización de fuentes, los conceptos de *Forward Solution*, *Inverse Problem*, las familias de métodos de localización de fuentes, y una comparación de los métodos de localización de fuentes más empleados.
- **Capítulo 4: Materiales y métodos.** Se describe la base de datos propia que se ha usado, el software necesario para llevar a cabo el procesado y los métodos empleados para la obtención de señales a nivel de fuente segmentadas por ROIs. También se detalla el método de evaluación de la precisión en la localización de fuentes utilizado y los escenarios de simulación propuestos con el fin de poder evaluar los filtros espaciales.
- **Capítulo 5: Resultados.** Se presentan los resultados obtenidos para cada uno de los escenarios propuestos.
- **Capítulo 6: Discusión y limitaciones.** Se analizan los resultados obtenidos, así como las limitaciones encontradas a la hora de realizar este TFM.
- **Capítulo 7: Conclusiones y líneas futuras.** Se recogen las conclusiones del estudio realizado, planteando una serie de líneas de trabajo futuro.
- **Bibliografía.** Recopila las fuentes bibliográficas que se han utilizado.

Capítulo 2. Introducción a la electroencefalografía

2.1. Introducción

La electroencefalografía es una técnica utilizada para el estudio no invasivo de la actividad bioeléctrica cerebral (Cohen, 2017; Ombao et al., 2016). Esta actividad consiste en campos eléctricos y se mide a través de electrodos colocados, típicamente, en el cuero cabelludo. Los campos eléctricos son el resultado de señales electroquímicas viajando de una neurona a otra. Cuando millones de estas señales viajan simultáneamente en el mismo instante temporal, los campos se suman y adquieren una amplitud lo suficientemente grande como para ser medidos en el cuero cabelludo (Cohen, 2017; Ombao et al., 2016).

Esta técnica dispone de muchas ventajas en relación a otras técnicas que permiten cuantificar la actividad cerebral, incluyendo una alta precisión temporal, su facilidad de uso y su bajo coste (Vespa et al., 1999). Esta alta resolución temporal del orden de los milisegundos proporciona una gran ventaja sobre otros métodos para estudiar el funcionamiento del cerebro como fMRI, PET, o espectroscopia de resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*), entre otras (Hämäläinen et al., 1993). Las técnicas basadas en MEG y EROS (*Event-related optical signal*) son los únicos métodos no invasivos que tienen una resolución temporal tan alta como EEG, si bien EEG tiene un coste menor (Hämäläinen et al., 1993).

La principal desventaja de EEG es la baja resolución espacial (Srinivasan, 1999). Otra de las desventajas más importantes es que está limitada a grandes conjuntos de neuronas que generan señales sincronamente, ya que es muy difícil de medir la actividad asíncrona a pequeña escala (Cohen, 2017).

Se pueden diferenciar tres tipos de EEG, dependiendo de la manera en la que queramos registrarlo (Buzsáki et al., 2012):

- **Electroencefalograma estándar (EEG)**. Se registra en el cuero cabelludo a través de electrodos.
- **Local Field Potential (LFP)**. Se registra la actividad eléctrica mediante la suma de las corrientes que fluyen por múltiples neuronas cercanas en un pequeño volumen de tejido nervioso.
- **Electrocorticograma (ECoG)**. Se registra la actividad eléctrica en la superficie de la corteza cerebral mediante electrodos invasivos.

2.2. Evolución histórica de la electroencefalografía

En 1875, el médico Richard Caton, presentó sus descubrimientos acerca de los fenómenos eléctricos de los hemisferios cerebrales de ciertos animales, como monos y conejos, en la famosa revista médica *British Medical Journal* (Swartz, 2003). Ya en

1890, el fisiólogo polaco Adolf Beck publicó una investigación de la actividad eléctrica instintiva del cerebro de perros y conejos que incluía oscilaciones rítmicas alteradas por la luz (Swartz, 2003). Beck colocó los electrodos directamente en la superficie del cerebro para testear la estimulación sensorial. Su observación de la actividad cerebral fluctuante llevó a la conclusión de la existencia de las ondas cerebrales. Sin embargo, no fue hasta 1924 cuando se realizó el primer EEG en humanos (Haas, 2003). Este registro de la actividad eléctrica neuronal fue realizado por el psiquiatra alemán Hans Berger mediante un dispositivo que llamó "electroencefalógrafo". Este estudio lo publicó cinco años más tarde y mostró la interrupción de la actividad eléctrica alrededor de un tumor y las diferencias entre el estado del cerebro en reposo cuando una persona está despierta y mientras duerme (Gloor, 1969). Sin embargo, Kornmuller fue el primer neurocientífico que descubrió la importancia de utilizar grabaciones multicanal para la cobertura de una región cerebral más amplia (Jatoi et al., 2014a).

Los avances en la tecnología han permitido que la actividad eléctrica cerebral se pueda registrar de una manera mucho más fácil y precisa, permitiendo su uso en los ámbitos de la medicina, psicología, neurología, investigación, etc. (Cohen, 2017; Babiloni et al., 2009). Estos últimos años han surgido nuevos métodos de registro de la actividad cerebral tales como PET, MEG y MRI. No obstante, estas herramientas no han remplazado al EEG, sino que son complementarias a ésta (Cohen, 2017; Babiloni et al., 2009).

2.3. Registros electroencefalográficos

A la hora de realizar registros electroencefalográficos hay que tomar en consideración tres aspectos fundamentales que tendrán una gran importancia en el registro de las señales eléctricas (Cohen, 2017; Song et al., 2015):

- **Número de electrodos.** Esta característica afectará la resolución espacial del registro. Un mayor número de electrodos incrementa la resolución espacial, pero a costa de un mayor coste del equipo y un procesamiento más pesado del EEG. El número de electrodos utilizado suele ser de 19, 32 o 64 electrodos.
- **Posición de los electrodos.** La posición de los sensores de registro tiene una gran importancia debido a la variación de las señales bioeléctricas del cerebro (Guevara Perez et al., 2010). El método de colocación de electrodos más extendido es el Sistema Internacional 10-20, que se utiliza para situar de manera sistemática los electrodos en el cuero cabelludo (Guevara Perez et al., 2010). Se puede ver la posición de los electrodos en el sistema mencionado en la Figura 1. Los electrodos toman su nombre dependiendo de la zona donde se encuentran: Fp, frontopolar; F, frontal; C, central; P, parietal; T, temporal; O, occipital y A, auricular. Además, el número que lo acompaña nos indica en qué zona de la cabeza se encuentra: derecha (número par), izquierda (número impar) o línea central (subíndice z).

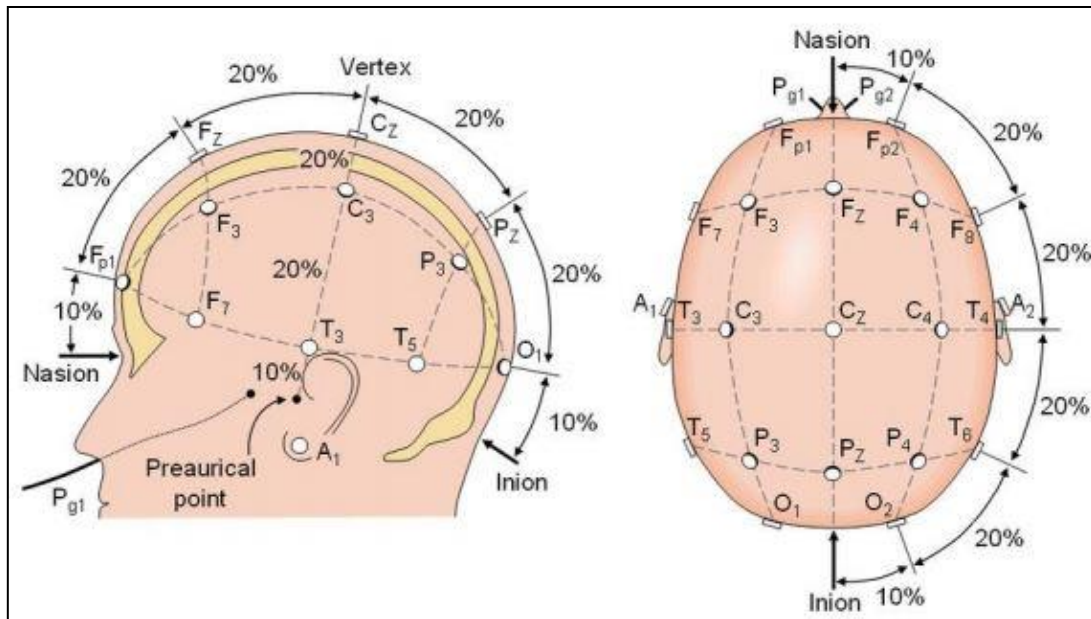


Figura 1. Sistema Internacional 10-20 de colocación de los electrodos. Figura adaptada de (Guevara Pérez et al., 2010).

- **Electrodo de referencia.** Las señales medidas por el EEG, registran diferencias de voltaje entre dos puntos, por lo que es necesario elegir una referencia (Guevara Pérez et al., 2010). Existen dos maneras de realizar los registros según la referencia seleccionada (Guevara Pérez et al., 2010):
 - **Registros monopolares.** Las señales se miden entre una referencia común y cada electrodo. Esta referencia puede ser ciertos puntos donde la actividad eléctrica sea nula (p.ej. los lóbulos auriculares o el mentón) o la media de la actividad registrada en todos los electrodos (referencia promedio).
 - **Registros bipolares.** Se registra la diferencia de señal entre dos electrodos.

Capítulo 3. Métodos de localización de fuentes

3.1. Introducción

La localización de fuentes activas del cerebro es un proceso que implica la predicción de la ubicación de las fuentes a partir de las mediciones del potencial del cuero cabelludo (Jatoi et al., 2014a). La localización de fuentes usando EEG ha sido un área de investigación activa, ya que provee información útil para el estudio de las anomalías funcionales, fisiológicas y mentales del cerebro (Jatoi et al., 2014a).

Se pueden emplear dos tipos de técnicas para llevar a cabo este tipo de estudios (Sanei y Chambers, 2007):

- **Radiológicas.** Este tipo de técnica genera imágenes médicas mediante diferentes agentes físicos (ultrasonidos, campos magnéticos, rayos X, etc) con el objetivo de diagnosticar y tratar enfermedades del cuerpo humano. Entre sus principales características, destacan su baja resolución temporal, su alta resolución espacial y su elevado coste. Ejemplos de estas técnicas serían: fMRI y PET.
- **Neurofisiológicas.** Esta técnica consiste en la utilización de grabaciones electrofisiológicas, métodos de imagen de calcio, optogenética y biología molecular con el objetivo de estudiar el sistema nervioso. Ahora vamos a definir las características de dos ejemplos: EEG y MEG. EEG tiene una baja resolución espacial y una alta resolución temporal, mientras que en el caso de MEG, tanto la resolución temporal como la espacial son altas.

La investigación para comprender el problema de la localización de fuentes comenzó hace 40 años al correlacionar el conocimiento electrofisiológico que se tenía del cerebro con los principios físicos básicos que controlan las corrientes de volumen en medios conductivos (Jatoi et al., 2014a).

La estimación de la ubicación y distribución de las fuentes responsables de la actividad electromagnética dentro del cerebro en función de los potenciales registrados en los electrodos es uno de los principales problemas en numerosos estudios de EEG (Jatoi et al., 2014a). Hay dos conceptos importantes que hay que diferenciar al realizar la localización de fuentes: la solución directa (*forward solution*) y el problema inverso (*inverse problem*). La solución del problema de localización de fuentes bioeléctricas implica resolver ambas cuestiones (Mahjoorya et al., 2017). Detallaremos estos problemas de la siguiente manera: dado un conjunto de N fuentes, obtenemos a través de una matriz de transformación (*Lead Field Matrix*) \mathbf{L} , una señal eléctrica medida en M electrodos en el tiempo T . La matriz \mathbf{L} contiene información del proceso físico que lleva a cabo la propagación de corrientes neuronales desde las regiones de origen dentro del cerebro hasta los electrodos. Esta información puede calcularse basándose en la geometría y las conductividades eléctricas de los tejidos en la cabeza. Especificar la

forma en el que las corrientes pasan desde el nivel de fuente (área/s cerebral/es en las que se genera/n las corrientes) a nivel de sensor (electrodos) se llama solución directa y tiene una única solución; mientras, el problema inverso, especifica la manera de pasar de nivel de sensor a nivel de fuente, y dispone de infinitas soluciones, que hay que restringir (Song et al., 2015; Jatoi et al., 2014a). En la Figura 2 se ilustra la relación entre ambos conceptos.

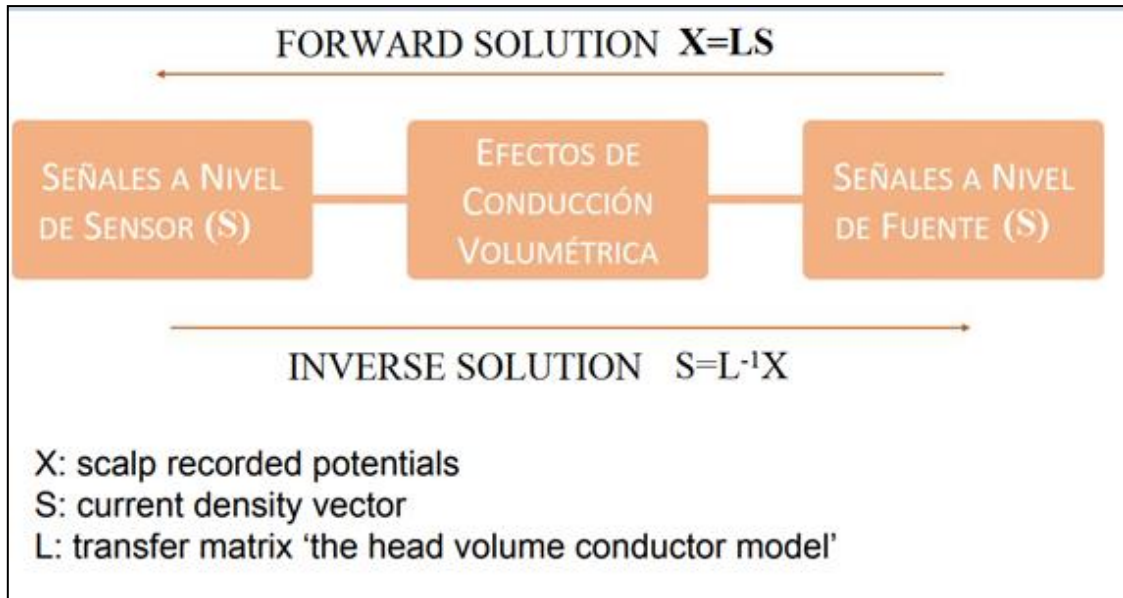


Figura 2. Relación entre las señales a nivel de sensor y a nivel de fuente. Figura adaptada de (Rodríguez, 2018).

3.2. *Forward solution*

La solución directa o *forward solution*, incluye un conjunto de condiciones que especifican la forma en que las corrientes se propagan desde su lugar de generación en la corteza cerebral hasta el punto de medición en el cuero cabelludo a través de los sensores de adquisición (Song et al., 2015; Escalona, 2014). Este problema se puede solucionar si conocemos el modelo de fuente y el modelo de conducción volumétrica (Rodríguez, 2018; Fieldtrip toolbox, 2019). La solución directa es un problema determinado, es decir, dispone de una única solución. A continuación, se explican más detalladamente los dos modelos mencionados.

3.2.1. Modelo de fuente

Este modelo describe las posiciones, orientaciones y magnitudes de las fuentes de corriente eléctrica conocidas y generadas en el cerebro, que representan la actividad electrofisiológica (Antelis-Ortiz, 2009). Mediante un dipolo eléctrico o generador eléctrico se puede modelar un grupo de neuronas activas. Si disponemos de una imagen cerebral estructural del paciente a evaluar, podemos localizar el dipolo con una mayor precisión (Antelis-Ortiz, 2009).

Dependiendo del tipo de fuente que queramos generar, podemos generar un modelo de fuente puntual cuando disponemos de un número limitado de dipolos (ECD, *Equivalent Current Dipole*), o un modelo de fuentes linealmente distribuidos (LD, *Linear Distributed*), cuando el número de fuentes es muy grande y estas están distribuidas por todo el córtex (Pascual-Marqui, 2002).

3.2.2. Modelo de conducción volumétrica

Este modelo representa la geometría de la cabeza y la conductividad eléctrica de varios tipos de tejido de la cabeza (materia gris, materia blanca, etc.), del cuero cabelludo y del cráneo; así como la posición de los electrodos. Muchas veces la adquisición de una MRI no es posible y generalmente implica de un elevado coste. Por lo tanto, una práctica común es utilizar una plantilla anatómica, como por ejemplo la Colin27, (FieldTrip toolbox, 2019). Otra posible solución es considerar el volumen de la cabeza como una esfera homogénea, en el que las corrientes fluyen isotrópicamente (Montes-Restrepo, 2009). No obstante, el cráneo tiene una conductividad menor que los tejidos del cuero cabelludo y el cerebro, por lo que esta solución no sería del todo precisa. Otra aproximación que no introduce el error mencionado previamente consiste en un modelo de cabeza de múltiples esferas concéntricas (Montes-Restrepo, 2009). Esta geometría se puede resolver de manera analítica gracias a la ecuación de Poisson. Sin embargo, cuando el modelo de múltiples esferas no resulta suficiente, ya que buscamos una exactitud mayor, hay que recurrir a métodos que incluyan información anatómica. Estas técnicas discretizan el cerebro en unidades volumétricas como cubos o tetraedros y calculan el potencial en cada unidad de volumen (De Munck, 1992; Antelis-Ortiz, 2009). La solución a estos métodos no se puede calcular analíticamente, por lo que se recurre a procedimientos numéricos:

- ***Boundary Element Model*** (BEM). El método BEM es un método numérico para calcular los potenciales superficiales generados por fuentes de corriente ubicadas en un volumen conductor homogéneo dividido en partes (Montes-Restrepo, 2009; Hallez et al., 2007). Aunque nos restringe a usar solo conductividades isotrópicas, se usa ampliamente debido a su baja carga computacional. Típicamente, los modelos de cabeza se dividen en 3 superficies: interfaz cerebro-cráneo, interfaz cráneo-cuero cabelludo y la superficie exterior. Las interfaces separan regiones de diferente conductividad dentro del volumen, mientras que el límite es la superficie exterior que separa el aire no conductor con el volumen conductor. Este método calcula los potenciales en las interfaces y en el límite del volumen inducido por una fuente de corriente dada (por ejemplo, un dipolo). Las superficies de la frontera entre los tejidos están formadas mediante mallas de triángulos (Montes-Restrepo, 2009; Hallez et al., 2007).
- ***Finite Element Model*** (FEM). Este método, a diferencia de BEM, se ejecuta por todo el volumen en vez de en las fronteras de los volúmenes (Escalona, 2014). Esto hace que la carga computacional sea bastante mayor que el anterior método. Lo que no varía son la forma de discretizar

los volúmenes, lo cual se hace mediante triángulos y tetraedros. Sin embargo, una gran ventaja de FEM es que las conductividades anisótropicas se pueden superponer, por lo que es más realista que BEM (Escalona, 2014).

- **Finite Difference Method** (FDM). El método FDM se ejecuta por todo el volumen al igual que FEM (Escalona, 2014). Este método describe los puntos de malla como fijos en los centros para el enfoque anisotrópico e isotrópico. Esta técnica es especialmente útil cuando no conocemos el potencial de uno o más dipolos, pero también conlleva una elevada carga computacional (Fieldtrip toolbox, 2019).

3.3. *Inverse problem*

El problema inverso o *inverse problem* consiste en estimar las fuentes cerebrales a partir de señales neuronales registradas en el cuero cabelludo (Escalona, 2014; Grech et al., 2008). Estas señales no indican la localización de las neuronas activas dentro del cerebro, por lo que diferentes configuraciones de las fuentes podrían generar la misma distribución de los potenciales. El problema inverso en EEG es un problema mal planteado (*ill-posed problem*) ya que para todos los voltajes de salida la solución no es única y por ello tiene infinitas soluciones (Escalona, 2014; Grech et al., 2008).

Existen dos familias de métodos para solucionar el problema inverso:

- **Métodos paramétricos.** Son también conocidos como métodos ECD (*Equivalent Current Dipole*) o métodos de fuente concentrada (Escalona, 2014; Grech, 2008; S. y Chambers, J., 2007). Se asume que las señales a nivel de sensor están generadas por un número pequeño de fuentes actuando al unísono en una zona específica del cerebro. Partiendo de esta hipótesis, se estima la localización, amplitud y orientación de las fuentes neuroeléctricas de la manera más precisa posible, minimizando la distancia entre la distribución obtenida a través de un modelo directo y la observada. Para minimizar la distancia, se van modificando los parámetros del modelo utilizado. En estos métodos se conoce previamente el número de fuentes que se pretenden localizar, y al inferir el resto de características mencionadas previamente, se considera este problema como no lineal. Finalmente se estiman 6 parámetros por cada dipolo de corriente, 3 coordenadas espaciales y 3 componentes del momento (Blenkmann, 2012). Entre los métodos más utilizados se destaca el algoritmo MUSIC (*MUltiple Signal Classification*) (Blenkmann, 2012).
- **Métodos no paramétricos.** Son también conocidos como modelos de fuente distribuidos (LD, *Linear Distributed*) o métodos de imagen (Escalona, 2014; Antelis-Ortiz, 2009; Blenkmann, 2012). Modelan las fuentes cerebrales como una distribución lineal. Este tipo de métodos a diferencia de los métodos paramétricos asumen un número relativamente grande de fuentes fijas

distribuidas uniformemente por toda la superficie cortical. La orientación de los dipolos suele ser fija, aunque se puede estimar al igual que su magnitud. Esto reduce el problema inverso a un problema lineal. A diferencia de los métodos paramétricos no es necesario conocer a priori el número de fuentes cerebrales, pero, a cambio, se desconocen varios parámetros lo que lo convierte en un problema indeterminado. Entre los métodos más utilizados son el estimador de norma mínima (MNE, *Minimum Norm Estimate*) y LORETA (Blenkman, 2012; Grech et al., 2008; Montes-Restrepo, 2009; Pascual-Marqui et al., 1994).

3.4. Métodos de localización de fuentes

Tal y como se ha visto en el apartado anterior, existen dos grandes familias de métodos de localización de fuentes cerebrales. Ahora vamos a ver ejemplos de ambas. Específicamente, hablaremos de *Linearly Constrained Minimum Variance*(LCMV), *Dynamic Imaging of Coherent Sources*(DICS), *Brain Electric Source Analysis* (BESA) y *MUltiple Signal Classification*(MUSIC) como ejemplos de métodos paramétricos. Por otro lado, se van a analizar los métodos no paramétricos: *Minimum Norm Estimation* (MNE), *Weighted Minimum Norm Estimation* (wMNE), *Focal Undetermined System Solution* (FOCUSS), *Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (LORETA), *Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (sLORETA) y *Exact Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography* (eLORETA).

3.4.1. LCMV

Este método está basado en el filtrado espacial (*beamforming*) (Van Veen, 1997). El filtrado espacial se refiere a la discriminación de señales en función de su localización espacial. Si se aplica este método a la localización de fuentes, se pueden separar las señales de cada electrodo o canal, para lo cual se busca minimizar de manera iterativa la varianza en una localización específica.

3.4.2. DICS

Al igual que LCMV, el método DICS utiliza un filtro espacial para localizar regiones cerebrales coherentes (regiones relacionadas funcionalmente) y proporcionar los trazados temporales de su actividad (Gross, 2001). Este método trabaja en el dominio de la frecuencia, analizando los vínculos o nexos entre fuentes neuroeléctricas del cerebro a nivel espectral. Este método requiere un coste computacional menor, pero ofrece resultados muy parecidos a LCMV.

3.4.3. MUSIC

MUSIC es un algoritmo que inicialmente surgió para analizar señales de radares (Blenkmann, 2012). El algoritmo MUSIC no utiliza un filtrado espacial como LCMV o DICS sino que se basa en análisis de subespacios de señal y ruido. Concretamente, busca la solución al problema como aquella que maximiza la proyección de las mediciones en el espacio de señal o que minimiza la proyección en el espacio de ruido. Sin embargo, una de las principales desventajas de MUSIC es que presenta ciertas limitaciones cuando existe ruido en el espacio de señales, además de requerir una alta carga computacional (Jatoi et al., 2014a; Montes-Restrepo, 2009; Grech et al., 2008). Otro problema es que se debe conocer previamente la cantidad de dipolos a estimar. A partir de MUSIC se han surgido mejoras en el algoritmo como RAP-MUSIC (*Recursively Applied and Projected Multiple Signal Classification*) y R-MUSIC (*Rotation Multiple Signal Classification*) (Mosher J. y Leahy R., 1999).

3.4.4. MNE/wMNE

Estos dos métodos son no paramétricos (Blenkmann, 2012; Grech et al., 2008; Montes-Restrepo, 2009). MNE tiene una única limitación: la búsqueda de la solución se basa en que la potencia debe ser mínima. Esta estimación es adecuada para modelos de fuente distribuidas donde la actividad de los dipolos probablemente se extiende por áreas de superficie cortical, pero presenta ciertos problemas para la localización de fuentes en zonas profundas (Montes-Restrepo, 2009; Hauk et al., 2011). wMNE mejora las prestaciones de MNE al favorecer las fuentes más profundas dándolas un peso mayor que a las fuentes superficiales (Montes-Restrepo, 2009; Jatoi et al., 2014a).

3.4.5. FOCUSS

FOCUSS es una técnica no paramétrica de alta resolución que utiliza el modelo directo que asigna la corriente a cada elemento dentro de una región de reconstrucción predeterminada (Montes-Restrepo, 2009; Grech et al., 2008; Jatoi et al., 2014a). El primer paso es utilizar el método MNE como estimación inicial de las fuentes. El segundo paso consiste en aplicar el método wMNE de manera recursiva, iterando los pesos en cada paso de la solución del paso anterior. Este método fue desarrollado para dar cierta resolución focal a los estimadores lineales en modelos de fuente distribuida. Sin embargo, aunque la precisión de la localización mejora respecto a MNE/wMNE, la localización de fuentes profundas no se puede estimar apropiadamente (Montes-Restrepo, 2009; Grech et al., 2008; Jatoi et al., 2014a).

3.4.6. BESA

BESA es un método que considera que los dipolos tienen una posición y una orientación fija (Grech et al., 2008). El método implica la minimización de una función de coste, que es una combinación ponderada de cuatro criterios: (i) la varianza residual, que es la cantidad de señal que no se puede asociar a ningún criterio por el modelo de fuente actual; (ii) un criterio de activación de fuente que aumenta cuando las fuentes

tienden a estar activas fuera de su intervalo de activación a priori; (iii) un criterio de energía que evita la interacción entre dos fuentes cuando una fuente dispone de una gran amplitud en su forma de onda y es compensada por una gran amplitud en su forma de onda de la segunda fuente; y (iv) un criterio de separación que fomenta soluciones en las cuales se activan simultáneamente la menor cantidad de fuentes posibles (Grech et al., 2008).

3.4.7. LORETA

LORETA es un método creado por R.D. Pascual-Marqui para localizar la actividad eléctrica cerebral que computa una distribución de corriente por todo el volumen del cerebro (Pascual-Marqui et al., 1994). LORETA limita las soluciones maximizando la sincronización de neuronas vecinas. Es una técnica ampliamente utilizada en la localización de fuentes con registros de EEG. Sus principales características son la localización precisa de fuentes ideales sin ruido y que no es necesario conocer el número de fuentes cerebrales (dipolos). Para poder obtener una única solución, LORETA asume que las neuronas vecinas están sincronizadas, ya que es una restricción fisiológica que se da en el cerebro, que tiende a activar grupos grandes de neuronas a la vez. LORETA selecciona entonces la distribución de corriente más "suave", resultando en una tomografía con la característica de que la localización se mantiene con una cierta dispersión (Pascual-Marqui et al., 1994). Maximizar la "suavidad" de una distribución en términos matemáticos es un procedimiento común en el procesado de señales y significa que el método asume que los *voxels* vecinos están correlacionados respecto a otros que están a una distancia más alejada. Una de sus ventajas es la resolución temporal.

Aunque LORETA es el método utilizado en el TFM por sus numerosas cualidades, también presenta una serie de desventajas que limitan el análisis. En primer lugar, con el objetivo de obtener una solución 2D válida se sacrifica resolución espacial; esto es debido principalmente por la restricción de la "suavidad". Además, otro problema es que no hace diferenciaciones anatómicas, resultando en fuentes incorrectas fisiológicamente (Pascual-Marqui et al., 1994).

3.4.8. Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA)

El algoritmo sLORETA es una modificación de LORETA que tiene en cuenta la hipótesis de la estandarización de la distribución de corriente (Pascual-Marqui et al., 2002). sLORETA impone una serie de restricciones fisiológicas a las fuentes basadas en sus características anatómicas. Estas limitaciones solucionan ciertos errores que aparecían en LORETA. Además de tener en cuenta la varianza de ruido de las medidas EEG, se tiene en cuenta la variación biológica de la señal actual a través del cerebro. Se ha demostrado que la densidad de corriente mínima estima las fuentes profundas de manera errónea en la corteza cerebral externa, por lo que cuando la densidad de corriente es apropiadamente estandarizada se consigue que el método produzca un error

de localización nulo (*zero-localization error*). Este algoritmo modificado es el que se ha empleado en el presente TFM.

3.4.9. Exact Low Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA)

El algoritmo eLORETA mejora las prestaciones de los dos métodos anteriores modificando la matriz de pesos de sLORETA (Jatoi et al., 2014b; Pascual-Marqui, 2007). El objetivo de esta modificación es dar más importancia a fuentes profundas aumentando su peso en la matriz.

eLORETA proporciona un error de localización nulo exacto (*exact zero-localization error*) en presencia de ruido biológicamente estructurado, aunque sigue proporcionando una baja resolución espacial (Jatoi et al., 2014a).

3.5. Comparación de métodos de localización de fuentes

Uno de los parámetros más primordiales a la hora de valorar la calidad de un método de localización de fuentes es el error de localización. Cuanto menor sea el error de localización, mejor funcionará el método de localización de fuentes (Jatoi et al., 2014b). En base a esta premisa, a continuación, se van a analizar las desventajas de los métodos de localización previamente mencionados para justificar la elección del método utilizado en el TFM (Jatoi et al., 2014b, Grech et al., 2008, Van Veen, 1997, Gross, 2001):

- **FOCUSS**. Su gran carga computacional hace que en este TFM no se pueda emplear este método al tener recursos limitados.
- **MNE**. No puede abordar el problema de la localización de fuentes profundas. Además, su error de localización es mayor que otros métodos como, por ejemplo, LORETA.
- **wMNE**. Su gran carga computacional debido a las repetidas iteraciones para obtener la matriz de pesos hace que este método no sea apropiado para el TFM.
- **MUSIC**. El ruido y el error aleatorio incluido en este método nos dificulta la estimación de la señal real que queremos localizar. Además, el procedimiento utilizado para la estimación es más complejo que otros métodos como LORETA.
- **BESA**. Es muy sensible a la estimación inicial del número de dipolos y, por lo tanto, depende en gran medida del nivel de experiencia del usuario. Además, su error de localización es mayor que en otros métodos, como LORETA.
- **LCMV**. Si las fuentes no están localizadas centralmente, los errores introducidos al asumir un modelo de cabeza erróneo son altos. Su error de localización y carga computacional es mayor que en otros métodos, como DICS.

- **DICS.** La resolución temporal es inferior que en EEG, lo cual dificulta el análisis del problema de localización de fuentes profundas. Su error de localización es mayor que en otros métodos, como MUSIC.
- **LORETA.** Su baja resolución espacial es una limitación importante a la hora de localizar múltiples fuentes.

De todos los métodos de localización mencionados, el que proporciona un error de localización más bajo es LORETA. Además, LORETA es el método más utilizado de entre todos los mencionados (Jatoi et al., 2014b). Dentro de LORETA hay dos implementaciones adicionales llamadas sLORETA y eLORETA. eLORETA ofrece numerosas ventajas sobre sLORETA, pero para alcanzarlas es necesario datos reales de la localización de los sensores. En este TFM, la localización de los sensores se ha realizado en base a las localizaciones genéricas del Sistema Internacional 10-20, a partir de las cuales se han generado señales EEG sintéticas. Por tanto, al no tener la información espacial de los sensores, eLORETA no mejoraría las prestaciones en relación a sLORETA y añadiría carga computacional adicional de manera innecesaria (Jatoi et al., 2014a; Jatoi et al., 2014b). Por todo lo anterior, se ha decidido utilizar sLORETA.

Capítulo 4. Materiales y métodos

4.1. Introducción

En este capítulo se va a describir la base de datos que se ha usado, el software necesario para efectuar el procesamiento y los métodos empleados para la obtención de señales a nivel de fuente segmentadas por ROIs.

El procesamiento se va a realizar sobre señales EEG creadas sintéticamente. Estas señales se van a utilizar para aplicar el método de localización de fuentes elegido: sLORETA. Finalmente, se aplican los diversos filtros espaciales creados con el objetivo de mejorar la localización de fuentes cerebrales sobre distintos escenarios. En la Figura 3 podemos observar un esquema global del procesamiento seguido y de los métodos utilizados.

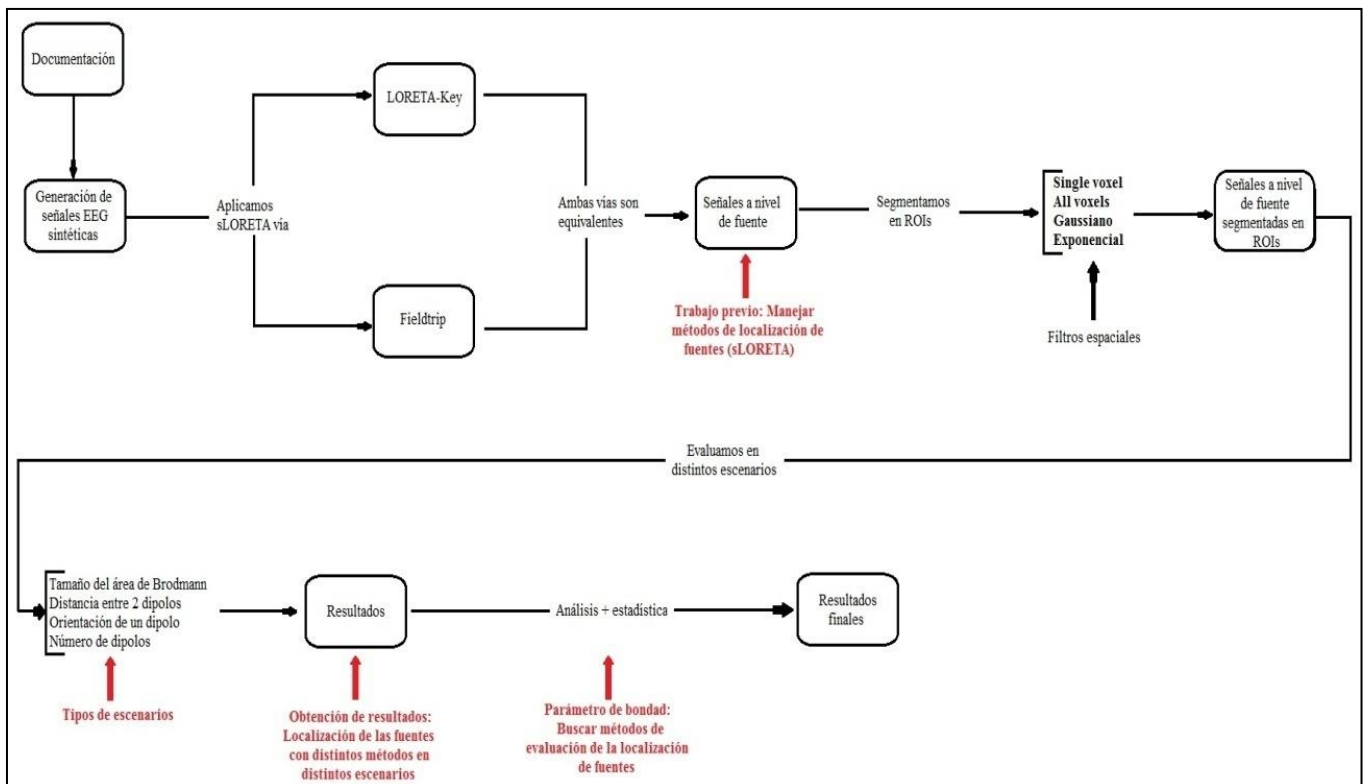


Figura 3. Esquema del procesamiento y métodos utilizados.

4.2. Medios de partida

4.2.1. Software

El estudio acerca de la obtención de señales a nivel de fuente segmentadas por ROIS se ha realizado en un ordenador personal que trabaja con un sistema operativo Windows 7. Además de las herramientas propias del sistema para la utilización de ficheros y directorios, se utiliza software especializado en la generación de señales EEG

y localización de fuentes cerebrales. Concretamente, el software necesario para efectuar el procesado es el siguiente:

- **MATLAB®**: Este programa desarrollado por Mathworks (Mathworks, 2019), es un sistema de cómputo numérico que ofrece un entorno de programación (IDE) con un lenguaje propio y de alto nivel. Entre sus numerosas funciones, MATLAB® permite evaluar datos, programar con matrices, crear aplicaciones y desarrollar algoritmos. En el procedimiento seguido en el TFM para obtener las señales a nivel de fuente, MATLAB® se utiliza en las siguientes etapas (Fieldtrip toolbox, 2019):
 - Generación de señales EEG sintéticas mediante las funcionalidades del *toolbox* Fieldtrip (Fieldtrip toolbox, 2019).
 - Creación de un algoritmo en el lenguaje Matlab® para poder segmentar por ROIs las señales EEG.
 - Creación de un algoritmo en el lenguaje Matlab® para poder localizar las fuentes con distintos métodos en distintos escenarios de una manera cuantificable.
- **LORETA-Key®**: Este programa desarrollado por Pascual-Marqui es una herramienta software creada en la Universidad de Zúrich que ofrece un IDE (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA, 2019). Entre las numerosas funciones que vamos a usar, destaca la segmentación por ROIs de las señales, la obtención de la matriz de transformación a través de los electrodos, la obtención de las coordenadas de los electrodos a través de sus etiquetas y aplicación del método de localización sLORETA a señales EEG.

4.3. Datos presimulación

A continuación, se va a describir la obtención de todos los datos necesarios para poder completar el procesado.

4.3.1. Generación del volumen de conducción

Mediante un algoritmo escrito en Matlab® y usando el *toolbox* Fieldtrip (Fieldtrip toolbox, 2019) se genera un modelo de cabeza. En el *script* de Matlab®, se carga un fichero MRI en el que está almacenado la plantilla *MNI152* con resolución de 1 mm (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA, 2019). MNI significa *Montreal Neurological Institute* y 152 son los sujetos a los que se les realizó un escáner. Por lo tanto, *MNI152*, representa la media de los 152 escáneres mencionados. Se ha utilizado esta imagen porque es la plantilla utilizada por LORETA-Key® para representar sus imágenes (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA, 2019).

Después de cargar la plantilla, se divide la información del escáner del sujeto en cuero cabelludo, cráneo y cerebro como se observa en la Figura 4. Con esto conseguimos que los *voxels* de la imagen anatómica *MNI152* se segmentan en los tres tipos diferentes de tejido.

En el siguiente paso, se crean superficies en los bordes de los diferentes tipos de tejido, y estas se representan por puntos (vértices) conectados de forma triangular. Los tejidos a partir de los cuales se crean las superficies deben especificarse y también el número de vértices para cada tejido.

Finalmente, se especifica el método *BEM* para construir el modelo de conducción de volumen a partir de las superficies generadas anteriormente.

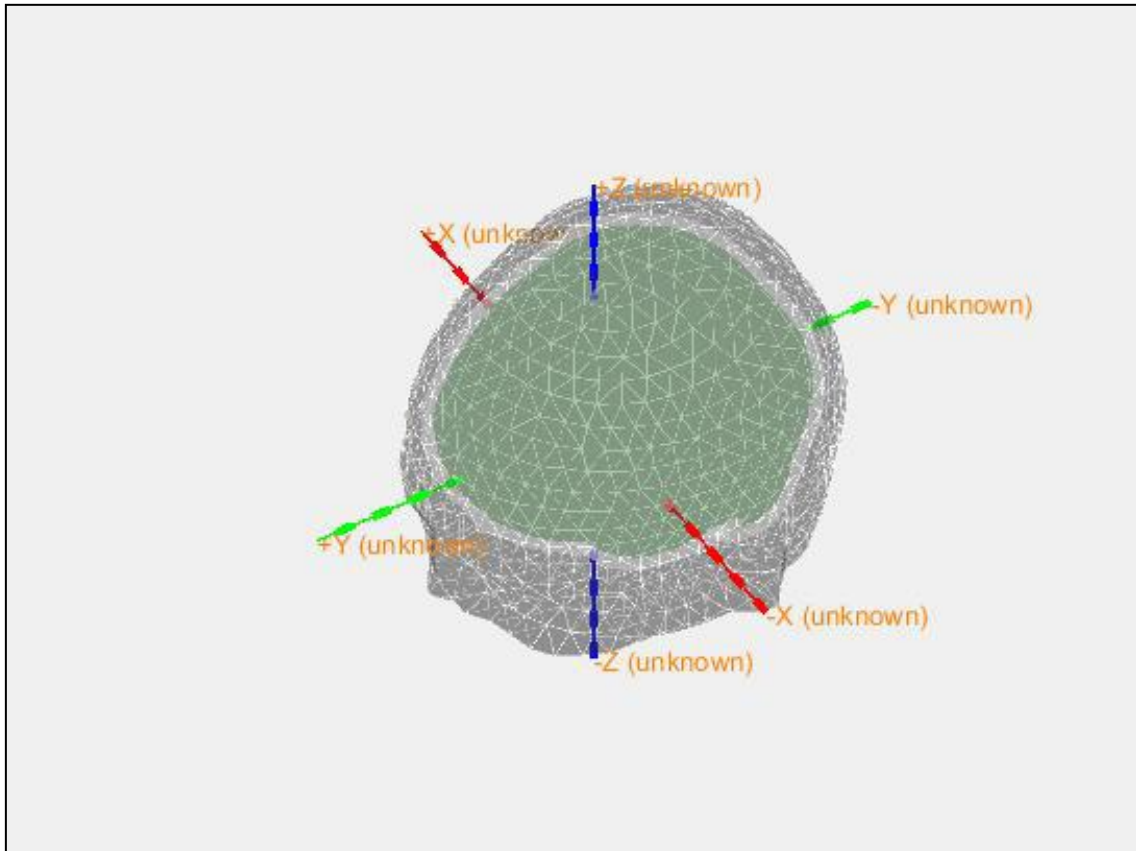


Figura 4. Volumen de conducción generado.

4.3.2. Generación de electrodos

Se ha obtenido un documento donde se detallan todos los nombre y coordenadas de los electrodos para el sistema internacional 10-20. Para simular diferentes situaciones de densidad de electrodos, se han creado escenarios con el siguiente número de electrodos en nuestro procesado: 19, 32 y 64 electrodos. En vez de utilizar 16 electrodos, utilizamos 19, ya que es el número de electrodos que se utiliza en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, con el que el Grupo de ingeniería Biomédica colabora en parte de sus investigadores.

En la Figura 5 podemos ver una imagen de cómo se puede generar las coordenadas de cada electrodo.



Figura 5. Generación de coordenadas para cada electrodo.

Como se puede observar en la Figura 6, tras ejecutar un *script* propio, se puede observar cómo los electrodos generados no están alineados con la cabeza. Por lo que se usa la función *ft_electroderealign* para alinear de manera interactiva los electrodos tal y como se ve en la Figura 7.

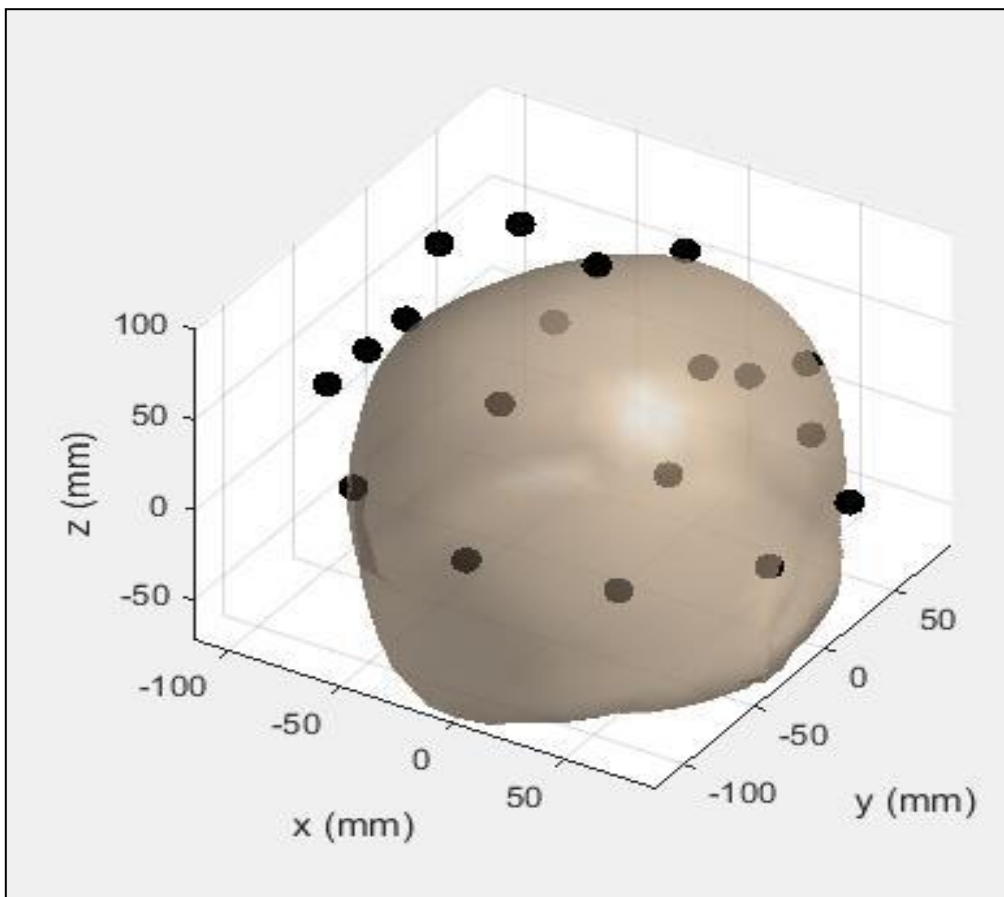


Figura 6. Conjunto de 19 electrodos, posicionados según el sistema Internacional 10-20, no alineados con la cabeza.

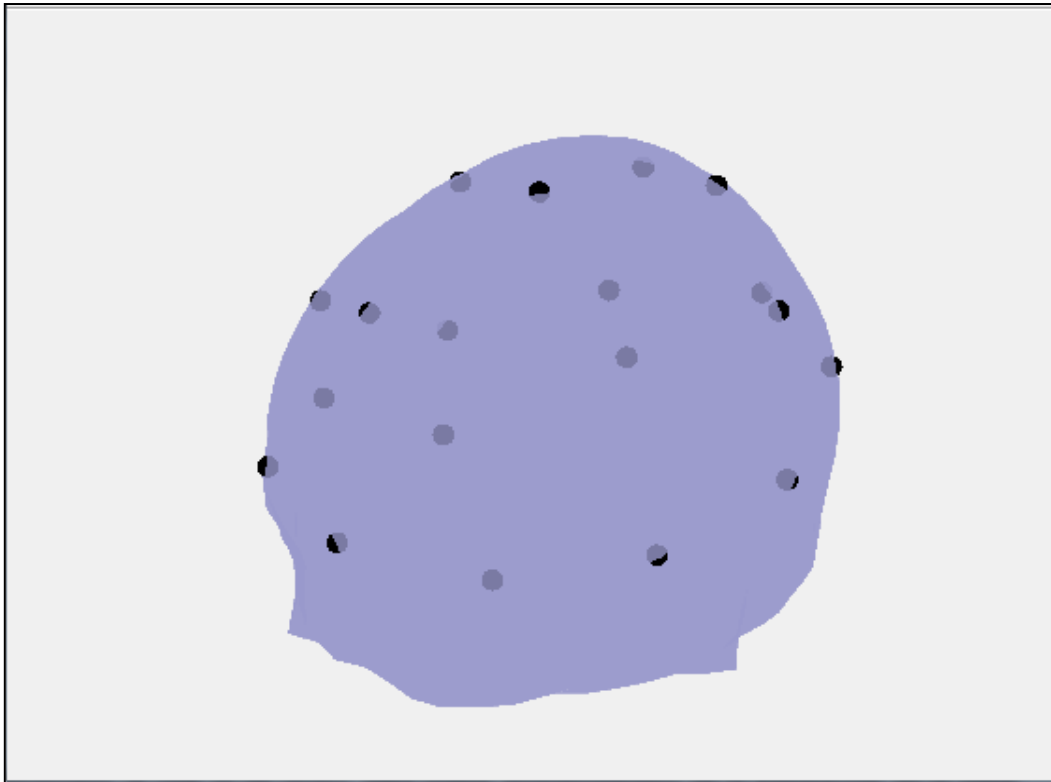


Figura 7. Conjunto de 19 electrodos, posicionados según el Sistema Internacional 10-20, alineados con la cabeza.

4.3.3. Generación de la matriz de transformación

Se obtiene una matriz de transformación partiendo de las coordenadas de los electrodos (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA, 2019). En este punto se puede elegir el método de localización que vamos a usar, sLORETA o eLORETA. Como se ha comentado previamente, se ha escogido sLORETA ya que eLORETA no aporta una ventaja cuantitativa y requiere más carga computacional. La matriz de transformación sLORETA es usada en la conversión del potencial eléctrico en el cuero cabelludo a fuentes, para estandarizar la densidad de corriente del cerebro.

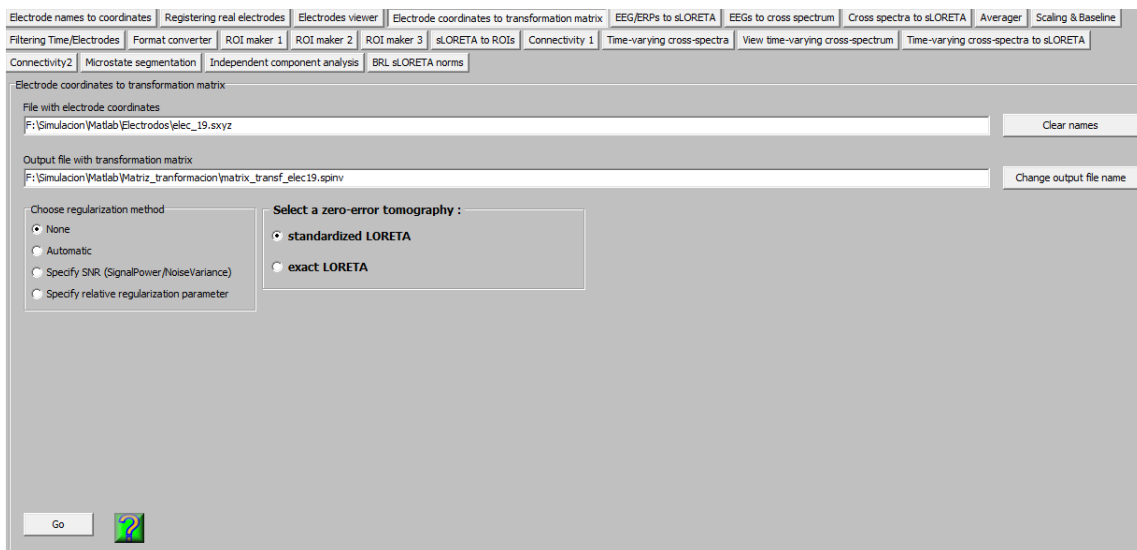


Figura 8. Obtención de la matriz de transformación.

4.4. Generación de señales EEG sintéticas

Mediante el *toolbox* Fieldtrip se genera una señal EEG en el formato '.txt', que contiene una matriz de tamaño $\mathbf{Fs} \times \mathbf{T} \times \mathbf{E}$, siendo \mathbf{Fs} la frecuencia de muestreo de la señal, \mathbf{T} la longitud en segundos de la señal y \mathbf{E} el número de electrodos utilizados para registrar la señal en el cuero cabelludo (Fieldtrip toolbox, 2019). Para poder generar esta matriz se necesitan las siguientes variables:

- Volumen de conducción: Obtenido mediante el procedimiento del apartado [4.3.1 Generación del volumen de conducción](#).
- Electrodo: Obtenido mediante el procedimiento del apartado [4.3.2 Generación electrodos](#).
- Ruta, nombre y formato donde se va almacenar el fichero EEG.
- Posición de los dipolos generados en mm.
- Orientación de los dipolos generados en radianes.
- Frecuencia de muestreo de la señal en Hertzios para generar el vector de tiempos en segundos.
- Señal generada por cada dipolo.
- Unidades de los dipolos. La unidad escogida es $\text{mV} \cdot \text{m}$.

4.5. Aplicación del método de localización sLORETA a las señales EEG sintéticas

Para aplicar el método de localización sLORETA a las señales EEG sintéticas se va a utilizar una herramienta de LORETA-Key[®] llamada *EEG/ERPs to sLORETA*. Esta convierte las variaciones de potencial eléctrico registradas en el cuero cabelludo por los electrodos en una imagen LORETA. Para ello, se necesita una matriz de transformación específica del número de electrodos utilizados, ya que como se explicó, la matriz de transformación depende del número de electrodos. En la Figura 9 se puede observar un ejemplo de la imagen LORETA resultante tras asignar un dipolo al área de Brodmann número 21 de la parte temporal izquierda al generar las señales.

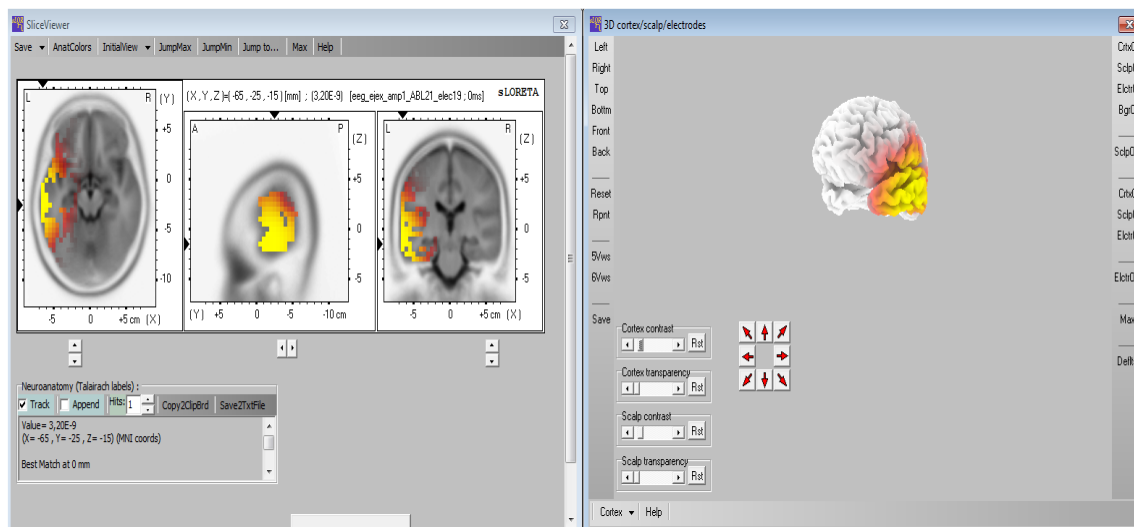


Figura 9. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB AB21L.

4.6. Obtención de las señales a nivel de fuente segmentando por ROIs

4.6.1. Introducción

En este apartado, se han creado varios *scripts* en Matlab[®] para crear varios filtros espaciales.

Para ello, se ha cargado la imagen LORETA y se ha obtenido una matriz con extensión $6239 \times \mathbf{Fs} * \mathbf{T}$. \mathbf{Fs} , es la frecuencia de muestreo, que es 250 Hz para que se asemeje a la utilizada en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitarios Río Hortega de Valladolid y \mathbf{T} es la longitud en tiempo de la señal, que en este caso es 1 segundo. El número de *voxels* en los que se ha dividido el cerebro es 6239, que son los que da el software LORETA. Los 6239 *voxels* se consideran como fuentes cerebrales, por lo que es inviable trabajar con tantas fuentes. Para solucionar este problema, se definen una serie de ROIs a nivel de sensor. Se ha abordado este problema con la herramienta llamada *ROI maker* de LORETA-Key[®]:

- **ROI maker:** LORETA-Key[®] dispone de tres formas de generar las ROIs. En la primera, las ROIs se construyen a partir de las coordenadas MNI en mm. La segunda, permite construir las ROIs a partir de las áreas de Brodmann que queramos incluir en ellas. Finalmente, la última necesita de un fichero en el formato ‘.csv’. En el TFM se ha usado la segunda opción, ya que es más sencillo utilizar áreas de Brodmann que coordenadas y ficheros en formato ‘.csv’. A la hora de calcular las ROIs se pueden escoger dos métodos:

1. *Single voxel at ROI centroid.* El valor del *voxel* situado en el centroide de cada ROI será el valor asignado a cada una de ellas.
2. *All voxels.* El valor de cada ROI contendrá la media de todos los *voxels* que están incluidos dentro de cada una de ellas.

4.6.2. Single Voxel

En primer lugar, se van a definir 84 ROIs (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA, 2019). Las 84 ROIs se dividen en 42 AB (áreas de Brodmann) de la parte derecha y 42 de la parte izquierda, siguiendo el número y zona de cada AB según LORETA (Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA, 2019). En la Figura 10 se puede observar una imagen LORETA con una fuente cerebral en el AB 21 izquierda tras haber aplicado el filtro *Single Voxel*. El filtro *Single Voxel* replica el valor del centroide de una ROI específica sobre el resto de *voxels* que conforman ese ROI. Este mismo procedimiento se repite para el resto de ROIs.

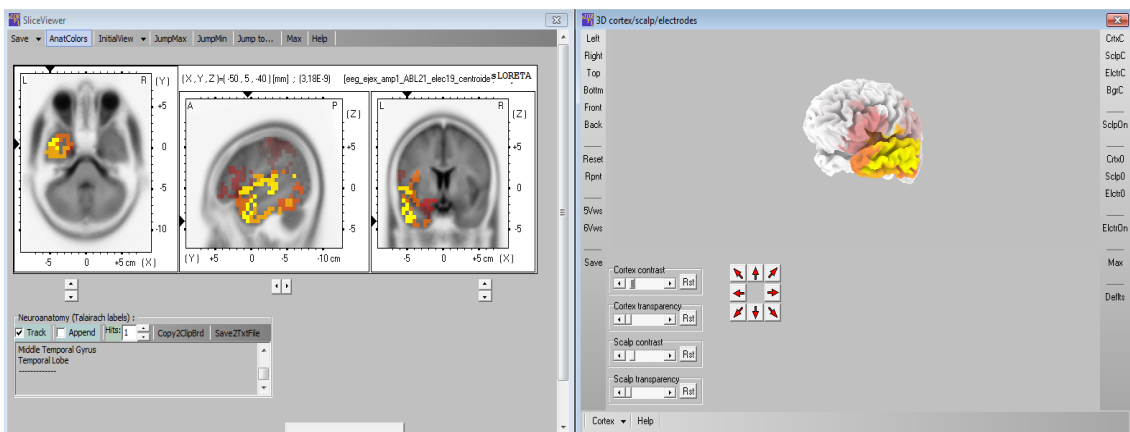


Figura 10. Imagen LORETA con un dipolo generado en el ABABL21 con filtrado espacial *Single Voxel*.

4.6.3. All Voxels

Al igual que el método anterior, se ha realizado la misma asignación de AB a ROIs. Tras una serie de comprobaciones, se ha podido observar que LORETA-Key[®]

no realiza el promedio de los valores, sino que se calcula la moda. Por ello, en el algoritmo propuesto se ha realizado también la moda.

Aunque se haya implementado este filtro, hay que tener en cuenta que no es recomendable para ROIs grandes, ya que al realizar la moda de todos los *voxels* de una ROI, se puede desencadenar que la activación en una ROI afecte el valor de activación de sus ROI adyacentes debido al suavizado espacial que aplica sLORETA (Pascual-Marqui et ál., 1994).

En la Figura 11 se puede observar una imagen LORETA con una fuente cerebral en el AB 21 izquierda, tras haberse aplicado el filtro *All Voxels*.

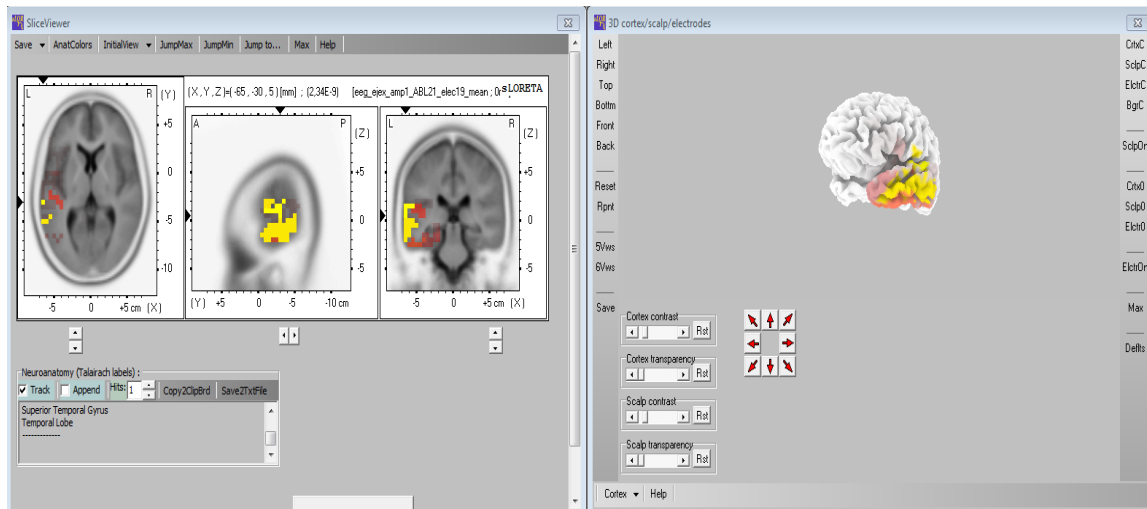


Figura 11. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial *All Voxels*

4.6.4. Filtros propuestos

Tras implementar los algoritmos descritos en los dos últimos apartados se pensó en hacer una solución intermedia. Si lo vemos desde una perspectiva de un vector de pesos, en el método *Single Voxel* se le asigna un peso de valor 1 al centroide de cada ROI y el resto de pesos tienen un valor 0. En el caso del método *All Voxels* se le asigna un peso del mismo valor a cada *vóxel* para que se le asigne el falso promedio mencionado antes. La propuesta del presente TFM consiste en desarrollar unos filtros propios, que se han considerado una solución intermedia entre *Single Voxel* y *All Voxels*.

En los siguientes apartados se va a especificar ahora cómo se han obtenido los vectores de pesos. Estos vectores de pesos se multiplican por los valores de activación de los *voxels* de cada ROI. Después, se explica los filtros implementados siguiendo una distribución normal y exponencial a la hora de crear sus vectores de pesos respectivos.

4.6.4.1. Vector de pesos

Se dispone de 84 ROIs y se conoce el centroide de cada ROI. Se pretende que cada ROI disponga de un vector de pesos que sumen la unidad siguiendo una cierta distribución. Para ello, se va a asignar al centroide el valor máximo de la distribución y al resto de *voxels* dependiendo de la distancia al centroide, se les asigna un valor distinto. Conforme un *voxel* se aleje más del centroide, se le asigna un valor menor.

Concretamente, en este TFM se han creado 6 distribuciones: gaussiana, exponencial, Cauchy, t de Student, laplaciana y triangular. Finalmente, solo dos se han considerado útiles, ya que las prestaciones de los otros han sido inferiores a las de la distribución gaussiana o la exponencial.

4.6.4.2. Filtro Gaussiano

Para hallar el vector de pesos de cada ROI siguiendo una distribución gaussiana se necesita conocer de antemano las distancias del centroide de cada ROI a los respectivos *voxels* que conforman cada una de ellas. Una vez que se dispone de un vector de distancias, se halla el vector de pesos gaussiano considerando que la suma de los pesos de cada ROI debe ser la unidad. El centroide de cada ROI es el *voxel* que más peso tiene y al resto de *voxels* se les asigna un peso dependiendo de su distancia al centroide. A mayor distancia de un *voxel* al centroide, menos peso tendrá ese *voxel*. En la ecuación 5.1 se puede ver un ejemplo de una función de densidad de probabilidad gaussiana.

$$f(x) = ae^{-\frac{(x-b)^2}{2c^2}} \quad (5.1)$$

4.6.4.3. Filtro Exponencial

Tras obtener el vector de distancias, se va a hallar el vector de pesos de la función exponencial. Para ello, se considera que \mathbf{x} , en la función de densidad de probabilidad exponencial, es la distancia del centroide de cada ROI a un *voxel* de esa ROI. Tras obtener el valor de la función para cada *voxel* de cada ROI, los valores obtenidos en cada ROI se dividen por la suma total de estos valores para que la suma de todos los valores sea la unidad. Finalmente, cada valor de la función de distribución exponencial normalizada se asigna a un peso, de tal manera que el centroide de cada ROI es el *voxel* que más peso tiene, y el resto de *voxels* se les asigna un peso dependiendo de su distancia al centroide. En resumen, a cada peso se le asigna un valor siguiendo la ecuación 5.2. El parámetro λ se ha fijado a 1 por simplicidad.

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x} \quad (5.2)$$

4.6.4.4. Filtrado final

Una vez obtenido el vector de pesos de cada distribución, en cada ROI se multiplica cada valor de activación por su respectivo peso. Luego se suman los valores actualizados y se asigna este valor de activación a todos los *voxels* de cada ROI. Por lo tanto, los *voxels* de una ROI determinada tienen el mismo valor de activación, con el fin de que la ROI que contenga un dipolo dispondrá de unos valores de activación más altos y se resaltará aún más si se origina en el centroide o cerca de él.

Tras aplicar el procedimiento anterior se obtienen las señales a nivel de fuente segmentadas en ROIs. En las Figuras 13 y 14 se pueden ver ejemplos de las imágenes LORETA tras realizarse esta modificación.

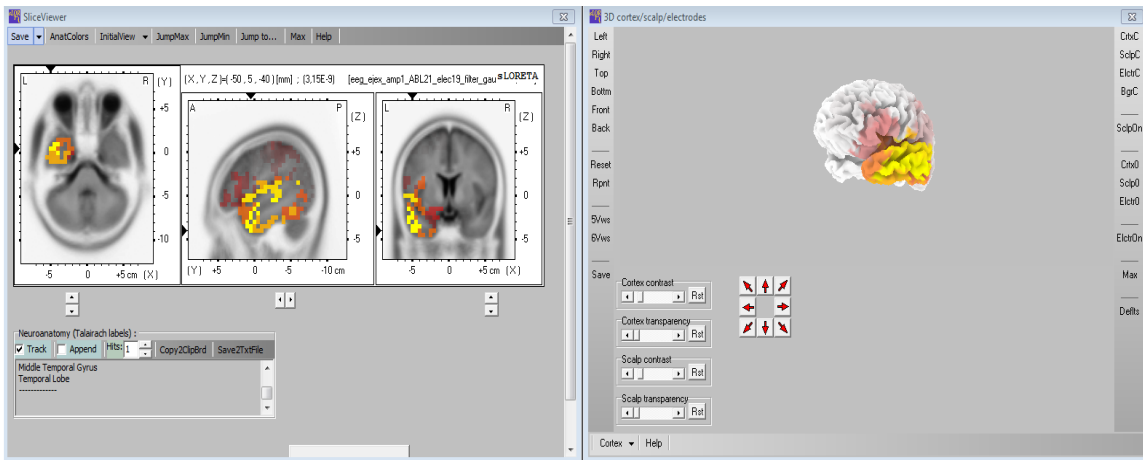


Figura 12. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial gaussiano.

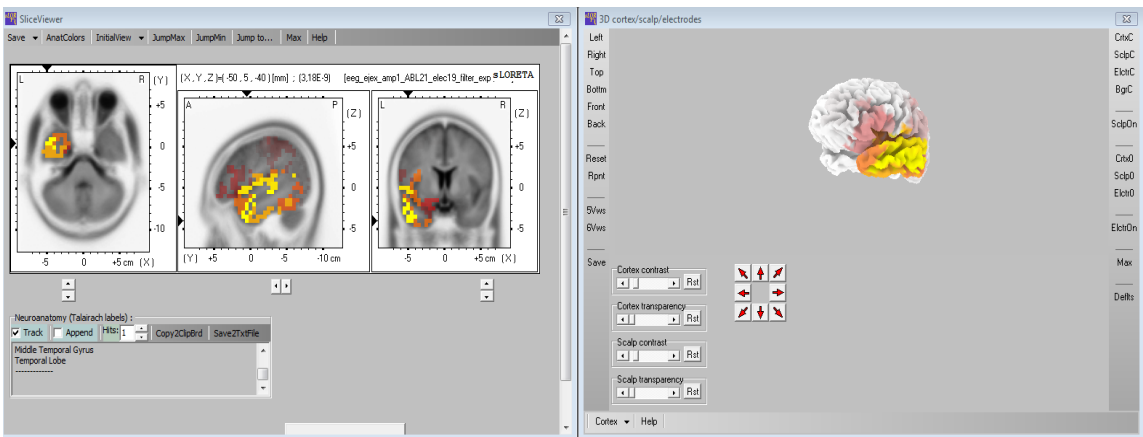


Figura 13. Imagen LORETA con un dipolo generado en el AB ABL21 con filtrado espacial exponencial.

4.7. Localización de las fuentes

4.7.1. Introducción

En el apartado previo, se han obtenido señales a nivel de fuentes segmentadas por ROIs como imágenes LORETA. Como se ha explicado, tras utilizar los filtros espaciales, la señal a nivel de fuente se puede interpretar como una matriz en la que cada elemento contiene los valores de activación de cada *voxel*. Tras haber segmentado por ROIs la señal, es pertinente hacer la siguiente pregunta: ¿con que precisión se localizan ahora las fuentes en cada simulación?

Para responderla hay que encontrar un método de evaluación que permita cuantificar el error de localización de un dipolo. Para ello, se va a explicar a continuación los tipos de escenarios y el método de evaluación de localización de fuentes elegido.

4.7.2. Tipos de escenarios

Previamente a realizar un exhaustivo análisis para poder localizar fuentes se han planteado varios escenarios de simulación con el fin de poder evaluar el comportamiento de los nuevos filtros espaciales propuestos. Para todos los escenarios, se han utilizado 19, 32 y 64 canales con el propósito de evaluar cómo influye el número de electrodos en cada simulación. Asimismo, para todos los escenarios, los dipolos generan una señal constante, de forma que se simplifique la interpretación de los resultados.

Por último, habría que destacar que todos los dipolos se han generado en el *voxel* que se sitúa en el centroide de una AB, también con el fin de facilitar la localización. Además, las simulaciones se han diseñado para que nunca generen 2 dipolos en una misma AB. En total, se han implementado 4 tipos de escenarios:

- **Escenario 1: evaluación de la influencia del tamaño del área de Brodmann.** El cerebro dispone de 84 AB cada una con un tamaño, una estructura y una localización diferente. Es por ello que se han generado 84 simulaciones distintas para cada número de electrodos utilizado, cada una con un dipolo localizado en el centroide de una AB. El objetivo de este escenario consistió en evaluar cómo el tamaño de una AB, es decir, el número de *voxels* que la componen influyen en la localización. En la Figura 15 se muestra un ejemplo de este escenario.
- **Escenario 2: evaluación de la influencia de la distancia entre 2 dipolos.** En el segundo escenario se han generado un total de 83 simulaciones, para cada distribución de electrodos. En cada simulación se ha colocado siempre un dipolo en un AB fija (ABL47) en todas las simulaciones, y un segundo dipolo en un AB distinta en cada simulación. El objetivo consistió en analizar cómo influye la distancia entre dipolos en su localización. En la Figura 16 se muestra un ejemplo de este escenario.

- **Escenario 3: evaluación de la influencia de la orientación de un dipolo.** En este caso, se ha colocado un dipolo en el AB4 en la parte parietal derecha y se ha variado su orientación respecto al electrodo C3. El objetivo consistió en evaluar cómo influye la variación de la orientación de un dipolo en su localización. En la Figura 17 se muestra un ejemplo de este escenario.
- **Escenario 4: evaluación de la influencia del número de dipolos.** En el último escenario simulado, se han creado varias simulaciones utilizando 1, 2 y 3 dipolos en diferentes AB para ver cómo influye el número de dipolos en la localización. En las simulaciones de 1 dipolo, éste se ha generado en varias AB. Éstas AB se han utilizado también en la simulación de 2 dipolos y estas en la de 3 dipolos, con el fin de analizar cómo varía la localización independientemente de otras variables como puede ser el tamaño o la localización de las AB. Para explicar mejor el proceso se va a poner un ejemplo: en la simulación de 1 dipolo se generan 3 simulaciones en las AB L8, L18 y R6; por lo tanto, en la simulación de 2 dipolos, se generan 3 simulaciones con las ABL8-L18, L8-R6 y L18-R6; mientras que con 3 dipolos se genera una simulación con un dipolo en todas las AB. En la Figura 18 se muestra un ejemplo de este escenario.

Como se han utilizado un número de electrodos distinto (*i.e.*, 19, 32 y 64 canales), el número de simulaciones de cada escenario hay que multiplicarlo por 3. Esto hace que la carga computacional aumente de manera importante, sobre cuando se consideran 64 canales.

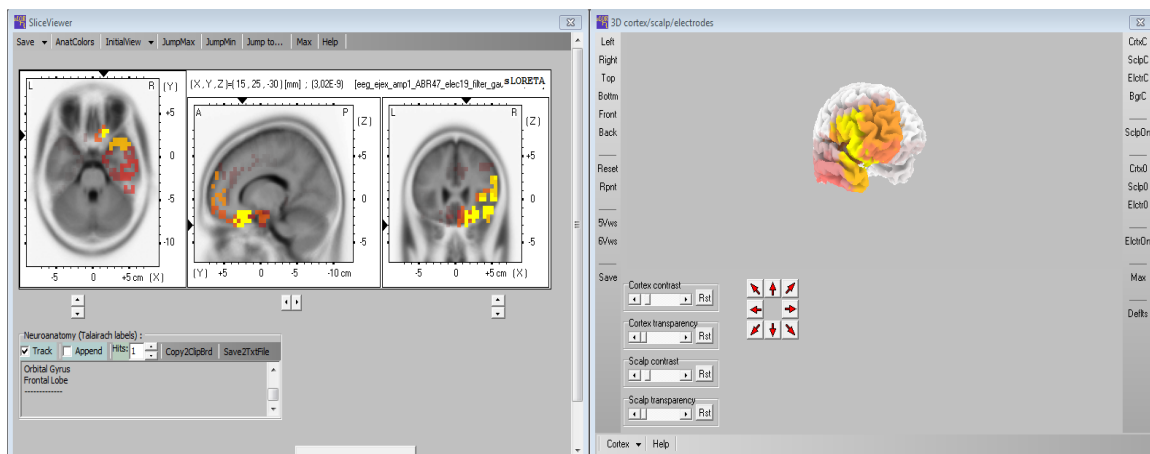


Figura 14. Imagen LORETA con un dipolo situado en el AB ABR47 sin filtrado espacial para ilustrar el **Escenario 1: evaluación de la influencia del tamaño del área de Brodmann.**

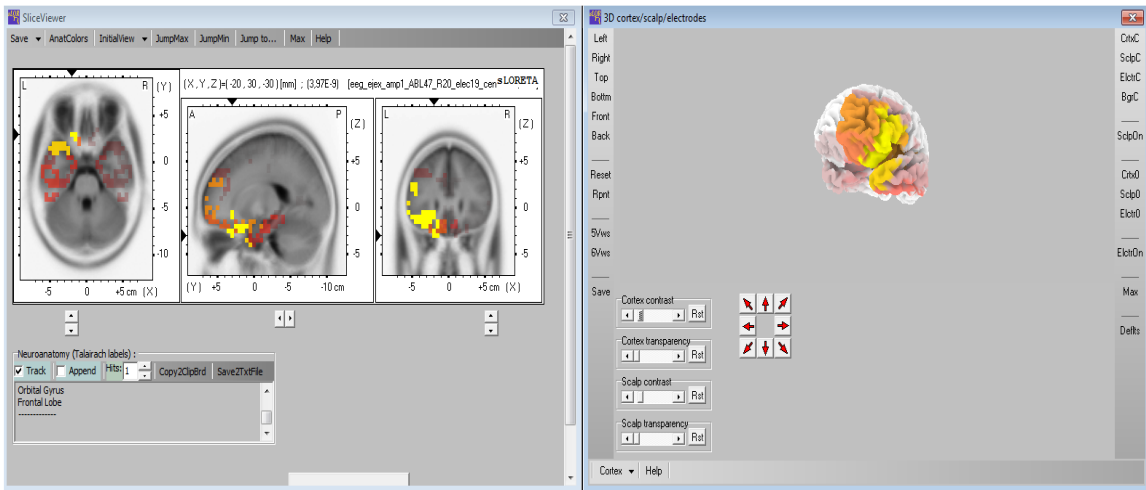


Figura 15. Imagen LORETA con dipolos situados en las AB ABL47 y ABR20 sin filtrado espacial para ilustrar el **Escenario 2: evaluación de la influencia de la distancia entre 2 dipolos.**

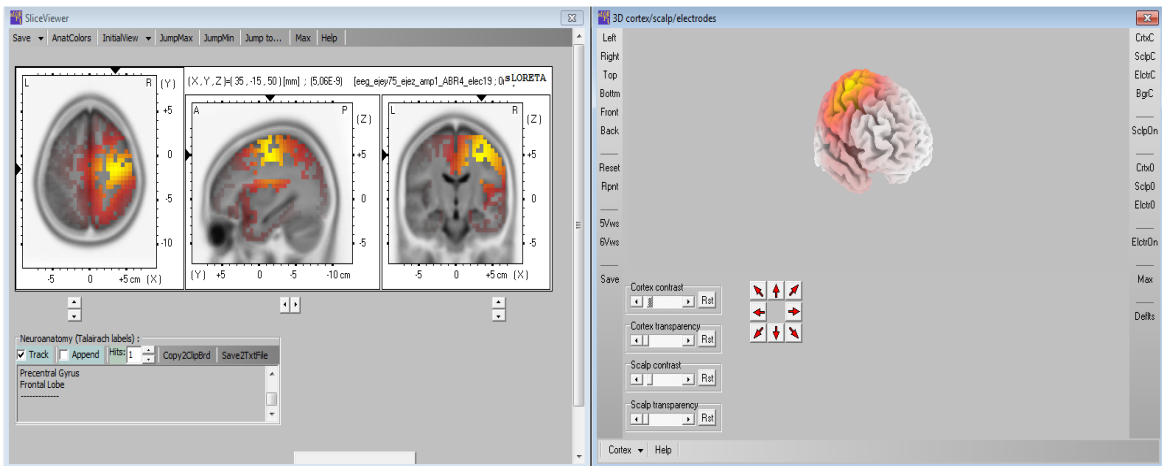


Figura 16. Imagen LORETA con un dipolo generado en el ABABR4 con una orientación de 75° respecto al eje Y sin filtrado espacial para ilustrar el **Escenario 3: evaluación de la influencia de la orientación de un dipolo.**

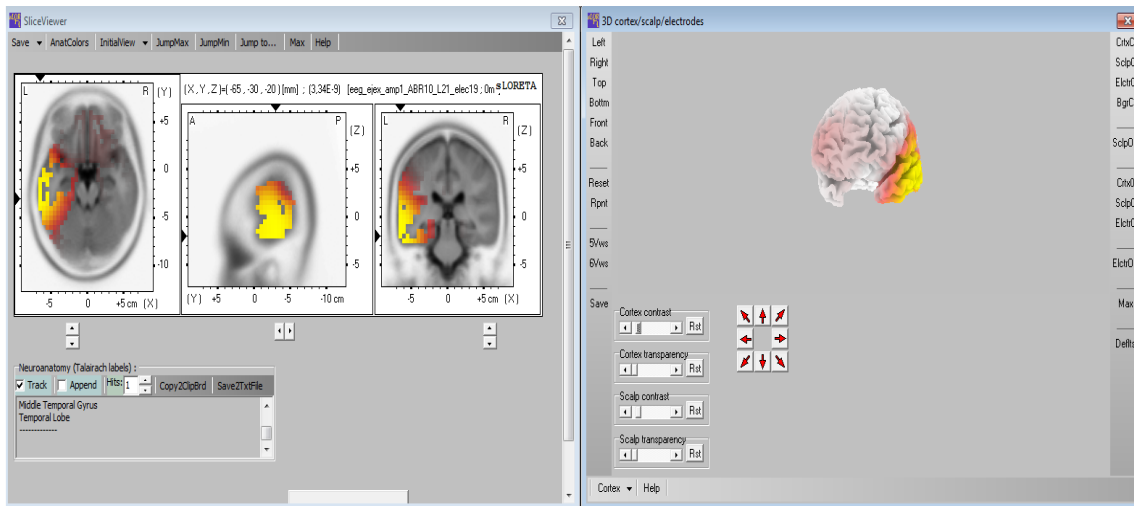


Figura 17. Imagen LORETA con dipolos en las AB ABR10 y ABL21 sin filtrado espacial para ilustrar el **Escenario 4: evaluación de la influencia del número de dipolos**.

4.7.3. Método de evaluación de la precisión de la localización

En este apartado se explica el método de evaluación de la precisión en la localización de fuentes. Para ello, es necesario conocer previamente el número de dipolos que se quieren localizar en cada simulación. También se va a suponer que las fuentes cerebrales se originan en el centroide de un AB, no en otro *voxel*; por lo que en el caso de que solo haya un dipolo, el método propuesto consiste en encontrar el máximo valor de activación de la matriz obtenida de la imagen LORETA con o sin filtrado espacial. A partir de este valor, se busca el AB en la que se supone que se encuentra el máximo valor, y se halla la distancia euclídea entre el centroide del AB localizada y el centroide del AB donde se ha generado la señal realmente.

En el caso de que haya dos o más dipolos, tras haberse localizado el primero con el procedimiento dicho antes, se borran todos los valores de activación correspondiente a todos los *voxels* que forman esa AB. A continuación, se localiza de la misma manera que el primer dipolo, el resto de dipolos uno a uno, es decir, hallando el máximo valor y el AB al que pertenece ese *voxel*. Una vez localizado se elimina esa AB de la búsqueda y se sigue localizando si esta simulación dispone de más dipolos.

Una vez hallada todas las AB en las que suponemos que se ha generado cada uno de los dipolos, se calcula la distancia euclídea entre el centroide de cada AB localizada y las AB donde se han generado los dipolos y se selecciona la mínima distancia. Con estos datos, se calcula el error de localización de cada dipolo localizado respecto al generado.

Capítulo 5. Resultados

5.1. Introducción

Tras introducir los métodos utilizados para obtener los distintos parámetros que se han utilizado en este TFM, en este capítulo se exponen los resultados de localización de las fuentes en los 4 escenarios.

Las Figuras 19, 20, 21 y 22 muestran los resultados obtenidos en los escenarios de simulación. En cada figura hay 6 gráficas; cada columna corresponde a un número de electrodos concreto, y cada fila representa un parámetro estadístico asociado a los errores de localización de las simulaciones de cada escenario. Todos los escenarios disponen de una figura compuesta por 3 filas y 3 columnas:

- **Fila 1.** Media del error de localización en mm. En cada simulación se halla el error de localización del AB localizada respecto al AB donde realmente se generó la señal. Cuando existen 2 o más dipolos en la simulación, el error de localización es la media de los errores.
- **Fila 2.** Desviación típica en mm. Se halla la desviación típica del vector compuesto por los errores de localización de cada simulación.
- **Fila 3.** Medida de dispersión en mm. Esta medida consiste en hallar la distancia euclídea desde el centroide de cada AB localizada al *voxel* que contiene el potencial -3 dB por debajo del valor del centroide. En caso de que existan 2 o más dipolos en la simulación, la dispersión es la media de todas las medidas.

5.2. Escenario 1: evaluación del tamaño del área de Brodmann

Como se puede observar en las Figura 19, a medida que un AB está formada por menos *voxels* la media del error de localización aumenta. Pero gracias a los filtros espaciales *Single Voxel*, filtro exponencial y filtro gaussiano el error de localización mejora ligeramente. Sin embargo, el método *All voxels* empeora significativamente el error de localización.

Respecto a la desviación típica del vector de errores de localización obtenido a partir de todas las simulaciones empleadas en este escenario, se puede observar que cuando hay menos *voxels* los valores de activación se alejan bastante de la media indicando una desviación típica alta, la cual se mejora bastante utilizando todos los filtros espaciales excepto *All voxels*.

Se puede observar que cuando el número de *voxels* es muy grande, el error de dispersión medido aumenta para todos los filtros, excepto para el método *All voxels*. Esto se debe a que el valor de activación -3 dB debe pertenecer a otra AB distinta al

tener todos los *voxels* del AB localizada el mismo valor. Si analizamos la medida de dispersión para la señal sin filtrado espacial se puede ver que es constante.

Para terminar este escenario, este análisis da pie a que cuantos menos *voxels* tenga un AB no solo hay mayor error, sino que los errores de localización varían mucho; y a que a medida que aumentamos el número de electrodos el error, la desviación y la dispersión mejora sobre todo de 19 electrodos a 32, ya que de 32 a 64 la mejora es leve o nula prácticamente en todos los casos.

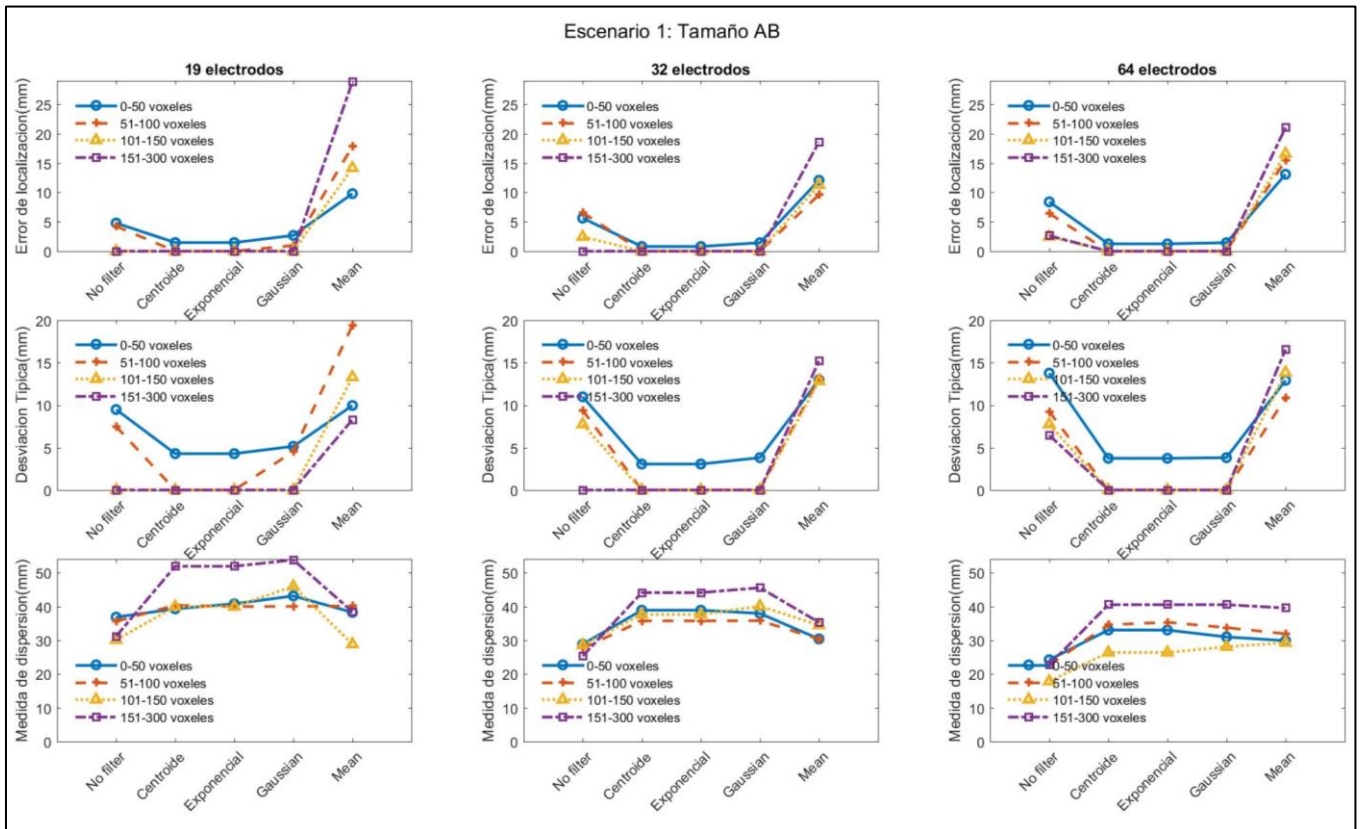


Figura 18. Escenario 1: evaluación del tamaño del área de Brodmann.

5.3. Escenario 2: distancia entre dos dipolos

En este escenario queremos evaluar cómo cambia el error de localización cuando la distancia entre dos dipolos varía. A priori, parece lógico suponer que a medida que la distancia aumenta, el error disminuye, ya que la energía de las señales emitidas por los dipolos no se superpone; sin embargo, esta suposición es incorrecta. Como se observa en la Figura 20 cuando la distancia es menor de 40 mm el error disminuye. Esto indica que no solo hay que tener en cuenta la distancia, sino las AB sobre las cuales se han situado los dipolos. Hay que tener en cuenta la forma, tamaño, y la profundidad cortical. Lo que se puede observar es que, si la distancia es mayor de 40 mm, el error disminuye cuando aumentamos el número de canales.

Al analizar la variación de la desviación típica, se observa que ésta disminuye cuando la distancia entre dipolos es mayor de 80 mm. Este resultado sugiere que el error no varía demasiado respecto a la media y es más estable y regular que cuando los dipolos se encuentran a menor distancia.

En relación a la medida de dispersión, se puede observar que disminuye cuando la distancia va decreciendo y que al aumentar el número de electrodos el valor de esta medida no disminuye.

Finalmente, los filtros espaciales usados, excepto *All voxels*, permiten disminuir el error y la desviación cuando la distancia es mayor de 40 mm. Sin embargo, aumentan la dispersión a -3 dB porque al tener un AB con los mismos valores de activación para todos sus *voxels*, la dispersión a -3 dB se encuentra más alejada.

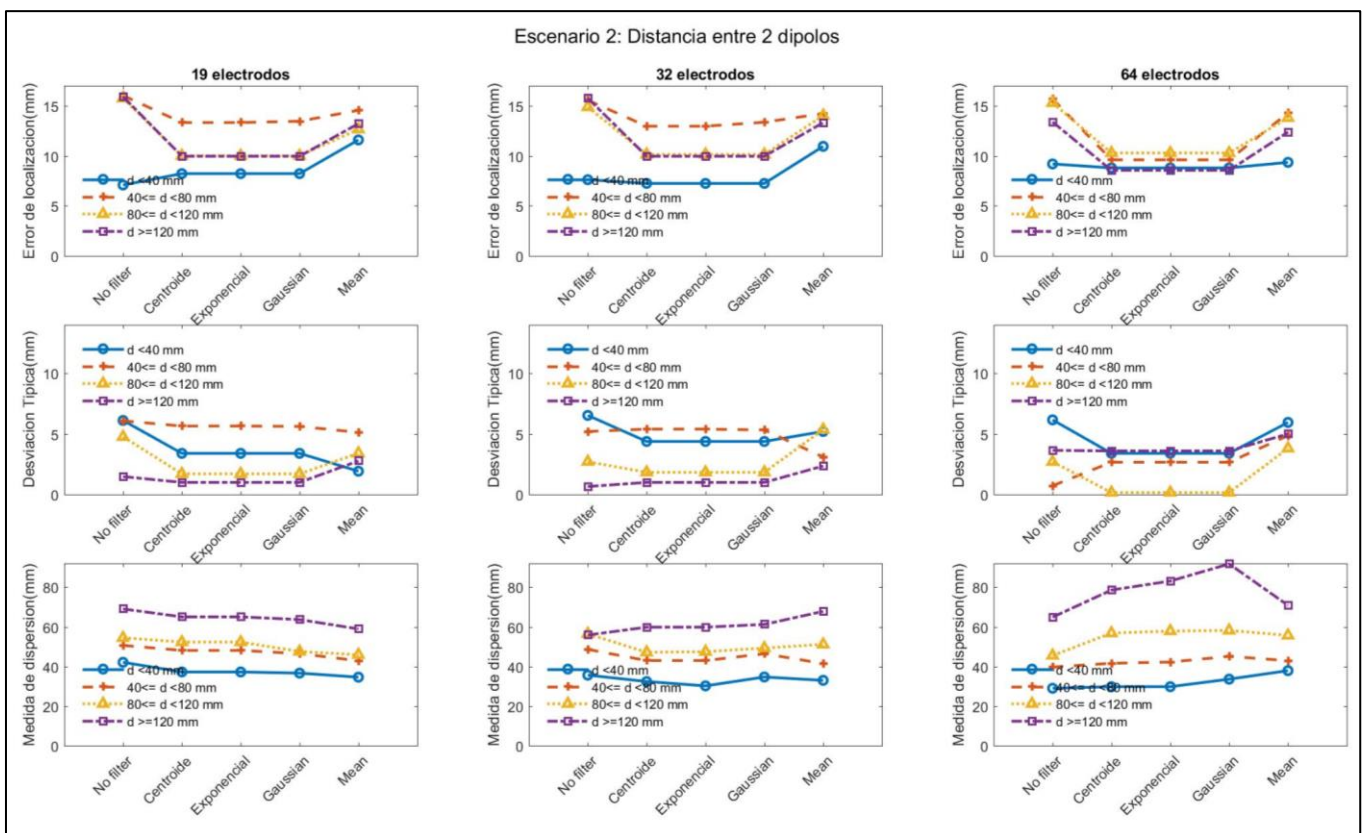


Figura 19. Escenario 2: distancia entre 2 dipolos.

5.4. Escenario 3: orientación de un dipolo

La Figura 21 sintetiza los resultados obtenidos para este escenario. Se puede observar que, de manera general, el error de localización es pequeño al utilizar solo un dipolo y nulo cuando aplicamos los filtros espaciales creados a excepción de *All voxels*, ya que como se ha visto en los otros escenarios, empeora los resultados. La desviación típica es nula, excepto en *All voxels*. Sin embargo, la utilización de los filtros espaciales aumenta la medida de dispersión. Por último, el error no varía al aumentar el número de

electrodos, ya que los resultados obtenidos con 19 electrodos generan un error de localización nulo, si bien sí que disminuye la medida de dispersión.

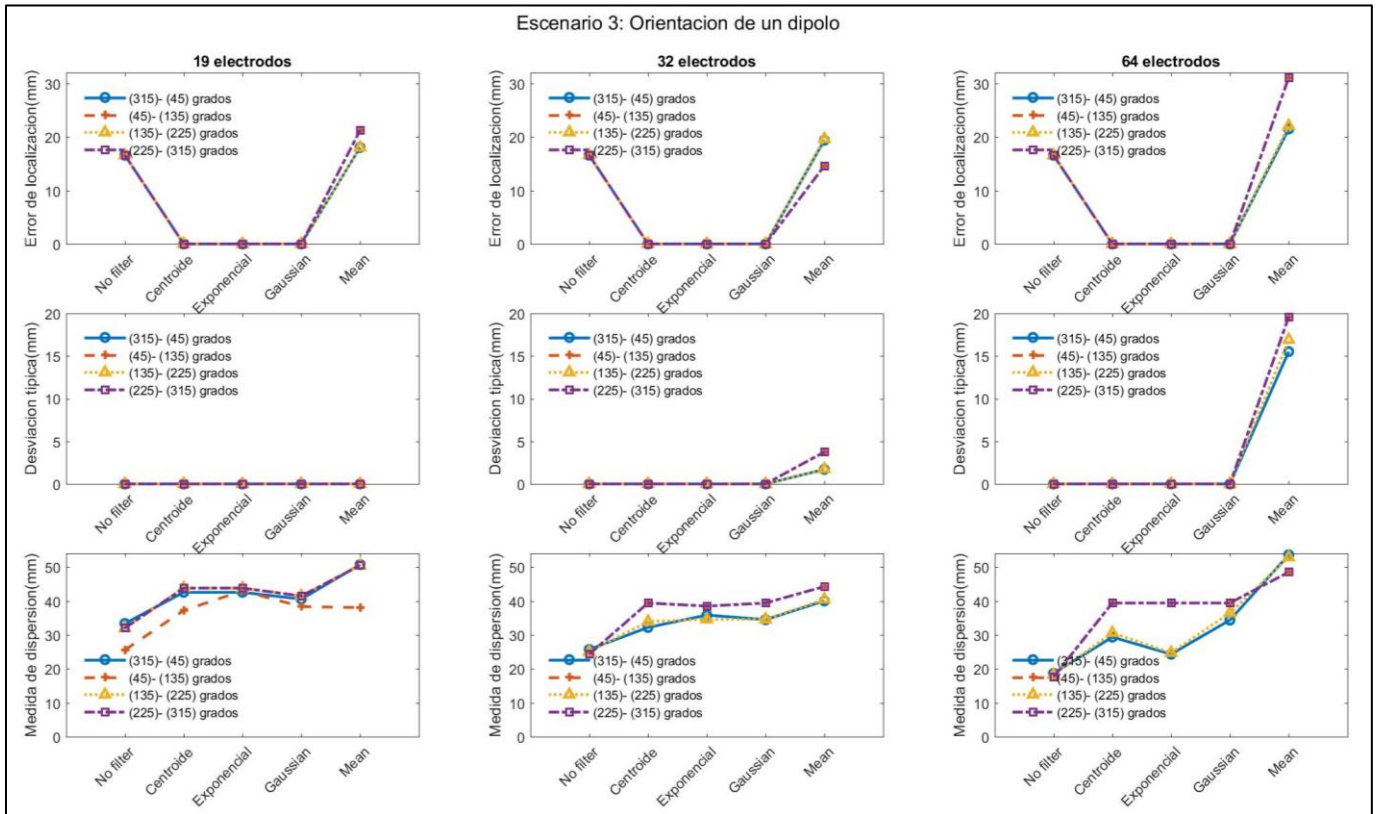


Figura 20. Escenario 3: orientación de un dipolo.

5.5. Escenario 4: número de dipolos

La Figura 22 resume los resultados obtenidos para este escenario. En este caso, se puede observar que, si la simulación solo dispone de un dipolo, el error es mucho menor que cuando utilizamos 2 o 3 dipolos. Por lo tanto, se deduce que el error aumenta al incrementar el número de dipolos. También se puede ver que la desviación típica es prácticamente nula al aplicar los filtros espaciales, excepto con *All voxels*. Esto indica que el error no fluctúa demasiado y es bastante estable.

Respecto a la medida de dispersión se puede observar que aumenta al incrementar el número de dipolos. Para entender esto, se tiene que tener en cuenta que cuando utilizamos 1 dipolo, los filtros espaciales usados, excepto *All voxels*, aumentan la dispersión a -3 dB porque al tener un AB con los mismos valores de activación para todos sus *voxels*, la dispersión a -3 dB se encuentra más alejada. Por lo tanto, cuando utilizamos 2 o 3 dipolos, la dispersión a -3 dB aumenta porque se realiza el promedio de la dispersión a -3 dB de cada dipolo.

Finalmente, al incrementar el número de electrodos, el error de localización disminuye ligeramente, mientras que a medida que se incrementa el número de dipolos el error de localización aumenta, ya que hay que tener en cuenta no solo la distancia entre AB, sino las AB sobre las cuales se han situado los dipolos. Hay que tener en cuenta la forma, tamaño, y la profundidad cortical.

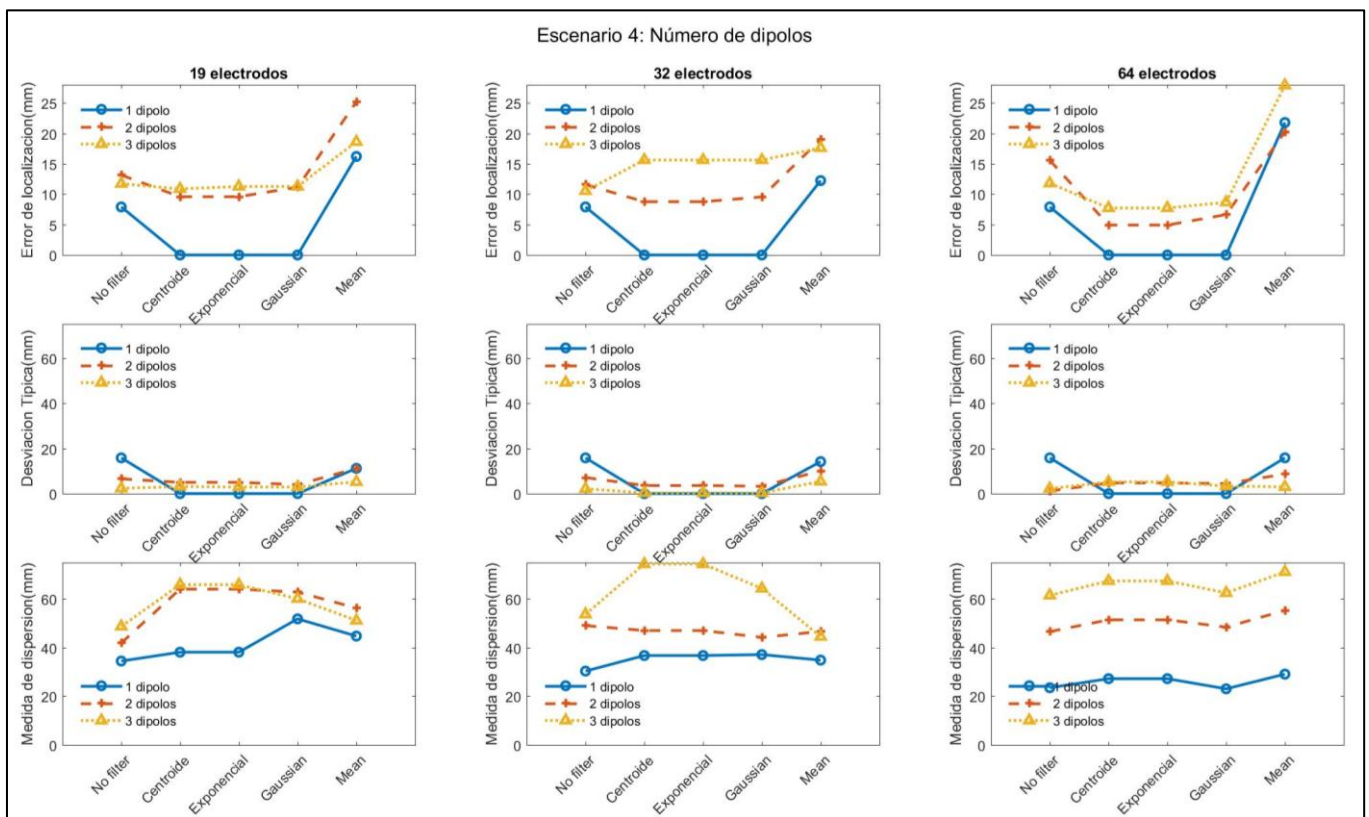


Figura 21. Escenario 4: número de dipolos.

Capítulo 6. Discusión y limitaciones

6.1. Introducción

El estudio de la localización de las fuentes cerebrales es importante para comprender los desórdenes mentales, patológicos, funcionales y fisiológicos del cerebro e incluso para localizar problemas debido a discapacidades (Sanei y Chambers, 2007). En el presente TFM se ha localizado las fuentes activas del cerebro mediante el método sLORETA y se ha llevado a cabo un análisis de estas señales. Tras haber realizado este análisis, se han utilizado los filtros espaciales que permiten mejorar la localización de las fuentes cerebrales en relación a los métodos convencionales que se utilizan para estimar la activación en ROIs en el método sLORETA.

En los cuatro apartados siguientes se analizan los resultados obtenidos para los diferentes escenarios mencionados en el capítulo previo. Por último, en el apartado final, se muestran las limitaciones que se han identificado en los análisis efectuados en este estudio.

6.2. Escenario 1: evaluación del tamaño del área de Brodmann

En este escenario se ha evaluado la influencia del tamaño del AB en el error de localización. En el capítulo previo, se han explicado los filtros espaciales utilizados, los cuales ofrecen una solución intermedia entre los métodos *Single Voxel* y *All voxels*. *Single Voxel* y el resto de los filtros espaciales creados. Exceptuando *All voxels*, todos ellos proporcionan unos resultados muy similares, en términos del error de localización, en este escenario. Una de las principales razones de la influencia del tamaño del AB, es que, en todos los filtros espaciales, menos en *All Voxels*, el fuerte suavizado espacial que sLORETA aplica a las fuentes, implica que el error de localización aumente al disminuir el tamaño del AB (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994). La principal razón de esta dependencia se debe al mayor peso que se le da al centroide respecto al resto de *voxels* de cada AB, ya que cada ROI depende en gran parte del valor de activación del centroide de ésta. Sin embargo, el método *All Voxels*, calcula la moda de todos los *voxels* de una ROI. Esto, puede provocar que la activación en una ROI contribuya en el valor de activación de sus ROI adyacentes debido al suavizado espacial que aplica sLORETA, dando lugar a un mayor error de localización a medida que el tamaño de la ROI aumenta (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994). En estudios previos, realizados por Babiloni *et ál.* (2009), siempre se utiliza el filtro *Single Voxel*, ya que como se acaba de explicar las prestaciones del método *Single Voxel* son mayores que las del método *All Voxels*. En la Figura 19 se puede ver como este razonamiento concuerda con los resultados adquiridos. Asimismo, estos resultados coinciden con los de estudios previos.

Sanders *et ál.* (1996) realizaron un estudio acerca de la localización de la actividad cerebral usando fMRI y MEG. En este estudio se observó cómo el tamaño de las ROIs influía en la localización, apoyando la teoría de la dependencia del tamaño de un AB a la hora de localizar fuentes cerebrales. Según este estudio, el error de

localización no es inversamente proporcional al tamaño de las ROIs, sino que el mínimo error de localización se obtiene cuando una ROI tiene un tamaño comprendido entre 30 y 40 mm.

6.3. Escenario 2: distancia entre dos dipolos

En este escenario se ha evaluado la influencia de la distancia entre 2 dipolos a la hora de calcular el error de localización. Los resultados de este escenario se pueden observar en la Figura 20. El suavizado espacial de sLORETA afecta a las fuentes cerebrales e implica que el tamaño del AB influya a la hora de localizar las fuentes como hemos podido observar en el anterior escenario (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994). Por lo tanto, como las simulaciones de este escenario disponen de 2 dipolos, podrían producirse interferencias en el valor de activación de una ROI respecto a sus ROIs contiguas debido al suavizado espacial y al tamaño del AB donde estén situados cada dipolo. Asimismo, aunque la distancia entre 2 dipolos aumente, el error de localización puede aumentar o disminuir, ya que puede depender de parámetros adicionales (Pascual-Marqui, 2004). Esta explicación concuerda con los resultados obtenidos en la Figura 20, ya que, al disponer de 2 dipolos con un tamaño diferente, la posible interferencia entre las ROIs donde se sitúa cada uno de los dos dipolos, puede provocar que los filtros espaciales, excepto *All Voxels*, disminuyan el error de localización. Por tanto, la aplicación de estos filtros, que además tienen asociado un alto coste computacional, no sería útil en este escenario, dado la escasa disminución del error de localización que proporcionan. El filtro espacial *All voxels* aumenta el error de localización al igual que en el anterior escenario, ya que si el tamaño de una de las 2 ROIs aumenta, el error de localización también lo hace. Esto se debe a que la activación en una ROI influye en el valor de activación de sus ROI adyacentes debido al suavizado espacial que aplica sLORETA (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994).

6.4. Escenario 3: orientación de un dipolo

En este escenario se ha evaluado la influencia de la orientación de un dipolo a la hora de calcular el error de localización. Los resultados de este escenario se pueden observar en la Figura 21. Pascual-Marqui (2004) a la hora de evaluar las prestaciones de sLORETA, aplicó este método de localización de fuentes en diferentes escenarios y en todos ellos la orientación no resultó influir en el error de localización. Por lo tanto, cómo podemos observar en la Figura 21, la orientación de un dipolo no varía el error de localización, por lo que los resultados de Pascual-Marqui (2004) concuerdan con los resultados de este TFM.

Todos los filtros espaciales, menos *All Voxels*, disminuyen el error de localización. La principal razón es que en este escenario se ha usado el AB ABR4 con un tamaño de 77 *voxels*. En base a los resultados obtenidos en el escenario 1, el error de localización aumenta respecto al resto de filtros espaciales cuando aplicamos el método *All Voxels*, lo cual implica que el error de localización en el actual escenario aumente en concordancia con los resultados del escenario 1.

6.5. Escenario 4: número de dipolos

En este escenario se ha evaluado la influencia del número de dipolos a la hora de calcular el error de localización. Los resultados de este escenario se pueden observar en la Figura 22.

El suavizado espacial de sLORETA influye en el tamaño del AB como hemos visto en el escenario 1, por lo tanto, en este escenario al utilizar 2 o más dipolos el error de localización debería variar (Pascual-Marqui, 2004). También conviene destacar que sLORETA es un método diseñado para la localización de fuentes distribuidas, ya que es LD y no ECD, por lo que aparecen ciertas restricciones (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994, Liu *et ál.*, 2005). En este sentido, es necesario conocer previamente el número de dipolos a localizar y que se requiere disponer de un número relativamente grande de fuentes fijas distribuidas uniformemente por toda la superficie cortical. En este escenario, al disponer como máximo de 3 dipolos, el método de localización podría no funcionar de la manera más apropiada (Blenkman, 2012; Grech et al., 2008; Montes-Restrepo, 2009; Pascual-Marqui *et ál.*, 1994). No obstante, sí que se conoce previamente el número de dipolos, por lo que una de las restricciones queda solventada. También conviene destacar que en este escenario no sólo influye el número de dipolos, sino también la distancia entre ellos como se ha explicado en el escenario 2. La distancia se ha tenido en cuenta, pero muy levemente, pues se han realizado solo 4 simulaciones de 3 dipolos.

Finalmente, el tamaño del AB, la distancia entre dipolos y el suavizado espacial que aplica sLORETA pueden influir en el funcionamiento de los filtros espaciales. *Single Voxel*, y los filtros espaciales gaussiano y exponencial no mejoran sustancialmente el error de localización. Como hemos mencionado, en el resto de escenarios el filtro *All Voxels* aumenta el error de localización debido a la dependencia de este método con el tamaño del AB, ya que al aplicar este filtro sobre una simulación de varios dipolos, las ROIs donde se ha situado un dipolo pueden afectar a las ROIs contiguas (Pascual-Marqui *et ál.*, 1994, Babiloni *et ál.*, 2009).

6.6. Limitaciones

A la hora de analizar los resultados de este TFM es necesario resaltar que se han encontrado una serie de restricciones y aspectos a mejorar que pueden sesgar los resultados y, por ello, las conclusiones obtenidas. Una de ellas, es que se ha empleado un método de localización de fuentes con una resolución espacial baja, y aunque este error se asume, se solventa en parte al aplicar los filtros espaciales. También conviene destacar que se han utilizado señales EEG generadas sintéticamente, que podrían no ajustarse a las características de las señales EEG reales. Respecto a los filtros espaciales generados, estos se han basado únicamente en una distribución gaussiana y una exponencial, que quizás no sean las apropiadas para describir el patrón de activación de una fuente cerebral. Finalmente, el método propuesto para evaluar la localización de fuentes cerebrales es simple; consiste en hallar el máximo valor de activación de las señales EEG. Este procedimiento podría alterar los resultados cuando el dipolo genera una señal en el centroide de una AB, pero éste se localiza en otra AB debido a que la señal interfiere con otras AB.

Capítulo 7. Conclusiones y líneas futuras

7.1. Conclusiones

En este TFM se ha realizado un estudio de nuevas aproximaciones metodológicas para identificar de forma precisa la activación de fuentes cerebrales mediante el método de localización de fuentes cerebrales llamado sLORETA. El objetivo principal consistió en generar señales EEG sintéticas, aplicar sobre estas nuevos filtros espaciales y evaluar la precisión en la localización de fuentes realizada. Para evaluar este procedimiento, se han considerado distintos escenarios de simulación. Las principales conclusiones que se han extraído del presente TFM son:

- i. Cuando la simulación dispone de un solo dipolo para generar señales EEG, los filtros espaciales mejoran el error de localización en AB con un tamaño pequeño.
- ii. Cuando la simulación dispone de dos o más dipolos para generar señales EEG, en ciertas simulaciones, el error aumenta, mientras que en otras el error disminuye de manera errática, por lo que es probable que influyan diversos parámetros, como la forma, el tamaño y la profundidad cortical de un AB, que no se han tenido en cuenta a la hora de diseñar los escenarios de simulación.
- iii. Los filtros espaciales propuestos mejoran el error de localización en relación a los métodos convencionales cuando la simulación dispone de una sola fuente cerebral, pero cuando existen varias fuentes, los filtros propuestos no disminuyen el error y aumentan ligeramente la dispersión de la activación.

Finalmente, con los resultados adquiridos, se puede concluir que los filtros espaciales propuestos ofrecen una solución intermedia entre los métodos *Single Voxel* y *All Voxels*; sin embargo, no mejoran sustancialmente los resultados del método *Single Voxel*.

7.2. Grado de cumplimiento de los objetivos

En el presente TFM se ha llevado a cabo un análisis de nuevos filtros espaciales, diseñados para mejorar la localización de fuentes cerebrales con la técnica sLORETA. A continuación, se va a evaluar el grado de cumplimiento de los objetivos planteados en el Capítulo 1:

- i. Se han revisado libros, Tesis Doctorales y artículos de investigación relacionados con las señales EEG y los principales métodos de localización de fuentes. De esta forma, se ha podido comprender los diferentes métodos de localización de fuentes, seleccionando el que mejor se adecúa al problema abordado en el TFM.
- ii. Se ha aprendido a utilizar el software LORETA-Key[®] con el objetivo de llevar a cabo la localización de fuentes con el algoritmo sLORETA. Además, se ha utilizado MATLAB[®] para implementar los filtros

espaciales y los métodos estadísticos de evaluación de la precisión en la localización de las fuentes cerebrales.

- iii. Se han cuantificado y analizado mediante diversos estadísticos los resultados de precisión de localización de las fuentes cerebrales en diferentes escenarios con el fin de analizar las prestaciones de los filtros espaciales propuestos.
- iv. Se han obtenido una serie de conclusiones del estudio realizado en base a los resultados obtenidos y se han especificado una serie de líneas futuras para poder continuar este estudio.

7.3. Líneas de trabajo futuro

Se pueden plantear varias líneas futuras del estudio que se ha realizado, teniendo en cuenta algunos aspectos y limitaciones.

Sería interesante utilizar otros modelos para generar señales EEG sintéticas y emplear otros métodos de localización de fuentes cerebrales distinto a LORETA, ya que aunque diferentes artículos aboguen por la idea de que LORETA es el que mejores prestaciones ofrece al analizar señales EEG, otros estudios sugieren que métodos híbridos que combinan LORETA y otro método también pueden dar resultados interesantes (Jatoi, 2014a; Escalona, 2014; Montes-Restrepo, 2009; Blenkmann, 2012). Asimismo, se debería considerar utilizar nuevos filtros espaciales aparte de los utilizados en este estudio, ya que aunque mejoran las prestaciones del error de localización en muchos casos, no lo hacen de manera significativa.

Otra línea a seguir consistiría en diseñar nuevos escenarios de simulación, con el objetivo de analizar de manera más exhaustiva las prestaciones de los métodos utilizados, incluyendo la evaluación de nuevos parámetros a tener en cuenta, como la forma, el tamaño y la profundidad cortical de las AB. Finalmente, sería interesante desarrollar nuevas medidas de cuantificación del error para lograr resultados más precisos al evaluar la bondad de la precisión en la localización de fuentes cerebrales.

Referencias

- Antelis-Ortiz, J. M. (2009) Solución al problema de localización de las fuentes cerebrales de las señales del electroencefalograma. Tesis de licenciatura no publicada, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.
- Babiloni, C., Pizzella V., Gratta CD., Ferretti A., y Romani GL. (2009). Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging. *International review of neurobiology*, 86(9), 67–80.
- Blenkmann, A. O. (2012). Localización de fuentes de actividad cerebral. Tesis de Licenciatura, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina.
- Buzsáki G., Costas A. A., y Koch C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 407–420.
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? . *Trends in Neurosciences*, 40(4), 208-218.
- De Munck, J. C. (1992). A Linear Discretization of the Volume Conductor Boundary Integral Equation Using Analytically Integrated Elements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(9), 986–990.
- Escalona, D. I. (2014). Evaluación estadística de la localización de fuentes neuroeléctricas con electroencefalografía usando metaheurísticas. Tesis de licenciatura no publicada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Tamaulipas, México.
- Fieldtrip toolbox. Oostenveld R., Schoffelen, J.-M. Recuperado de <http://www.fieldtriptoolbox.org/>. Último acceso: 2019-04-28.
- Gloor, P. (1969) Hans Berger on the Electroencephalogram of Man. Amsterdam, Holanda: Elsevier Publishing Company.
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., y Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(1), 5-25.
- Gross, J., Kujala, J., Hamalainen, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., y Salmelin, R. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 694-699.
- Guevara, M. A., Arteaga M., Contretras A., Hernández M., Herlinda J. (2010). Aproximaciones al estudio de la neurociencia del comportamiento. Querétaro, México: Universidad Autónoma Metropolitana, Universidad Autónoma de Guerrero, Grupo de Bioseñales.
- Haas, L. F. (2003). Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(1), 9.
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., D'Asseler, Y., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Huffel, S. V., y Lemahieu, I. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4(1), 4-46.

- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., y Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413.
- Hauk, O., Wakeman, D. G., Henson, R. (2011). Comparison of noise-normalized minimum norm estimates for MEG analysis using multiple resolution metrics. *Neuroimage*, 54(3), 1966–1974.
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S., Faye, I. (2014). EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 37(4), 713-21.
- Jatoi, M. A., Kamela, N., Malika, A. S., Faye, I., y Begum, T. (2014). A survey of methods used for source localization using EEG signals. *Biomedical Signal Processing and Control*, 11, 42-52.
- Liu, H., Schimpf, P., H., Dong, G., Gao, X., Yang, F., y Gao, S. (2005). Standardized Shrinking LORETA-FOCUSS(SSLOFO): A New Algorithm for Spatio-Temporal EEG Source Reconstruction. *IEEE Xplore Digital Library*. 52(10), 1681 - 1691.
- Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography, LORETA, sLORETA, eLORETA. Pascual-Marqui, R. D. Recuperado de <http://www.uzh.ch/keyinst/loreta>. Último acceso: 2019-04-28.
- Mahjoorya, K., Nikulin, V. V., Botrel, L., Linkenkaer-Hansen, K., Fato, M. M., Haufe, S. (2017). Consistency of EEG source localization and connectivity estimates. *NeuroImage*, 152, 590-601.
- Montes-Restrepo, V. E. (2009). Localización de fuentes electroencefalográficas empleando modelos inversos distribuidos basados en norma mínima. Tesis de Licenciatura, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.
- Mosher J., Leahy R (1999). Source Localization Using Recursively Applied and Projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 47(2), 332-340.
- Ombao, H., Lindquist, M., Thompson, W., y Aston, J. (2016). *Handbook of Neuroimaging Data Analysis*. California, EEUU: Chapman and Hall.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24(4), 5–12.
- Pascual-Marqui, R. D. (2007). Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part 1: exact, zero error localization. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 845-852.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., Lehmann D. (1994). Low Resolution Electromagnetic Tomography: A New Method for Localizing Electrical Activity in the Brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18, 49-65.
- Poza, J. (2008). Análisis Tiempo-Frecuencia de la Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea en la Enfermedad de Alzheimer. Tesis de Doctoral, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G., Wu, Y., Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Londres, Inglaterra: Alzheimer's Disease International.

- Rodríguez, V. (2018). Localización de fuentes cerebrales para la caracterización de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer. Tesis de Máster, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
- Sanders, J. A., Lewine, J. D., y Orrison Jr, W. W, (1996). Comparison of Primary Motor Cortex Localization Using Functional Magnetic Resonance Imaging and Magnetoencephalography. *Wiley Online Library*. 4(1), 47-57.
- Sanei, S. y Chambers, J. (2007). *EEG Signal Processing*. Cardiff, Gales : Wiley-Blackwell.
- Song, J., Davey, C., Poulsen, C., Luu, P., Turovets, S., Anderson, E., Li, K., y Tucker, D. (2015). EEG source localization: Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256, 9–21.
- Srinivasan, Ramesh (1999). Methods to Improve the Spatial Resolution of EEG. *International Journal*, 1(1), 102–11.
- Swartz, B. E. (1998). The advantages of digital over analog recording techniques. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(2), 113–7.
- Van Veen, B. D., van Drongelen, W., Yuchtman, M., y Suzuki A. (1997). Localization of Brain Electrical Activity via Linearly Constrained Minimum Variance Spatial Filtering. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 44(9), 867-80.
- Vespa, P., Nenov, V., y Nuwer, M. (1999). Continuous EEG Monitoring in the Intensive Care Unit: Early Findings and Clinical Efficacy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 16(1), 1-13.