



**I
N
A
O
E**

“Análisis EEG de presencia de dolor en voluntarios orientado a la detección en pacientes no-comunicativos”

Por:

MC. Diego Andrés Blanco Mora

Supervisado por:

Dr. José Alejandro Díaz Méndez

Puebla, México

Trabajo de Tesis para obtener el grado:

Doctor en Ciencias

©INAOE 2017

Derechos Reservados

El autor otorga al INAOE el permiso de reproducir y distribuir copias de esta tesis en su totalidad o en partes mencionando la fuente.



Contenido

Resumen	8
Abstract	8
Agradecimientos	9
I. Introducción	10
I.1 El cerebro y su estructura	10
I.2 Generación de impulsos eléctricos y comunicación entre neuronas	11
I.3 Generación de señales EEG	12
I.4 Medición de señales EEG.....	12
I.4.1 Ubicación de los electrodos.....	13
I.4.2 Características e inconvenientes con la adquisición de señales EEG	15
II. Dolor y Pacientes no comunicativos	17
II.1 Cómo se genera el dolor?.....	17
II.2 Tipos de dolor	17
II.3 Tipos de pruebas de dolor en pacientes saludables con fines de investigación .	17
II.4 Apreciación del dolor	17
II.5 Pacientes no comunicativos	18
II.6 Pruebas de dolor en Pacientes no comunicativos.....	20
II.7 Escalas de dolor para pacientes no comunicativos.....	20
II.8 Ética en Pruebas de Dolor	21
III. Descripción de señales eeg	23
III.1 Bandas frecuenciales (Ritmos Cerebrales).....	23
III.2 Descriptores usados en EEG.....	24
III.2.1 Densidad Espectral de Potencia (PSD)	25
III.2.2 Frecuencia Principal	25
III.2.3 Corrimiento de Picos de Frecuencia (Shifting Frequency Peaks).....	26
III.2.4 Entropía.....	26
III.2.5 Coherencia	27
III.2.6 Parte imaginaria de la Coherencia.....	27
III.2.7 Valor de bloqueo de fase (Phase Locking Value PLV).....	28
III.2.8 Índice de Retardo de Fase (Phase Lag Index, PLI)	28
III.2.9 Phase Lag Index propuesto por Vinck et al.....	29
III.2.10 Weighted Phase Lag Index (WPLI)	34
III.2.11 Propuesta de Índice de fase TPLI	34
IV. Pre-procesamiento de señales EEG	37

IV.1	Adquisición de las señales EEG	37
IV.2	Segmentación en ventanas de tiempo	39
IV.3	Filtrado	39
IV.4	Referenciación.....	40
IV.5	Eliminación de canales con exceso de ruido.....	40
IV.6	Rechazo de artefactos con ICA	41
IV.7	Filtrado por bandas.....	43
V.	Exploración y Aplicación de descriptores de eeg a diferentes campos	45
V.1	Análisis De Medidas Estadísticas En Tiempo Para Detección De Dolor	45
V.1.1	Participantes.....	45
V.1.2	Adquisición De Señales.....	45
V.1.3	Procedimiento.....	46
V.1.4	Discusión.....	47
V.2	Correlación Electro-Hemodinámica (EEG-FMRI, No Simultáneo).....	49
V.2.1	Preprocesamiento FMRI.....	50
V.2.2	Variables De Interés Para El Acople Electro-hemodinámico.....	50
V.2.3	Discusión.....	54
V.3	Análisis De Redes Neuronales Independientes en Estado De Descanso (RSN's Resting State Networks) entre Pacientes con DOC Y Controles	55
V.3.1	Metodología.....	55
V.3.2	Participantes.....	55
V.3.3	Resultados	56
V.3.4	Discusión.....	56
V.4	Clasificación entre Pacientes Con Doc Y Controles usando Phase Lag Index (PLI). 56	
V.4.1	Participantes.....	58
V.4.2	Adquisición De Datos	58
V.4.3	Metodología.....	58
V.4.4	Resultados	59
V.4.5	Discusión.....	61
V.5	Clasificación Entre Sujetos Saludables Y DOC usando PLI, WPLI, TPLI.....	61
V.5.1	Participantes.....	63
V.5.2	Adquisición De Datos	63
V.5.3	Procesado EEG.....	63
V.5.4	Montaje.....	63

V.5.5	Resultados	64
V.5.6	Discusión.....	66
V.6	Clasificación Entre Sujetos Saludables Y Estados De DOC usando PLI, WPLI, TPLI	67
V.6.1	Metodología.....	67
V.6.2	Participantes.....	68
V.6.3	Adquisición De Datos	68
V.6.4	Resultados	68
V.6.5	Discusión.....	70
V.7	Resumen de trabajos exploratorios realizados	70
VI.	Aplicación de descriptores seleccionados a la detección de dolor.....	71
VI.1	PSD.....	71
VI.1.1	Valor PSD.....	73
VI.1.2	Máximo PSD y Frecuencia	75
VI.1.3	Radio de Potencia (Power Ratio).....	76
VI.1.4	Máximo valor de Potencia promedio.....	77
VI.1.5	Contribución de Potencia por Banda	78
VI.1.6	Entropía.....	79
VI.2	Índices de Fase	80
VI.2.1	Phase Lag Index.....	80
VI.2.2	WPLI	80
VI.2.3	TPLI.....	81
VI.3	Sistema de inferencia	84
VI.3.1	Sistema de Lógica difusa.....	84
VI.3.2	Sistema de Inferencia 1	85
VI.3.3	Sistema de Inferencia 2.....	86
VII.	Discusión y conclusiones	88
VII.1	Exploración y Aplicación de descriptores a otros campos	88
VII.2	Aplicación de descriptores seleccionados a la detección de dolor.....	89
VII.3	Observaciones	90
VII.4	Trabajos de divulgación científica producidos	91
VIII.	Referencias.....	91
ANEXO 1	Guía Práctica Para El Uso Del Equipo Electroencefalográfico (Eeg)	100
ANEXO 2.	Información a voluntarios sobre el protocolo de adquisición de EEG.....	120

TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Lóbulos cerebrales [2].....	11
Figura 2. Neurona y sus partes [4].....	11
Figura 3. Cambio de potencial para un calamar gigante cerrando los canales Na y abriendo los canales K [5].	12
Figura 4. A. Ubicación puntos Fp y O. Vista de Perfil, B. Vista superior [6].	13
Figura 5. Ubicación de los electrodos base del sistema 10-20 [6].....	14
Figura 6. Distribución de 21 electrodos usando el sistema 10-20 [4].....	14
Figura 7. 329 posibles ubicaciones de electrodos [7].....	15
Figura 8. Escala Visual de Dolor (VAS).....	18
Figura 9. Disfunción metabólica de estados de consciencia comparados con controles saludables [35].....	20
Figura 10. Representación de la Frecuencia principal usada para dos estados cognitivos [59].	26
Figura 11. Diferencias en fase para un par de señales en función de su correlación para múltiples corridas.....	35
Figura 12. Histograma de diferencias en fase para una pareja de señales en función de la correlación para múltiples corridas.....	36
Figura 13. Herramienta de Pre-procesamiento de señales EEG de COMA Science Group.	38
Figura 14. Diagrama de bloques para el filtrado de desfase cero (zero lag).....	39
Figura 15. Detección automática de un canal con ruido.....	41
Figura 16. Topografías comunes para artefactos oculares [76]. A y B parpadeo, C y D movimiento lateral de ojos.	41
Figura 17. Componentes ICA de un EEG antes de la eliminación de artefactos.	42
Figura 18. Señales EEG antes (azul) y después (rojo) de la eliminación de artefactos mediante ICA.....	42
Figura 19. Tiempo de resistencia de los voluntarios para la prueba de dolor.	46
Figura 20. Ejemplo ilustración resultados de curvas ROC de un descriptor.	47
Figura 21. Análisis ROC para el descriptor mínimo.....	47
Figura 22. Resultados ROC para los descriptores estadísticos seleccionados.	48
Figura 23. Resultados ROC para los descriptores estadísticos seleccionados reduciendo el número de sujetos.	48
Figura 24. Corregistro y orientación entre archivos estructurales y funcionales.	50
Figura 25. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Delta.....	51
Figura 26. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Theta.....	52
Figura 27. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Alfa.....	52
Figura 28. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Beta.....	53
Figura 29. Comparación múltiple para la correlación en el área de Brodmann 23 para la Banda Alfa en el hemisferio izquierdo.....	53
Figura 30. Comparación múltiple para la correlación en el área de Brodmann 23 para la Banda Alfa en el hemisferio derecho.	54

Figura 31. Red neuronal Independiente en precúneo, obtenida en común para los tres grupos estudiados.	56
Figura 32. Red neuronal Independiente obtenida en voluntarios con luces encendidas para la banda Alfa, relacionada con la red visual.	56
Figura 33. Bipolar montages [112]. A) Interhemispheric; B)Frontal to Posterior; C)Left Hemispheric; D)Right Hemispheric.	59
Figura 34. Valores PLI y p en Banda Delta usando mastoides como referencia.	60
Figura 35. PLI and p-values in Theta Band using mastoid reference.	61
Figura 36. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Theta para el grupo Global.	65
Figura 37. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Beta para el grupo de distancias Intra-hemisféricas cortas.	65
Figura 38. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Delta para el grupo Global de distancias Intra-hemisféricas largas.	65
Figura 39. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Delta para el grupo de distancias Inter-hemisféricas cortas.	66
Figura 40. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Delta para el grupo de distancias Inter-hemisféricas largas.	66
Figura 41. Valores normalizados WPLI para Controles y Pacientes en la banda Theta Band para el grupo Global.	66
Figura 42. Valores p e interconectividades para PLI en la banda Theta.	68
Figura 43. Valores p e interconectividades para PLI en la banda Alpha.	69
Figura 44. Valores p e interconectividades para WPLI en la banda Theta.	69
Figura 45. Valores p WPLI en la banda Alpha.	69
Figura 46. Representación en tiempo-frecuencia de la potencia de una señal EEG en dB.	72
Figura 47. Izquierda. PSD en la banda Beta en estados de Descanso y dolor. Derecha. Homunculus o figura representativa de asociación de zonas del cerebro con partes del cuerpo.	73
Figura 48. PSD en cada banda de frecuencia.	74
Figura 49. Inverso de los valores p obtenidos para PSD en las bandas de frecuencia.	74
Figura 50. Valores máximos de potencia para la banda Alpha para el electrodo P4.	75
Figura 51. Especificidad y Sensibilidad de clasificación para los valores máximos de potencia y frecuencia.	76
Figura 52. Representación valores p para el descriptor Power Ratio.	77
Figura 53. Representación de valores p para el valor máximo de PSD por banda.	78
Figura 54. Valores p para el bio-marcador Contribución de Potencia por Banda.	78
Figura 55. Valores p obtenidos en la banda Beta para los descriptores Potencia Máxima por banda y Contribución de potencia por banda.	79
Figura 56. Resultados entropía en cada banda de frecuencia.	79
Figura 57. Valores de interconexión para PLI y WPLI en el grupo Global.	82
Figura 58. Valores PLI y WPLI en el grupo de interconexiones Intra-hemisférico corto.	83
Figura 59. Valores PLI y WPLI en el grupo de interconexiones Intra-hemisférico corto.	83
Figura 60. Valores PLI y WPLI en el grupo de interconexiones Inter-hemisférico corto.	84
Figura 61. Diagrama de Flujo para el sistema de inferencia 1.	85
Figura 62. Salida del sistema de inferencia 1.	86
Figura 63. Diagrama de Flujo para el Sistema de Inferencia 2.	86

Figura 64. Predicción para el Sistema de Inferencia 2.	87
Figura 65. Diagrama de Procedimientos para el desarrollo de Tesis	88
Figura 66. Sistema de adquisición de señales EEG de g.tec.	103
Figura 67. g.Hlamp	103
Figura 68. Vista frontal del g.Hlamp.....	104
Figura 69. Vista posterior del g.Hlamp.....	105
Figura 70. Caja de control de 64 electrodos activos para g.Hlamp	106
Figura 71. Cable de energización de para g.Hlamp	107
Figura 72. Cable USB entre g.Hlamp y PC.	107
Figura 73. Cable multipolo	108
Figura 74. Cable de alimentación de seguridad.	108
Figura 75. Electrodo g.SCARABEO	109
Figura 76. Electrodo g.SCARABEO Z.....	109
Figura 77. Electrodo g.SCARABEO GND	109
Figura 78. Electrodo g.GAMMAearclip Ag / AgCl	110
Figura 79. Jeringa y gel para la aplicación en electrodos.	110
Figura 80. Navegador de Simulink.	113
Figura 81. Modelo de Simulink para la adquisición de señales EEG.	114
Figura 82. Bloque g.Hlamp.	114
Figura 83. Opciones del bloque To File.....	115
Figura 84. Opciones del bloque Type Conversion.....	115
Figura 85. Conexiones para el modelo Simulink para la adquisición de datos.	116
Figura 86. Parámetros de configuración para simular.	117
Figura 87. Medición de impedancias.....	118

RESUMEN

En este trabajo se realizó un proceso completo de análisis de señales EEG con objetivo de detectar la presencia dolor en voluntarios conformando un sistema de bio-marcadores robustos para aplicar en un futuro a la detección de dolor en pacientes no comunicativos. El desarrollo de este proceso involucró la ejecución de cada uno de los pasos en una investigación con señales EEG, como: la adquisición de señales, la cual se realizó en los recintos de INAOE en el laboratorio de Bio-señales, con voluntarios en estado de descanso y estimulación de dolor por medio de inmersión de la mano izquierda en agua fría; el pre-procesamiento, aplicando la herramienta de pre-procesamiento basada en EEGLab proporcionada por COMA Science Group de Bélgica; la extracción de descriptores o bio-marcadores que pudieran resaltar características de las señales EEG que permitieran diferenciar entre estado de descanso y de dolor, incluyendo la propuesta de un índice de fase modificado y la aplicación de índices que no habían sido probados en la detección de dolor en el estado del arte; la evaluación del desempeño de los descriptores probados, por medio de herramientas estadísticas como curvas ROC y valores p, aplicando la corrección Bonferroni para múltiples comparaciones; interpretación de resultados de los descriptores seleccionados de mejor desempeño, que fueron PSD, Entropía Espectral e índices de Fase PLI y WPLI; conformación de un sistema de inferencia que permitiera detectar la presencia de dolor con señales EEG, el cual obtuvo un porcentaje de detección de dolor del 90% aplicado en un conjunto nuevo de datos con estimulación de dolor. Adicionalmente, se desarrolló e incluyó en este trabajo un conjunto de trabajos exploratorios de aplicaciones con bio-marcadores para estudiar el estado de descanso en pacientes no comunicativos.

ABSTRACT

In this work, a complete process of EEG signal analysis was carried out to detect the presence of pain in volunteers, setting up a system of robust bio-markers with the aim to apply in the future to the detection of pain in non-communicative patients. The development of this process involved the execution of each of the steps in a research work with EEG signals, such as: the acquisition of signals, which was carried out in the INAOE facilities in the Bio-signals laboratory, with volunteers under resting state and pain stimulation by immersion of the left hand in cold water; pre-processing, applying the pre-processing tool based on EEGLab provided by COMA Science Group of Belgium; the extraction of descriptors or bio-markers that could highlight characteristics of the EEG signals that allow differentiating between rest and pain state, including the proposal of a modified phase index (TPLI) and the application of indices that had not been tested for the detection of pain in the state of the art; the evaluation of the performance of the tested descriptors, by means of statistical tools such as ROC curves and p-values, applying the Bonferroni correction for multiple comparisons; interpretation of the results of the selected descriptors of better performance, which were PSD, Spectral Entropy and PLI and WPLI Phase indices; settlement of an inference system that would allow to detect the presence of pain with EEG signals, which obtained a 90% pain detection percentage applied in a new set of data with pain stimulation. Additionally, a set of exploratory works of bio-marker applications to study the resting state in non-communicative patients were developed and included in this work.

AGRADECIMIENTOS

Inicialmente quiero darle gracias a Dios Todopoderoso, mi Protector, Él, me ha enseñado que las batallas más duras no se ganan con espadas o armas, se ganan de rodillas y dispuestos a su voluntad. Que sea para Él la gloria de este trabajo.

También quiero agradecer a mi familia, iniciando por mi esposa que ha sido mi apoyo y ayuda, escuchándome a veces a altas horas de la noche de mis análisis y renovando mis fuerzas ante los obstáculos. Mis padres y hermana que han estado siempre orgullosos de mí, espero que este trabajo sea un motivo más de orgullo y que me sigan ayudando para lograr más objetivos juntos.

Quiero agradecer también a mis mentores académicos, al Doctor Alejandro, que fue mi asesor y compañero en este desarrollo de trabajo, me enseñó a tener confianza en mis conocimientos y no tener miedo de ir por el mundo aprendiendo; al Doctor Miguel Ángel Gutiérrez de Anda que trabajamos en conjunto un poco más de 4 meses, pero que me dio un gran ejemplo personal y académico para toda la vida, espero que Dios lo esté acompañando porque acá los extrañamos mucho.

A mis compañeros y amigos que han estado ahí para animarme y aconsejarme en los momentos duros, a ellos, muchas gracias.

Adicionalmente, quiero agradecer al COMA Science Group de la Universidad de Liege en Bélgica por recibirme para realizar mi estancia y enseñarme las técnicas de pre-procesamiento.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Conacyt, de apoyarme por medio de la beca para estudiantes de Doctorado y la beca mixta que me permitió realizar una estancia de investigación en Bélgica.

I. INTRODUCCIÓN

Nuestro cerebro es un órgano que no tiene descanso, es el eje central de nuestro funcionamiento y procesamiento de actividades. En él se encuentran arraigadas nuestras experiencias, modo de pensar, actuar; en pocas palabras, nuestro cerebro representa lo que somos y cómo somos. Por ello, el cerebro continúa siendo un enigma al describir su funcionamiento.

En esta tesis se enmarca una investigación acerca de la detección de dolor en voluntarios orientada a pacientes no comunicativos por medio de análisis y descripción de electroencefalografías. Este trabajo está distribuido en 7 capítulos, de la siguiente manera: En el Capítulo 1 se encontrarán conceptos sobre el cerebro y su funcionamiento, el origen de las señales EEG y su medición. Seguido a esto, el capítulo 2 realiza una contextualización sobre conceptos del dolor y pacientes no comunicativos. El capítulo 3 consta de una revisión del estado del arte sobre los diferentes descriptores o biomarcadores que se han empleado en el análisis en estado de reposo de pacientes no comunicativos usando análisis de EEG y sus propiedades. El capítulo 4, explica las metodologías y procedimientos realizados paso a paso del pre-procesamiento de señales EEG. El capítulo 5, exhibe los trabajos de tipo exploratorio de bio-marcadores EEG aplicados a diferentes objetivos que se realizaron en el período de doctorado. En el capítulo 6 se aplican los descriptores seleccionados para la detección de dolor en voluntarios. El capítulo 6 explica la inclusión de un sistema de inferencia, como medio de automatización y decisión sobre la presencia de dolor. Finalmente, las conclusiones, observaciones y planteamientos de trabajo futuro están establecidas en el capítulo 7. Este trabajo añade anexos útiles como: una guía de adquisición de señales EEG, para los estudiantes de INAOE y una guía de información a voluntarios para la adquisición de señales EEG en pruebas con estimulación de dolor.

1.1 El cerebro y su estructura

El encéfalo (cabeza) incluye tres órganos que son el cerebro, el cerebelo y el tallo cerebral. El cerebro incluye región de inicio de movimiento, consciencia de sensaciones, análisis complejo, expresión de emociones y comportamiento. El cerebelo coordina movimientos voluntarios de músculos y mantiene el balance. El tallo cerebral controla las funciones involuntarias como respiración, regulación cardíaca, biorritmos, y secreción de neuro-hormonas y hormonas.

Nuestro cerebro funciona como una red interconectada [1], compuesta por miles de millones de neuronas que transmiten información a otras neuronas o partes del cuerpo mediante sinapsis. A su vez, el cerebro está organizado por zonas o regiones de manera anatómica y funcional. Anatómicamente el cerebro se divide en cuatro lóbulos, cuyos nombres hacen referencia a los huesos que conforman el cráneo, así los lóbulos son: Frontal, Parietal, Temporal y Occipital [2], como se ve en la Figura 1.

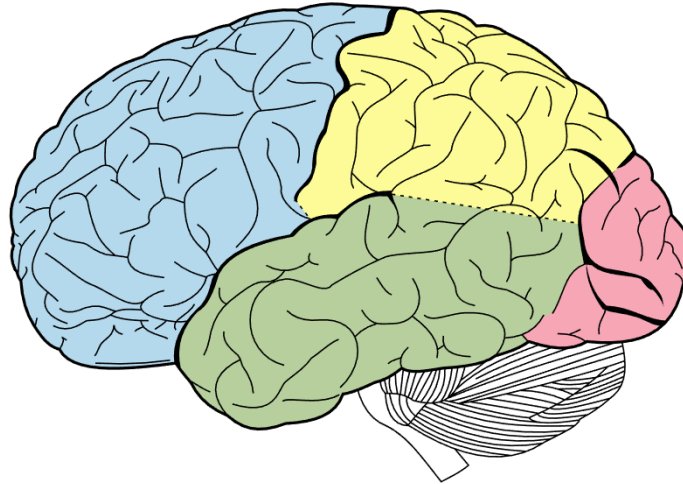


Figura 1. Lóbulos cerebrales [2]

Funcionalmente, a cada lóbulo se le atribuyen funciones particulares: el lóbulo frontal está asociado con funciones de ejecución y desempeño motriz, también se encarga de la toma de decisiones y contiene la personalidad del sujeto; el lóbulo temporal se asocia con la memoria, procesamiento de comprensión de lenguaje y de información sensorial incluyendo la auditiva; el lóbulo occipital la mayor parte de la corteza y visual y es su centro de procesamiento; el lóbulo parietal se asocia con las habilidades sensoriales.

La distribución funcional del cerebro, sin embargo, no es tan sencilla. En 1909, Korbinian Brodmann se convirtió en uno de los investigadores que ha aportado mayormente a su comprensión, planteó la división de la corteza cerebral basado en su citoarquitectura [3], es decir, acorde al tipo de células que constituyen la corteza cerebral. De esta manera, se dividió el cerebro en 47 áreas, que aún hoy día (52 áreas) se siguen estudiando, adicionando algunas y también sub-dividiendo debido a sus funciones.

Cada una de las partes del cerebro se encuentra interconectadas con otras, permitiendo el proceso y flujo de información adecuado. Este flujo de información se realiza por medio de descargas eléctricas a través de las neuronas.

1.2 Generación de impulsos eléctricos y comunicación entre neuronas

Básicamente, las neuronas se encuentran conformadas por dendritas, cuerpo celular y axón, como se ven en la Figura 2.

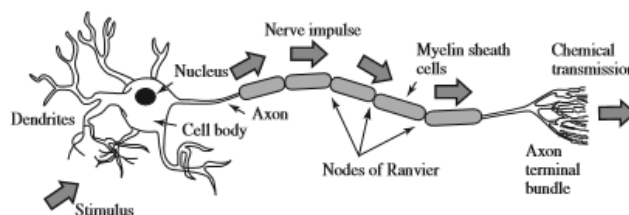


Figura 2. Neurona y sus partes [4].

La comunicación entre neuronas se realiza por medio de descargas eléctricas (sinapsis), esta consiste en recepción de estímulos de otras neuronas por medio de las dendritas, si el estímulo es mayor al umbral, los canales de sodio, Na, se abrirán y la neurona se despolarizará, pasando de su estado de reposo (-70mV) a despolarización (30 mV), luego se abrirán los canales de potasio, K, generando una repolarización, pasando por su potencial de reposo y un estado de hiperpolarización (-90mV) durante el cual la neurona aumenta su nivel umbral de recepción de estímulos, para finalmente volver a su estado por medio de bombeo de Na y K, como se puede ver en la Figura 3. Este cambio de potencial genera un impulso eléctrico, que es transmitido a través del axón y comunicado a otras neuronas por transmisión química.

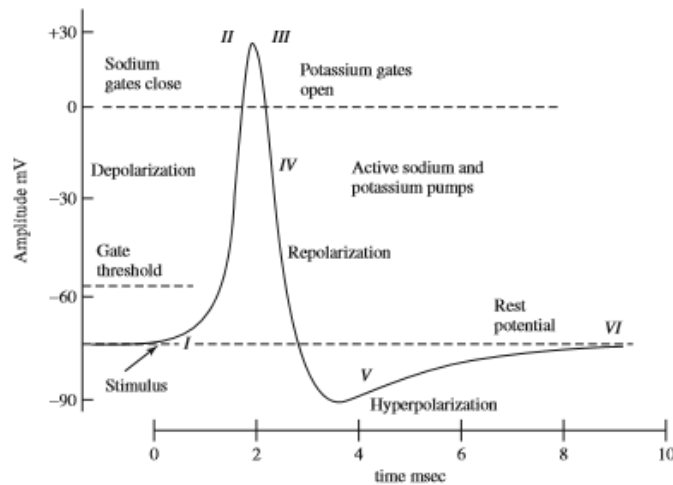


Figura 3. Cambio de potencial para un calamar gigante cerrando los canales Na y abriendo los canales K [5].

1.3 Generación de señales EEG

Una señal EEG o señal Electroencefalográfica, es una medida del flujo de corriente durante excitaciones post-sinápticas de las dendritas en el cortex cerebral. Este flujo de corriente se produce al bombear iones de Potasio, K, Sodio, Na, Calcio, Ca, y el ión negativo de Cloro, Cl a través de las membranas neuronales.

Debido a que el cerebro está recubierto por capas exteriores como el cuero cabelludo y el cráneo que poseen impedancias alrededor de $2.22\Omega\text{m}$ y $177\Omega\text{m}$, la intensidad de los potenciales disminuyen al ser captados por sensores desde la superficie del cuero cabelludo. Por ello, solo grandes cantidades de neuronas activas pueden generar una intensidad suficiente para sensar por medio de electrodos en el cuero cabelludo.

1.4 Medición de señales EEG

El sistema de electroencefalografía consiste en la distribución de electrodos sobre la superficie de la cabeza en el cuero cabelludo. Comúnmente, los electrodos están

dispuestos sobre una gorra, que puede tener diferentes tamaños, para aplicar en niños y adultos; sin embargo, en algunos casos se realizan montajes con los electrodos de interés únicamente. La calidad de electrodos es relativa a su composición, hay electrodos basados en Oro, Au, Plata, Ag, Cloruro de Plata, AgCl y Estaño, Sn. A su vez, dependiendo del tipo de sistema, los electrodos pueden disminuir su impedancia para obtener una mayor calidad de señal, agregando una solución tipo salina o un gel electroconductor, aunque también existen sistemas secos. Las señales EEG adquiridas con mejor calidad se obtienen con electrocorticografía o EEG implantados, este procedimiento está basado en la inserción de pequeñas agujas que captan las señales EEG directamente de las zonas del cerebro a estudiar, cabe decir que es completamente invasivo ya que es un procedimiento de tipo quirúrgico.

La adquisición de señales EEG se puede realizar con una cantidad limitada de electrodos o con alta densidad de ellos, típicamente distribuidos en gorras con capacidad desde 16 a 256 electrodos.

1.4.1 Ubicación de los electrodos

Existen tres formas convencionales de distribución de la ubicación de los electrodos. Estos, están basados en medidas del cráneo, se conocen como distribución 10-20, 10-10 y 10-5, los números hacen referencia a la distribución de los electrodos iniciales a partir de la distancia de Inión (Hueso perteneciente al lóbulo occipital) a Nasion (punto de intersección entre el hueso frontal y los huesos nasales), como se ve en la Figura 4.

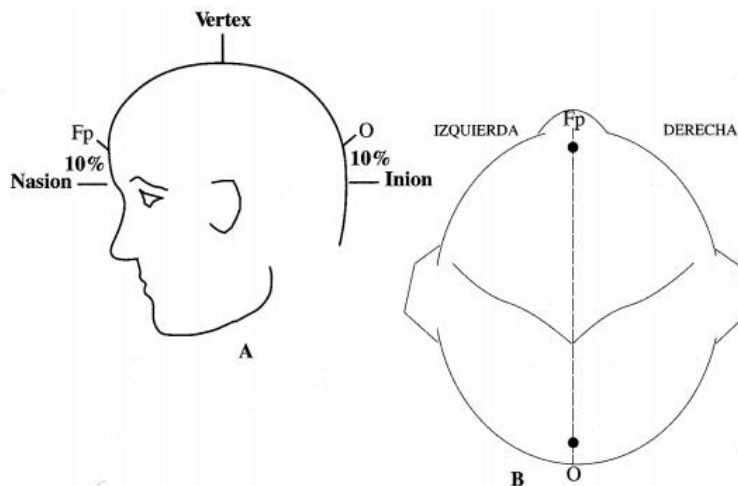


Figura 4. A. Ubicación puntos Fp y O. Vista de Perfil, B. Vista superior [6].

Una vez ubicados los puntos Fp (Frente Polar) y O (Occipital), se puede obtener la ubicación de los tres electrodos base del sistema 10-20, para ello a partir de los puntos Fp y O, se tomarán distancias del 20%, permitiendo obtener las tres ubicaciones Fz, Cz y Oz, cuyas letras hacen referencia a las zonas Frontal, Central y Occipital respectivamente sobre la zona central o cero (zero en inglés). A partir de la posición de Cz se encontrarán los puntos pre-auriculares adelante del pabellón auditivo (unión de la mandíbula cerca a las

orejas) hacia las zonas laterales, de esta última ubicación a una distancia del 10% (de la magnitud de la distancia entre ambos puntos pre-auriculares), se ubican las posiciones T3 (izquierda) y T4 (derecha) [6], como se observa en Figura 5.

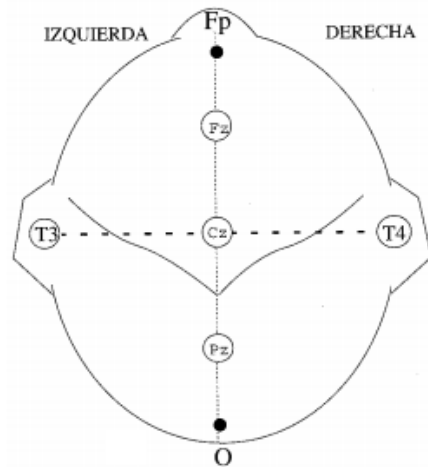


Figura 5. Ubicación de los electrodos base del sistema 10-20 [6].

A partir de la ubicación de estos electrodos, se puede establecer una malla de distribución con base en medidas 10-20, obteniendo configuraciones con diferentes cantidades de electrodos. En la Figura 6 se observa la distribución de 21 electrodos usando el sistema 10-20.

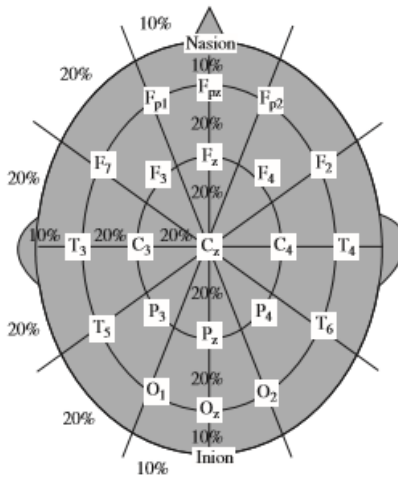


Figura 6. Distribución de 21 electrodos usando el sistema 10-20 [4].

A partir del sistema 10-20 se pueden conseguir configuraciones de alta densidad utilizando ubicaciones más cercanas entre sí, de esta manera surgen los sistemas 10-10 y 10-5, haciendo referencia a distribuciones de ubicaciones en distancias del 10% y 5% de la magnitud entre Nasion e Inion y puntos pre-auriculares.

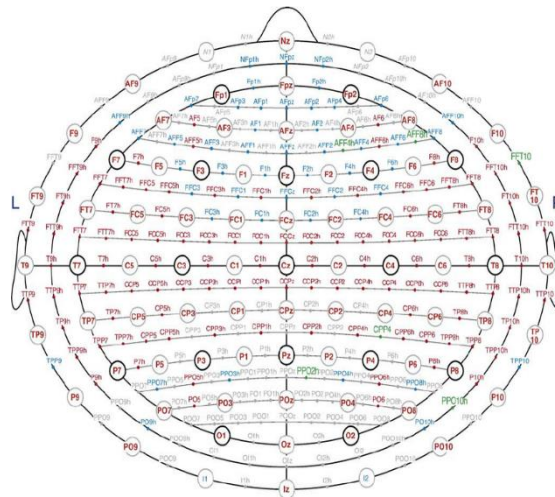


Figura 7. 329 posibles ubicaciones de electrodos [7].

En la figura 7 las posiciones con círculos negros representan las ubicaciones usando el sistema 10-20, con círculos grises las adheridas usando el sistema 10-10, las ubicaciones con colores verde, azul y rojo representan las ubicaciones que pueden usarse efectivamente sin lograr un traslape entre electrodos, y las restantes pertenecen al sistema 10-5 [7].

1.4.2 Características e inconvenientes con la adquisición de señales EEG

Debido a que la calidad de adquisición de los EEG está comprometida con diferentes factores, es parte del investigador reducir la cantidad de inconvenientes para obtener una señal confiable. Entre los factores que pueden afectar la calidad de las señales EEG están:

- Composición de los electrodos (Oro es mayor calidad).
- Ruido de alimentación (50/60 Hz).
- Señales no deseadas, como movimientos musculares y oculares, Ritmo cardíaco y Respiración.
- Referenciación común.

Para sobrepasar estos inconvenientes se debe abordar cada punto. Al decidir el uso de tipos de electrodos, es cierto que los electrodos compuestos por oro son los mejores, sin embargo su costo es mayor; el uso de electrodos de Cloruro de Plata, tienen una calidad menor, no obstante, está puede mejorarse haciendo uso de gel electroconductor, como es el caso mayormente usado.

Los ruidos introducidos en la señal debido a la alimentación del equipo son fácilmente extraíbles mediante el uso de filtros rechaza-banda en el punto de frecuencia deseado. Este ruido se encuentra en la componente de alimentación, dependiendo de la zona geográfica donde se use el sistema 60 Hz (América del Norte, Central y mayor parte de Suramérica) y 50Hz (Resto del mundo).

El ruido debido a movimiento inicialmente se puede disminuir en gran manera incluyéndolo en el protocolo en la toma de pruebas, es decir, informar adecuadamente al usuario/voluntario de evitar movimientos no deseados. A su vez, estos ruidos o señales no deseadas pueden ser atenuados o eliminados completamente haciendo uso de herramientas de pre-procesamiento como el Análisis de Componentes Independientes (ICA) [8][9], como se verá más adelante.

Finalmente, el objetivo de usar referenciación a uno o más electrodos es reducir la cantidad de ruido que tienen en común todos los electrodos. En la literatura se han seleccionado diferentes electrodos como referencia [10]: Un electrodo común (Cz); referencia promedio [11], obtenida de promediar todas las actividades de los electrodos; Electrodo lejano a la actividad cerebral, electrodos en las orejas o Mastoides. La selección de referencia debe contemplar eliminar la mayor cantidad de ruido afectando de manera mínima la actividad neuronal de interés.

II. DOLOR Y PACIENTES NO COMUNICATIVOS

El dolor es definido por la asociación internacional de dolor como: “Una experiencia desagradable sensorial y/o emotiva asociada a daño potencial o real” [12]. El dolor es subjetivo, debido a que únicamente lo percibe el sujeto que está experimentando esta sensación y es quien valora la magnitud de su estado. Las reacciones al dolor se presentan por medio de gestos, movimientos y localización del área afectada entre algunos tipos de reacciones.

II.1 Cómo se genera el dolor?

Debido a que el dolor se experimenta como una sensación, está ligado con otras modalidades sensoriales. Existen receptores específicos de dolor (nociceptores), ubicados al final de terminaciones nerviosas, las cuales responden a daño o daño potencial únicamente, este mensaje es transmitido a la médula espinal a través de nervios. De la médula espinal, el mensaje es transmitido por medio de neuronas al tallo cerebral, el tálamo, la corteza somato-sensorial, y el sistema límbico [13].

II.2 Tipos de dolor

La causa del dolor experimental en humanos reside bajo tres categorías mayores debido a la posible activación de los nociceptores [13]: estímulo térmico, químico y mecánico. Cualquier tipo de dolor involucra actividad neuronal tanto en el proceso de transmisión como de percepción del evento, por lo tanto es posible evaluarlo por medio de análisis de electroencefalografía.

II.3 Tipos de pruebas de dolor en pacientes saludables con fines de investigación

En el área de investigación sobre asistencia de dolor se han usado diferentes métodos como estímulo, con el fin de analizar los procesos involucrados que un humano puede tener en presencia de dolor. Entre los diferentes métodos aplicados se pueden mencionar: punzadas con aguja [14], presión mecánica, estimulación química, dolor isquémico, dolor por frío, estimulación eléctrica y estimulación térmica [15][16].

Las pruebas de dolor en investigación, se realizan con objetivo de aplicarse en la detección de dolor en casos clínicos. Éstas, deben causar el mínimo daño posible, ser reproducibles y de respuesta natural para que sean adecuadas para la detección de dolor en casos clínicos.

II.4 Apreciación del dolor

Clínicamente la detección de dolor está basada en retroalimentación por parte del paciente, como localización de la herida, gestos, movimientos, entre otros. El grado de dolor de acuerdo a dichas reacciones se determina por medio de escalas que lo cuantifican. Tres escalas representativas de la asistencia clínica del dolor son [17]: Escala Visual Análoga

(VAS, *Visual Analogue Scale*), Escala de Puntuación Numérica (NRS, *Numerical Rating Scale*) y la Escala de Puntuación Verbal (VRS, *Verbal Rating Scale*).

Escala Visual Análoga (VAS): Es presentada físicamente, como una escala de 10cm de longitud, en la cual se puntúa desde cero para la ausencia de dolor a 10 para el peor dolor imaginable, como se ve en la Figura 8. De esta manera, se le pide al paciente que marque una línea hasta donde cuantifica su estado de dolor.

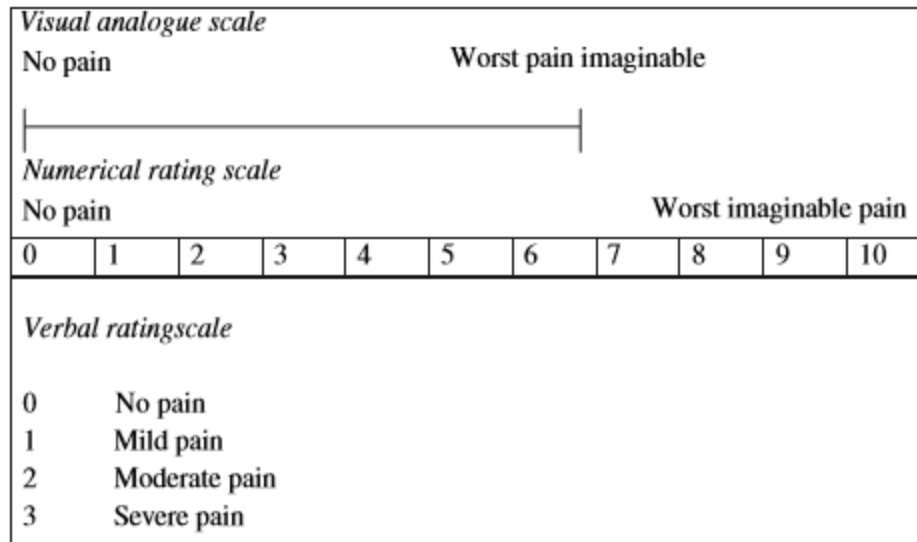


Figura 8. Escala Visual de Dolor (VAS).

Escala de puntuación numérica (NRS): Basada en puntuaciones máximas de 11, 21 o 101. Identificando con cero el estado sin dolor y el máximo puntaje como el peor dolor posible, obtiene la puntuación proporcionada por el paciente de manera gráfica o verbal.

La escala de puntuación verbal (VRS): Es una escala ordinal compuesta por una lista de adjetivos que clasifican el estado del paciente como sin dolor, dolor leve, moderado, severo o intenso.

II.5 Pacientes no comunicativos

La apreciación del dolor por parte de médicos es dependiente de la información proporcionada por parte del paciente, siendo aún más difícil la atención a pacientes cuando esta información no está disponible. Existen tipos de pacientes que están imposibilitados de expresar libremente cualquier tipo de reacción [17], por lo tanto, no pueden comunicar su dolor. Este tipo de pacientes es denominado como pacientes no comunicativos. Hay diferentes clases de pacientes no comunicativos: con estados de demencia, ancianos, neonatos y pacientes no comunicativos por desórdenes en estados de consciencia (Pacientes DOC, *Disorders of Consciousness*) [19][20].

La evaluación clínica de los pacientes DOC se basa en el nivel de consciencia de sí mismos y del exterior, observando las respuestas de los pacientes a diferentes estímulos, con escalas que marcan la categoría de consciencia en varias áreas evaluadas como visual, motora y verbal. Históricamente, la primera escala fue la escala Jovet Coma en 1969 [21],

que evalúa la percepción y la reacción, podría clasificar a un paciente en cinco categorías y relacionar las puntuaciones con cuatro clases de coma profundo. Luego, se han propuesto diferentes escalas que tienen como objetivo una eficiente clasificación del nivel de consciencia. Entre los más representativos se encuentran: Glasgow Coma [22], la Escala de Reacción (RLS) [23], la Escala de Coma de Innsbruck (ICS) [24], la Edimburgo-2 Coma Scale (E2CS) [25], no aplicable sin oral Respuesta, y la ACUD (Alert, Confused, Drowsy, Insensible) [26] [27]. La Escala de recuperación de coma -Revisada (CRS-R, *Coma Recover Scale Revised*) se basa en seis sub-escalas: auditivas, visuales, motoras, verbales, funciones de comunicación y nivel de excitación [27].

Los pacientes no comunicativos con alteraciones de estados de consciencia son a su vez sub-divididos dependiendo del tipo de reacciones que tengan [28][29][30]:

Muerte cerebral: Ausencia total de reflejos del tronco cerebral, es decir, el sujeto tiene pérdida completa de reacciones voluntarias e involuntarias necesarias para mantenerse vivo [30]. El sujeto permanece con los ojos cerrados, apnea continua y sin ninguna respuesta a estímulos.

Coma: incapacidad de reaccionar o interactuar con el entorno, apertura de ojos o cualquier tipo de reacción. Las actividades autónomas como respiración y termoregulación son reducidas [30]. Su actividad metabólica está disminuida aproximadamente 50-70% del caso en estado normal [32].

Estado Vegetativo/Estado de no Respuesta: Anteriormente conocido como estado Vegetativo, este estado ahora es mencionado como estado de no respuesta, debido a su posible connotación peyorativa [33]. El paciente está despierto, presenta apertura de ojos, lo que permite identificar los ciclos de vigilia y sueño, su estado metabólico tiene una disminución entre el 40 – 50% del estado normal [32]. Las funciones vitales se mantienen y la respiración en muchos casos se realiza sin ayuda artificial. Dentro de este estado, también está definido el estado vegetativo permanente, que ocurre cuando el paciente ha permanecido en estado vegetativo por más de un mes.

Estado de mínima consciencia: Los pacientes que se encuentran en este estado presentan señales de consciencia de sí mismos o su alrededor de manera inconsistente. Existen claros indicios de consciencia pero limitados e inconsistentes, como seguir comandos simples, respuestas si/no, verbalización entendible, presentar comportamientos emotivos como sonrisas o lágrimas (las cuales deben ser reproducibles para interpretarlas como voluntarias). El estado metabólico representa una disminución del 20-40% del estado normal.

Estado Emergente de Mínima Consciencia: Como su nombre lo dice, este estado representa la recuperación de un paciente que estuvo en estado de mínima consciencia. El paciente debe demostrar habilidades como: comunicación interactiva funcional, la cual puede ocurrir de manera oral o escrita; usar dos objetos diferentes funcionalmente de manera consecutiva, como llevar un peine a la cabeza o un lápiz a una hoja de papel [34].

Síndrome de enclaustramiento: También conocido como pseudo-coma, es un estado en el cual se presenta cuadriplejía y anartria, acompañado de apertura de ojos, es decir, el paciente se encuentra completamente inmóvil sin capacidad de hablar pero a menudo, algunos pacientes tienen la capacidad de parpadear y mover los ojos. Existe consciencia

de sí mismo y de su entorno, con posibilidad de responder preguntas si/no por medio de parpadeo o movimientos laterales o verticales de los ojos.

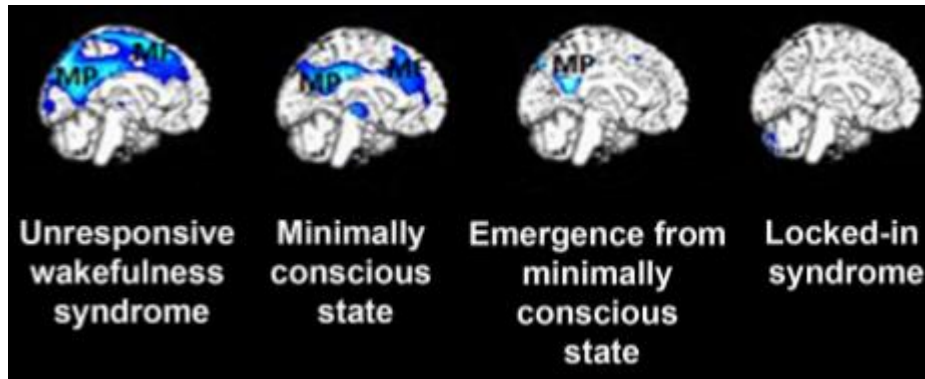


Figura 9. Disfunción metabólica de estados de consciencia comparados con controles saludables [35].

La Figura 9 muestra la disfunción metabólica de algunos estados alterados de consciencia respecto a un estado saludable. Esta disfunción cubre mayores áreas en estados que comprometen de mayor manera la habilidad de un sujeto de estar consciente de sí mismo y de su entorno, responder a estímulos y comunicarse adecuadamente.

II.6 Pruebas de dolor en Pacientes no comunicativos

En el área de detección de dolor en pacientes no comunicativos, incluyendo pacientes con desórdenes de consciencia, demencia e infantiles, se han realizado pruebas de dolor para determinar cómo reaccionan estos pacientes a estímulos nocivos, y permitir a profesionales en medicina herramientas para detectar estos casos en los pacientes que manejan. Sin embargo, los estudios relacionados son pocos, en [36] se realizaron pruebas de dolor en pacientes con alteraciones de consciencia aplicando presión (rango entre $41 - 85 N/cm^2$) en la base de la uña, con el fin de realizar la escala de dolor llamada "The Nociception Coma Scale (NCS)", basada en respuestas motrices, visuales, motrices y faciales a estímulos de dolor. Mientras en [37] se realizó una modificación en la escala al observar que las respuestas de tipo visual no ocurrían muy frecuentemente en este tipo de pacientes.

II.7 Escalas de dolor para pacientes no comunicativos

La inhabilidad de retroalimentación de información por parte del paciente, conlleva a que la evaluación de dolor en pacientes no comunicativos sea basada en reacciones de tipo motriz, visual, gestual, entre otras, ante un estímulo de dolor. Entre las escalas de dolor mayormente manejadas en pacientes no comunicativos están: la escala NIPS (*Neonatal Infant Pain Scale*) [38], FLACC (*Face Legs Arms Cry Consolability Scale*) en pediatría [39], su modificación para pacientes adultos NVPS (*Non Verbal Pain Scale*) [40], BPS (*Behavioral Pain Scale*) [40], entre otras. Estas escalas dan una puntuación en diferentes escalas de acuerdo al estímulo y obtienen un resultado final, usado como índice de presencia de dolor.

II.8 Ética en Pruebas de Dolor

Al realizar una investigación o estudio que involucre pruebas de dolor, estas deben estar bajo el marco de las recomendaciones dadas en los documentos: Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki, Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación clínica (1964, revisado 1975) [42], Principios éticos de la Asociación Psicológica Americana (1973) [43], Derechos del Paciente en la declaración de Lisboa (1981) [44], Directrices internacionales propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (1982) [45].

Entre los principios básicos para las pruebas de dolor con fines investigativos están [46]:

- La salud, seguridad y dignidad de los sujetos debe tener la más alta prioridad.
- Un investigador es personalmente responsable por el conducto de investigación.
- Los sujetos deben ser correctamente informados del tipo de pruebas y consecuencias que pueden tener.
- Los sujetos deben dar su consentimiento por escrito después de haber conocido y discutido las metas de estudio, procedimiento y riesgos.
- Los sujetos inhabilitados de dar consentimiento deben ser protegidos, como por ejemplo niños y ancianos.
- Los sujetos deben tener la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin riesgo o sanción.

En el caso de pacientes no comunicativos, debido a que estos se encuentran inhabilitados de dar consentimiento, es necesario que un representante legal del paciente dé consentimiento [47]. Si la investigación lleva a cabo un riesgo más allá del mínimo pero que no tenga directamente un beneficio médico, debe haber un modelo de consenso de acuerdo por las cuatro paridades, un representante legal del paciente, el médico del paciente, el investigador médico y un miembro laico defensor [48].

Continuamente, la sociedad médica mundial ha estado ante un debate sobre el tratamiento de dolor en pacientes no-comunicativos, con dos grupos de investigadores claros: Una parte sostiene que las percepciones de dolor son conscientes y debido a ello, los estados de desórdenes de consciencia se oponen a esta percepción, asegurando que los niños en estado vegetativo pueden reaccionar a estímulos pero por el mismo motivo que en adultos no experimentan dolor o sufrimiento [49]. Por otra parte, la oposición recomienda que la ausencia de respuestas no necesariamente sugiere la ausencia de consciencia [50][51], por lo que toman medidas para el alivio de posible dolor en estos pacientes.

La detección de dolor clínico en pacientes ha estado basada en tomar decisiones sobre la asistencia a partir de cualquier tipo de retroalimentación que pueda suministrar el paciente de manera oral o mediante señalización. Cuando este tipo de retroalimentación directa no es posible de obtener, la evaluación de dolor se busca por medio de reacciones del paciente a diferentes tipos de estímulos, lo cual es necesario de realizar en pacientes no comunicativos. A pesar de ello, algunos pacientes con desórdenes de consciencia se

encuentran impedidos de evidenciar o proporcionar reacciones a estímulos. Es por ello que surge una situación de interés ética e investigativa, que aclare la situación de este tipo de pacientes acerca de la percepción de dolor de manera más adecuada.

El uso de escalas de dolor para la asistencia a pacientes puede ser impreciso debido a la subjetividad de las mismas. Sin embargo, aún no existe un método no basado en la retroalimentación para el diagnóstico y tratamiento de dolor. La descripción de actividades neurológicas ante el estado de dolor puede ser una herramienta de gran utilidad en la detección de dolor. Debido a que la comunicación entre órganos y cerebro se realiza por medio de neuronas a través de impulsos eléctricos, la electroencefalografía es uno de los caminos directos que los investigadores pueden abordar para la detección y asistencia de dolor en pacientes no comunicativos.

En los siguientes capítulos se explicarán los principios, metodologías y protocolos que se desarrollaron para la detección de dolor a través de análisis de electroencefalografías sin hacer uso de retroalimentación por parte de los sujetos.

III. DESCRIPCIÓN DE SEÑALES EEG

En el capítulo I y II, se explicó el funcionamiento del cerebro y su papel en el desarrollo de actividades como la percepción. Cualquier estado del cuerpo está liderado por actividad neuronal desarrollada en el cerebro, la cual es comunicada por medio de impulsos eléctricos, y por decirlo de otra manera, la información de comunicación se encuentra encriptada en señales eléctricas. Es por ello, que es necesario realizar un análisis de estas señales y obtener la mayor cantidad de información por medio de parámetros que extraen características definidas de las señales, este proceso es la descripción de señales de EEG.

Algunos de estos descriptores son aplicados a las señales obtenidas de EEG sin previo procesamiento diferente a la reducción de artefactos, sin embargo, otros descriptores son preferiblemente usados luego de seccionar la actividad de las señales EEG en bandas de frecuencia que relacionan eventos particulares con el ritmo o frecuencia en particular de cada banda, como veremos a continuación.

III.1 Bandas frecuenciales (Ritmos Cerebrales)

El interés en investigar los EEG separando su actividad en bandas de frecuencia recae en el hecho de que algunas actividades han sido relacionadas a bandas de frecuencia o ritmos cerebrales en particular [4].

Banda Delta

El ritmo Delta comprende la actividad perteneciente entre 1 y 4 Hz. Se relaciona con el estado de sueño profundo (etapa3 o NREM). Anormalidades en la actividad delta son observadas en adultos durante estados de intoxicación o delirio y en pacientes diagnosticados con diversos trastornos neurológicos tales como demencia o esquizofrenia [52].

Banda Theta

Su actividad está confinada entre 4 y 8 Hz. Está relacionada con el acceso inconsciente de información, creatividad y meditación profunda. Cambios en esta banda frecuencial han sido estudiados para la detección de emociones.

Banda Alpha

El rango de frecuencias para la banda Alpha está comprendido entre 8 – 12 Hz. Principalmente, este tipo de actividad se encuentra en las zonas occipitales del cerebro. Es por ello que han sido relacionadas con eventos visuales. A su vez, son relacionadas con estados conscientes bajo relajación sin atención o concentración.

Banda Beta

La actividad de la banda Beta está descrita en las frecuencias de 12 a 30 Hz. Es el ritmo usualmente asociado al pensamiento, enfoque en el mundo exterior, solución de problemas y atención activa.

De esta manera, se podría observar que la complejidad de las actividades realizadas se encuentra relacionada con la acción neuronal perteneciente en las bandas de frecuencias, pudiendo suponer que a mayor complejidad de la actividad a desarrollar habrá mayor predominancia o actividad en bandas de frecuencia mayores. En ello radica el interés del estudio de EEG separado en bandas frecuenciales, debido a que se pueden explotar características de cada banda al compararla en diferentes situaciones o estados en los que se encuentre el sujeto.

III.2 Descriptores usados en EEG

La detección de dolor a través de EEG es todo un desafío debido a que se requiere la interpretación de la actividad neuronal en un estado subjetivo, teniendo en cuenta que la percepción experimentada es de tipo personal. Ha habido varios estudios que tienen como meta encontrar un descriptor, medida o análisis apropiado que esté relacionado con la sensación de dolor sin la necesidad de que el paciente realice un reporte de ello. Tres índices son mayormente usados en el análisis de EEG: Potencia por banda, Coherencia [54][55] y Densidad de corriente [4]. Así, se han realizado trabajos de detección de dolor mediante análisis frecuencial de señales EEG, como desplazamiento de la frecuencia principal en la banda Alfa [56], extracción de características para reconocimiento de dolor, uso de la densidad espectral de potencia en las bandas Alpha y Beta [57]; también análisis en tiempo-frecuencia y modelos autorregresivos [59].

A continuación se comentarán las bases de funcionamiento de algunos descriptores más usados en el estado del arte de descripción de señales de EEG en diferentes trabajos. Agrupándolos en función del dominio manejado por la variable de interés para su aplicación, dominio de la frecuencia o en tiempo.

Los descriptores en el dominio de la frecuencia son mayormente usados por su capacidad de representar cualquier señal de manera exacta o aproximada a partir de componentes frecuenciales obtenidas en el espectro de la señal de examinada. Comúnmente, la representación de las componentes espectrales de una señal, representación en frecuencia o Transformada en Frecuencia, es obtenida al aplicar la transformada de Fourier a una señal en tiempo.

A pesar de que la transformada de Fourier es una herramienta práctica para el análisis de señales en el dominio del espectro, existen algunas limitaciones que puede complicar un poco el proceso para algunas señales en particular. Por ejemplo, las señales aleatorias no estacionarias cuyas propiedades estadísticas varían, como es el caso de señales EEG, se encuentran inicialmente impedidas de aplicarse concretamente la transformada de Fourier debido a la resolución tiempo-frecuencia. No obstante, este obstáculo se puede superar garantizando la cuasi-estacionaridad de la señal en una ventana de tiempo, es decir, la aplicación de la transformada de Fourier a señales no estacionarias se puede lograr segmentando la señal en ventanas de tiempo en las cuales las características de la señal sean aproximadamente estacionarias.

Una vez seleccionado el tipo de ventana, es posible obtener una representación en frecuencia para cada ventana de tiempo, mientras que la representación en frecuencia de la señal completa se realiza calculando el espectro total de la señal promediando cada respuesta en frecuencia de las ventanas de tiempo.

Aclarados los principios para obtener la respuesta en frecuencia de la señal de interés, es posible empezar a analizar las características de la señal en este dominio por medio de descriptores de frecuencia.

III.2.1 Densidad Espectral de Potencia (PSD)

La densidad espectral de potencia es un índice de cómo está distribuida la potencia de una señal en el dominio de la frecuencia. A partir de esta, se puede conocer que frecuencias son las dominantes en una señal. Se obtiene por medio de la representación en frecuencia de la señal de interés y con la ecuación siguiente:

$$S_{xx}(f) = |X(f)|^2 \quad (1)$$

Donde $X(f)$ es la representación en frecuencia de la señal o transformada de Fourier de $x(t)$.

La Densidad Espectral de Potencia o PSD, ha sido ampliamente usada en análisis de EEG en diferentes estudios como: en pacientes con desórdenes bipolares y esquizofrenia [54], donde se calculó la PSD en 7 bandas frecuenciales, obteniendo resultados significativos para las bandas de frecuencias mayores (Beta y Gamma) con valores de potencia mayores para pacientes bipolares que pacientes con Esquizofrenia; relacionando la actividad de la señal dependiente de los niveles de oxígeno en la sangre (BOLD) obtenida con FMRI y la potencia en la banda Theta en estado descanso [55] y bajo pruebas ejercitando la memoria [56], observando una relación inversamente proporcional relacionada entre BOLD y potencia en la red neuronal por defecto y por último. También ha sido aplicado en el estudio de los mecanismos de dolor, como en [57] cuyo análisis de densidad espectral de potencia en las bandas Alfa y Beta se postula como un descriptor prometedor para la detección de dolor con un desempeño para su clasificación del 96.97%. Sin embargo, la cantidad de voluntarios es reducida, por lo tanto el poder estadístico de este estudio puede verse afectado con el aumento de la población.

III.2.2 Frecuencia Principal

Basado en la adquisición del espectro de la señal, éste es dividido en las bandas frecuenciales de interés, a partir de allí, se obtiene el punto de balance de potencia espectral. Es decir, se ubica la frecuencia en la que el área del espectro (Energía) es distribuida equitativamente. En [58] se establece que la activación cerebral es representada por pérdida de potencia de bajas frecuencia a altas frecuencias, por lo que lo hace un descriptor interesante para determinar diferencias entre estados cognitivos. En la Figura 10 se muestra una representación de como sería el comportamiento de la frecuencia principal para dos estados cognitivos, pasando de un estado con dominancia en frecuencias mayores a uno en frecuencias menores.

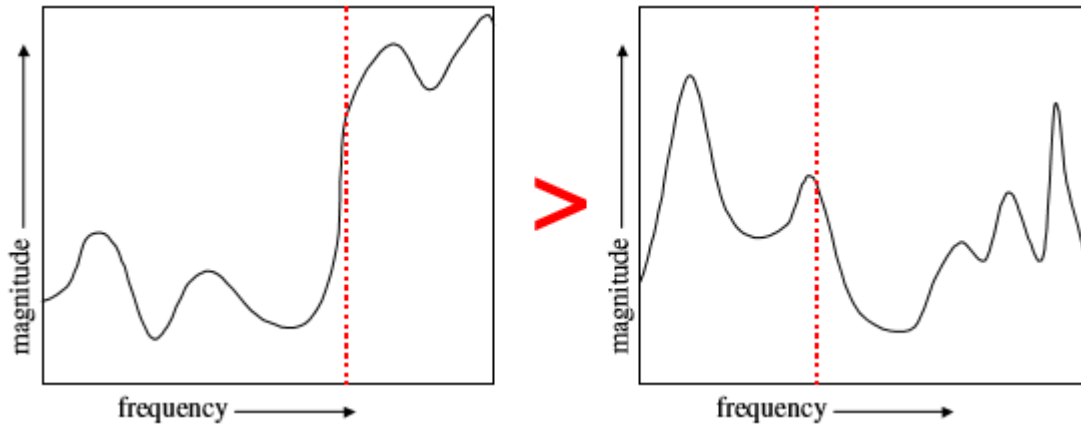


Figura 10. Representación de la Frecuencia principal usada para dos estados cognitivos [59].

En [59] se realizaron pruebas de dolor aplicando la frecuencia principal para la diferenciación entre estados de anticipación de dolor, gestos, procesamiento aritmético y dolor. Se encontraron diferencias significativas entre la anticipación de dolor y procesamiento aritmético versus el estado bajo dolor en todos los electrodos [59].

III.2.3 Corrimiento de Picos de Frecuencia (*Shifting Frequency Peaks*)

Una vez obtenido el espectro de la señal de interés, se identifican los picos máximos del espectro en cada banda, obteniendo la frecuencia a la cual ocurre ese pico. De esta manera, para comparar diferentes estados o situaciones, basta con comparar el corrimiento en frecuencia del pico máximo en cada banda. Como se menciona en [60], varios trabajos utilizaron este descriptor [61][62][63][64][65], para obtener diferencias en las frecuencias dominantes entre controles y pacientes con presencia de dolor crónico, encontrando principalmente que el pico dominante del espectro de potencia se desplazó hacia las frecuencias más bajas en pacientes con dolor crónico en comparación con los sujetos saludables.

III.2.4 Entropía

La entropía representa una medida de desorden de un fenómeno o de la predicción de sus estados [66]. Al organizar un conjunto de datos sobre algún fenómeno, se puede observar que dicho fenómeno tiene probabilidades en particular para cada valor o posible evento, siendo factible el caso de que un evento sea más probable a ocurrir que otro. Por ejemplo en el lanzamiento de un dado, idealmente existen seis posibles eventos o valores que puede tener el experimento con igual probabilidad, por lo tanto la distribución de probabilidad de que ocurra un suceso será una constante, por lo tanto, debido a que la incertidumbre de que ocurra cualquier evento es igual tendrá una entropía alta, es decir una predictibilidad baja. Por otra parte, si se dispone de un dado cargado (con distribución de peso alterado), la probabilidad de que ocurra un evento será mayor que los otros, siendo más probable que cada lanzamiento del dado caiga en la cara con mayor probabilidad, causando que el estado del dado tenga una tendencia u orden: caer hacia la cara cargada, por lo tanto su entropía será baja o una predictibilidad alta.

La ecuación que describe como obtener la entropía de una señal es:

$$H(x) = - \sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i \quad (2)$$

El signo menos hace referencia a que la entropía debe ser siempre positiva, ya que la probabilidad $p_i \leq 1$, dando un valor negativo al aplicar la función logaritmo.

III.2.5 Coherencia

Basada en el espectro de correlación cruzada en el dominio de la frecuencia, ha sido ampliamente usada como función de interrelación en áreas corticales [67]. En otras palabras, es una medida de conectividad que mide la correlación espectral entre dos señales. Para obtener esta medida, un EEG de longitud L en tiempo es subdividido en N ventanas de tiempo (epochs), ajustando la resolución en frecuencia como N/L.

El auto-espectro o correlación cruzada de una señal para una ventana de tiempo se obtiene como:

$$G_{i_n}(f) = X_{i_n}(f)X_{i_n}^*(f) \quad (3)$$

Así, la correlación cruzada entre dos señales (actividad de dos electrodos en EEG) para una ventana de tiempo es:

$$G_{ij_n}(f) = X_{i_n}(f)X_{j_n}^*(f) \quad (4)$$

Promediando las correlaciones de todas las ventanas de tiempo:

$$\hat{G}_{ij}(f) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n X_{i_n}(f)X_{j_n}^*(f) \quad (5)$$

Finalmente, la coherencia entre dos señales se calcula como:

$$\hat{Y}_{ij}^2(f) = \frac{|\hat{G}_{ij_n}(f)|^2}{\hat{G}_i(f)\hat{G}_j(f)} \quad (6)$$

La relación directa de esta medida con la interconectividad o actividad relacionada entre la actividad de un par de electrodos es concreta. Sin embargo, afronta dificultades como referenciación común, sensibilidad al ruido y problemas de conducción de volumen. Algunas de estos obstáculos se pueden superar con el uso directo de la parte imaginaria del espectro debido a que estas contribuciones no se producen por volumen de conducción.

III.2.6 Parte imaginaria de la Coherencia

Aislado la parte imaginaria de la Coherencia se pueden suprimir o disminuir algunos artefactos, por ejemplo se suprime completamente la contribución debida a conducción de volumen siendo insensible la parte imaginaria a este efecto [68]. Así, la parte imaginaria de la coherencia se puede obtener como:

$$ImCoh(f) = \frac{Im(\hat{G}_{ij_n}(f))}{\sqrt{\hat{G}_i(f)\hat{G}_j(f)}} \quad (7)$$

Esta medida en parte sobrelleva el problema de conducción de volumen, debido a que en el denominador igual se encuentra parte de la información real del auto-espectro de las dos señales está inmersa.

III.2.7 Valor de bloqueo de fase (Phase Locking Value PLV)

Lachaux et al [69], propusieron esta medida en base a la información contenida en la fase de dos señales, la cual no se encuentra afectada por conducción de volumen al igual que la parte imaginaria de la coherencia.

Expresando la representación de Fourier de una señal con implícita dependencia en frecuencia:

$$x_i(f) = r_i e^{i\phi_i} \quad (8)$$

Se puede obtener la representación del espectro de auto-correlación cruzada (espectro cruzado) como:

$$G_{ij}(f) = S_{ij}(f) = r_i r_j * e^{i(\phi_i - \phi_j)} \quad (9)$$

De la anterior ecuación, Lachaux et al tomaron como Phase Locking Value la parte relativa a las diferencias de fase:

$$PLV = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N e^{i(\phi_i - \phi_j)} \quad (10)$$

Lo que da origen a una señal robusta a volumen de conducción y normalizado sin requerimiento de uso de pesos para lograrlo.

III.2.8 Índice de Retardo de Fase (Phase Lag Index, PLI)

Planteado por Stam et al [70], como medida de distribución de diferencias de fase entre dos señales. En este trabajo se examinó la robustez de PLI a efectos de conducción de volumen contra otras medidas como Coherencia en Fase y la parte imaginaria de Coherencia, obteniendo excelentes resultados para PLI. Debido a que es una medida basada en la fase instantánea de dos señales, precisamente obtiene la fase por medio de la transformada Hilbert y su relación con el planteamiento de una señal analítica, como se ve a continuación.

$$s(t) = x(t) + \hat{x}(t) \quad (11)$$

Donde $\hat{x}(t)$ es la transformada de Hilbert de $x(t)$, obtenida como:

$$\hat{x}(t) = h(t) * x(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau \quad (12)$$

La función de Hilbert en frecuencia está representada de la siguiente manera:

$$H\{\omega\} = \begin{cases} +j & \text{if } \omega < 0 \\ -j & \text{if } \omega > 0 \end{cases} \quad (13)$$

Así, al aplicar la convolución en tiempo de una señal $x(t)$ con la función de Hilbert $h(t)$, ocurre una multiplicación en frecuencia que conlleva a un desplazamiento de $\pm 90^\circ$ en fase del espectro de la señal de $x(t)$. Debido a que las señales EEG pertenecen a un fenómeno natural, únicamente interesará los efectos ocurridos para frecuencias positivas ($\omega > 0$), obteniendo un desplazamiento de la señal original en -90° .

Una vez obtenida la señal analítica, es posible obtener la fase instantánea, a partir de la función tangente como:

$$\phi(t) = \tan^{-1} \left(\frac{\hat{s}(t)}{s(t)} \right) \quad (14)$$

PLI, describe la distribución de adelanto o retraso en fase de un par de señales, y se obtiene como:

$$PLI_{i,j} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \text{sign}(\Delta\phi_{i,j}(k)) \right| \quad (15)$$

Donde $\Delta\phi_{i,j}(k)$ es la diferencia en fase de las señales i y j en un determinado momento o muestra k .

$$\Delta\phi_{i,j}(k) = \phi_i(k) - \phi_j(k) \quad (16)$$

Como se ve de la ecuación 9, la función signo es introducida para simplemente conocer si una señal está delante de la otra, para luego al promediar la tendencia de estas diferencias saber si en su mayoría adelantos o atrasos.

La parte más interesante de usar PLI es que las actividades neuronales de la misma fuente o artefactos por conducción de volumen son instantáneos y comunes, por lo cual un desfase consistente entre dos señales sugiere una relación de interconectividad o interdependencia entre ellas [66].

III.2.9 Phase Lag Index propuesto por Vinck et al

En 2011, en el trabajo realizado por Vinck et al [71], se sugiere la obtención de PLI a partir del espectro de correlación cruzada como:

$$\Psi = |E\{\text{sign}(\Im(X))\}| \quad (17)$$

Donde $E\{\}$ es el valor esperado, y $\Im()$ es la parte imaginaria del espectro de correlación cruzada, el cual se obtiene como:

$$X = Z_1 Z_2^* \quad (18)$$

Con Z_1 y Z_2 como transformadas de Fourier de las señales en tiempo $x_1(t)$ y $x_2(t)$.

En este trabajo se considera que la medida propuesta por Vinck et al [71] difiere de la medida propuesta por Stam et al [66], es por ello que se separan los resultados obtenidos aplicando estas dos metodologías. A continuación, se muestra una inspección para determinar la similitud entre estas dos metodologías la cual se realizó como parte de este trabajo.

III.2.9.1 Inspección entre las metodologías propuestas para PLI por Stam et al y Vinck et al

Llamemos un par de señales $x_1(t)$ y $x_2(t)$, definidas como:

$$x_1(t) = \sin(\omega_0 t), x_2(t) = \sin(\omega_0 t + \Delta\phi) \quad (19)$$

Obteniendo la fase instantánea de $x_1(t)$:

$$\begin{aligned} x_{1a(t)} &= x_1(t) + i\widehat{x_1}(t) \\ x_{1a(t)} &= \sin(\omega_0 t) + i \sin(\omega_0 t + \theta) \end{aligned} \quad (20)$$

Donde θ será el ángulo introducido por la transformada Hilbert. De esta manera, la fase instantánea de $x_1(t)$ será:

$$\begin{aligned} \phi_{x_1}(t) &= \tan^{-1} \left(\frac{\sin(\omega_0 t + \theta)}{\sin(\omega_0 t)} \right) \\ &= \tan^{-1} \left(\frac{\sin(\omega_0 t) \cos(\theta) + \cos(\omega_0 t) \sin(\theta)}{\sin(\omega_0 t)} \right) \end{aligned} \quad (21)$$

$$\phi_{x_1}(t) = \tan^{-1}(\cos(\theta) + \cot(\omega_0 t) \sin(\theta))$$

Finalmente, reemplazando $\theta = \frac{\pi}{2}$:

$$\phi_{x_1}(t) = \tan^{-1}(\cot(\omega_0 t)) \quad (22)$$

Teniendo en mente que:

$$\cot\left(\frac{\pi}{2} - x\right) = \tan(x) \quad (23)$$

Es posible hacer una sustitución como:

$$\omega_0 t = \frac{\pi}{2} - \rho \quad (24)$$

Entonces, reemplazando los ángulos, se tiene:

$$\phi_{x_1}(t) = \tan^{-1}(\tan(\rho)) = \rho \quad (25)$$

$$\phi_{x_1}(t) = \frac{\pi}{2} - \omega_0 t$$

Aplicando el mismo proceso para $x_2(t)$:

$$\phi_{x_2}(t) = \frac{\pi}{2} - \omega_0 t - \Delta\phi \quad (26)$$

La diferencia en fase para las dos señales será:

$$\phi_{x_1}(t) - \phi_{x_2}(t) = \Delta\phi \quad (27)$$

Finalmente, para el par de señales, el valor PLI se obtiene como:

$$PLI_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \text{sign}(\Delta\phi) \right| \quad (28)$$

PLI Vinck et al

Por otra parte, Vinck et al, basó PLI en la parte imaginaria del espectro cruzado, que es obtenido a partir de la transformada de Fourier de las dos señales de interés o de su función correlación.

En este caso PLI es obtenido como:

$$\Psi = |E\{\text{sign}(\Im(C_{x_1 x_2}))\}| \quad (29)$$

Donde C_{x_1, x_2} es el espectro cruzado de las señales x_1 y x_2 , $\Im(\cdot)$ Es la parte imaginaria, y $E\{\cdot\}$ el valor esperado. Para obtener PLI del par de señales $x_1(t)$ y $x_2(t)$, llamemos Z_1 y Z_2 a las transformadas de Fourier de las señales $x_1(t)$ y $x_2(t)$ respectivamente. Así, su espectro cruzado será:

$$C_{x_1 x_2} = Z_1 Z_2^* \quad (30)$$

Por lo tanto, para el par de señales propuesto $x_1(t)$ y $x_2(t)$, sus transformadas de Fourier serán:

$$Z_1(\omega) = (\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0))\pi i \quad (31)$$

Tomando ventaja de las propiedades de la transformada de Fourier, como la de corrimiento en tiempo:

$$\mathcal{F}(f(t - t_0)) = e^{j\omega t_0} F(\omega) \quad (32)$$

Se obtiene la transformada para $x_2(t)$

$$\begin{aligned} Z_2(\omega) &= e^{j\frac{\omega(-\Delta\phi)}{\omega_0}} (\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)) \pi i \\ &= \left[\cos\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) - i \operatorname{sen}\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) \right] [(\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)) \pi i] \\ &= \pi \left[\operatorname{sen}\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) + i \cos\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) \right] [\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)] \end{aligned} \quad (33)$$

Obteniendo el espectro cruzado:

$$\begin{aligned} C_{xy} = Z_1 Z_2^* &= (\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)) \pi^2 i \left[\operatorname{sen}\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) \right. \\ &\quad \left. - i \cos\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) \right] [\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)] \\ &= \left[\cos\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) + i \operatorname{sen}\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) \right] \pi^2 [\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)]^2 \end{aligned} \quad (34)$$

Así, la parte imaginaria del espectro es:

$$\Im(C_{x_1, x_2}) = -\operatorname{sen}\left(\frac{\omega\Delta\phi}{\omega_0}\right) \pi^2 [\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)]^2 \quad (35)$$

Reemplazando $\omega = \omega_0$:

$$\Im(C_{x_1, x_2}) = \pi^2 \operatorname{sen}(\Delta\phi) \quad (36)$$

Para el par de señales $x_1(t)$ y $x_2(t)$, su valor PLI será:

$$\Psi_{x_1, x_2} = |E\{\operatorname{sign}(\pi^2 \operatorname{sen}(\Delta\phi))\}| \quad (37)$$

Extrayendo π^2 de la función signo, ya que esto no modifica el resultado de la operación, y teniendo en cuenta que la función seno es impar y $-\pi < \Delta\phi \leq \pi$

$$\Psi_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \operatorname{sign}(\Delta\phi) \right| \quad (38)$$

Entonces, es posible notar que:

$$PLI_{x_1, x_2} = \Psi_{x_1, x_2} \quad (39)$$

Este resultado es válido para diferencias de fase constantes. Sin embargo, cuando es considerado que las diferencias de fase pueden variar en el tiempo, el resultado no es el mismo.

Tomemos como ejemplo el mismo par de señales anterior, con la diferencia de que para $x_2(t)$, la diferencia de fase será variante en el tiempo como $\Delta\phi(t)$.

$$\Delta\phi(t) = \beta \sin(\omega_m t) \quad (40)$$

Así, la señal $x_2(t)$ será:

$$x_2(t) = \sin(\omega_0 t + \beta \sin(\omega_m t)) \quad (41)$$

Que es la representación de una onda modulada en fase.

Aplicando el proceso anterior con la transformada Hilbert para el nuevo par de señales de interés $x_1(t)$ y $x_2(t)$, se obtiene:

$$\phi_{x_1}(t) - \phi_{x_2}(t) = \Delta\phi(t) = \beta \sin(\omega_m t) \quad (42)$$

Y nuevamente, el valor PLI estará basado solo en la diferencia de fase:

$$PLI_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \text{sign}(\Delta\phi(t)) \right| \quad (43)$$

$$PLI_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \text{sign}(\beta \sin(\omega_m t)) \right|$$

Ahora, para obtener el espectro cruzado del Nuevo par de señales, es necesario obtener sus transformadas de Fourier. Así, expandiendo la expresión para $x_2(t)$ por propiedades trigonométricas:

$$x_2(t) = \sin(\omega_0 t) \cos(\beta \sin(\omega_m t)) + \cos(\omega_0 t) \sin(\beta \sin(\omega_m t)) \quad (44)$$

Si β es pequeño comparado con 1 radián:

$$x_2(t) = \sin(\omega_0 t) + \beta \sin(\omega_m t) \cos(\omega_0 t) \quad (45)$$

Es posible notar que la transformada de Fourier estará basada en pulsos de frecuencia:

$$Z_2(\omega) = \mathcal{F}\{\sin(\omega_0 t)\} + \beta [\mathcal{F}\{\sin(\omega_m t)\} * \mathcal{F}\{\cos(\omega_0 t)\}]$$

$$Z_2(\omega) = \pi i [\delta(\omega + \omega_0) - \delta(\omega - \omega_0)] + \frac{i\beta\pi}{2} [\delta(\omega + (\omega_m + \omega_0)) - \delta(\omega - (\omega_m + \omega_0)) + \delta(\omega + (\omega_m - \omega_0)) - \delta(\omega - (\omega_m - \omega_0))] \quad (46)$$

De esta manera, como es posible ver $Z_2(\omega)$ no tiene parte real, lo mismo ocurre para $Z_1(\omega)$. Cuando se obtenga su espectro cruzado, solo tendrá parte real, entonces:

$$\Im(C_{x_1, x_2}) = 0 \rightarrow \Psi_{x_1, x_2} = 0 \quad (47)$$

Y es posible concluir, que:

$$PLI_{x_1, x_2} \neq \Psi_{x_1, x_2} \quad (48)$$

La igualdad de los dos métodos se mantiene solo para diferencias de fase constantes en tiempo.

III.2.10 Weighted Phase Lag Index (WPLI)

A pesar de que PLI es una media robusta a problemas de conducción de volumen, se mantiene sensible a pequeñas variaciones de fase entre las señales, generando posibles falsos adelantos o atrasos entre estas. Por ello, surge el Índice de Fase Ponderado o WPLI (*Weighted Phase Lag Index*), basada en el principio de PLI con la diferencia de normalización por medio de pesos [71].

$$\phi = \frac{|E\{\Im\{X\}\}|}{E\{|\Im\{X\}|\}} \quad (49)$$

La anterior ecuación garantiza la normalización de WPLI, mantiene sus resultados como $0 \leq \phi \leq 1$.

En este capítulo se vieron diferentes descriptores o bio-marcadores, los cuales permiten extraer información relevante de una señal y específicamente del EEG a partir de un concepto como potencia, representación en frecuencia y fase. La mayor parte de este trabajo fue centrada en descriptores de fase, debido a su robustez frente a ruido y artefactos presentes en electroencefalografía.

En el capítulo siguiente se detallará como fue realizada la extracción de información a partir de descriptores seleccionados y su evaluación, para finalmente obtener un grupo de descriptores que puedan clasificar entre la presencia de dolor y el estado de descanso.

III.2.11 Propuesta de Índice de fase TPLI

Para excluir las diferencias de fase que son muy cercanas a cero y pueden ser interpretadas erróneamente como adelantos o retrasos en fase, se propuso usar un umbral de sensibilidad. Para alcanzar este umbral, fue necesario crear señales sintéticas aleatorias de fase que fueron extraídas de una distribución normal con media aleatoria. En este caso, se garantiza que el 99% (3σ) de los puntos que conforman cada señal sintética estuvieron en el intervalo $(-\pi + \mu, \pi + \mu]$. Vale la pena destacar que es necesario tener cuidado con cada posible punto más grande que π o menor a $-\pi$, teniendo cuidado de darle el valor de fase indicado, p.e. una señal con distribución normal y media en $\pi/2$ tendrá puntos de fase en $5\pi/4$, mayores a π , por lo que debería llevarse a su fase complementaria, $-3\pi/4$, para así mantener todos los puntos de la señal sintética o valores de fase en el intervalo $(-\pi + \mu, \pi + \mu]$.

Después de obtener un par de señal aleatorias, es requerido obtener un par de señales correlacionadas en base al primer par, lo cual es posible de obtener por medio de un proceso utilizando la factorización de Cholesky [86] de la matriz de correlación de la siguiente manera: Sean x_1 y x_2 un par de señales aleatorias, A la matriz de correlación entre ellas con la correlación c deseada:

$$A = \begin{bmatrix} 1 & c \\ c & 1 \end{bmatrix} \quad (50)$$

Es necesario obtener una matriz R que satisfaga:

$$R' * R = A \quad (51)$$

Esta matriz R se obtiene por medio de la factorización Cholesky de la matriz de correlación A . Para finalmente obtener el par de señales correlacionadas dentro de la matriz D , como:

$$D = [x_1 \ x_2] * R \quad (52)$$

El par de señales sería cada columna de la matriz D , con una correlación entre ellas aproximada a c .

Después de esto, las diferencias de fase entre las señales sintéticas correlacionadas fueron obtenidas. Las diferencias en fase entre un par de señales deben tender a cero cuando su correlación tiende a uno, lo cual significa que en cuánto mayor similitud entre un par de señales correlacionadas su diferencia en fase será cercana a cero. Para probarlo, se llevó a cabo un proceso con múltiples pares de señales (1000 pares) para cada correlación determinada, tomando un vector de correlación con dominio en el intervalo $[0, 1)$ con 1000 elementos. En una gráfica se esperaría que el comportamiento en diferencia de fase de todos los pares de señales tienda a cero cuando la correlación entre ellas tienda a 1, como se ve en la Figura 11.

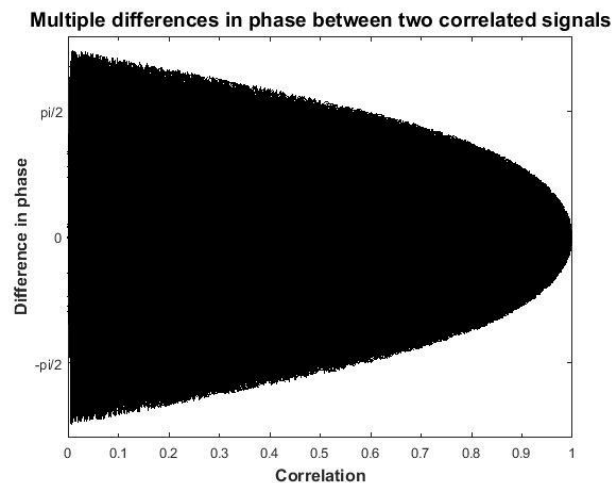


Figura 11. Diferencias en fase para un par de señales en función de su correlación para múltiples corridas.

Como se muestra en la Figura 11, cuando la correlación mutua entre dos señales se incrementa, su diferencia de fase esperada disminuye. De esta manera, es posible obtener un rango esperado de diferencias de fase para señales altamente correlacionadas haciendo uso de una distribución o histograma para las diferencias de fase entre pares de señales con correlación mutua mayor a 0.95 (altamente correlacionadas) como se muestra en la Figura 12.

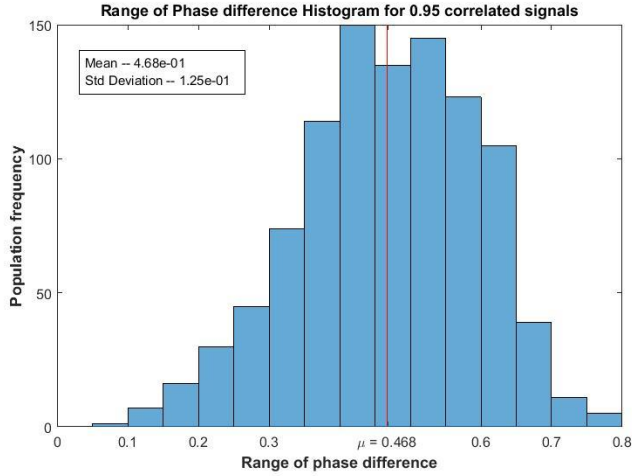


Figura 12. Histograma de diferencias en fase para una pareja de señales en función de la correlación para múltiples corridas.

En la Figura 12 es posible observar que para parejas de señales altamente correlacionadas, el valor esperado para el rango entre la diferencia de fases es de $\phi_{Range} = 0.468$ rad, esto significa que las diferencias en fase para señales altamente correlacionadas es $[-\phi_{Range}/2, \phi_{Range}/2]$ lo que corresponde a $[-0.234, 0.234]$ radianes o $[-13.4, 13.4]$ grados. Así, aplicando mayor rigurosidad para diferencias de fase pequeñas para señales altamente correlacionadas se establece un umbral de 10 grados de diferencia en fase. Este umbral no permitirá que pequeñas diferencias en fase sean contadas como adelantos o atrasos y generando valores PLI menores para señales altamente correlacionadas evitando falsos adelantos o atrasos.

Por lo tanto, después de seleccionar un valor umbral de sensibilidad para diferencias de fase cercanas a cero, se define la función umbral como:

$$T(\phi) = \begin{cases} 1 & \phi \geq 10 \\ 0 & -10 \leq \phi \leq 10 \\ -1 & \phi \leq -10 \end{cases} \quad (53)$$

Al realizar la aplicación sobre la definición de PLI sustituyendo la función signo por la función umbral, se obtiene un valor PLI modificado, no un nuevo método, pero para diferenciar de los otros índices de fase es llamado Índice de Retraso en Fase Umbralizado o TPLI (Thresholded PLI), identificándolo mediante la ecuación siguiente:

$$TPLI_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n T(\Delta\phi) \right| \quad (54)$$

Como se mencionó anteriormente, esta modificación permitirá obtener valores PLI más cercanos a cero para señales altamente correlacionadas, reforzando la relación entre diferencia de fase y correlación entre señales.

IV. PRE-PROCESAMIENTO DE SEÑALES EEG

El análisis de señales EEG involucra varias etapas de desarrollo entre el pre-procesamiento, procesamiento y la interpretación de resultados. El pre-procesamiento, cuyo fin es mejorar la calidad de señal, principalmente consta de la adquisición de señales, la eliminación de artefactos, la referenciación de la actividad de los electrodos, el filtrado o delimitación de la actividad de interés en bandas de frecuencia. Por otra parte, el procesamiento incluye la aplicación de los descriptores o bio-marcadores para obtener información del comportamiento de las señales. Finalmente, el análisis de resultados proporciona la traducción de resultados matemáticos a funciones del cerebro.

En la mayoría de estudios que involucran análisis de señales, una etapa de pre-procesamiento es de alta prioridad, debido a que se debe garantizar la mayor integridad de la señal posible. Es decir, las señales de interés se deben encontrar en mayor manera libres de ruido o artefactos.

En el caso de señales EEG directamente se encuentran afectadas por el sistema de alimentación, produciendo ruido característico en la señal a una frecuencia de 50/60 Hz, dependiendo de la zona geográfica donde se adquieren las señales, también la alimentación se puede dar por medio de voltajes constantes cuando se realiza por medio de baterías, como es el caso de los sistemas inalámbricos, produciendo ruido en 0Hz. Otro factor importante, son los artefactos producidos por movimiento o parpadeo, cuando estas acciones no son deseadas, sin embargo son inevitables.

Para mejorar la calidad de señal EEG se hace uso de herramientas como la segmentación de la señal en ventanas de tiempo, el filtrado y la descomposición en señales independientes para identificar artefactos. Estos métodos fueron aplicados, desarrollando códigos en Matlab [72] basados en la herramienta EEGLab [73], de la cual se hizo uso de sus funciones creando una herramienta para pre-procesado.

IV.1 Adquisición de las señales EEG

Las señales fueron adquiridas en el laboratorio de bio-señales perteneciente a las instalaciones de INAOE, el laboratorio es aislado de ruido, lo cual lo hace apto para la toma de señales en estado de descanso. El equipo usado para adquirir las señales EEG es un equipo provisto por la compañía g.tec de 128 electrodos y frecuencia de muestreo de 500Hz, para mayor información del equipo referirse a la página web con la descripción del equipo [74].

Se realizaron dos tipos de prueba, una en estado de descanso de duración de 15 minutos y otra bajo estimulación de dolor, por medio de inmersión de la mano izquierda en agua fría a temperatura de $4^{\circ}\pm 1^{\circ}$ C medida con un multímetro marca Fluke, con una duración de la prueba de acuerdo a la resistencia de cada sujeto, con un tiempo máximo de 6 minutos para evitar cualquier posible lesión.

Las pruebas se realizaron en 20 hombres voluntarios, estudiantes de INAOE, con consentimiento de los voluntarios, siguiendo las pautas para una adecuada adquisición de señales bajo normativas éticas.

El pre-procesamiento de las señales se realizó utilizando una herramienta desarrollada por COMA Science Group¹, la cual se observa en la figura siguiente:

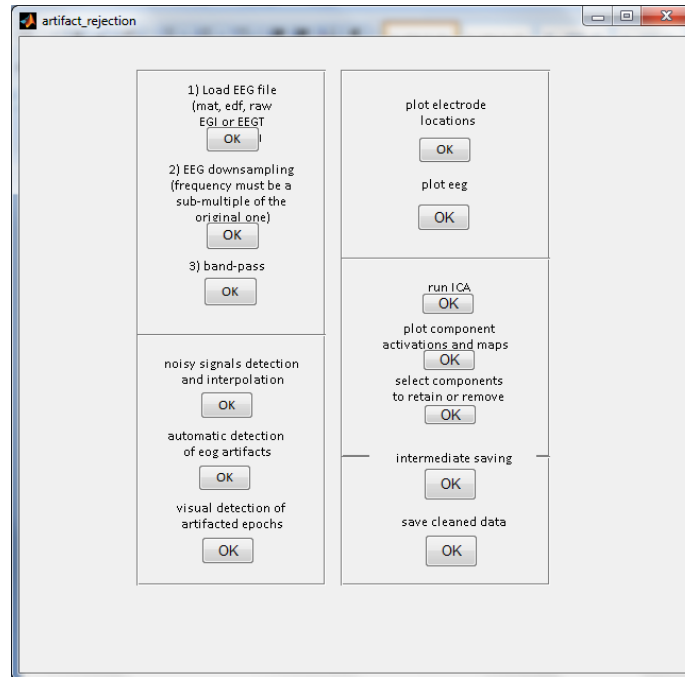


Figura 13. Herramienta de Pre-procesamiento de señales EEG de COMA Science Group.

La herramienta está separada en 5 secciones o etapas:

La primera se carga el archivo EEG, que puede ser de diferente tipo de formato raw, EGI, edf o mat y realizando una estructura con la información del EEG, como frecuencia de muestreo, longitud, número de canales y archivo de localización espacial de los electrodos, el cual se debe generar por medio de EEGLab en caso de no tenerlo. También, en esta etapa existe la opción de separar el EEG por medio de ventanas o epochs con una longitud determinada de tiempo en segundos, también es posible realizar un submuestreo y un filtrado inicial en esta sección.

La segunda etapa, es para la detección visual de ventanas de tiempo y canales con exceso de ruido, con la posibilidad de realizarlo manualmente o automáticamente por medio de parámetros estadísticos, marcando como episodios con artefactos los que no se encuentren en el común del comportamiento del EEG a procesar. En esta etapa, los canales seleccionados como canales ruidosos, su actividad es reemplazada usando una interpolación con los canales cercanos a ellos.

La tercera etapa permite graficar la actividad de los canales EEG en tiempo y corroborar que el archivo de ubicaciones (archivo .loc) cargado esté acorde a las posiciones de los electrodos.

¹ COMA Science Group Bélgica, grupo de investigación en el cual el autor desarrolló una estancia de un año para fortalecer y comprender herramientas de pre-procesamiento en EEG.

La cuarta etapa comprende la eliminación de artefactos por medio de ICA, como será explicado más adelante.

La quinta etapa, contiene una opción de guardado intermedio o final del archivo.

A continuación se mencionará como se realizó el pre-procesado explicando algunos principios aplicados para lograrlo.

IV.2 Segmentación en ventanas de tiempo

Debido a que las señales EEG son fisiológicas, estas se pueden clasificar como señales aleatorias no estacionarias [Referencia], lo que conlleva a que herramientas como el análisis por medio de Fourier no se puedan aplicar directamente. Sin embargo, cuando las señales son segmentadas en ventanas de tiempo que garantizan una cuasi-estacionaridad de la señal, el espectro se puede obtener por medio de la transformada de Fourier. Comúnmente las ventanas de tiempo se seleccionan de 1, 2 o 4 segundos [Referencia ventana], esta selección también afectará la resolución en frecuencia de su transformada. En este trabajo se seleccionó un ancho de la ventana de 2 segundos, garantizando la cuasi-estacionaridad de la señal y permitiendo una resolución de 0.5Hz o de 2 muestras por Hz.

IV.3 Filtrado

Después de seleccionar el ancho de la ventana, el EEG de un sujeto en particular es reorganizado como una matriz de tres dimensiones, las filas son los canales o electrodos (128), las columnas son el número de muestras (500), y la tercera dimensión representa cada ventana de tiempo. De esta manera, se procede a filtrar las señales por electrodos y ventanas de tiempo. Los filtros usados son de tipo Butterworth de segundo orden, realizando un filtrado de tipo hacia atrás y hacia adelante (forward-backward) o de desfase cero [75].

El filtrado de desfase cero (zero lag), se puede demostrar cuando se desea filtrar una señal $x(t)$ usando un filtro $h(t)$ y que la señal de salida tenga desfase cero. La metodología usada se explica en el diagrama de bloques de la Figura 14.

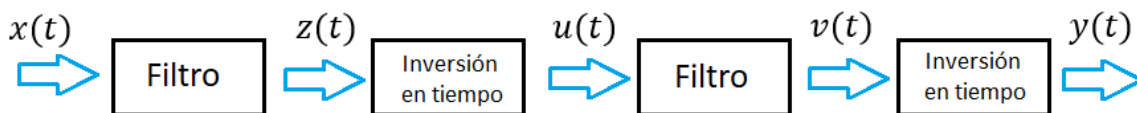


Figura 14. Diagrama de bloques para el filtrado de desfase cero (zero lag)

Detalladamente, la salida del primer filtro se puede expresar como:

$$Z(j\omega) = H(j\omega)X(j\omega) \quad (55)$$

Luego, al invertir el tiempo la señal $u(t)$ en frecuencia es:

$$U(j\omega) = Z^*(j\omega) = H^*(j\omega)X^*(j\omega) \quad (56)$$

Nuevamente filtrando, se obtiene:

$$V(j\omega) = H(j\omega)U(j\omega) = H(j\omega)H^*(j\omega)X^*(j\omega) = |H(j\omega)|^2X^*(j\omega) \quad (57)$$

Finalmente, si se invierte nuevamente en tiempo se tiene que:

$$Y(j\omega) = V^*(j\omega) = |H(j\omega)|^2X(j\omega) \quad (58)$$

Esta metodología de filtrado garantiza la no inclusión de fases no deseadas por los filtros, y el orden del filtro permite que el tiempo de cómputo sea reducido.

IV.4 Referenciación

La referenciación de la actividad eléctrica a un electrodo o un par de electrodos, se realiza con el fin de eliminar actividad no deseada en común. Generalmente, no existe un tipo en particular de referenciación aceptado [Referencia referenciación], algunos investigadores deciden tomar como referencia un electrodo con actividad neuronal directa, como Cz, o una señal con actividad promedio de todos los electrodos; otras técnicas aplicadas utilizan electrodos lejanos a la actividad neuronal, y que puedan estar relacionados con movimientos, como electrodos ubicados en mastoides, lóbulos de las orejas o nasión. En este trabajo se utilizó la referenciación en lóbulos de las orejas, ya que tomando estas como referencia se obtiene una señal común a movimientos, con lo cual se puede eliminar en parte la contribución de este tipo de artefacto en los demás electrodos.

IV.5 Eliminación de canales con exceso de ruido

Existen situaciones en las cuales debido a un movimiento o similar, una parte del EEG debe ser eliminada, este proceso no afecta el procedimiento final, debido a que cada análisis, tanto pre-procesamiento como extracción de bio-marcadores se realizan por ventanas de tiempo. A su vez, también existen situaciones en que la actividad de un electrodo se encuentra contaminada en toda la longitud de la prueba, debido a que no es debido eliminar gran parte del tiempo de todo el EEG a causa de un electrodo en particular, se opta por descartar la actividad de este electrodo. Por medio de la herramienta de pre-procesamiento es posible obtener de manera automática los canales con actividad fuera de la media, es decir, canales con muy alta o muy baja entropía, grandes picos producidos por movimiento o parpadeos, basándose en funciones con parámetros estadísticos como los mencionados anteriormente.

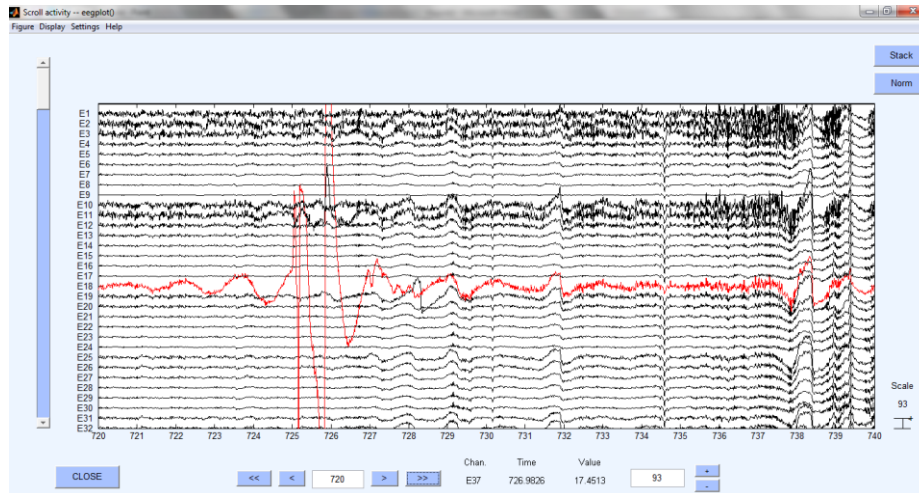


Figura 15. Detección automática de un canal con ruido.

Como se ve en la figura anterior, la detección automática obtiene canales que están afectadas por señales o movimientos no deseados, no obstante, no todos los canales con ruido son detectados, como es el caso del canal siguiente al detectado en rojo. Es por ello, que la inspección debe complementarse de manera visual ventana por ventana de tiempo, poniendo atención en la actividad de todos los canales. Así, finalmente se obtiene el conjunto de canales con ruido cuya actividad debe ser reemplazada.

IV.6 Rechazo de artefactos con ICA

En el caso del pre-procesamiento por medio de descomposición de componentes independientes, se puede ejecutar por medio de PCA (Análisis de Componentes Principales) o ICA (Análisis de componentes independientes), expresando toda la actividad de los electrodos como una combinación lineal del número de componentes seleccionado. De esta forma, señales fuertes como artefactos debidos a parpadeo, movimiento lateral de ojos o efectos balistocárdiacos están representados por una componente en particular, como se muestra en la Figura 16 a continuación:

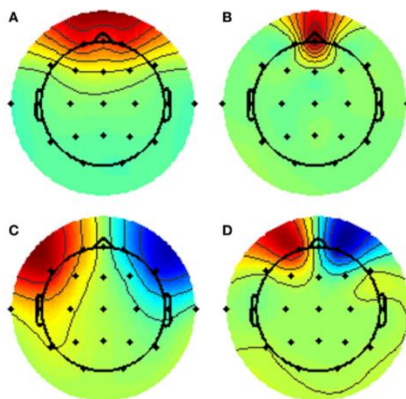


Figura 16. Topografías comunes para artefactos oculares [76]. A y B parpadeo, C y D movimiento lateral de ojos.

Una vez identificadas las componentes relativas a artefactos, se eliminan y se obtiene una versión del EEG sin estas componentes, erradicando la contribución de señales no deseadas a los electrodos. En la siguiente figura se observan las componentes ICA de un EEG obtenido en este trabajo antes de la eliminación de artefactos.

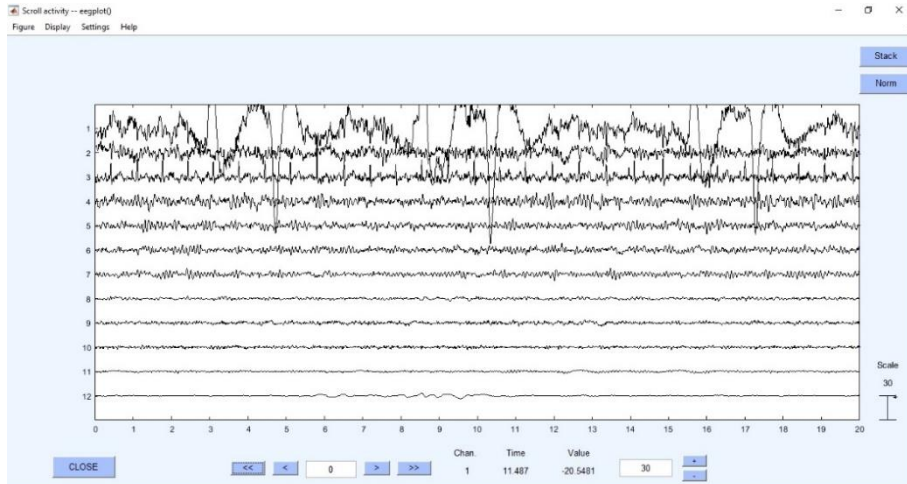


Figura 17. Componentes ICA de un EEG antes de la eliminación de artefactos.

Se observa de la figura anterior que la componente 1 se caracteriza por ser la de mayor amplitud con altos picos relacionados con el parpadeo, también la componente 9 representa los artefactos balistocárdicos con picos separados en tiempo menor a 1 segundo, concierne a la frecuencia cardíaca en estado de descanso. Una vez eliminadas estas componentes, el EEG se encontrará mayormente libre de artefactos, como se ve en la figura siguiente, donde se ilustra en azul las señales previas a la eliminación de artefactos y las rojas luego del pre-procesamiento.

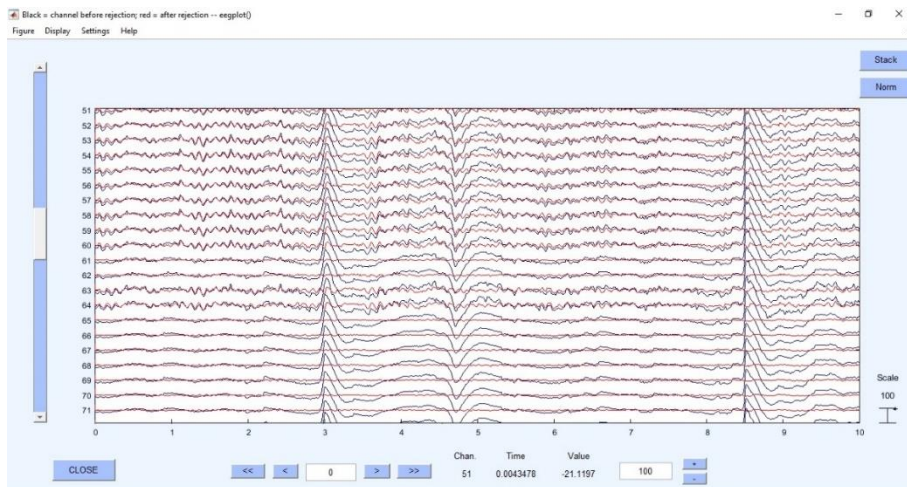


Figura 18. Señales EEG antes (azul) y después (rojo) de la eliminación de artefactos mediante ICA.

Concerniente al tipo de referenciación seleccionado, el uso de ICA para la eliminación de artefactos no se encuentre afectado. Esto es porque el cambio de referencia realiza una transformación lineal de los datos, por lo tanto ICA debería ser insensible a la referenciación, obteniendo resultados de similar calidad para diferentes tipos de referenciación [77].

IV.7 Filtrado por bandas

El interés de filtrar los EEG en bandas frecuenciales y caracterizar su actividad, radica en la relación de actividades desarrolladas a bandas en particular. De esta manera, se espera que un estado de descanso esté dominado por bandas frecuenciales bajas, mientras un estado de dolor refleje un aumento o cambio en las bandas de mayor frecuencia debido al requerimiento de sincronización entre áreas del cerebro. De esta manera, se utilizaron filtros aplicando metodología de desfase cero, para segmentar los EEG en las bandas: Delta (1 – 4 Hz), Theta (4 – 8 Hz), Alpha (8 -12 Hz) y Beta (12 – 30 Hz).

Parte del código implementado para realizar este filtrado es:

```
for ii = 1 : bands
    waitbar(ii / bands);
    data = eeg(:, :);
    tmp = eeg(:, :);
    stmp2=size(tmp,2);
    clear tmp
    switch ii,
        case 1, fp1 = fband(ii,2); fs1 = fband(ii,2)+0.2; fp2 =
fband(ii,1); fs2 = fband(ii,1)-.25;
        case 2, fp1 = fband(ii,2); fs1 = fband(ii,2)+0.2; fp2 =
fband(ii,1); fs2 = fband(ii,1)-.2;
        case 3, fp1 = fband(ii,2); fs1 = fband(ii,2)+0.2; fp2 =
fband(ii,1); fs2 = fband(ii,1)-.2;
        case 4, fp1 = fband(ii,2); fs1 = fband(ii,2)+0.2; fp2 =
fband(ii,1); fs2 = fband(ii,1)-.2;
    end
    Hd1 = LP_filter(Fs,fp1,fs1);
    Hdh = HP_filter(Fs,fs2,fp2);
    data = [fliplr(data(:,1:round(size(data,2)*.10))) ...
            data
            fliplr(data(:,size(data,2)-
round(size(data,2)*.10):size(data,2)))]];

    for i = 1 : rows

        temp = filter(Hd1,data(i,:));
        temp = filter(Hd1,temp(end : -1 : 1));
        temp = filter(Hdh,temp);
        temp = filter(Hdh,temp(end : -1 : 1));
        data(i,:) = temp(end : -1 : 1);
    end
    data = data(:,round(stmp2*.10):round(stmp2*.10)+stmp2-1);
    switch ii
        case 1, eeg_delta =
reshape(data,size(data,1),epoch_length*Fs,size(eeg,3));
        case 2, eeg_theta =
reshape(data,size(data,1),epoch_length*Fs,size(eeg,3));
```

```

        case 3, eeg_alpha =
reshape (data, size (data, 1), epoch_length*Fs, size (eeg, 3));
        case 4, eeg_beta =
reshape (data, size (data, 1), epoch_length*Fs, size (eeg, 3));

    end
end

```

Los filtros son desarrollados con las funciones LP_filter y HP_filter, las cuales los definen como filtros Chebyshev de segundo orden con atenuación en el rizado de paso de 1dB y 80dB para la banda de filtrado (stop band).

Es para resaltar que el tiempo de pre-procesamiento para cada EEG toma entre 1 y 3 horas de acuerdo al nivel de experiencia del usuario, aunque este tiempo no radica solo en ello sino en la cantidad de electrodos, frecuencia de muestreo (resolución en tiempo) y la longitud en tiempo de la prueba.

A manera de resumen, el pre-procesamiento EEG realizado en este trabajo estuvo vinculado a un filtrado inicial entre 1-40Hz; seguido de una inspección visual de actividad en los canales, eliminando las ventanas de tiempo afectadas por movimiento o similares y también eliminando los canales con ruido en exceso o canales con actividad cercana a cero, para luego de esto interpolar la actividad de canales cercanos y substituir en los canales altamente afectados; finalmente, se realiza la eliminación de artefactos por medio de ICA. Así, en su mayoría artefactos como parpadeo, movimientos o señales no deseadas como balistocardíacas son eliminadas para tener una mayor calidad de señal EEG libre de factores ajenos a la actividad neuronal.

V. EXPLORACIÓN Y APLICACIÓN DE DESCRIPTORES DE EEG A DIFERENTES CAMPOS

Con el fin de descubrir cuáles descriptores podrían ser más útiles para la detección de dolor y la determinación de conformar un sistema de clasificación conformado con los descriptores de mejor desempeño y aplicar dicho sistema a la detección de dolor en pacientes no comunicativos o con desórdenes de consciencia (*Disorders of Consciousness, DOC*), se realizaron diversos trabajos que permitieran resaltar y evaluar las características de los descriptores de interés. Entre los trabajos realizados para dicha exploración fueron:

1. Análisis de medidas estadísticas en tiempo para detección de dolor.
3. Acople electro-hemodinámico en pacientes de desórdenes de consciencia (DOC).
4. Análisis con LORETA-ICA para la clasificación entre pacientes con DOC y controles.
5. Clasificación entre pacientes con DOC y controles usando Phase Lag Index (PLI).
6. Clasificación entre sujetos saludables y DOC PLI, WPLI, TPLI.
7. Clasificación entre sujetos saludables y estados de DOC aplicando PLI, WPLI, TPLI.

V.1 *Análisis De Medidas Estadísticas En Tiempo Para Detección De Dolor*

Para conocimiento de los autores no se ha realizado un análisis de descripción estadística en tiempo, de lo cual se puede extraer información del desarrollo de actividad eléctrica en común, en voluntarios frente a situaciones de descanso y dolor.

V.1.1 *Participantes*

Las pruebas se realizaron en 14 voluntarios sanos, a los cuales se les informó el tipo de pruebas que se llevarían a cabo y se pidió su consentimiento, e informó de la libertad de abandonar las pruebas en el momento que desearan sin ninguna consecuencia, teniendo en cuenta las recomendaciones dadas por la Asociación Internacional de estudio de dolor en su guía ética para investigación de dolor en humanos [78].

V.1.2 *Adquisición De Señales*

La adquisición de señales EEG se realizó por medio del equipo Emotiv EPOC versión de investigación [78], el cual comprende 14 canales de adquisición AF3, AF4, F3, F4, FC5, FC6, F7, F8, T7, T8, P7, P8, O1, O2, y dos canales de referencia CMS, DRL, ubicados en los mastoides; su frecuencia de muestreo es 128 por segundo; rango de frecuencia de 0.16 Hz a 43 Hz [79] y es de bajo costo.

El equipo emotiv EPOC ha sido usado previamente por investigadores dispuestos a realizar aplicaciones en detección de emociones [80] y aplicaciones en avatares [81], reconocimiento biométrico a partir de patrones EEG [82], interfaz cerebro computadora basada en generación de imágenes [83].

V.1.3 Procedimiento

Se realizaron dos tipos de prueba, una en descanso durante cinco minutos y la segunda bajo estímulo de dolor al sumergir la mano en agua con hielo a $4^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (usando un termómetro de bolsillo marca Tecnik). En esta segunda prueba se le pedía al voluntario que mantuviera la mano el mayor tiempo posible (con tiempo máximo de 2 minutos para evitar lesiones), con libertad para terminar la prueba en el tiempo que el voluntario deseara como se expresó anteriormente.

Debido a que el dolor es una sensación subjetiva y personal [84], los tiempos de duración de dolor no fueron iguales para todos, como se puede observar en la Figura 19.

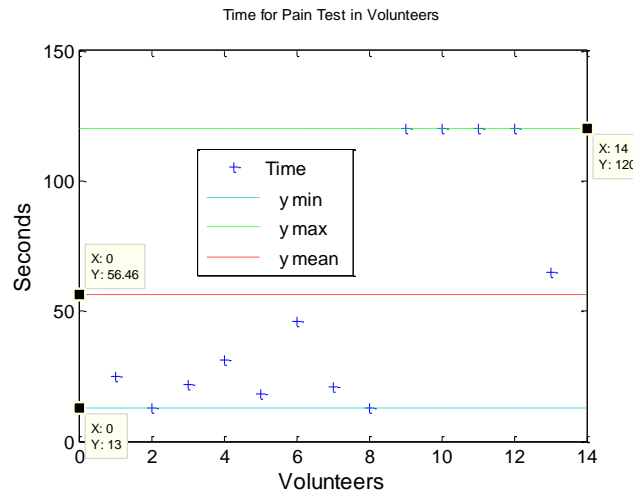


Figura 19. Tiempo de resistencia de los voluntarios para la prueba de dolor.

De la Figura 19 se observa que el tiempo de menor resistencia por parte de los voluntarios fue de 13 segundos, mientras los voluntarios con mayor resistencia soportaron hasta 2 minutos, como tiempo medio se obtuvo 56,46 segundos.

Se realizó la aplicación de descriptores estadísticos independientemente por canal (electrodo) mediante MatLab, para cada una de las pruebas en los pacientes, obteniendo dos valores por descriptor (descanso, dolor) para cada canal (electrodo) en cada voluntario. Los descriptores estadísticos utilizados son en mayoría de primer orden como Máximo, Mínimo, Rango, Media, Desviación y Desviación estándar; descriptores de distribución como el coeficiente de Fisher y Curtosis; también se obtuvieron los descriptores Entropía y Uniformidad.

La capacidad de clasificación de los descriptores estadísticos propuestos, se han analizado mediante curvas ROC, tomando como referencia el área bajo la curva, para cada descriptor, asignándole un color a cada electrodo de acuerdo al desempeño obtenido de clasificación como se ve en la siguiente figura.

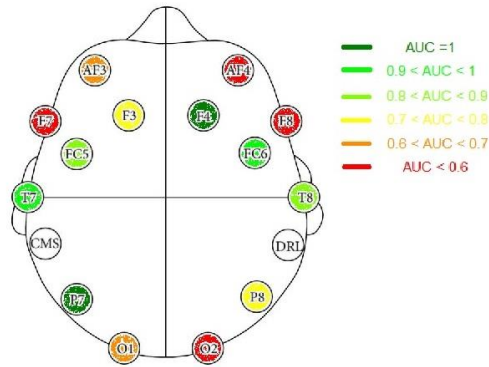


Figura 20. Ejemplo ilustración resultados de curvas ROC de un descriptor.

Así, cada color corresponde a un intervalo de desempeño de AUC para cada descriptor de la siguiente manera:

- Verde oliva AUC=1
- Verde 0.9 ≤ AUC < 1
- Verde Lima 0.8 ≤ AUC < 0.9
- Amarillo 0.7 ≤ AUC < 0.8
- Naranja 0.6 ≤ AUC < 0.7
- Rojo AUC < 0.6

V.1.4 *Discusión*

En la Figura 21 se pueden ver los resultados para el área bajo la curva del análisis ROC para el descriptor mínimo.

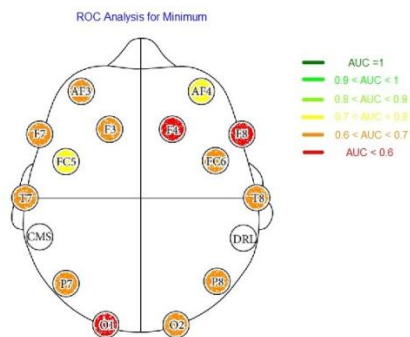


Figura 21. Análisis ROC para el descriptor mínimo.

Se puede observar de la gráfica anterior que se han obtenido resultados dignos de hacer observación para los electrodos FC5, FC6, T7 y T8, ubicados en regiones cercanas a la zona temporal parietal asociados para la ínsula y el opérculo, (partes del cerebro relativas al sentimiento de dolor).

Finalmente, los resultados obtenidos de los descriptores extraídos de estas pruebas, se muestran en la siguiente figura.

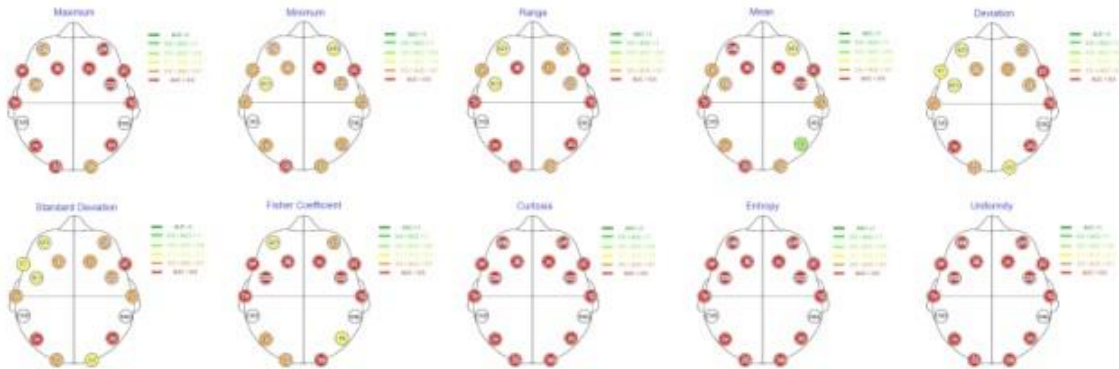


Figura 22. Resultados ROC para los descriptores estadísticos seleccionados.

Se puede resaltar los resultados obtenidos por los descriptores Mínimo, Rango, Desviación y Desviación estándar. Para el caso de mínimo puede estar relacionado con la diferencia de actividad en magnitudes eléctricas que se presentan en el caso de dolor, las cuales se concentran a valores más elevados respecto a la prueba de descanso. Los resultados sugieren que la desviación y la desviación estándar sean índices como posibles clasificadores, esto se debe a que el comportamiento de la señal está más agrupado alrededor de valores mayores en el caso de sensación de dolor.

Debido a la diferencia de tiempo de resistencia de cada uno de los voluntarios frente a la prueba de dolor, se decidió realizar un análisis eliminando los datos de los voluntarios con menor tiempo de resistencia y los que podrían presentar artefactos de movimiento ligero, para dejar un total de 8 voluntarios. De esta manera, se obtuvieron los resultados que se observan en la siguiente figura.

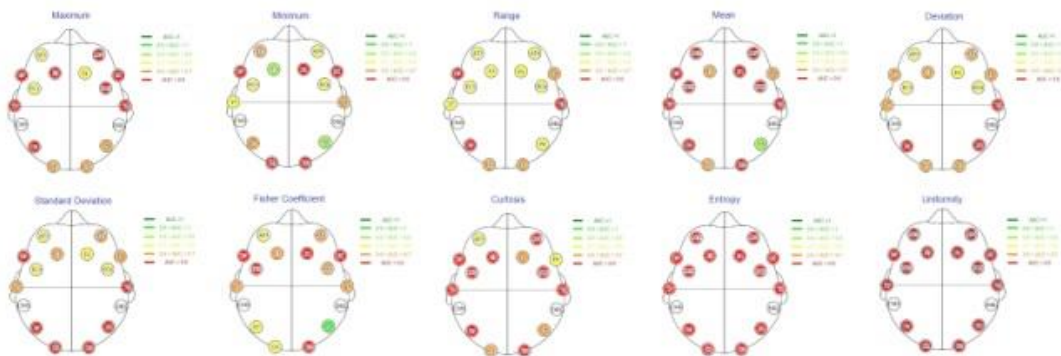


Figura 23. Resultados ROC para los descriptores estadísticos seleccionados reduciendo el número de sujetos.

Como se puede observar de la gráfica, los resultados han mejorado sustancialmente para los descriptores mínimo, rango, desviación y desviación estándar, de lo cual se puede inferir que al tener una mayor rigurosidad en la eliminación de artefactos, los resultados obtenidos para estos descriptores podría aumentar. No obstante el tamaño reducido de la población reduce el poder estadístico de la prueba.

Es de reconocer también que los resultados obtenidos no son óptimos para nominar a estos descriptores como buenos clasificadores en las etapas de descanso o dolor. Sin embargo, al realizar estas pruebas con equipos EEG con mayor densidad de electrodos es posible que el comportamiento sea diferenciablemente más evidente para los estados de descanso y dolor.

V.2 Correlación Electro-Hemodinámica (EEG-fMRI, No Simultáneo)

En este estudio el objetivo principal es la búsqueda de un índice de correlación entre la actividad eléctrica y los niveles de oxígeno en la sangre, debido a que se espera que haya una relación en área del cerebro entre estas variables para diferentes actividades [85], para así obtener un entendimiento más a fondo de las áreas activas en estado descanso, tomando ventaja de la alta resolución en tiempo de EEG y de la alta resolución espacial en fMRI. Sin embargo, este estudio presenta una limitación, la no simultaneidad temporal para obtener los datos EEG-fMRI. No obstante, se seleccionaron áreas de Brodmann que están relacionadas con la red neuronal por defecto [86], que es el conjunto de áreas o zonas cerebrales que están activas en el estado de descanso. Entre ellas las áreas seleccionadas se muestran en la tabla siguiente:

	Brodmann area center voxel coordinates							
	Left	x	y	z	Right	x	y	z
Frontal	8	-51	12	39	8	52	12	39
	9	-45	5	33	9	46	5	33
	10	-24	64	-2	10	25	64	-2
Temporal	21	-51	2	-23	21	52	2	-23
	28	-24	-12	-28	28	25	-12	-28
	36	-24	-6	-34	36	25	-6	-34
Post. cingulate	23	-10	-71	11	23	11	-71	11
	24	-3	23	-6	24	4	23	-6
Ani. cingulate	32	-10	44	-1	32	11	44	-1
Hippocampus	29	-51	-30	15	29	4	-44	16
	30	-24	-51	3	30	18	-31	-3
	31	-17	-64	17	31	18	-64	17
Parietal	39	-45	-71	17	39	46	-71	17
	40	-65	-23	21	40	66	-23	21

Tabla 1. Áreas de Brodmann vinculadas a la red neuronal por defecto [86].

Este estudio se realizó con 17 pacientes con diferentes estados de desórdenes de consciencia, de los cuales no todos los estados fueron especificados para los pacientes por parte del equipo médico, y también aplicado en 9 controles (voluntarios).

De este estudio para cada test adquirido se realizó el pre-procesado respectivo. Para los EEGs se aplicó el procedimiento descrito en la sección IV de pre-procesamiento, mientras que el pre-procesamiento requerido para FMRI es descrito a continuación.

V.2.1 Preprocesamiento FMRI

Para el caso de FMRI es necesario tener en cuenta que cada *slice* o segmento está compuesto por dos archivos, uno que representa la parte funcional, y el otro la parte estructural. Para sesiones de aproximadamente 10 minutos, cada toma de datos por sujeto tendrá 300 archivos estructurales y funcionales para una frecuencia de escaneo 0.5 muestras por segundo o una muestra cada dos segundos. Para el procesamiento de FMRI, es necesario llevar a cabo los siguientes pasos:

-Orientación adecuada de los archivos estructurales y funcionales y correregistro entre ellos. Usando SPM8 [86], (Toolbox de matlab para pre-procesamiento y análisis de resonancias magnéticas). Únicamente es necesario agregar un solo archivo (*slice*) con parte estructural y funcional, el programa le permitirá visualizar como están superpuestas la parte funcional (en rojo) y la parte estructural, como se ve en la figura, de acuerdo a la orientación que se le esté dando por medio de controles para girar, subir y bajar las imágenes funcionales.

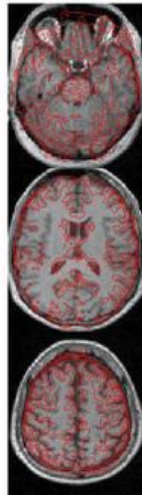


Figura 24. Correregistro y orientación entre archivos estructurales y funcionales.

Los demás pasos relacionados con la limpieza de las imágenes son ejecutados por medio de un script realizado en Coma Science Group, en el cual se eliminan efectos de movimiento por medio de Art Repair [88] (toolbox para matlab para eliminar artefactos en resonancias magnéticas) y se difuminan las imágenes para eliminar ruido, se normalizan por medio de un template basado en coordenadas MNI (Coordenadas estándar de Montreal Neurological Institute).

V.2.2 Variables De Interés Para El Acople Electro-hemodinámico

Una vez pre-procesadas las señales de interés, se obtuvieron los parámetros deseados. En el caso de EEG, se realizó una reconstrucción de fuentes de actividad por medio de LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) [89][89], una solución al problema inverso en EEG. A partir de la actividad de las fuentes halladas en las bandas frecuenciales

Delta, Theta, Alpha y Beta, se obtuvieron las densidades de corriente para las áreas de Brodmann relacionadas a la Red Neuronal por Defecto, mencionadas anteriormente. Mientras que para las imágenes de fMRI, la señal de nivel de oxígeno en la sangre fue extraída de las áreas de interés. Así, el objetivo de estudiar una correlación entre variables eléctricas y hemodinámicas se podrían ubicar en el mismo plano. La correlación propuesta fue entre las densidades de corriente y la desviación estándar del nivel de oxígeno en la sangre para cada área en cada banda frecuencial, en base a que se espera una mayor variación de niveles de oxígeno en la sangre (señal BOLD, *Blood Oxygen Level Dependent*) cuando la densidad de corriente es mayor. Las correlaciones fueron examinadas por medio de la matriz de correlación, obteniendo los parámetros r (correlación) y p (nivel de significación). Los resultados se pueden observar a continuación:

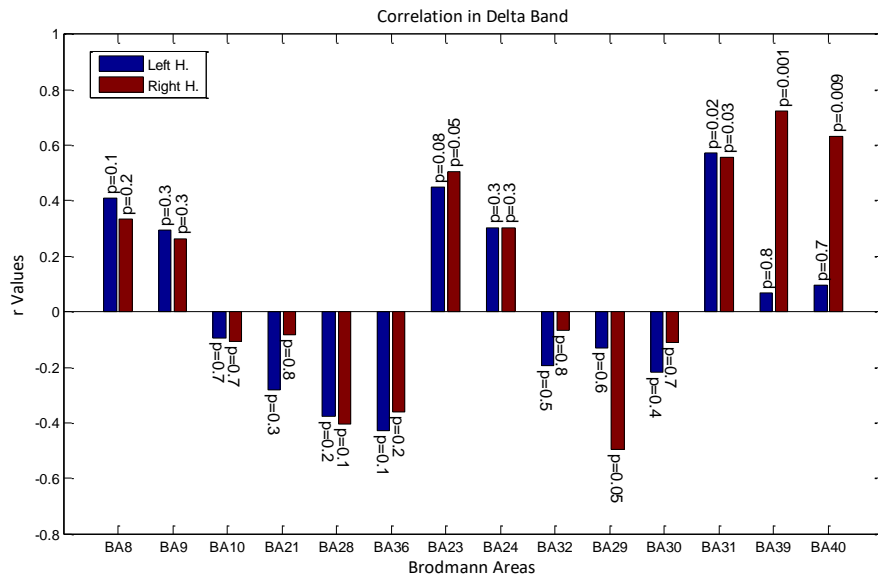


Figura 25. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Delta.

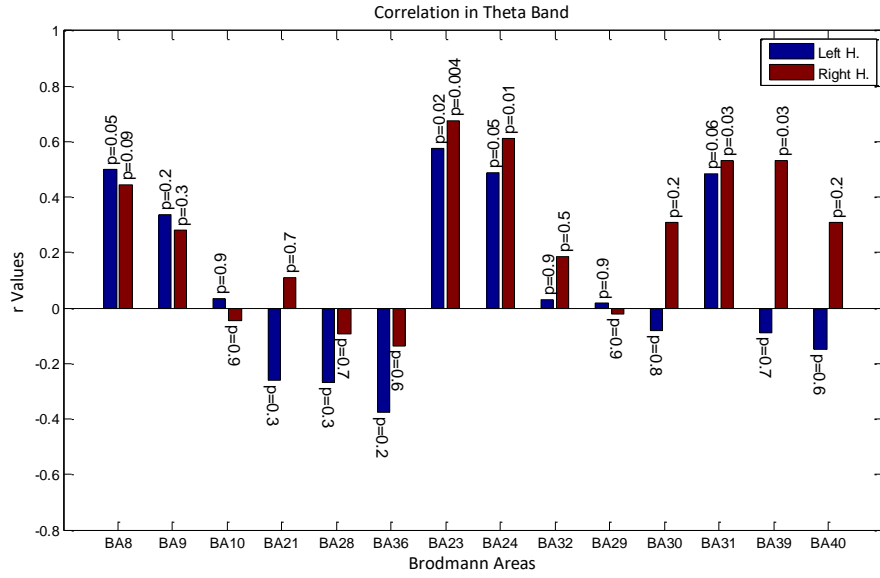


Figura 26. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Theta.

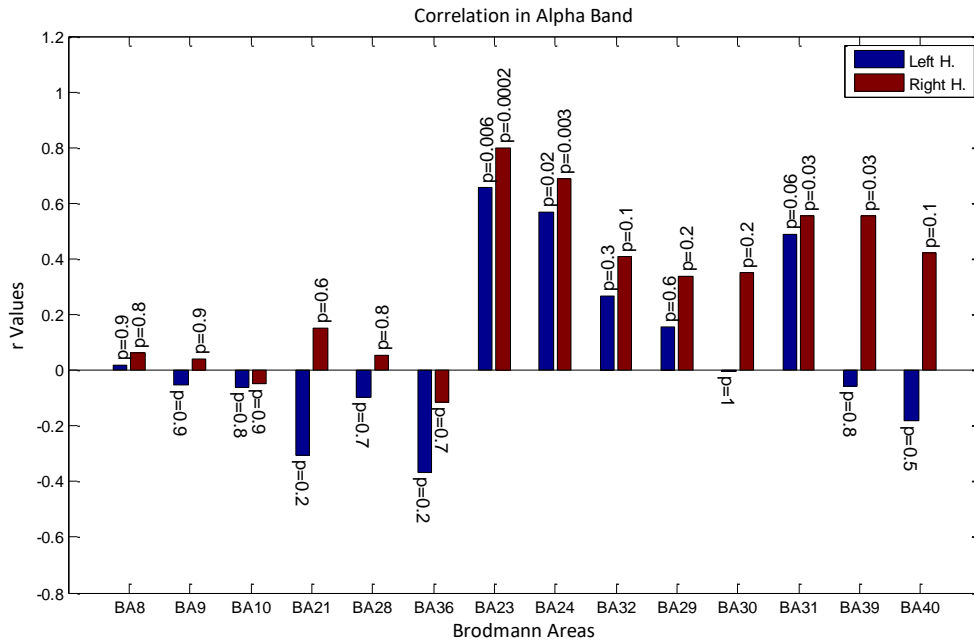


Figura 27. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Alfa.

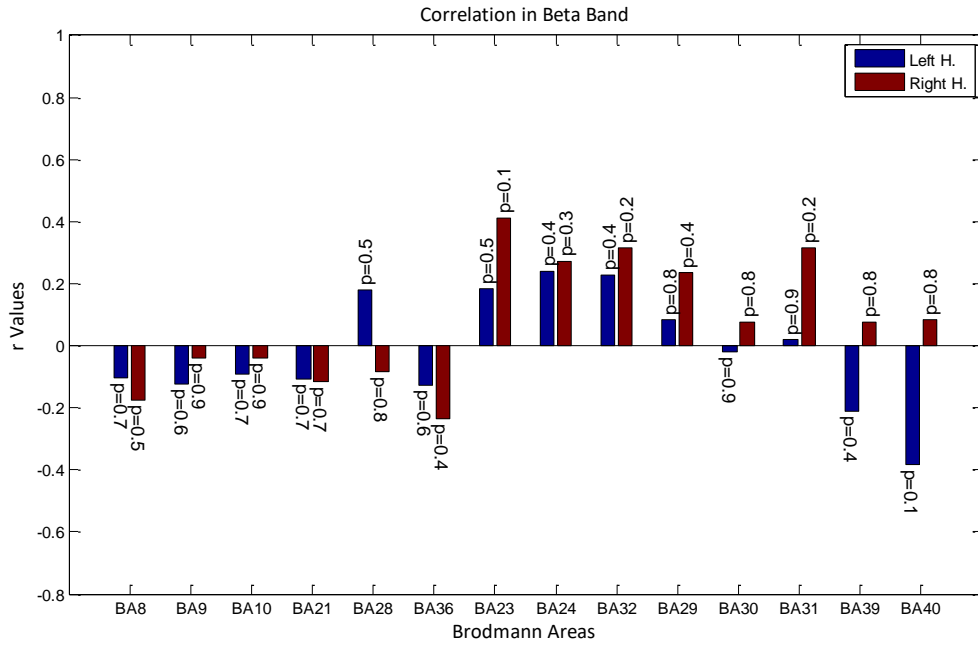


Figura 28. Correlación y valores P no corregidos entre BOLD y desviación de la densidad espectral de corriente en la banda de frecuencia Beta.

Seguido de esto se realizó un análisis de múltiples comparaciones, emulando señales por medio de shifting a partir de las señales BOLD extraídas. Las múltiples comparaciones aleatorias se realizaron para 1000 iteraciones, y se comprobó que las correlaciones (valores r) para áreas de Brodmann con $p < 0.05$, realmente son significativas ubicándose en el percentil 95, como se puede ver en las imágenes ejemplo, en las cuales se ilustra la distribución del valor r.

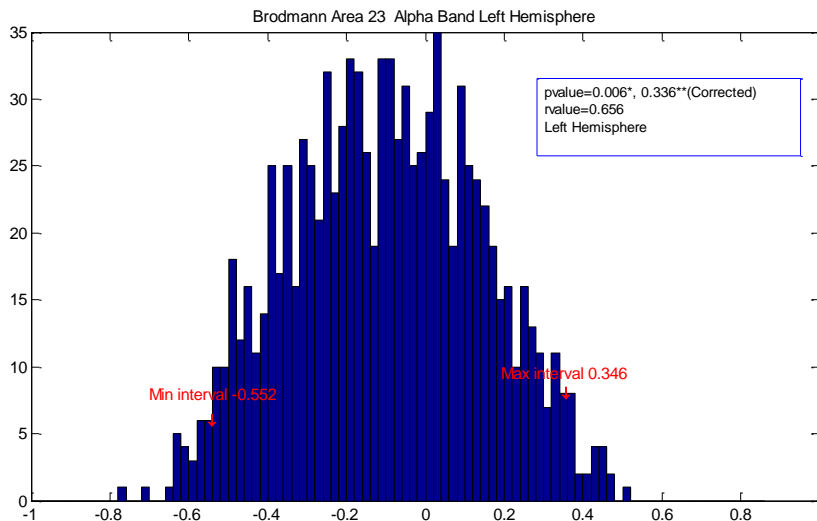


Figura 29. Comparación múltiple para la correlación en el área de Brodmann 23 para la Banda Alfa en el hemisferio izquierdo.

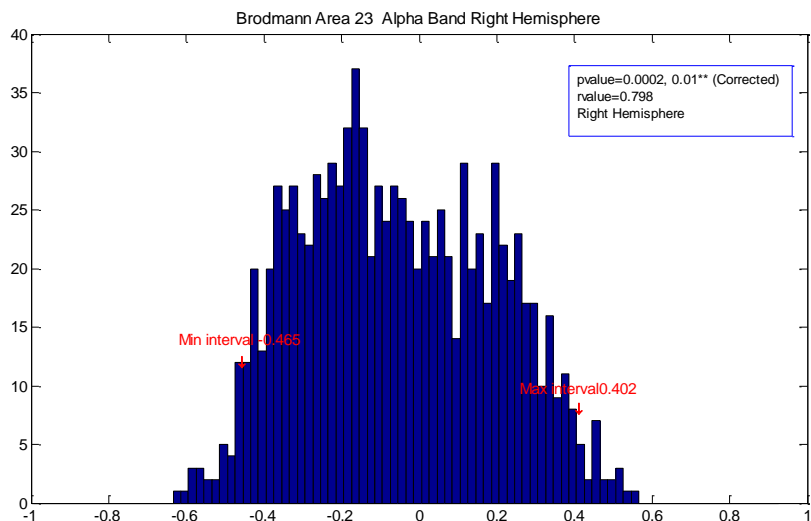


Figura 30. Comparación múltiple para la correlación en el área de Brodmann 23 para la Banda Alfa en el hemisferio derecho.

La selección de significancia se realizó basada en la corrección Bonferroni. De esta manera, para 14 áreas de interés y 4 bandas de frecuencia estudiadas, solo el hemisferio derecho del área 23 obtuvo un valor $p < 0.05$ después de la corrección. No obstante, es de tener en cuenta que dicho tipo de corrección puede ser un poco estricto aumentando la posibilidad de errores tipo II.

V.2.3 *Discusión*

De este trabajo se puede concluir que la actividad eléctrica descrita por medio de la densidad de corriente se encuentra correlacionada con la variación del nivel de oxigenación en la sangre en áreas vinculadas a la red neuronal por defecto en estado de descanso, en mayor cantidad de áreas en bandas de baja frecuencia, como Delta y Theta y de manera más robusta en el área de Brodmann 23 en la banda Alfa.

A conocimiento del autor no se han encontrado precedentes en la correlación de variables hemodinámicas y eléctricas de manera no simultánea, ni el uso de la desviación estándar de la señal BOLD como parámetro a correlacionar. En el estado del arte de estudios simultáneos entre fMRI y EEG se encontró que están basados en la relación de variables de manera temporal [90], incluso cuando se realiza un análisis de potencia espectral, su señal en tiempo es obtenida y convolucionada con la respuesta hemodinámica canónica (HRF) para realizar una correlación simultánea entre las señales eléctricas y hemodinámicas de interés [91][92][93], debido a que la respuesta hemodinámica es más lenta que la respuesta eléctrica neuronal. Comúnmente las correlaciones estudiadas son entre la señal BOLD y una señal de interés obtenida de EEG convolucionada con la respuesta hemodinámica canónica o un modelo de esta, aún en estudios de correlación de mapas de zonas de activación, como activación BOLD y redes ICA [90][94][95][95].

Una vez analizado esto, para el caso de no simultaneidad, no tiene objetivo realizar una convolución con HRF para los indicadores o parámetros de interés EEG, debido a que estos test no se pueden comparar en tiempo debido a la no simultaneidad. En segunda instancia,

los estudios de no simultaneidad se han relacionado como estudios de dudosa repetitividad [96], debido a que el estado anímico del paciente o voluntario puede afectar las variables a analizar [97], se habla incluso de pruebas tomadas con diferencias de tiempo de minutos como totalmente independientes. Sin embargo por ser un estudio en estado de descanso sin discriminación de estados emocionales, se esperaría que esto último no afecte los resultados.

De esta manera, el análisis de correlación entre EEG-fMRI no simultáneo no tiene precedentes para el autor y deja el campo abierto para posibles parámetros a correlacionar y profundizar en el tema. Así, se pueden proponer o mencionar parámetros relacionados con estudios simultáneos que se podrían usar como:

- Análisis de interconectividad (PLI)
- Análisis de similitud de mapas de actividad (ICA)
- Entropía de EEG y/o señal BOLD.

Análisis con LORETA-ICA para la clasificación entre pacientes con DOC y controles

V.3 Análisis De Redes Neuronales Independientes en Estado De Descanso (RSN's Resting State Networks) entre Pacientes con DOC Y Controles

V.3.1 Metodología

Este análisis está basado en el hallazgo de redes independientes usando ICA (Independent Component Analysis) en EEG. De estas redes independientes se espera obtener actividad relacionada con las siguientes redes, previamente reportadas en otros estudios:

- Red Neuronal por defecto
- Visual
- Motriz (Represión de movimientos)
- Auditiva

V.3.2 Participantes

Las pruebas para este estudio se han realizado en estado de descanso y se realizaron de la siguiente manera:

- 8 voluntarios con ojos abiertos y luces encendidas.
- 30 voluntarios con ojos abiertos y luces apagadas.
- 17 pacientes con diferentes estados de desórdenes de consciencia con ojos abiertos y luces apagadas.

El principal inconveniente en este caso al comparar con estudios previos, es que comúnmente las pruebas de descanso en voluntarios se realizan con ojos cerrados [98], en contraste, en ojos abiertos se ha limitado análisis de desincronización en la banda Alfa ([99][100]). Por lo tanto la principal conjetura es que la sincronización en la banda alfa va a ser mayor para los controles con ojos abiertos y luces encendidas debido a un incremento de actividad visual.

La meta de este estudio fue obtener redes neuronales en estado de descanso, como se encontraron en [101]. Para ello, se ha hecho uso del software LORETA

V.3.3 Resultados

Los resultados que se obtuvieron, ubican actividad en el precúneo presente en todas las bandas, común en los tres grupos, la cual se relaciona con procesado visuo-espacial incluyendo percepción de espacio personal e imaginación espacial [102].

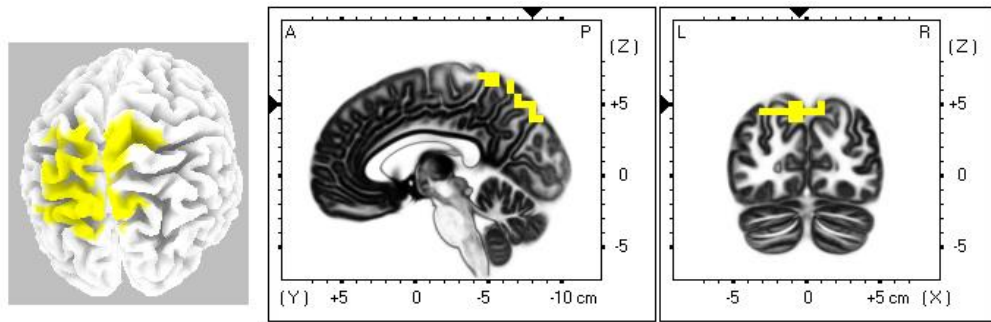


Figura 31. Red neuronal Independiente en precúneo, obtenida en común para los tres grupos estudiados.

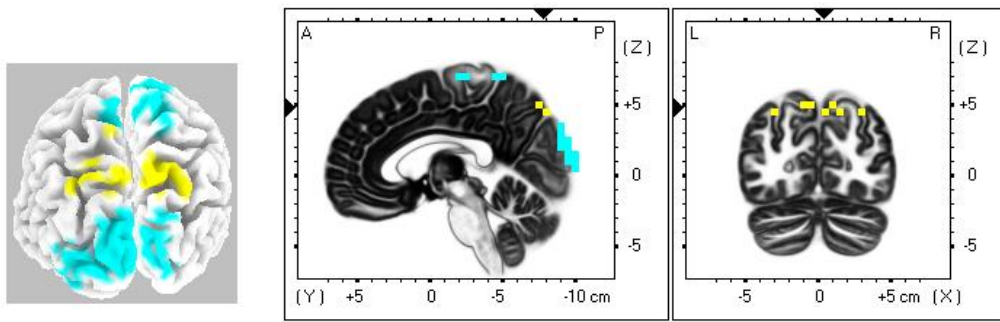


Figura 32. Red neuronal Independiente obtenida en voluntarios con luces encendidas para la banda Alfa, relacionada con la red visual.

V.3.4 Discusión

La red visual únicamente fue obtenida para el caso de voluntarios con luces encendidas, lo cual es un estímulo para el área visual.

Este estudio es de alta exigencia debido a que al obtener electroencefalografías con ojos abiertos es mayor la probabilidad de obtener artefactos oculares, por ello su pre-procesamiento debe ser exhaustivo. A pesar de que el pre-procesamiento se llevó a cabo de manera exigente, las redes obtenidas estaban mayormente relacionadas entre sí, y no fue posible obtener la red neuronal por defecto.

V.4 Clasificación entre Pacientes Con Doc Y Controles usando Phase Lag Index (PLI).

Nuestro cerebro es una red compleja que funciona funcionalmente y estructuralmente interconectada con diferentes regiones [1]. El estado de reposo se describe como un estado

neutro sin ninguna actividad como meta. De esta manera se podría esperar cualquier actividad del cerebro, sin embargo, el cerebro es una máquina sin fin de trabajo [103], incluso en estado de reposo [20]. Hay áreas cerebrales vinculadas a la actividad de estado de descanso trabajando juntos, como la red neuronal por defecto (*Default Mode Network DMN*) [86]. En los últimos años, estas actividades de acoplamiento se han estudiado a través de fMRI [104][105], aprovechando su resolución espacial, mientras que con el EEG es aún incierto y un desafío completo. Algunos trabajos en EEG han estudiado metodologías de reconstrucción de fuentes de actividad cerebral que puedan solucionar espacialmente el problema inverso [106], con métodos basados en dipolos, densidad de corriente como LORETA [107], regresión espacio-temporal [108], por mencionar algunos métodos, pero estos estudios han sido limitados por una resolución espacial reducida, problemas para encontrar fuentes más profundas y el factor de que no hay una solución única para el problema inverso, pudiendo ser infinitas [109]. Otros estudios han centrado la atención en el acoplamiento de la actividad de los electrodos, dejando de lado la búsqueda de fuentes espaciales, proponiendo métodos de conectividad aprovechando la alta resolución temporal y bajo coste del EEG contra fMRI, convirtiéndose en el uso de estos métodos como una buena alternativa para la investigación.

El estudio de acoplamiento en fuentes cerebrales puede ayudar a la comprensión del proceso de trabajo del cerebro, dar una mejor descripción del estado de reposo y de la conectividad apropiada o normal en un estado saludable. Los métodos de procesamiento de señal en EEG, ayudan a hacer análisis objetivos, y señalan que la actividad cerebral funciona como una red compleja con varios estados posibles [110][111]. Estos estados podrían describirse midiendo la interacción, el acoplamiento, la conectividad entre las fuentes cerebrales. Para este objetivo se han utilizado diferentes índices, como: Coherencia (C), basada en la correlación de amplitud espectral y fase entre dos señales [67]; la parte imaginaria de la coherencia, toma sólo la parte compleja; el índice de Retardo de Fase (*PLI, Phase Lag Index*), propuesto en [70], que tiene un mejor comportamiento frente al problema de la conducción de volumen, en relación con los agujeros en el cráneo, las lesiones, los ventrículos y la conductividad anisotrópica del cráneo [112], mejorando la medición del acoplamiento por su robustez en cuánto a la amplitud de señal [113], y mejor desempeño en montajes bipolares y referenciados a mastoides.

El índice de retardo de fase se define como la diferencia de fase entre dos señales. Es importante en EEG, porque la conducción de volumen es instantánea [114], por lo que una diferencia en fase se relaciona con la interdependencia de la actividad.

Usando estos métodos sería posible analizar y clasificar diferentes estados de desórdenes de consciencia de un estado saludable, sin ningún tipo de retroalimentación o comunicación del paciente. Los pacientes que son incapaces de expresar libremente. Hay pacientes no comunicativos con demencia senil, recién nacidos y pacientes con trastornos de la consciencia [19][20]. Este trabajo se enfocó en pacientes con trastornos de la consciencia.

El objetivo de este estudio es analizar la diferencia de interacción de interdependencia en fuentes entre controles sanos y pacientes con trastornos de consciencia, aplicando dos tipos de montajes diferentes, como montaje referenciado a mastoides [70] y montajes bipolares en [112].

V.4.1 Participantes

En este trabajo se obtuvieron 50 EEG en estado de reposo de 28 controles sanos y 22 pacientes con trastornos de consciencia, clasificados como: 3 UWS, 11MCS, 6 EMCS, 2 LIS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lieja, Bélgica. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de los representantes legales de los pacientes.

V.4.2 Adquisición De Datos

La grabación EEG se realizó con un sistema EEG de 256 canales (Geodesic EEG system 400 series), con frecuencia de muestreo de 500 Hz y con una longitud de al menos 10 minutos; filtrando con frecuencia de paso alto 0,1 Hz, frecuencia de paso bajo 100 Hz, frecuencia de muesca (rechaza-banda) 50 Hz. La eliminación de artefactos se realizó manualmente y se aplicó el ICA (*Independent Component Analysis*). Finalmente se filtró con filtros de paso de banda para extraer la actividad en las 4 bandas de frecuencias: Delta (0,1 - 4 Hz), Theta (4 - 8Hz), Alfa (8 - 12Hz) y Beta (12 - 35Hz). A partir de ahí, el índice PLI se obtuvo para cada banda, aplicando los montajes seleccionados para evaluar las diferencias de rendimiento entre controles sanos y pacientes con trastornos de consciencia.

V.4.3 Metodología

El índice PLI se obtuvo en tiempo para la actividad correspondiente a cada banda de frecuencia, aplicando los montajes seleccionados para evaluar las diferencias de hallazgo de rendimiento entre controles sanos y pacientes con trastornos de consciencia.

V.4.3.1 Montajes

Se utilizaron dos clases de montajes en este estudio con el objetivo de determinar cuál de los dos sistemas de referencia es mejor para diferenciar las dos poblaciones de interés. El primer montaje estudiado es el mismo que en [112], basado en referencias bipolares y se muestra en la Figura 33; el segundo montaje es el que se utiliza en [70], con la referencia ubicada en los mastoides. Los dos tipos de montajes estudian la relación en conectividad entre distancias inter-hemisféricas e intra-hemisféricas, pero difieren por la cantidad de electrodos y tipo de referencia.

Montaje de referencia Bipolar

El montaje bipolar usado es descrito en [112]:

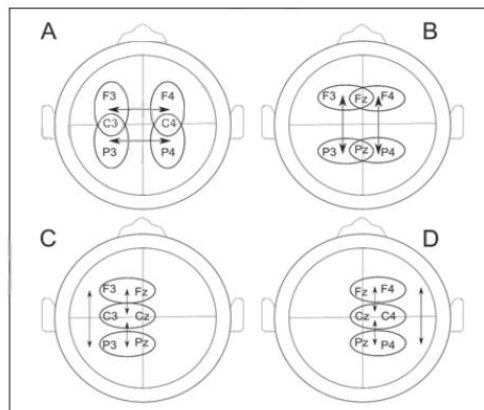


Figura 33. Bipolar montajes [112]. A) Interhemispheric; B)Frontal to Posterior; C)Left Hemispheric; D)Right Hemispheric.

Montaje referenciado a Mastoides

Las conexiones se distribuyen en cuatro grupos de diferentes distancias entre electrodos y un quinto grupo que toma con el promedio global. Todos los grupos usan la actividad en mastoides como la referencia, y las parejas de electrodos de acuerdo a los grupos de distancias son:

- Intra-hemisférica corta: Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5.
- Intra-hemisférica larga: F8- T6, Fp2-C4, C4-O2, Fp1-C3, C3-O1, F7-T5.
- Inter-hemisférica corta: Fp2-Fp1, F8-F4, F4-F3, F3-F7, T4-C4, C4-C3, C3-T3, T6-P4, P4-P3, P3-T5, O2-O1.
- Inter-hemisférica larga: F8-F7, T4-T3, T6-T5.

V.4.4 Resultados

Montaje Bipolar

Para las conectividades en montajes bipolares, los valores inter-hemisféricos fueron muy similares en los controles y en los pacientes con valores p bajos. Mientras tanto, los valores frontales a posteriores mostraron los mejores resultados, con resultados de valores p < 0,05 en todas las bandas. Sin embargo, no se encontró ningún resultado significativo después de hacer la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Referenciado a mastoides

De acuerdo con [70], se espera obtener mejores resultados con este tipo de referencia por su robustez frente a la conducción de volumen. Los resultados de PLI para este montaje se muestran en la tabla siguiente.

Área	Controles	Pacientes	Valores P
Global			
Delta	0.0562±0.0037	0.0588±0.0037	0.02
Theta	0.0384±0.0027	0.0407±0.0039	0.02
Alpha	0.0399±0.0051	0.0388±0.0035	0.4
Beta	0.0230±0.0019	0.0221±0.0022	0.1
Intra-hemisférico corto			
Delta	0.0531±0.0037	0.0522±0.0049	0.5
Theta	0.0357±0.0026	0.0367±0.0041	0.4
Alpha	0.0372±0.0058	0.0345±0.0036	0.07
Beta	0.0217±0.0020	0.0201±0.0019	0.008

Intra-hemisférico largo			
Delta	0.0742±0.0057	0.0754±0.0090	0.6
Theta	0.0541±0.0055	0.0545±0.0067	0.6
Alpha	0.0593±0.0110	0.0547±0.0067	0.07
Beta	0.0311±0.0030	0.0287±0.0055	0.07
Inter-hemisférico corto			
Delta	0.0465±0.0049	0.0519±0.0059	0.04*
Theta	0.0306±0.0037	0.0352±0.0054	0.04*
Alpha	0.0300±0.0047	0.0323±0.0046	0.09
Beta	0.0189±0.0023	0.0191±0.0025	0.7
Inter-hemisférico largo			
Delta	0.0676±0.0083	0.0775±0.0080	0.002*
Theta	0.0468±0.0058	0.0505±0.0066	0.04
Alpha	0.0478±0.0095	0.0479±0.0054	1
Beta	0.0275±0.0034	0.0280±0.0039	0.6

Tabla 2. Valores PLI y P para controles y pacientes usando referencia en mastoides.

Se encontraron resultados significativos en bandas de baja frecuencia (Delta y Theta), con valores $p < 0,05$ después de aplicar la corrección de Bonferroni; mientras que la conectividad intra-hemisférica fue similar en ambos grupos no siendo suficiente para su diferenciación.

En la Figura 34 se muestran los valores PLI y p para la banda Delta, con diferencias considerables para las conectividades inter-hemisféricas en distancias corta y larga entre electrodos para controles y los pacientes. Los valores en azul son valores p corregidos, que representan una diferencia significativa en el comportamiento de los valores de PLI entre dos grupos ($p < 0,05$).

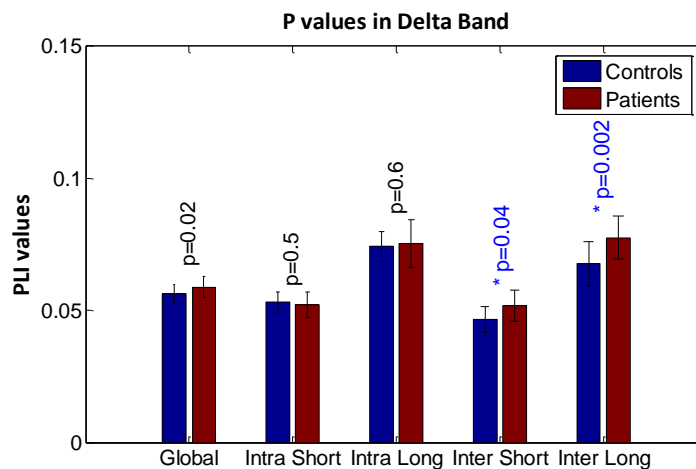


Figura 34. Valores PLI y p en Banda Delta usando mastoides como referencia.

En la banda Theta, los valores PLI para los pacientes fueron más altos que para los controles en cada grupo de conectividades. La conectividad en distancia inter-hemisférica corta tuvo una diferencia significativa entre controles y pacientes con un valor p de 0,04 después de la corrección Bonferroni (azul), como se muestra en la Figura 35.

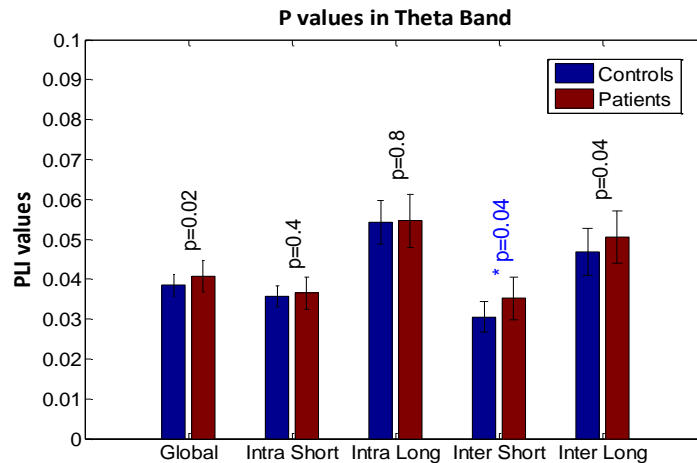


Figura 35. PLI and p-values in Theta Band using mastoid reference.

V.4.5 *Discusión*

De acuerdo a [4], el sueño profundo y los estados de consciencia cercanos a los estados de somnolencia han pertenecido a la actividad neuronal en bandas inferiores (Delta y Theta, respectivamente). En este trabajo los resultados más significativos, con valores p aceptados después de ser corregidos, se ubicaron en bandas inferiores con valores de PLI más altos para los pacientes, ratificando que la actividad neuronal en pacientes se enfocan en bandas inferiores de una manera más alta que en controles sanos.

Teniendo en cuenta que la referencia en mastoides es el montaje con mayor robustez para un análisis de PLI frente al efecto de conducción de volumen, como se expone en [70], la diferencia en la relevancia obtenida entre los dos montajes utilizados en este trabajo podría estar relacionada con diferentes aspectos: Una posible mayor presencia de conducción de volumen en el montaje de referencia bipolar como se espera; el número de electrodos usado en el montaje bipolar es menor que en el segundo montaje (mastoides); no menos importante, la contribución del electrodo de referencia activo puede contribuir con componentes similares llevando a una correlación falsa. De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo, el uso de referencias mastoides destacan las características de PLI para identificar casos de trastornos de la consciencia contra el estado saludable.

Los valores más altos de PLI para los pacientes pueden sugerir una gran cantidad de fuentes, y una menor sincronización entre las áreas del cerebro.

V.5 *Clasificación Entre Sujetos Saludables Y DOC usando PLI, WPLI, TPLI*

Los pacientes no comunicativos con estados alterados de consciencia se clasifican de acuerdo con la capacidad de mantener la consciencia de sí mismos o del medio ambiente, que podría ser interpretado, por ejemplo, como búsqueda visual o seguimiento de

comandos [28][29]. Estos trastornos pueden ser causados por lesión cerebral traumática, hemorragia, anoxia o podrían tener causas más específicas. Por ejemplo, lesiones en el sistema de activación reticular ascendente o ambos hemisferios o por lesiones fuera de estas estructuras pero capaces de afectar su función normal [115]. Otra causa podría ser intoxicación, trastornos metabólicos, choque, enfermedades que causan irritación meníngea o tronco cerebral focal o lateralización de signos cerebrales [116].

Los pacientes que son completamente inconscientes de sí mismos y el medio ambiente se consideran en el síndrome de vigilia sin respuesta (UWS) [117]. Los pacientes que muestran mínimo signo de consciencia, como la persecución visual o seguimiento de comandos, se dice que están en el estado mínimamente consciente (MCS) [33]. Los pacientes que recuperan la capacidad de comunicación u objetos funcionales de uso han surgido del estado mínimamente consciente (EMCS) [33]. El último grupo de pacientes incluido en este estudio son los pacientes con síndrome de enclaustramiento (LIS), quienes comúnmente llegan a este estado porque sufrieron un derrame cerebral. Estos pacientes son incapaces de moverse y hablar y, por lo tanto, pueden parecer que no responden, sin embargo, son plenamente conscientes de sí mismos y su entorno.

Estudios de sincronía y conectividad en EEG han sido liderados por la coherencia espectral [1][4], en la cual sólo se relaciona una señal con otra a través de magnitud y fase. Numerosas técnicas se han desarrollado para evaluar la sincronía entre las señales, con un enfoque particular en la fase. El análisis de la coherencia tiene cuatro obstáculos significativos [118]: 1) Referencia común; 2) conducción volumétrica, que es aún más problemática en caso de agujeros en el cráneo, lesiones, ventrículos agrandados y conductividad anisotrópica del cráneo [119]; 3) fuentes de ruido y 4) el sesgo de tamaño de la muestra, es una tendencia de la medida de conectividad en función del tamaño de muestra utilizado. La mayoría de los EEG están influenciados por uno o más de estos obstáculos. La coherencia, que se basa en la densidad espectral cruzada de las señales, se ve afectada por los problemas de conducción de volumen y referencia común (cuando se elige la referencia común). La densidad espectral cruzada está compuesta por una parte real y una parte imaginaria, siendo la parte real mayormente afectada de la conducción de volumen. El valor de bloqueo de Fase (PLV, *Phase locking Value*) se desarrolló para superar estos problemas [114][120][119], sacando la parte real debido a que la conectividad se ve afectada significativamente por una referencia común, de manera similar se aplica en la coherencia imaginaria (ImC) [68]. No obstante, todavía había problemas con la conducción de volumen. Por lo tanto, una nueva medida fue propuesta por Stam et al., [70], el Índice de Retardo de Fase (*PLI, Phase Lag Index*), basado en la distribución de la diferencia de fase en una banda de frecuencia particular. El índice de retardo en fase podría aplicarse a cualquier fenómeno. Su aplicación en EEG es importante porque la conducción de volumen es instantánea [114], y afecta a la magnitud de la señal. El problema relacionado con la conducción de volumen es superado por PLI, ya que no depende de magnitudes o amplitudes de la señal. Con la diferencia en fase, las señales instantáneas comunes se evitan, por lo que la diferencia de PLI entre dos señales está relacionada con la interdependencia de la actividad.

En este grado, PLI es más resistente a los efectos de conducción de volumen, referencia común y fuentes de ruido. Sin embargo, sigue siendo vulnerable a su discontinuidad cuando pequeñas perturbaciones pueden afectar la interpretación de diferencias de fase entre

retardo en adelanto. Explicado mediante un ejemplo sería, dos señales tienen la misma fase hasta un tiempo t_0 , así PLI sería cero hasta ese momento; Después de t_0 una señal cambia su fase por una pequeña cantidad; por lo tanto, el valor de PLI cambiaría de acuerdo a esta pequeña diferencia de fase. De la misma manera, un pequeño cambio podría convertir un adelanto en un retraso. Por ello, se propuso una nueva medida que mejora el comportamiento de PLI, el índice de retardo en fase ponderado (WPLI, Weighted Phase Lag Index) [71], mejorando la sensibilidad y los cambios de fase de detección

Este trabajo destaca la utilidad del uso de los índices de retardo en fase, PLI y wPLI, como herramientas de interconexión para la caracterización de la discriminación de la conectividad eléctrica del cerebro en sujetos sanos y pacientes con trastornos de la consciencia. Los EEG se tomaron con un dispositivo de alta densidad de 256 electrodos. Sin embargo, se trabajó con una cantidad reducida de electrodos, permitiendo la reproducibilidad del procedimiento con equipo común de EEG, en la mayoría de los centros médicos.

V.5.1 Participantes

En este proyecto, se obtuvieron 71 EEG en estado de reposo: 28 de controles sanos, 9 pacientes EMCS, 3 LIS, 7 UWS, 24 MCS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lieja. Se obtuvo consentimiento informado de los representantes legales de los pacientes.

V.5.2 Adquisición De Datos

La grabación de EEG se realizó con un sistema EEG de 256 canales (EEG Geodesic System 400 series), con frecuencia de muestreo de 500 Hz, sub-muestreo a 250Hz. El filtrado básico se realizó con filtros Chebyshev tipo II, filtro pasa-alta a 0,1 Hz, filtro pasa-bajo 100Hz. Cada EEG se mantuvo con una longitud total de al menos 10 minutos. La referencia de hardware se estableció en Cz, pero para este trabajo, el EEG fue re-referenciado a mastoides para disminuir artefactos.

V.5.3 Procesado EEG

La eliminación de artefactos se realizó mediante inspección visual. Posteriormente se aplicó ICA (*Independent Component Analysis*) con EEGlab [73], para eliminar los artefactos que estaban presentes en toda la grabación, tales como parpadeo, apretamiento de músculos y latido del corazón.

Una vez que se limpian los EEG de artefactos, se filtra la actividad para cada banda con filtros Chebyshev II de paso alto y bajo diseñados con Matlab 2016 [72], con el objetivo de obtener la actividad en las cuatro bandas de frecuencias principales: Delta (0.1-4Hz), Theta (4 - 8Hz), Alpha (8-12Hz) y Beta (12 - 35Hz). Seguido, se obtiene la fase instantánea de cada señal, y se extrae en cada banda de frecuencia los índices de fase PLI, wPLI y el índice TPLI propuesto (sección III.2.11), aplicando un módulo 2π para las diferencias de fase y teniendo en cuenta que una diferencia π está relacionada con la existencia de un electro dipolo [71][119].

V.5.4 Montaje

Para este trabajo, sólo se utilizó un solo tipo de montaje. Teniendo en cuenta que en resultados de un trabajo anterior propio [93], no se encontró resultados significativos para el montaje bipolar, este trabajo se centró en el análisis con montaje de referencia en mastoides. Se usaron los mismos grupos de conexiones del trabajo anterior, distribuidos en

cinco grupos, cuatro interesados en extraer información inter-hemisférica e intra-hemisférica y un quinto grupo global que trabaja con todos los electrodos de los cuatro grupos. Los cuatro grupos intra-hemisféricos e inter-hemisféricos son:

Intra-hemisférico corto: Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5.

Intra-hemisférico largo: F8- T6, Fp2-C4, C4-O2, Fp1-C3, C3-O1, F7-T5.

Inter- hemisférico corto: Fp2-Fp1, F8-F4, F4-F3, F3-F7, T4-C4, C4-C3, C3-T3, T6-P4, P4-P3, P3-T5, O2-O1.

Inter- hemisférico largo: F8-F7, T4-T3, T6-T5.

V.5.5 Resultados

La fiabilidad de los criterios de clasificación de los índices fueron medidos con el valor p, aplicando la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones [121]. Los resultados de la discriminación entre los controles y los pacientes DOC, para PLI, TPLI y WPLI se muestran en la Tabla 3. Los valores en negrita, son valores p significativos después de aplicar corrección Bonferroni.

Area	TPLI	PLI Stam et al	PLI Vinck et al	WPLI
Global				
Delta	0.0046	0.6591	0.0295	0.0300
Theta	0.0156	0.0189	0.0037	0.044
Alpha	0.0124	0.2189	0.3969	0.3376
Beta	0.1382	0.6006	0.0481	0.2513
Intrahemispheric short				
Delta	0.0368	0.6591	0.1043	0.0959
Theta	0.3936	0.0401	0.0078	0.0042
Alpha	0.0235	0.2102	0.9718	0.3807
Beta	0.008	0.7109	0.0858	0.2562
Intrahemispheric long				
Delta	0.004	0.7552	0.3372	0.2189
Theta	0.1597	0.0201	0.0122	0.0183
Alpha	0.0042	0.3557	0.7775	0.2562
Beta	0.0816	0.8277	0.1446	0.3496
Interhemispheric short				
Delta	9.61X10⁻⁴	0.7552	0.0356	0.0208
Theta	0.0318	0.0201	0.0269	0.0077
Alpha	0.0544	0.3557	0.7867	0.5446
Beta	0.0806	0.8277	0.0442	0.4839
Interhemispheric Long				
Delta	0.0012	0.9297	0.0964	0.1032
Theta	0.0112	0.3557	0.0029	0.0077
Alpha	0.5524	0.6762	0.1871	0.2562
Beta	0.2923	0.8738	0.6295	0.2417

Tabla 3. Valores p para la clasificación entre controles y pacientes.

Para una mejor visualización, las conectividades se muestran en topologías de cabezas para los grupos y bandas de frecuencia que obtuvieron valores p significativos, rechazando

la hipótesis nula de que el comportamiento de las medidas de sincronización de fase (TPLI, PLI y WPLI) para los controles tienen una distribución igual a los pacientes DOC.

Como es posible comprobar en la Tabla 3, los mejores resultados para la discriminación entre los controles y los pacientes se lograron con el umbral PLI (TPLI). En el grupo global, la diferencia entre los pacientes y los controles es notoria para la banda Delta, siendo acorde a que el sueño profundo y la consciencia cerca de los estados de somnolencia han pertenecido a la actividad neuronal en bandas inferiores (Delta y Theta, respectivamente) [4]. De la Figura 36 a la Figura 41 se muestran el comparativo entre los controles y los pacientes, con diferencias de los valores de TPLI normalizados entre sujetos sanos y pacientes. El color de las conexiones está relacionado con estas diferencias, azul para valores bajos y rojo para valores altos normalizados.

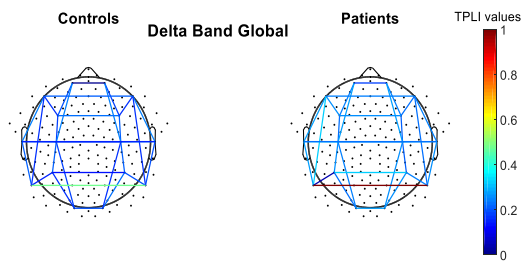


Figura 36. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Theta para el grupo Global.

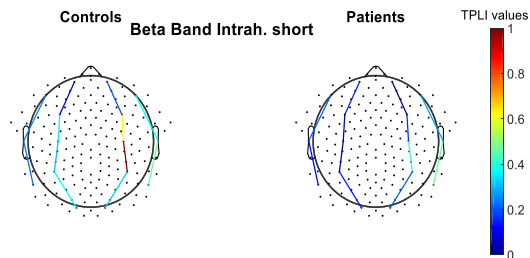


Figura 37. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Beta para el grupo de distancias Intra-hemisféricas cortas.

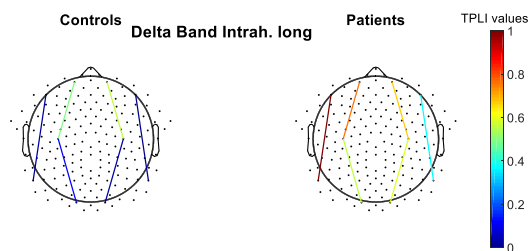


Figura 38. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Delta para el grupo Global de distancias Intra-hemisféricas largas.

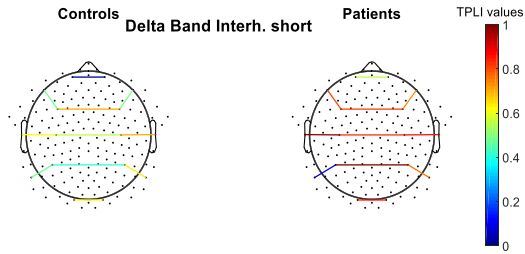


Figura 39. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Delta para el grupo de distancias Inter-hemisféricas cortas.

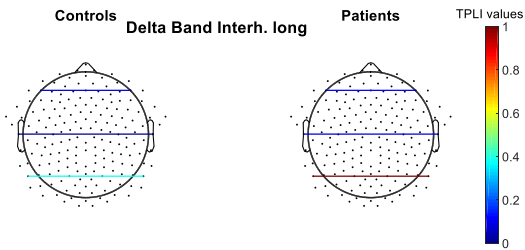


Figura 40. Valores normalizados TPLI para Controles y Pacientes en la banda Delta para el grupo de distancias Inter-hemisféricas largas.

Además, los resultados de WPLI en el grupo global de electrodos obtuvieron diferencias significativas entre los controles y los pacientes en la banda de Theta, como se muestra en la Figura 41.

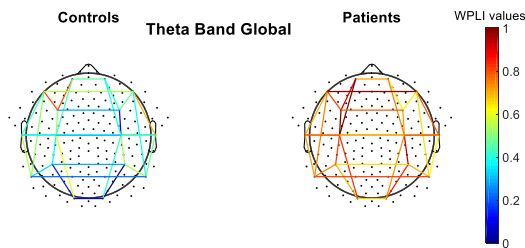


Figura 41. Valores normalizados WPLI para Controles y Pacientes en la banda Theta Band para el grupo Global.

V.5.6 *Discusión*

El valor PLI toma la diferencia en la fase de dos señales (canales, electrodos) para cada muestra. A continuación, se aplica la función de signo y el valor absoluto, promediando estos valores en cada ventana, obteniendo el valor de PLI por ventana. Después, se toma la media de cada valor PLI en las ventanas, (si se desea una medida más fuerte de tendencia, la mediana se utiliza en su lugar), de todos los valores medios para el total de ventanas [70]. Finalmente, todo el proceso deja un valor para cada par de señales seleccionadas. Como el resultado global de PLI es un valor absoluto, no es posible saber qué señal está liderando en fase, ya que centra su atención sólo en adquirir la diferencia de fase entre ellos y predecir su interdependencia. Por lo tanto, en EEG, PLI es cero cuando dos señales tienen la misma fase en todo el tiempo, significa una correlación de 1, haciendo

posible la identificación de los efectos de conducción de volumen y la actividad de la misma fuente. De esta manera, el índice PLI funciona como un índice de interdependencia, encontrando la relación y posible distribución de fuentes entre las señales seleccionadas. De la misma manera, WPLI hace su trabajo, mejorando la robustez contra el ruido para pequeñas perturbaciones del comportamiento PLI.

En este trabajo, se aplicó una versión modificada de PLI (TPLI). Basándose en la adición de un umbral para las diferencias de fase cercanas a cero, con la intención de evitar el falso avance o retraso, como resultado de la conducción de volumen, obteniendo una relación más fuerte para la diferencia de fase y la correlación mutua del par de señales examinado.

Las diferencias significativas obtenidas para TPLI muestran mayores valores de conectividad dentro de bandas de frecuencia más altas en controles que en pacientes para distancias cortas intra-hemisféricas de los electrodos (ver Figura 37). Esta diferencia podría interpretarse como la posibilidad de que los controles están haciendo actividades multitarea durante el estado de reposo como pensar, hacer aritmética o actividades complejas. Sin embargo, podría ser una mala interpretación para la falta de datos bajo pruebas aritméticas o ejercicios similares para controles sanos en este proyecto. Además, Stam et al. [70], encontraron diferencias significativas entre los controles y los pacientes con enfermedad de Alzheimer, para la actividad del electrodos ubicados a distancias intra-hemisféricas cortas, con valores más altos para los controles que los pacientes, como se encontró en este trabajo. En los pacientes, se observaron valores más altos para bandas de baja frecuencia (Delta y Theta) en la distancia intra-hemisférica larga.

La baja precisión de la discriminación para WPLI y PLI contra TPLI podría ser por la naturaleza de PLI y WPLI, ya que están sesgadas para el tamaño de la muestra, como aborda y mostró Vinck et al. [65]. Este sesgo de muestreo debe ser estudiado en el trabajo futuro, para saber si TPLI podría verse afectado también. Sin embargo, como el umbral de uso está relacionado con la correlación de las señales, se espera que su sesgo pueda ser en un grado menor o muy pequeño.

En trabajos futuros, se incluirá la clasificación entre tipos de trastornos de consciencia, siendo factible la aplicación clínica ya que todos los recursos utilizados forman parte de un equipo básico de EEG clínico, teniendo en cuenta que el pre-procesamiento se logró sobre la base de EEGLab herramientas [72], haciendo el artefacto de rechazo basado en ICA descomposición y filtrado básico con filtros Chebyshev.

La limitación para el desarrollo de este trabajo es el tiempo que podría tomar, debido a que el rechazo de artefactos se hace manualmente en la mayor parte del proceso y requiere experiencia. Además, para los datos largos, el tiempo de procesamiento aumenta pero permite un comportamiento más fuerte al ruido.

V.6 Clasificación Entre Sujetos Saludables Y Estados De DOC usando PLI, WPLI, TPLI

V.6.1 Metodología

La metodología aplicada se distribuyó en varias etapas, comenzando con la adquisición de datos de EEG; luego, pre-procesar los datos y volver a referenciar los EEG a mastoides,

con el objetivo de evitar artefactos que puedan comprometer la integridad de la señal. También, la determinación de pares de electrodos de interés para aplicar PLI y wPLI en cada grupo de pacientes. Por último, la discriminación estadística se hizo sobre los resultados basándose en nivel de significación usando valores p.

V.6.2 Participantes

En este trabajo se obtuvieron 69 EEG en estado de reposo: 28 de controles sanos, 8 EMCS, 3 LIS, 6 UWS y 24 MCS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lieja. Se obtuvo consentimiento informado por parte de los representantes legales de los pacientes.

V.6.3 Adquisición De Datos

La grabación de EEG se realizó con un sistema EEG de 256 canales (EEG Geodesic System 400 series), frecuencia de muestreo a 500 Hz y sub-muestreo a 250Hz. El filtrado básico se realizó con filtros Chebyshev tipo II, filtro pasa-alta a 0,1 Hz, filtro pasa-bajo a 100Hz. Cada EEG se mantuvo con una longitud total de al menos 10 minutos. La referencia de hardware se estableció en Cz, pero para este trabajo el EEG fue re-referenciado a mastoides para disminuir artefactos.

V.6.4 Resultados

La clasificación entre grupos se realizó teniendo en cuenta el tipo de paciente, las bandas de frecuencia y las distancias entre los electrodos. Cinco tipos de pacientes: Control, UWS, MCS, EMCS, LIS. Cuatro bandas de frecuencias principales: Delta (1 - 4 [Hz]), Theta (8 - 12 [Hz]), Alpha (12 - 30 [Hz]) y Beta (12-30 [Hz]). Y cinco grupos de interconectividades: Inter-hemisférico largo, Inter-hemisférico corto, Intra-hemisférico corto y un grupo global final que utiliza el promedio de todas las relaciones. Se evaluaron los índices de fase PLI y wPLI en la discriminación entre tipos de pacientes. Los resultados se organizan por banda de frecuencia, como se muestra de la Figura 42 a la Figura 45.

Los valores PLI obtenidos con la metodología propuesta por Stam et al [70] no fueron significativos después de la corrección de comparaciones múltiples en la discriminación entre cualquier grupo y no se incluyen en los resultados. En los resultados se hace mención del índice PLI pero este es el obtenido con la metodología de Vinck et al.

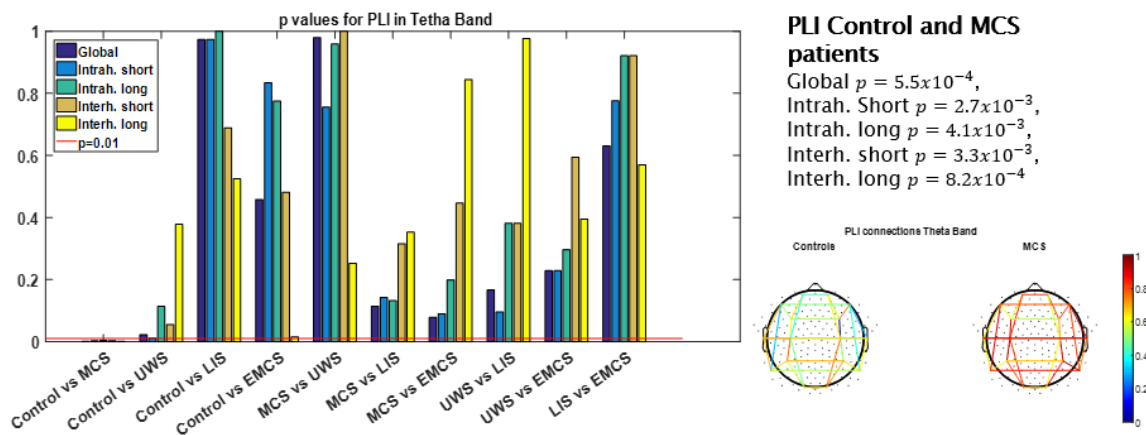


Figura 42. Valores p e interconectividades para PLI en la banda Theta.

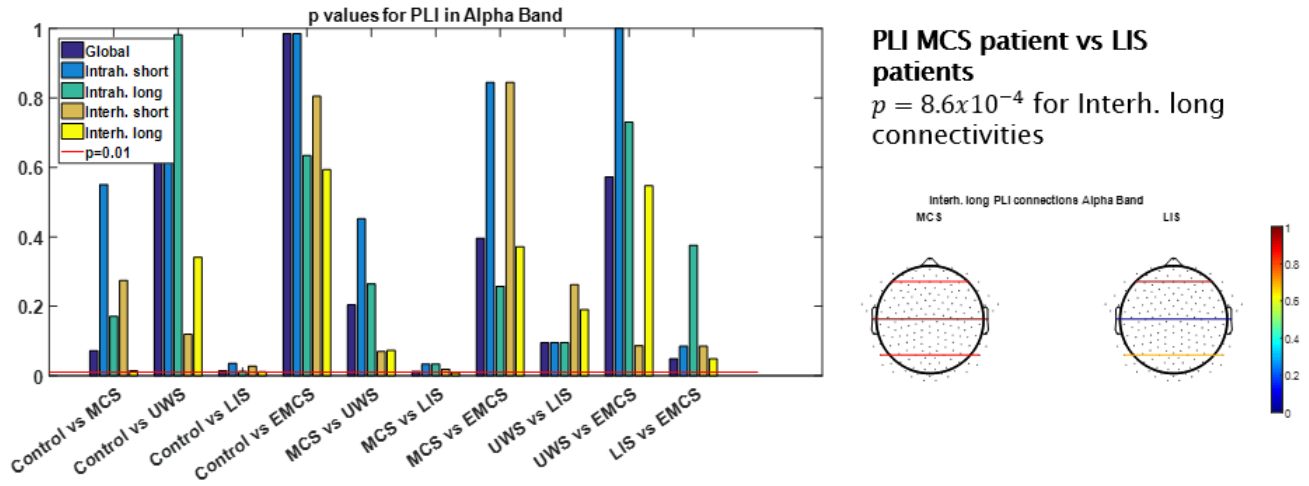


Figura 43. Valores p e interconectividades para PLI en la banda Alpha.

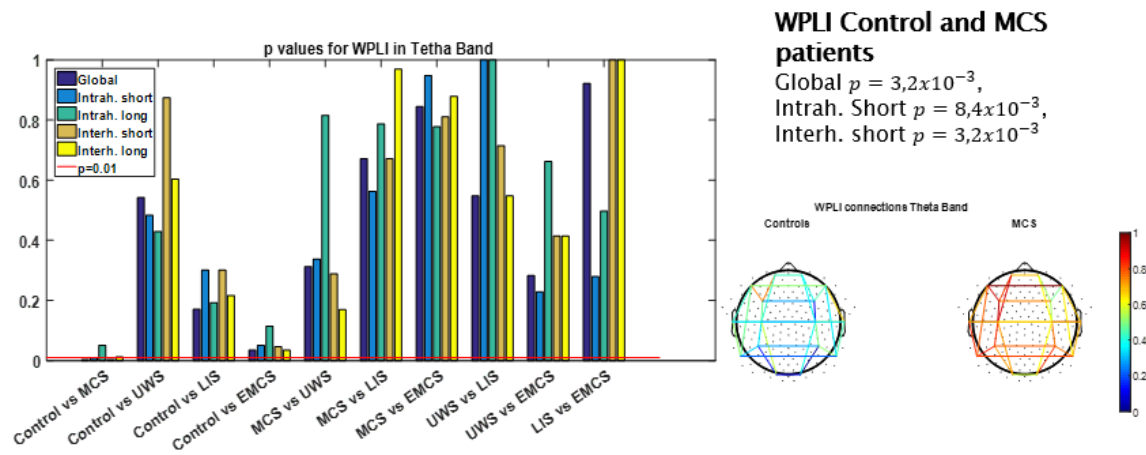


Figura 44. Valores p e interconectividades para WPLI en la banda Theta.

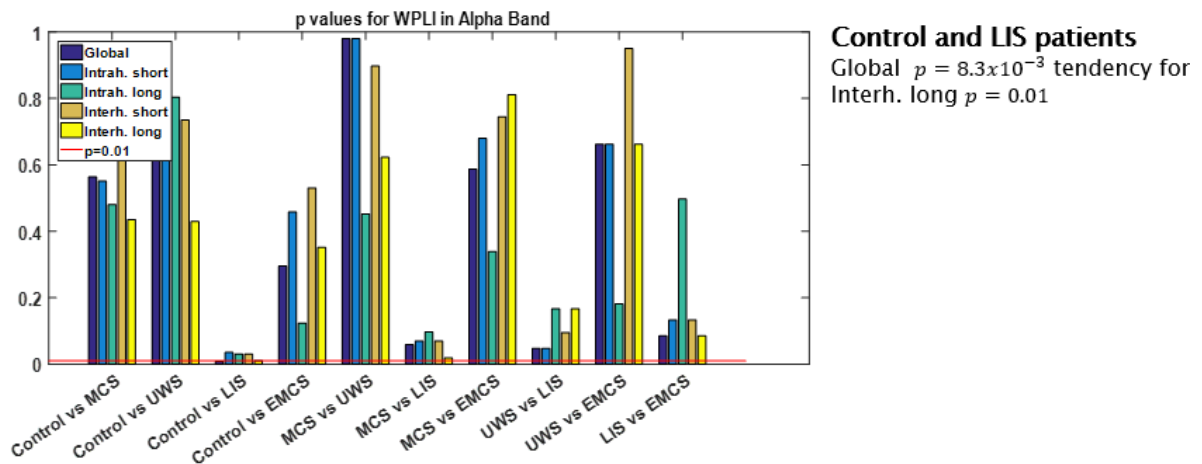


Figura 45. Valores p WPLI en la banda Alpha.

V.6.5 *Discusión*

Se estudió un conjunto de datos EEG de 28 controles sanos, 8 EMCS pacientes, 3 LIS pacientes, 6 UWS y 24 MCS pacientes con el objetivo de encontrar diferencias en la sincronía aplicando conceptos PLI y WPLI, consiguiendo que para ambos tipos de medidas es posible diferenciar un estado saludable del estado MCS en la banda Theta, y discernir entre los pacientes clasificados como MCS de pacientes con LIS.

La falta de reconocimiento de otros tipos de estados, diferentes a la clasificación de los controles frente a la MCS, podría estar relacionado al tamaño de la población, reduciendo el poder estadístico de las medidas. Se ha producido en otros estudios donde WPLI y PLI sólo puede reconocer entre controles sanos y pacientes con trastornos de la consciencia, pero no entre tipos de estado alterado de consciencia [123].

Las diferencias entre los resultados de PLI aplicando la metodología en Vinck et al. [71] y Stam et al. [70] se puede relacionar con la aproximación del cálculo del espectro aplicado en la metodología de Vinck, ya que es necesario usar una ventana de tiempo para obtener su representación espectral debido a su naturaleza no estacionaria.

V.7 *Resumen de trabajos exploratorios realizados*

En la Tabla 4 se resumen los trabajos exploratorios realizados en esta Tesis.

Proyecto	Equipo	Población	Resultados
Análisis de estadísticos (Descanso, Dolor)	Emotiv EPOC	14 voluntarios	Ineficientes
Acople Electro-hemodinámico	EEG Geodesic 256, fMRI Phillips 3T	17 pacientes DC 9 controles	Correlación en Áreas de Brodmann 29,30,31 bandas Delta y Theta
Análisis con LORETA-ICA	EEG Geodesic 256	17 pacientes DC 38 controles	Diferencias en AB 8,9,10, Precúneo, Área Premotora
Phase Lag Index en clasificación entre sujetos saludables y DC	EEG Geodesic 256	22 pacientes DC 28 controles	Diferencias significativas en distancias Int. Cortas en Delta y Theta y en distancias largas Delta.
PLI, WPLI, TPLI en clasificación entre sujetos saludables y DC	EEG Geodesic 256	43 pacientes DC 28 controles	Diferencias significativas en la banda Delta para WPLI y TPLI.
PLI, WPLI, TPLI en clasificación entre sujetos saludables y estados de DC.	EEG Geodesic 256	43 pacientes DC 28 controles	Diferencias para: Theta PLI y WPLI C vs MCS Alpha PLI MCS vs LIS (Int. L) Alpha WPLI C vs LIS Global (Int. L)

Tabla 4. Resumen de los trabajos exploratorios realizados en esta Tesis.

VI. APLICACIÓN DE DESCRIPTORES SELECCIONADOS A LA DETECCIÓN DE DOLOR

La detección de dolor usando electroencefalografías puede ser abordada con diferentes metodologías o bio-marcadores que puedan resaltar cualidades de las señales eléctricas generados en diferentes estados. En este caso, se ha determinado comparar el estado de descanso contra el estado de dolor, teniendo en mente que la presente investigación se desea aplicar a pacientes no comunicativos. Por lo tanto, se asume que este tipo de pacientes está en un estado de descanso, lo cual no implica que no tienen actividad cerebral, sino más bien en un estado en el cual no se ejecuta una actividad específica, como movimiento de un brazo o reaccionar a diferentes tipos de estímulo. La prueba de dolor seleccionada se basa en su similitud con el dolor clínico experimentado [124]. Así, es necesario realizar una selección de las características que pueden variar de un estado a otro. En este caso se han seleccionado descriptores como Potencia y Entropía, que guardan información de los cambios en magnitud de la señal e información en frecuencia. También, algunos descriptores en fase fueron analizados en base a que la fase de una señal EEG es robusta a diferentes tipos de artefactos, siendo posible analizar la interconectividad entre diferentes zonas del cerebro a partir de las diferencias en fase de las actividades detectadas por electrodos ubicados a diversas distancias entre sí.

VI.1 PSD

Previamente a obtener la PSD, las señales EEG de cada sujeto, fueron organizadas en matrices de tres dimensiones, con las filas haciendo referencia a los electrodos; la segunda dimensión, (las columnas), a las muestras en tiempo y la tercera dimensión a cada ventana de tiempo o epochs, como es necesario que sean segmentados los EEG para poder obtener su representación en frecuencia por medio de la transformada de Fourier. De esta manera, para las pruebas de descanso se contaban con matrices de 128x500x300 aproximadamente, debido a que la última dimensión, la de las ventanas, dependería de la cantidad de ventanas de tiempo eliminadas en la etapa de pre-procesamiento. A partir de allí, se obtuvieron las representaciones en frecuencia a partir de la transformada de Fourier usando una ventana de tiempo de 2 segundos tipo Hanning, con traslape del 50%, permitiendo así que el espectro original de la señal no se encuentre alterado.

Hay varias opciones para analizar las representaciones en frecuencia, la primera es observar que se está produciendo una imagen de potencia por electrodo, como se ve en la siguiente figura:

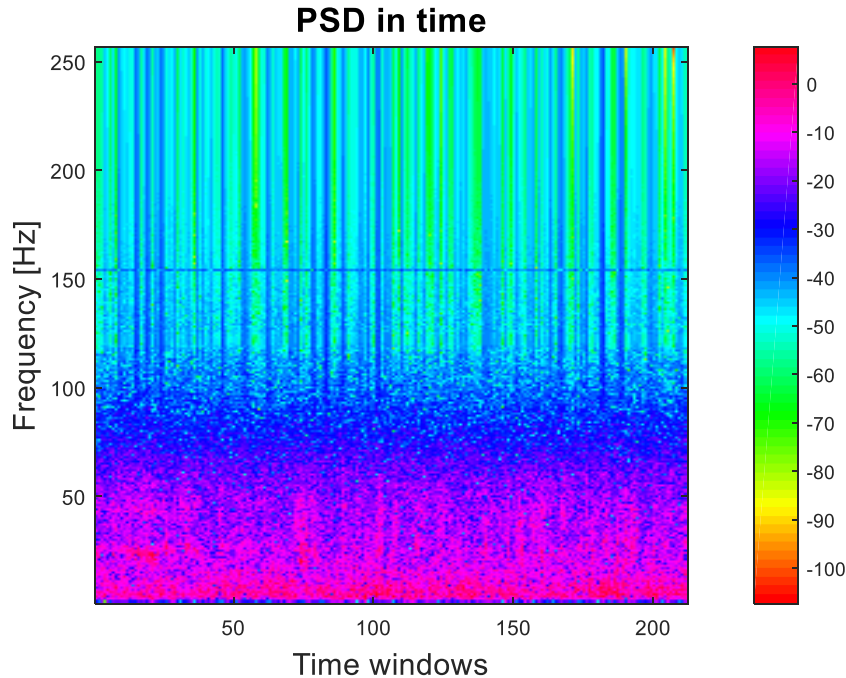


Figura 46. Representación en tiempo-frecuencia de la potencia de una señal EEG en dB.

La imagen anterior es la actividad en tiempo-frecuencia de la potencia de una señal EEG, la potencia está en dB, mientras el eje horizontal son las ventanas de tiempo y el eje vertical la frecuencia. Es decir, cada punto (pixel) de la imagen, representa la potencia de un electrodo para una frecuencia y una ventana de tiempo determinados. Visualmente, esta imagen es de bastante ayuda debido a que se observa que la actividad de mayor potencia está centrada en las primeras frecuencias debido al filtrado aplicado; sin embargo, haciendo uso de esta representación se tendrían 128 imágenes a tratar por sujeto, lo cual lo hace un poco complicado y tedioso. Por ello, teniendo en cuenta que el foco de este análisis será obtener la actividad en bandas de frecuencia y para dos estados, es necesario reducir la cantidad de datos. Inicialmente, se reducirá la información en frecuencia para las frecuencias de interés entre 1 y 40 Hz separando en las bandas Delta, Theta, Alpha y Beta; seguido de esto se promedian la actividad en las ventanas de tiempo, esto es posible de realizar debido a que la comparación de los dos estados no se realiza frente a un episodio que ocurre a partir de un momento determinado sino a dos estados independientes. De esta manera se reduce de 128 imágenes por sujeto a una matriz de 128 canales por 4 columnas que representan las bandas de frecuencia. Finalmente, promediando la PSD de los sujetos para los estados de descanso y de dolor respectivamente, es posible apreciar en una sola imagen la potencia por banda, como se observa en la Figura 47.

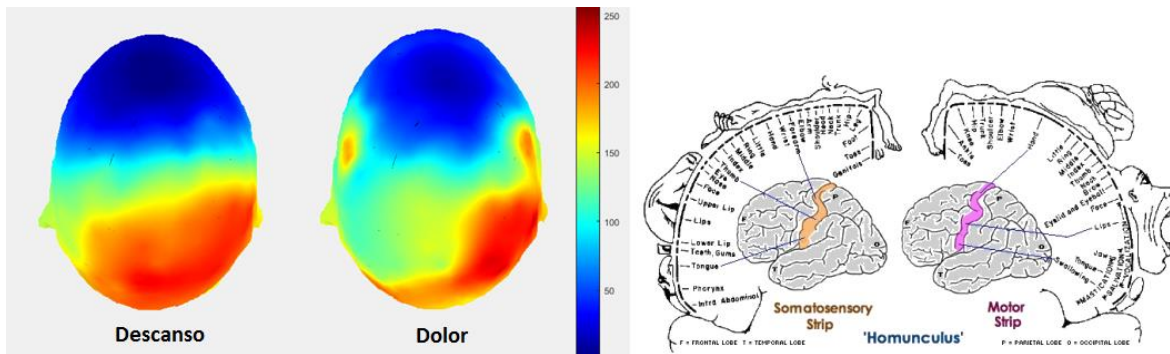


Figura 47. Izquierda. PSD en la banda Beta en estados de Descanso y dolor. Derecha. Homunculus o figura representativa de asociación de zonas del cerebro con partes del cuerpo.

La Figura 47 muestra la potencia en la banda Beta para los estados de descanso y dolor para los 20 voluntarios (sección sobre adquisición de señales IV.1). Se observa claramente que para el estado de dolor las potencias máximas están ubicadas hacia la parte derecha del cerebro, más concretamente se encuentra en las zonas relativas a los córtex pre-motor, motor y somato-sensorial o Áreas de Brodmann 4, 5 y 6. Lo anterior se puede interpretar de la siguiente manera: Al experimentar dolor la actividad se concentra en frecuencias altas (banda Beta), debido a que el dolor fue experimentado en la mano izquierda, la parte derecha del cerebro correspondiente al sistema somato-sensorial que controla la parte izquierda del cuerpo se activará, que corresponde directamente con los resultados ilustrados por la imagen.

A partir de la información obtenida de la PSD se pueden tener en cuenta diferentes índices con potencial a clasificar o discriminar entre el estado de dolor y el de reposo. Entre los usados en este trabajo se usaron: valor PSD, valor máximo de PSD y frecuencia a la que ocurre para cada banda, la relación de potencia entre las bandas menores (Delta, Theta) y las bandas de mayor frecuencia (Alpha, Beta), máximo valor de potencia y contribución de potencia por banda.

VI.1.1 Valor PSD

Se tomó el valor promedio de PSD para cada banda de frecuencia en cada estado para todos los electrodos por paciente. Así, se realizaron dos grupos de datos (estado de descanso y dolor) para cada electrodo y banda frecuencial, realizando una comparación directa electrodo a electrodo por banda de frecuencia.

En la Figura 48 se observan los valores de potencia para cada banda de frecuencia, en los cuales la representación de la izquierda es la PSD obtenida en estado de descanso y la representación derecha corresponde a la PSD para el estado bajo estimulación de dolor. Las gráficas están normalizadas para los mínimos y máximos obtenidos en cada banda.

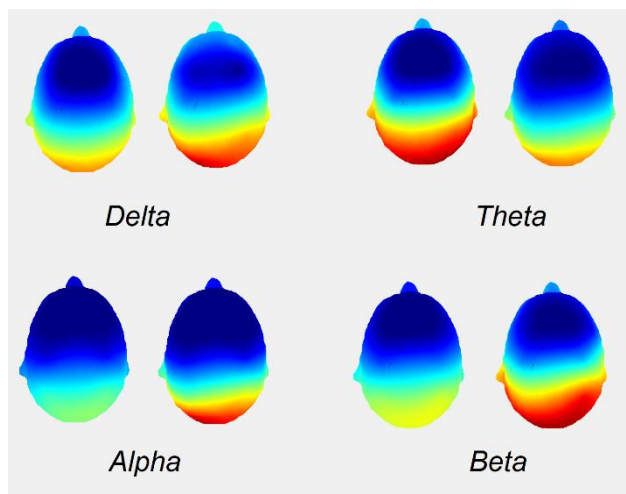


Figura 48. PSD en cada banda de frecuencia.

La veracidad de clasificación se realizó utilizando valores p . En este caso, la múltiple comparación ocurre en 4 bandas de frecuencia usando 16 electrodos, por lo que el nuevo valor p para garantizar un umbral de significancia será $\frac{0.05}{16} = 7.81 \times 10^{-4}$. Luego de obtener los valores p para la PSD y de compararlos con el umbral de significancia, se obtuvieron resultados significativos para todas las bandas. Para representar los resultados de una manera más visual, se pasó a graficar el inverso de los valores p obtenido, dando valor de cero a los valores p mayores al nivel umbral. En la Figura 49 se muestran los inversos de los valores p obtenidos usando PSD por banda para discriminar entre estado de descanso y de dolor. Las gráficas están normalizadas con mínimo del inverso del valor umbral ($1/7.81 \times 10^{-4} = 1280$) y el valor máximo de cada gráfica corresponde al valor inverso del mínimo valor p obtenido en cada banda.

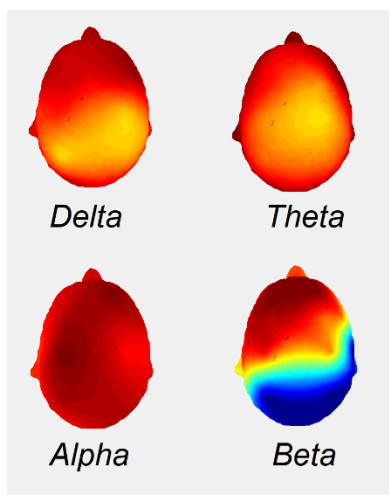


Figura 49. Inverso de los valores p obtenidos para PSD en las bandas de frecuencia

En la Figura 49, los valores representados con colores más rojos representan los electrodos o zonas con mejor discriminación entre estados usando la PSD, los valores en azul corresponden a las zonas que no obtuvieron un buen desempeño y su nivel de significancia

en clasificación no superó al valor umbral. Para realizar esta gráfica fue necesario pasarlo a escala logarítmica, debido a que los valores que mejor clasificaban tenían varios órdenes de magnitud de diferencia respecto a otros valores que también representaban en una diferencia significativa. De la gráfica se observa que para las bandas Delta, Theta y Alpha, todos los electrodos obtuvieron valores p significativos para clasificar entre estado de dolor y descanso, mientras en la banda Beta solo los electrodos pertenecientes a las zonas frontales obtenían una clasificación adecuada. No obstante, los electrodos con mayor desempeño de clasificación se encontraron cercanos a los ojos en la zona frontal, lo cual no necesariamente convierte la medida en un índice de discriminación de dolor, ya que pueden estar envueltos efectos remanentes de algunos artefactos que directamente afectan la magnitud de la señal y debido a que la PSD es un índice sensible a la magnitud, este tipo de discriminación puede estar afectado.

Con los resultados obtenidos se decidió que la PSD puede ser parte de un grupo de descriptores para detectar dolor. Sin embargo, puede estar afectado por artefactos. Por lo tanto se realizaron dos grupos o sistemas de clasificación, de los cuales uno incluye la PSD como un descriptor adecuado y un segundo sistema más conservativo que excluye la PSD como clasificador por la posibilidad de que el índice esté afectado por artefactos.

VI.1.2 Máximo PSD y Frecuencia

Para cada electrodo se obtuvo el valor máximo y la frecuencia a la cual ocurría en cada banda de frecuencia, obteniendo una ubicación en un plano cartesiano donde el eje horizontal representa frecuencia y el eje vertical potencia. Al organizar los valores de esta manera, se encontrarán dos nubes de datos, los obtenidos en estado de reposo y en estado de dolor, como se ve en la Figura 50. Así, se utilizó una máquina de soporte vectorial para la clasificación entre los valores de cada estado.

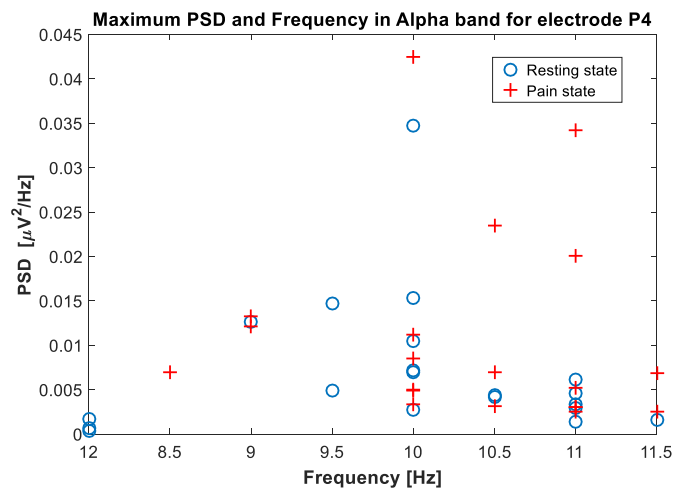


Figura 50. Valores máximos de potencia para la banda Alpha para el electrodo P4.

De la Figura 50 se observa la actividad para cada sujeto, en azul los valores obtenidos en descanso y en rojo los valores obtenidos bajo estimulación de dolor. Se puede observar que los valores obtenidos bajo dolor tienden a estar a mayores frecuencias y con mayores magnitudes.

Al realizar la clasificación por medio de máquinas de soporte vectorial, la potencia de clasificación se obtiene por medio de Especificidad y Sensibilidad. Se obtuvieron los siguientes resultados para la especificidad:

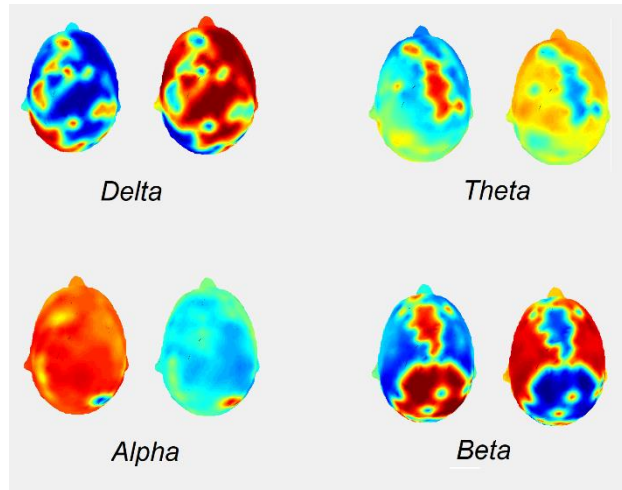


Figura 51. Especificidad y Sensibilidad de clasificación para los valores máximos de potencia y frecuencia.

En la figura anterior se ilustran la Especificidad y Sensibilidad obtenida para cada banda de frecuencia usando los valores máximos de potencia y su ubicación en frecuencia. Se observa que a pesar de que la sensibilidad es alta en la mayoría de las zonas, la especificidad aún se mantiene baja, lo cual se traduce como una buena clasificación de que el sujeto está experimentando dolor pero un bajo desempeño en la clasificación de estados de descanso. Es decir, los clasificadores determinan precisamente la presencia de dolor, pero con una tasa de falsos positivos alta (Pacientes en descanso clasificados con presencia de dolor). Debido a la tasa de falsos positivos altas, se concluye que este biomarcador no tiene un desempeño bueno en la detección de dolor.

VI.1.3 Radio de Potencia (Power Ratio)

El radio de potencia se obtuvo como la relación entre la potencia de bandas de baja frecuencia (Delta y Theta) y la potencia para bandas de frecuencias altas (Alpha y Beta), de la siguiente manera:

$$PR = \frac{\text{Potencia Delta} + \text{Potencia Theta}}{\text{Potencia Alpha} + \text{Potencia Beta}} \quad (59)$$

La calidad de clasificación de este descriptor se midió por medio de los valores p, cuya representación se observa en la Figura 52.

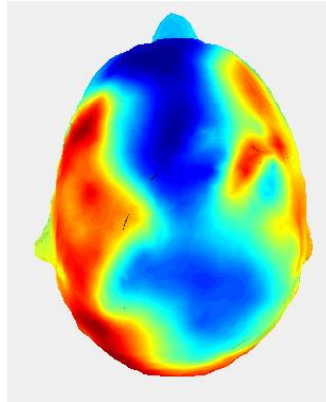


Figura 52. Representación valores p para el descriptor Power Ratio.

En la figura anterior, las zonas azules corresponden a las zonas con menores valores p (mejor clasificación) y las zonas rojas a los valores p más altos (mala clasificación). Sin embargo, ningún valor p fue menor al valor p corregido, por lo que el descriptor Power Ratio no tiene un buen desempeño para la detección de dolor.

VI.1.4 Máximo valor de Potencia promedio

El máximo valor de potencia no fue obtenido directamente tomando el máximo valor por ancho de banda, debido a que los valores máximos pueden estar relativos a un movimiento o parpadeo. A diferencia de este método, se obtuvieron los valores de potencia se ordenaron y se obtuvieron los valores máximos ubicados en el 20% final de las potencias, es decir, se tomaron los valores pertenecientes de los percentiles 80 a 100 de la distribución de potencia por banda. Seguido de esto, al tomar estos valores máximos, se halló la mediana de ellos, evitando el uso del valor promedio el cual es sensible a valores máximos producidos por artefactos, este valor mediana es el que se tomó como valor representativo de los valores máximos.

Una vez obtenido el valor máximo representativo por electrodo y banda, se identificaron las dos poblaciones a comparar, estado de reposo y estado de dolor, usando valores p. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 53.

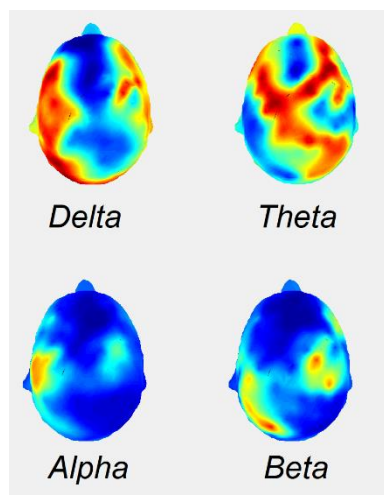


Figura 53. Representación de valores p para el valor máximo de PSD por banda.

En la Figura 53 las zonas azules representan los valores p más bajos (mejor clasificación) y las zonas rojas los valores p más altos (baja clasificación). Sin embargo, las gráficas están normalizadas para el intervalo [0,1], si se umbralizara con el valor p corregido las imágenes serían completamente rojas, debido a que los valores p obtenidos fueron mayores al valor p mínimo para obtener resultados significativos. Por lo tanto, el desempeño de este bio-marcador no fue suficiente para determinar la presencia de dolor.

VI.1.5 Contribución de Potencia por Banda

Con el objetivo en mente de conocer si alguna banda en frecuencia dominaría de manera contundente entre los dos estados, se procedió a obtener el valor de contribución de potencia por banda, el cual se calculó para cada electrodo como:

$$PC_{i,band} = \frac{PSD_{i,band}}{PSD_{i,Delta} + PSD_{i,Theta} + PSD_{i,Alpha} + PSD_{i,Beta}} \quad (60)$$

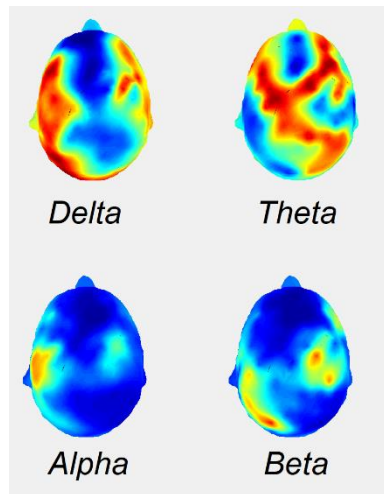


Figura 54. Valores p para el bio-marcador Contribución de Potencia por Banda.

Los resultados obtenidos para la contribución de potencia por banda no mostraron diferencias significativas para los estados de descanso y dolor, por lo tanto este descriptor no se selecciona para realizar la clasificación.

Aparentemente los dos últimos descriptores (Máximo de potencia por banda y Contribución de potencia por Banda) tiene resultados iguales, sin embargo a pesar de lo similar los resultados fueron diferentes para algunos electrodos que no se pueden apreciar en el punto de vista de la imagen ilustrada, por ello a continuación se muestra una comparación para la banda Beta de los dos descriptores.

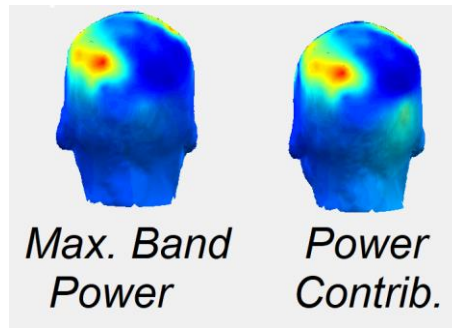


Figura 55. Valores p obtenidos en la banda Beta para los descriptores Potencia Máxima por banda y Contribución de potencia por banda.

VI.1.6 Entropía

La entropía fue calculada para la actividad de cada electrodo en cada banda de frecuencia usando la ecuación 4, mencionada en el capítulo 3, que por comodidad para el lector se muestra nuevamente:

$$H(x) = - \sum_{i=1}^n p_i \log_2 p_i \quad (61)$$

La decisión de usar la entropía como un índice que pueda detectar el dolor, se realizó en base a trabajos previos [59][60], en el cual se obtuvo que la diferencia significativa al clasificar entre el estado de dolor comparada con otros estados.

En este estudio se obtuvieron resultados promisorios para la entropía en las bandas de frecuencia Delta y Alpha, estando relacionadas estas bandas con los estados de descanso y sincronización de actividades complejas respectivamente. Los resultados para cada banda se ilustran en la Figura 56.

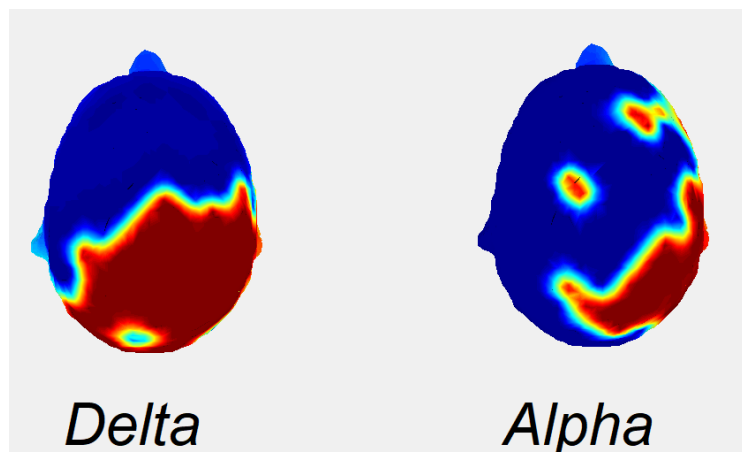


Figura 56. Resultados entropía en cada banda de frecuencia.

VI.2 Índices de Fase

El interés de trabajar con índices de fase radica en que la fase de las señales EEG son robustas a diferentes artefactos, permitiendo diferenciar entre actividades provenientes de diferentes fuentes por su diferencia instantánea en fase. Los índices de fase empleados fueron: Phase Lag Index (PLI), Weigthed Phase Lag Index (WPLI) y la proposición de un nuevo índice de fase: Índice de Retraso en Fase Umbralizado (Threshold Phase Lag Index, TPLI).

Las parejas de electrodos seleccionadas para obtener los índices de fase fueron agrupadas de acuerdo a la distancia entre ellos, con el fin de detectar interconectividad entre diferentes áreas cerebrales [70]. Las parejas de electrodos fueron, clasificadas en cinco grupos:

Distancia Intra-hemisférica Corta: Fp2-F4, F4-C4, C4-P4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, Fp1-F3, F3-C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5.

Distancia Intra-hemisférica Corta: F8- T6, Fp2-C4, C4-O2, Fp1-C3, C3-O1, F7-T5.

Distancia Inter-hemisférica Corta: Fp2-Fp1, F8-F4, F4-F3, F3-F7, T4-C4, C4-C3, C3-T3, T6-P4, P4-P3, P3-T5, O2-O1.

Distancia Inter-hemisférica larga: F8-F7, T4-T3, T6-T5.

Global: Teniendo en cuenta la actividad de todas las posibles parejas entre electrodos.

A continuación se dará una breve descripción de los índices usados con sus ecuaciones para comodidad del lector.

VI.2.1 Phase Lag Index

Como se mencionó anteriormente, la ecuación con la que se obtiene PLI según Stam et al [70], es:

$$PLI_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \text{sign}(\Delta\phi) \right| \quad (62)$$

Por otro lado, en concordancia con Vinck et al [71], el valor de PLI se obtiene como:

$$\Psi = |E\{\text{sign}(\Im(X))\}| \quad (63)$$

No obstante, se mostró en la sección III.2.9.1 que estas dos metodologías difieren, siendo matemáticamente desiguales. Por ello, se evaluaron las dos metodologías a la base de datos adquirida.

VI.2.2 WPLI

La aplicación de WPLI permite que los adelantos o retrasos estimados para un par de señales debido pequeñas diferencias en fase sean disminuidos al normalizarse usando el valor esperado del espectro cruzado. Por comodidad para el lector, nuevamente se muestra la definición matemática de WPLI.

$$\phi = \frac{|E\{\mathfrak{S}\{X\}\}|}{E\{|\mathfrak{S}\{X\}|\}} \quad (64)$$

VI.2.3 TPLI

La modificación de PLI con una función umbral $T(\phi)$ permite que las diferencias de fase pequeñas no creen falsos adelantos o atrasos entre las señales. TPLI se obtiene como:

$$TPLI_{x_1, x_2} = \left| \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n T(\Delta\phi) \right| \quad (65)$$

Con $T(\phi)$ como función umbral en lugar de la función signo, definida como:

$$T(\phi) = \begin{cases} 1 & \phi \geq 10 \\ 0 & -10 \leq \phi \leq 10 \\ -1 & \phi \leq -10 \end{cases} \quad (66)$$

Aplicación de los índices de fase en la detección de dolor

Las tres metodologías fueron aplicadas para la detección de dolor en los EEG adquiridos en voluntarios en INAOE. Los resultados obtenidos para PLI, WPLI y TPLI se muestran a continuación:

Área	PLI Stam et al	PLI Vinck et al	WPLI	TPLI
Global				
Delta	0.4570	0.0049	0.4407	0.0499
Theta	0.7557	0.0582	0.0193	1.0000
Alpha	0.6949	0.0098	0.1556	0.0284
Beta	0.3104	0.0004	4.68×10^{-5}	0.3793
Intra-hemisférico corto				
Delta	0.6168	0.0032	0.2287	0.0658
Theta	0.4249	0.2132	0.0090	0.6456
Alpha	0.7764	0.0167	0.0859	0.0468
Beta	0.2853	0.0006	0.0002	0.7557
Intra-hemisférico largo				
Delta	0.6359	0.0047	0.6554	0.0858
Theta	0.8817	0.1439	0.0601	0.3648
Alpha	0.6168	0.0193	0.1478	0.1516
Beta	0.5250	0.0060	0.0001	0.5978
Inter-hemisférico corto				
Delta	0.1806	0.0908	0.3793	0.1166
Theta	0.3793	0.0294	0.0679	0.6651
Alpha	0.6359	0.0160	0.1806	0.0337
Beta	0.4735	0.0006	4.68×10^{-5}	0.2393
Inter-hemisférico largo				
Delta	0.2853	0.2779	0.4903	0.8076
Theta	0.2085	0.9353	0.6949	0.0411
Alpha	0.2287	0.3784	0.1636	0.0499
Beta	0.2393	0.3102	0.1333	0.5247

Tabla 5. Valores P para PLI y WPLI.

Los resultados para PLI obtenido con la metodología propuesta por Stam et al muestran que este índice no es adecuado para la diferenciación entre estados de descanso y dolor. De la misma manera, a pesar de que el índice propuesto TPLI tuvo un buen desempeño para la clasificación entre sujetos saludables y sujetos con estados de consciencia alterados, como se mostró en la sección V.5.5, en esta ocasión no obtuvo resultados significativos para discriminar entre dolor y el estado de descanso. Sin embargo, los valores PLI obtenidos con la metodología propuesta por Vinck et al obtuvieron un desempeño estadísticamente significativo, al obtener valores p menores al valor p corregido $p = 0.0025$. De esta manera, se observa en la Tabla 5 que para la banda Beta se obtiene la detección de dolor para el grupo Global y para interconexiones a cortas distancias, tanto Intra-hemisféricas como inter-hemisféricas. De manera similar, WPLI obtuvo un desempeño de clasificación significativo en la banda Beta para el grupo Global, interconexiones inter-hemisféricas cortas y largas e interconexiones inter-hemisféricas cortas.

De la Figura 57 a la Figura 60, se muestran los valores de interconexión para los grupos de parejas que obtuvieron diferencias significativas al clasificar entre estado de descanso y dolor. En estas figuras, los valores fueron normalizados respecto al máximo y mínimo de cada figura. Esto último se realizó para que fuera más atractivo para el lector, debido a que algunas diferencias son muy pequeñas para apreciarlas adecuadamente de manera visual.

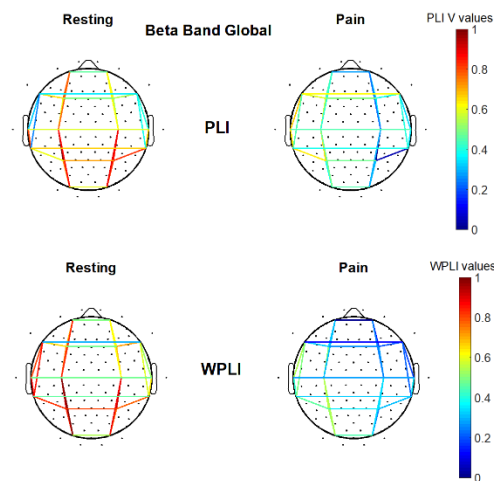


Figura 57. Valores de interconexión para PLI y WPLI en el grupo Global.

En la Figura 57 se observa que las diferencias de valores de interconexión entre los estados de dolor y descanso son más notorias para WPLI, con menores valores en estado de dolor, lo cual se puede interpretar como una mayor sincronización entre diferentes áreas debido a la mayor complejidad.

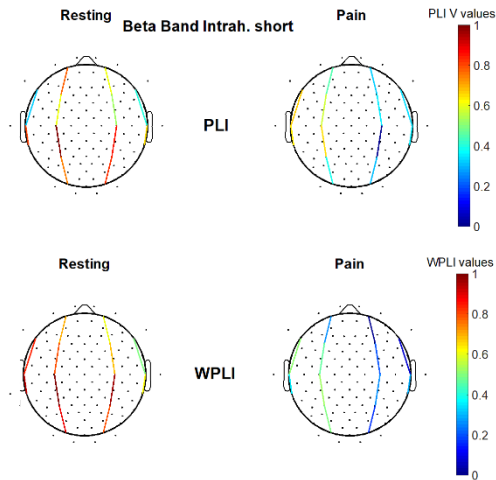


Figura 58. Valores PLI y WPLI en el grupo de interconexiones Intra-hemisférico corto.

En la Figura 58 se observa que las relaciones entre las áreas somato-sensorial (Zona centro horizontal) y área pre-motora (siguientes electrodos hacia la zona frontal) y áreas relativas al precúneo (siguientes electrodos hacia la zona occipital) tienen índices mayores a cero en estado de descanso, mientras en estado de dolor se obtuvieron índices similares, cercanos a cero. Al tener índices de fase diferentes se relaciona con actividades independientes, mientras que con índices de fase cercanos a cero sus actividades serán similares. Así, se puede decir que para distancias intra-hemisférico cortas la actividad proveniente de zonas somato-sensoriales tiene una sincronización baja en áreas motoras y pre-motoras, mientras en estado de dolor su sincronización aumenta, cuantificándose con índices de fase más cercanos a cero.

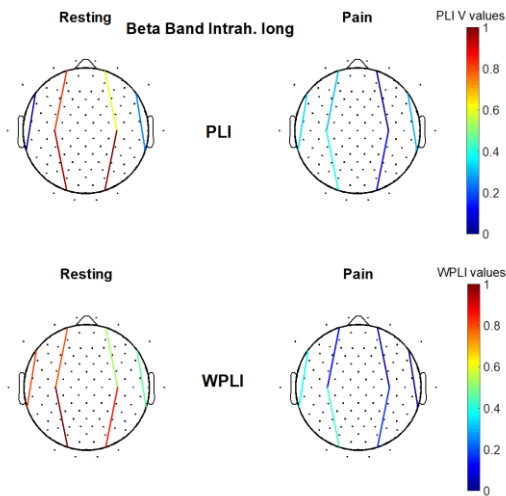


Figura 59. Valores PLI y WPLI en el grupo de interconexiones Intra-hemisférico corto.

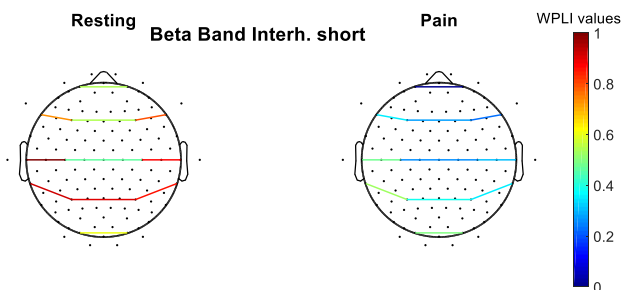


Figura 60. Valores WPLI en el grupo de interconexiones Inter-hemisférico corto.

VI.3 Sistema de inferencia

Después de haber explorado el desempeño de cada uno de los descriptores de interés y de algunos propuestos que en la literatura no se había probado para detección de dolor, el objetivo fue conformar un grupo sólido con los descriptores de mejor desempeño.

En este trabajo se obtuvo que la PSD diferencia entre el estado de dolor y de descanso, sin embargo como se mencionó en la sección VI.1.1, el bio-marcador PSD es sensible a los artefactos o señales no deseadas, debido a que sus valores dependen de la magnitud de la señal, por lo cual posibles gestos o movimientos generados en el estado de dolor influirían en la diferenciación entre los dos estados, con ello en mente se procedió a conformar dos sistemas, uno en el cual incluía al descriptor PSD y otro en el que no.

También se obtuvieron resultados positivos para la detección de dolor usando entropía en frecuencia lo cual es coherente con lo obtenido en por Rissacher [59], confirmando que el estado de dolor provoca una modificación en la generación de señales neuronales.

Por otra parte, los índices de fase que no han sido aplicados en la literatura para la detección de dolor, detectaron la existencia de dolor en áreas de comunicación entre la zona somato-sensorial, pre-motora y precúneo relativas a la sensibilidad y ejecución de acciones por medio de las extremidades del cuerpo.

Así, los índices seleccionadas para conformar el sistema de inferencia para la detección de dolor fueron: PSD, Entropía, PLI y WPLI propuestos por Vinck et al, con los cuales se conformaron dos grupos de inferencia, uno que incluye la PSD y otro que no le incluye.

VI.3.1 Sistema de Lógica difusa

Se seleccionó un sistema de inferencia basado en lógica difusa para tomar las decisiones si hay o no hay presencia de dolor debido a que la lógica difusa plantea por medio de entradas de diferentes características un análisis relativo. Por ejemplo, si el objetivo fuese clasificar la estatura de una persona como alta o baja, sería necesario tomar un patrón de medidas respecto a qué es alto o bajo, de esta manera, si se implementara dicho sistema en un lugar con personas con media de estatura en 1.7m, y se deseara clasificar a una persona de estatura de 1.8m, seguramente esta persona sería clasificada como alta; sin embargo, si el mismo sistema de clasificación se empleara en un lugar con población con estatura promedio en 1.9m, posiblemente esta persona de 1.8m sería clasificada como baja, por lo tanto este sistema de inferencia es relativo y precisamente es adecuado para

el caso de clasificar la presencia de dolor por medio de señales EEG debido a que la sensibilidad al dolor para cada persona es variable, debido a que es una experiencia de carácter personal.

La lógica difusa fue originada en 1965 por el matemático Zadeh [125] y ha evolucionado con el paso de los años con diferentes investigadores atribuyendo más características a este tipo de sistema de inferencia. A manera de resumen, la lógica difusa toma variables de entrada, las cuales no necesariamente requieren ser cuantitativas y a partir de ellas el usuario puede definir conjuntos de pertenencia y definir reglas de acuerdo a las posibles situaciones que se puedan generar con las variables de entrada y finalmente a partir de estas reglas obtener una salida o salidas de ser necesario. Por ejemplo, la temperatura del agua que sale de una ducha se puede modelar por un sistema de lógica difusa de la siguiente manera, si se tienen dos llaves (manijas, grifos) de agua donde una permite que salga agua caliente y la otra agua fría, se pueden definir los siguientes conjuntos para cada llave de agua, si está cerrada no habrá flujo, si está abierta un poco habrá un pequeño flujo de agua si está abierta totalmente habrá bastante flujo de agua de esa llave. A partir de estos conjuntos se pueden definir un diferente número de reglas como: si la llave del agua fría está cerrada y la caliente abierta totalmente la temperatura del agua podrá ser caliente; o como esta: si la llave de agua fría está abierta a la mitad y la llave de agua caliente está abierta totalmente la temperatura del agua puede ser tibia. De esta manera se puede modelar toda una variedad de sistemas.

Adicionalmente, por medio de Matlab se puede generar un sistema de inferencia automáticamente para un conjunto de entradas y definiendo la salida. En este caso, se ha seleccionado de dicha manera fijando algunos parámetros como el tipo de estructura de sistema, clase de funciones de membresía, reglas. En este trabajo se optó por trabajar el sistema de lógica difusa de manera automática usando una estructura de sistema de tipo Sugeno, con funciones de membresía tipo campana de Gauss y número de reglas automáticamente generados con una única salida que determinará la probabilidad de dolor.

VI.3.2 Sistema de Inferencia 1

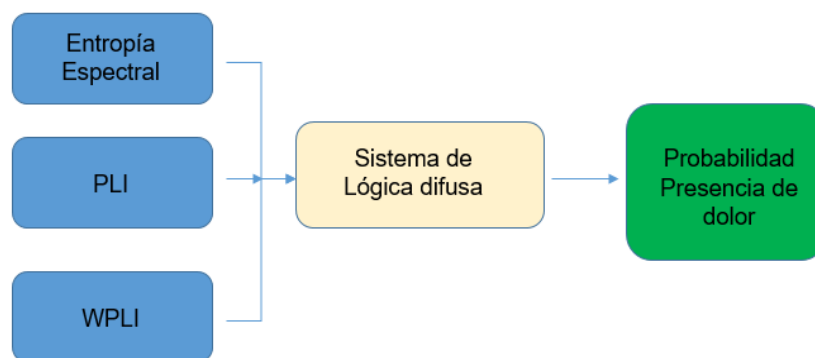


Figura 61. Diagrama de Flujo para el sistema de inferencia 1.

Después de conformar el sistema de lógica difusa, debido a que las reglas automáticamente se generan para la correcta clasificación de los valores de entrada provistos, es necesario probar el sistema con datos desconocidos para él o lo que se conoce también como prueba

ciega. Para ello se realizaron dos pruebas de dolor, como se mencionó en la sección IV.1 referente a la adquisición de las señales EEG, una con el fin de entrenar el sistema y otra con el fin de evaluar el sistema de inferencia. De esta manera, al realizar la prueba ciega sobre los datos adquiridos en la prueba de dolor 2, se obtuvieron las siguientes clasificaciones:

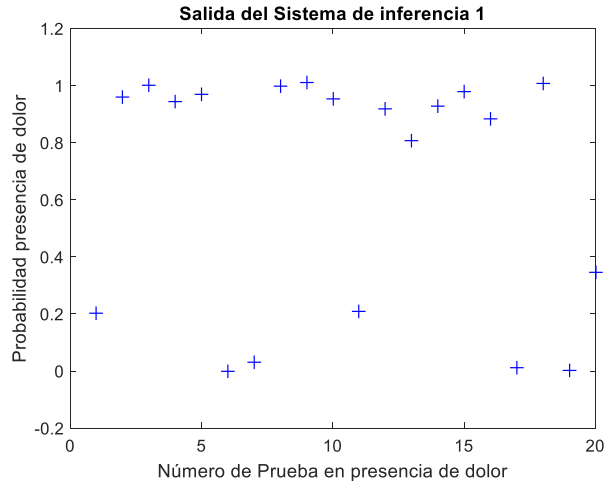


Figura 62. Salida del sistema de inferencia 1

Se puede observar de la figura anterior, que la clasificación correcta de presencia de dolor ocurre en 13 de 20 casos lo que da una precisión del 65%, no obstante, al umbralizar dicha clasificación se puede obtener una mejoría a 16 de 20 casos con una clasificación del 80% de los casos en presencia de dolor.

VI.3.3 Sistema de Inferencia 2

El sistema de inferencia 2 incluye los valores obtenidos por PSD los cuales clasificaron la presencia de dolor con niveles p significativos.

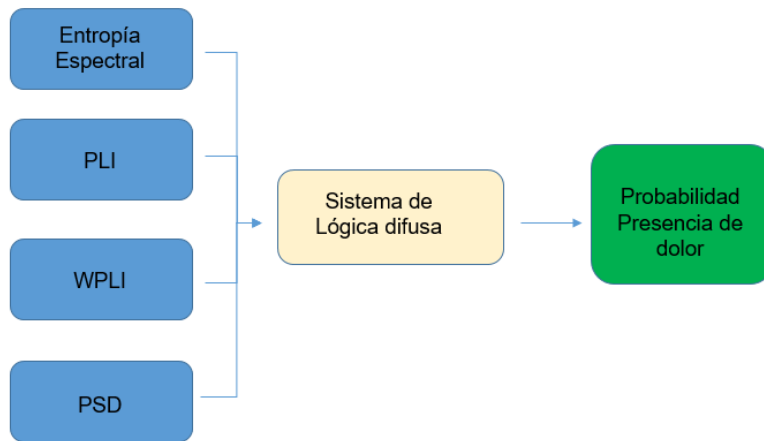


Figura 63. Diagrama de Flujo para el Sistema de Inferencia 2.

Al realizar la prueba ciega sobre el sistema de inferencia 2 con los datos adquiridos en la prueba de dolor 2, se obtuvieron las siguientes clasificaciones:

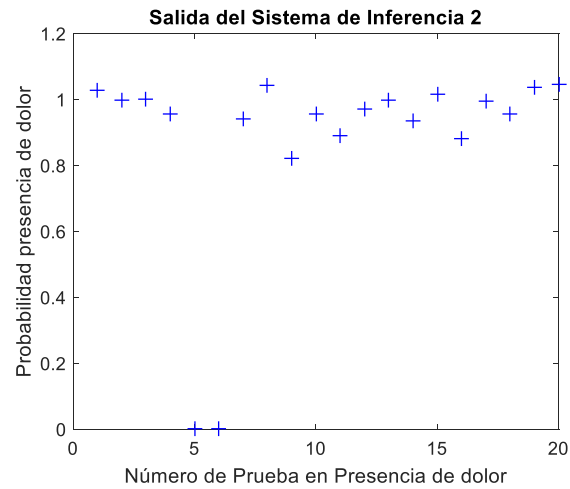


Figura 64. Predicción para el Sistema de Inferencia 2.

De esta manera, se obtuvo una clasificación adecuada de 18 de 20 pruebas, lo que representa un desempeño del 90% de clasificación adecuada de la presencia de dolor, con un error de clasificación del 10%.

VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El diagrama de flujo ilustrado a continuación resume el proceso realizado en este desarrollo de Tesis.

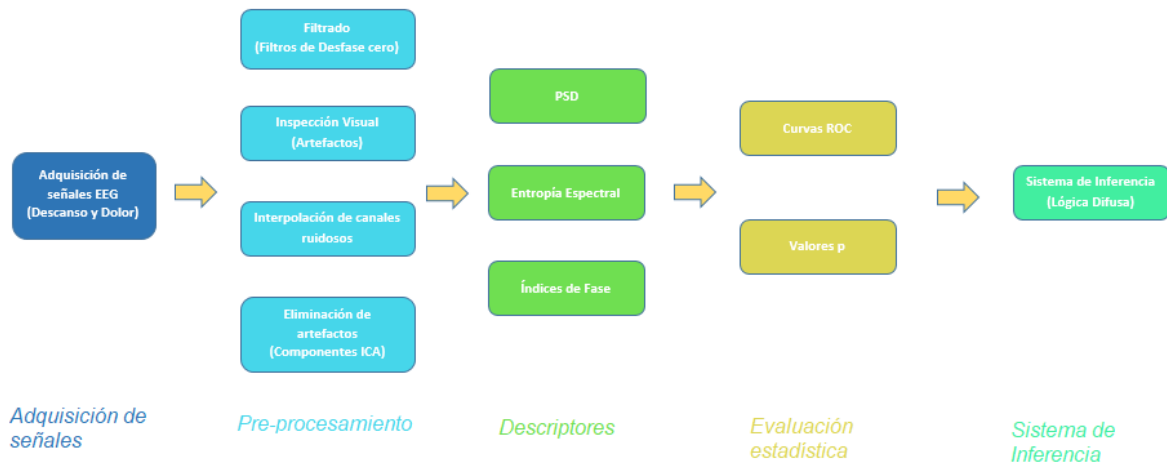


Figura 65. Diagrama de Procedimientos para el desarrollo de Tesis

VII.1 Exploración y Aplicación de descriptores a otros campos

En los inicios del desarrollo de esta Tesis, se optó por analizar la detección de dolor aplicando descriptores estadísticos directamente sobre la señal en tiempo, de lo cual se concluyó que no son adecuados para determinar diferencias entre estados ya que no obtuvieron la relevancia estadística suficiente para catalogarlos como índices de detección de dolor. También, debido a que la información que se puede obtener del comportamiento de las señales en tiempo como rango, máximo y similares limitan la actividad a valores esperados, los cuales dependen de cada persona y no únicamente de una situación en específico. Además, se puede resaltar que la adquisición de señales con el dispositivo emotiv epoc deja incertidumbre sobre la calidad de señal debido a que no se determina un valor de impedancia preciso para los electrodos. No obstante, esto no limita a que se puedan realizar aplicaciones de otro tipo con este dispositivo, como interfaces cerebro computadora.

La correlación electro-hemodinámica entre EEG y fMRI se puede estudiar de manera más precisa con mediciones simultáneas, debido a que la activación de áreas deben ocurrir en ventanas de tiempo aproximadas a pesar de la diferencia entre la rapidez de la actividad eléctrica y hemodinámica. No obstante, la actividad obtenida en fuentes con EEG para pacientes no comunicativos no necesariamente debe corresponder a las verdaderas zonas de activación, no solo por la baja resolución espacial de los EEG, también porque al usar un método de reconstrucción de fuentes es necesario crear una semilla de inicio, que son las condiciones iniciales y en pacientes comunicativos no se han realizado estudios de

reconstrucción de fuentes por medio de EEG. Este trabajo ayudó a adquirir experiencia en el manejo de datos biomédicos como fMRI y EEG, dando una mayor comprensión para aplicar a los trabajos siguientes y abriendo puertas para nuevos enfoques con múltiples herramientas de neuroimagen.

La aplicación de índices de fase para la clasificación entre sujetos saludables o controles y pacientes con estados de desórdenes de consciencia arrojó buenos resultados, discriminando acertadamente para conexiones inter-hemisféricas cortas y largas haciendo uso del índice de fase PLI, obteniendo menores valores para los controles pudiendo estar esto relacionado con una mayor cantidad de sincronización, menor cantidad de fuentes no comunes, mientras en los estados de consciencia alterada tendrían mayores valores debido a una falta de sincronía. A pesar de ello, cuando se amplió la población de pacientes no comunicativos de 22 a 43 pacientes, los resultados variaron para este índice, posiblemente como consecuencia del aumento de pacientes con estado de Mínima Consciencia y al no mantener la relación entre tipos de estados con el total de pacientes.

La propuesta de un índice de fase modificado, radica en la necesidad de evitar que pequeños adelantos o atrasos afecten la indexación adecuada de la sincronía entre dos señales. Debido a que PLI usa la función signo para dar a conocer si una señal está adelantada o atrasada en fase, pequeñas diferencias afectarán el criterio, así para señales que tengan fases similares pero con pequeñas diferencias se indexarán como si fueran totalmente diferentes. Al aplicar una umbralización para estas pequeñas diferencias permite que el índice esté más vinculado con la correlación entre señales para determinar su sincronización. Así, para señales altamente correlacionadas pero con pequeñas diferencias en fase, el índice TPLI indicará que las señales son iguales o muy parecidas, evitando los efectos que producen pequeños adelantos o atrasos.

La exploración más profunda que se realizó para clasificar entre sujetos saludables y diferentes estados de consciencia no obtuvo resultados contundentes. Únicamente para PLI y WPLI, fue posible diferenciar un estado saludable del estado MCS en la banda Theta. En la banda Alpha, PLI obtuvo resultados suficientes para clasificar entre los pacientes MCS de pacientes con LIS, mientras que WPLI discierne entre sujetos saludables y pacientes. La falta de reconocimiento entre otros tipos de estados, diferentes a la clasificación de los controles frente a la MCS, podría estar relacionado al tamaño de la población de cada grupo, debido que son pequeños el poder estadístico de las medidas podría encontrarse reducido.

VII.2 Aplicación de descriptores seleccionados a la detección de dolor

Los descriptores a usar para la detección de dolor fueron seleccionados en base a sus características para obtener información de la señal tanto en magnitud, frecuencia y sincronía.

El uso de la PSD en aplicaciones de EEG es muy amplia, en este trabajo se quiso corroborar el desempeño de la PSD esta vez en detección de dolor usando su magnitud obtenida por medio de ventanas de tiempo y algunas relaciones con las bandas de frecuencia, como: Valores máximos de cada banda y frecuencia al que ocurren; dominio o contribución de una banda a la potencia total; relación de potencia entre bandas de baja frecuencia (Delta y Theta) y bandas de frecuencias mayores (Alpha y Beta). Los resultados obtenidos por la

PSD para detectar dolor obtuvieron un alto desempeño de clasificación. En las bandas Delta, Theta y Alpha todos los electrodos tuvieron valores p significativos para clasificar entre los estados de dolor y de descanso. Mientras en la banda Beta, la actividad en los electrodos: T8, TP8, P3, P4, O1 y O2 no obtuvo diferencias estadísticas suficientes para clasificar correctamente entre un estado y otro.

Los índices de fase PLI y WPLI aplicados con la metodología de Vinck et al, obtuvieron diferencias significativas suficientes para detectar dolor adecuadamente en la banda Beta, para interconexiones inter e intra hemisféricas cortas para los dos índices, mientras que para interconexiones intra-hemisférico largas solamente WPLI pudo detectar diferencias.

La conformación del sistema de inferencia permite unir las cualidades de clasificación de los descriptores con mejor desempeño y detectar dolor de manera automática. El sistema de inferencia fue aplicado con lógica difusa obteniendo un desempeño de clasificación correcta del 90% en detección de dolor con un conjunto de datos nuevo bajo estimulación de dolor.

Finalmente, los resultados de este trabajo indican que el nivel de consciencia se encuentra relacionado con los valores obtenidos por los índices de fase, a mayor nivel de consciencia, los índices de fase son menores debido a una mayor sincronización. En otras palabras, el estado saludable se caracterizó por valores de índices de fase bajos, y en estados de consciencia alterados estos aumentaron de acuerdo al nivel de conciencia, por ejemplo en el caso de los pacientes MCS y LIS, se obtuvieron menores valores para estos últimos, permitiendo su adecuada clasificación. De manera similar, el estado de dolor obtuvo menores valores para los índices de fase respecto al estado de descanso. Así, se esperaría que la detección de dolor en pacientes no-comunicativos con desórdenes de consciencia se pueda conseguir por medio de uso de índices de fase y descriptores de potencia espectral usados previamente en el estado del arte en detección de dolor en personas saludables.

VII.3 Observaciones

El tiempo de pre-procesamiento depende totalmente de la cantidad de electrodos que se maneje, el tamaño o duración de los datos adquiridos, la experiencia del usuario y la capacidad de pre-procesamiento del ordenador donde se ejecute. Algunas pruebas en solo el paso de filtrado pueden durar horas de cómputo. Por lo que este paso es extenuante y requiere de tiempo para procesar todo un conjunto de pruebas de diferentes sujetos.

Aún no es posible automatizar de manera completa el pre-procesamiento de las señales EEG debido a que la inspección visual de ventanas de tiempo o epochs es aún un paso fundamental. Hay métodos estadísticos con EEGlab que intentan automatizar este proceso usando herramientas estadísticas para marcar cada ventana de tiempo que tengo comportamiento fuera de lo común para el resto de datos de la prueba, sin embargo no siempre detecta de manera adecuada las ventanas de tiempo o canales ruidosos.

A pesar del desempeño de la PSD como detector de dolor, alguna actividad podría estar afectada por artefactos como parpadeo o movimientos de la cara, por lo que para nuevos trabajos sería recomendable tener a disposición electrodos que puedan seguir la actividad ocular y facial.

VII.4 Trabajos de divulgación científica producidos

-D. A. Blanco and A. Díaz-Méndez, "Pain detection with EEG using Phase indexes". IEEE-NIH 2017 Special Topics Conference on Health Care Innovations and Point of Care Technologies", November 6-8, Bethesda, Maryland, USA.

-D. A. Blanco, J. Annen, A. Piarulli, A. Diaz Mendez and S. Laureys, "A Phase Lag Index Study in Patients with Disorders of Consciousness". "IEEE-NIH 2016 Special Topics Conference on Health Care Innovations and Point of Care Technologies", November 9-11, Cancún, México. IEEE Explore, DOI 10.1109/HIC.2016.7797696. December, 2016.

-D.A Blanco, A. Díaz and B. P Guzmán, "Ethical Considerations for Pain Detection in Non Communicative Patients", IEEE Latin America Transactions, Vol 14, Issue 3, March 2016.

-D. A. Blanco and J. A. Díaz, "Pain detection in healthy patients and non-communicative patients by EEG: A review". "International Conference on Applied Science, Engineering and Technology, ICSET". January 22-23, New York, 2015. The Canadian International Journal of Science and Technology, January 2015.

Otros trabajos

-D. A Blanco, J. Annen, A. Piarulli, A. Diaz Mendez and S. Laureys, "Phase Synchrony and connectivity Study in Patients with Disorders of Consciousness". IEEE Access, under review, 2017.

-"Guía Práctica para el uso del EEG". Documento interno. INAOE, 2016.

-"Toolbox para descripción de señales EEG". Archivo Matlab para la descripción de señales EEG.

VIII. REFERENCIAS

- [1] M. Van den Heuvel, H. E. Hulshoff Pol, "Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity". *European Neuropsychopharmacology* (2010) 20, 519–534.
- [2] Boundless. "Cerebral Hemispheres and Lobes of the Brain." *Boundless Psychology* Boundless, August 25th, 2016. Retrieved on July 28th 2017. Available on: <https://www.boundless.com/psychology/textbooks/boundless-psychology-textbook/biological-foundations-of-psychology-3/structure-and-function-of-the-brain-35/cerebral-hemispheres-and-lobes-of-the-brain-153-12688/>
- [3] Brodmann K (1909). "Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde" (in German). Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- [4] Saeid Sanei and J. A Chambers, "EEG signal processing", John Wiley and Sons, 2007.
- [5] KaXiong Charand, <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/biology/actpot.html>.
- [6] R. Barea Navarro. Instrumentación Biomédica, Tema 5: Electroencefalografía. Departamento Electrónica. Universidad Alcalá. Retrieved on 31st of July, 2017. Available on <http://www.bioingenieria.edu.ar/academica/catedras/bioingenieria2/archivos/apuntes/tema%205%20-%20electroencefalografia.pdf>.
- [7] V. Jurcak, "10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: Their validity as relative head-surface-based positioning systems", *Neuroimage* 34, 2007, pp. 1600-1611.
- [8] Independent Component Analysis, a New Concept. *Signal Processing* 36:287-314 Debener S., Ullsperger M., Siegel M., Fiehler K., von Cramon D.Y., Engel A.K. (2005) Trial-by-Trial Coupling of Concurrent Electroencephalogram and Functional Magnetic Resonance Imaging Identifies the Dynamics of Performance Monitoring. *J Neurosci* 25:11730-11737.
- [9] J. Onton and S. Makeig, "Information-based modeling of event-related brain dynamics", Elsevier Progress in Brain Research book series, Eds. Neuper & Klimesch February, 2006.
- [10] M. Teplan, "Fundamentals of EEG measurement". *Measurement Science Review*, Volume 2, Section 2, 2002.
- [11] J. Dien, "Issues in the application of the Average reference: Review, Critiques and Recommendations". *Behavior Research Methods, Instruments and Computers*, 1998, 30(1), 34-43.
- [12] Classification of chronic pain. Merskey H, Bogduk N (eds). IASP Press, Seattle, 1994: 210.
- [13] Committee on Pain, Disability, and Chronic Illness Behavior, "Pain and disability: Clinical, Behavior, and Public Policy Perspectives". Retrieved on August 3rd, 2017. Available on https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK219254/pdf/Bookshelf_NBK219254.pdf.
- [14] M. Curatolo et al. "Epidural epinephrine and clonidine: Segmental analgesia and effects on different pain modalities". *Anesthesiology*, 87: 785-794, 1997.

- [15] F. J. Keefe, R.B. Fillingim & D.A. Williams, "Behavior assessment of Pain: Nonverbal measures in Animals and Humans", Institute of Laboratory Animal Resources, Vol. 33, 1991.
- [16] R. H. Gracely, "Methods of testing pain mechanisms in normal man", Textbook of Pain, pp. 257-268, 1989.
- [17] A. Williamson and B. Hoggart, "Pain: a review of three commonly used pain rating scales". Journal of Clinical Nursing 14, 798-804, 2005.
- [18] S. Laureys, and M. Boly, "What is it like to be vegetative or minimally conscious?". Current Opinion in Neurology, Vol. 20(6), pp. 609–613, 2007.
- [19] Malinowska, U., Chatelle, C., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Laureys, S., & Durka, P. "Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness". BioMedical Engineering OnLine, 12, 2013.
- [20] S. Laureys et al, "Brain function in coma, vegetative state, and related disorders", The Lancet Neurology, Volume 3, pp. 537-546, September 2004.
- [21] Jouviet M. Coma and other disorders of consciousness. Handbook of Clinical Neurology. North-Holland Publishing Company. Amsterdam, 1969.
- [22] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2:81-4.
- [23] Starmark JE, Stalhammar D, Holmgren E. "The Reaction Level Scale (RLS85). Manual and guidelines". Acta Neurochir (Wien). 1988;91(1-2):12-20.
- [24] Benzer, A., G. Mitterschiffthaler, M. Marosi, G. Luef, F. Puhlinger, K. De La Renotiere, H. Lehner and E. Schmutzhard (1991). "Prediction of non-survival after trauma: Innsbruck Coma Scale." Lancet 338(8773): 977-8.
- [25] Sugiura, K., K. Muraoka, T. Chishiki and M. Baba (1983). "The Edinburgh-2 coma scale: a new scale for assessing impaired consciousness." Neurosurgery 12(4): 411-5.
- [26] A.F McNarry and D. R Goldhill, "Simple bedside assessment of level of consciousness: Comparison of two simple assessment scales with the Glasgow Coma Scale". Anaesthesia 59(1): 34-7. January 2004.
- [27] A. L. Bordini et al, "Coma Scales: A historical review". Arq Neuropsiquiatr 2010;68(6):930-937.
- [28] Dongyu Wu and Ying Yuan (2012). Electroencephalography (EEG) and Unconsciousness, Advances in Clinical Neurophysiology, Dr. Ihsan Mohammad Abud Ajeena (Ed.), InTech, DOI: 10.5772/48346. Available from:<http://www.intechopen.com/books/advances-in-clinical-neurophysiology/electroencephalography-eeg-and-unconsciousness>.
- [29] S. Laureys et al, "Self consciousness in non-communicative patients", Science Direct, Consciousness and Cognition, 16, pp. 722-741, June 2007.

- [30] O. Grosseries et al, "Chapter 2 Disorders of consciousness: Coma, Vegetative States and Minimally Conscious States". The Frontiers Collection, DOI 10.1007/978-3-642-18047-7_2, # Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
- [31] A. Kumar et al, "The diagnosis of brain death". Indian Journal of Critical Care Medicine, Jan-Mar 13(1), pp. 7-11, 2009.
- [32] S. Laureys, "Science and society: death, unconsciousness and the brain". Nat Rev Neuroscience 6(11):899–909, 2005.
- [33] S. Laureys et al. "Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome". BMC Medicine (2010) 8:68.
- [34] J. T. Giacino, "The minimally conscious state: Definition and Diagnostic criteria". American Academy of Neurology, 58: 349-353, 2002.
- [35] A. Demertzi et al, "Looking for the self in pathological unconsciousness". Frontiers in Human Neuroscience, September 3rd , Volume7, Article 538, 2013.
- [36] C. Schnakers, C. Chatelle, A. Vanhaudenhuyse, S. Majerus, D. Ledoux, M. Boly, M. Bruno, P. Boveroux, A. Demertzi, G. Moonen, S. Laureys, "The nociception coma scale: A new tool to assess nociception in disorders of consciousness", Journal Pain, 2009.
- [37] C. Chatelle, S. Majerus, J. Whyte, S. Laureys, C. Schnakers, "A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness", Journal Neurol Nuerosurg Psychiatry, pp. 1233-1237, 2012.
- [38] UW Health, "*Neonatal Infant Pain Scale*" (NIPS). Available on <<https://www.uwhealth.org/healthfacts/parenting/7711.pdf>>. Retrieved on August 3rd 2017.
- [39] T. Voepel-Lewis, J. Zanotti, J. A. Dammeyer, and S. Merkel, "Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients". American Journal of Critical Care, January 2010, Volume 19, No. 1.
- [40] Odhner M, Wegman D, Freeland N, et al. Assessing Pain Control in Nonverbal Critically Ill Adults. Dimens Crit Care Nurs 2003; 22(6):260-267.
- [41] Payen JF, Bru O, Bosson JL, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Crit Care Med. 2001;29:2258-63.
- [42] World Medical Association's Declaration of Helsinki, Recommendations Guiding Doctors in Clinical Research, 1964. Available on <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- [43] Ethic Principles of the American Psychological Association. Available on <http://www.apa.org/ethics/code/>

- [44] Declaration of Lisbon, the Rights of the Patient. Available on <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/l4/>
- [45] International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, and Council for International Organizations of Medical Sciences. Available on http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.
- [46] D.A. Blanco, J.A. Díaz-Méndez, and B. P. Guzmán, “D. A. Blanco, A. Díaz and B. P. Guzmán: “Ethical Considerations for Pain Detection in Non Communicative Patients”, Conferencia Mexicana en Tecnología Humanitaria MHTC 2015, Puebla, México.
- [47] J.J. Fins et al, “Neuroimaging and disorders of Consciousness: Envisioning and Ethical Research Agenda”, The American Journal of Bioethics, Vol 8 (9), pp. 3 – 12, 2008.
- [48] J. J. Fins and F.G. Miller, “Enrolling decisionally incapacitated subjects in neuropsychiatric research”. CNS Spectrums, Vol 5(10), pp. 32–40, 2000.
- [49] The Multi-Society Task Force on PVS, “Medical aspects of the Persistent Vegetative State” (Second of Two Parts), The New Journal of Medicine, 1994.
- [50] J. L. Bernat, “The boundaries of the persistent vegetative state”, J Clin Ethics, 1992.
- [51] M. P. McQuillen, “Can people who are unconscious or in the “vegetative state” perceive pain?”, Issues Law Med, 1991
- [52] R. Hales and S. Yudofsky. “The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences”, Fifth Edition (American Psychiatric Press Textbook of Neuropsychiatry). American Psychiatric Publishing, 2007, Inc. [ISBN 1-58562-239-7](https://www.amazon.com/dp/1585622397).
- [53] L. V. Barbosa , “A visualization of the relationship between the time domain and the frequency domain of a function, based on its Fourier transform”. Available on: [https://es.wikipedia.org/wiki/Transformada_de_Fourier#/media/File:Fourier_transform_time_and_frequency_domains_\(small\).gif](https://es.wikipedia.org/wiki/Transformada_de_Fourier#/media/File:Fourier_transform_time_and_frequency_domains_(small).gif). Retrieved on September 6th 2017.
- [54] J. W. Y Kam et al, “Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia”. Journal of Psychiatric Research 47 (2013) 1893-1901.
- [55] R. Sheeringa et al, “Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state”, International Journal of Psychophysiology 67 (2008) 242–251.
- [56] R. Sheeringa et al, “Trial-by-trial coupling between EEG and BOLD identifies networks related to alpha and theta EEG power increases during working memory maintenance”. NeuroImage 44 (2009) 1224–1238
- [57] Pradjit Panavaranan and Yodchanan Wongsawat, “EEG-based Pain Estimation via Fuzzy logic and polynomial kernel Support Vector Machine”, The 2013 Biomedical Engineering International Conference (BMEiCON-2013).

- [58] Kilner et al. "Hemodynamics correlates EEG: A heuristic". Technical Note, *NeuroImage* 28 (2005) 280 – 286.
- [59] D. J. Rissacher, "Feature extraction techniques toward and EEG pattern recognition system for detecting pain", Doctoral Thesis dissertation, Clarkson University, 2011.
- [60] Pinheiro ESdS, Queirós FCd, Montoya P, Santos CL, Nascimento MAd, Ito CH, et al.(2016) Electroencephalographic Patterns in Chronic Pain: A Systematic Review of the Literature. *PLoS ONE* 11 (2): e0149085. doi: 10.1371/journal.pone.0149085.
- [61] De Vries M, Wilder-Smith O H, Jongma M L, van den Broeke E N, Arns M, van Goor H, et al. Altered resting state EEG in chronic pancreatitis patients: toward a marker for chronic pain. *Journal of Pain Research* 2013; 25(6): 815–824. <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S50919>
- [62] Boord P, Siddall P J, Tran Y, Herbert D, Middleton J, Craig A. Electroencephalographic slowing and reduced reactivity in neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2008; 46(2): 118–123. doi:10.1038/sj.sc.3102077 PMID: 17502876.
- [63] Schmidt S, Naranjo J R, Brenneisen C, Gundlach J, Schultz C, Kaube H, et al. Pain ratings, psychological functioning and quantitative EEG in a controlled study of chronic back pain patients. *PLoS One* 2012; 7(3): e31138. doi: 10.1371/journal.pone.0031138 PMID: 2243196.1
- [64] Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, Rousson V, Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain* 2006; 129 (Pt1): 55–64. doi:10.1093/brain/awh631
- [65] Van den Broeke E N, Wilder-Smith O H G, van Goor H, Vissers K C P , van Rijn C M. Patients with Persistent Pain after Breast Cancer Treatment Show Enhanced Alpha Activity in Spontaneous EEG. *Pain Medicine* 2013; 14(12): 1893–1899. doi: 10.1111/pme.12216 PMID: 24034712.
- [66] C.E. Shannon, "A Mathematical Theory of Communication". Reprinted with corrections from *The Bell System Technical Journal*, Vol. 27, pp. 379–423, 623–656, July, October, 1948.
- [67] Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, Cadusch PJ (1997) EEG coherency. I: statistics reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 103:499–515.
- [68] Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S., Hallett, M., 2004. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2292–2307.
- [69] Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., Varela, F.J., 1999. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum. Brain Mapp.* 8, 194–208.
- [70] Cornelis J. Stam, G. Nolte, and A. Daffertshofer. "Phase Lag Index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources". *Human Brain Mapping*, 28, 1178-1193, 2007.

- [71] M. Vinck et al, "An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample size bias". *Neuroimage* 55, pp 1548-1565, 2011.
- [72] MATLAB version 9.0.0. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc., 2016.
- [73] A Delorme & S Makeig (2004) [EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics](#). *Journal of Neuroscience Methods* 134:9-21.
- [74] Available on <http://www.gtec.at/Products/Hardware-and-Accessories/g.Hlamp-Specs-Features>. Consulted on August 26 of 2017.
- [75] F. Gustafsson, "Determining the initial states in forward-backward filtering", *IEEE Transactions on Signal Processing*, 1996.
- [76] Neto et al, "EEG spectral features discriminate between Alzheimer's and vascular dementia". *Frontiers in Neurology*, Volume 6, Article 25, 2015.
- [77] Schwartz Center for Computational Neuroscience, "The EEGLab Tutorial Outline". Available on: [https://sccn.ucsd.edu/wiki/EEGLAB#The EEGLAB Tutorial Outline](https://sccn.ucsd.edu/wiki/EEGLAB#The_EEGLAB_Tutorial_Outline)
- [78] International Association for the study of Pain, IASP, "Ethical Guidelines for pain Research in Humans". Available on <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1213>.
- [79] Especificaciones Headset Emotiv Epoc. Disponible en <http://www.emotiv.com/product-specs/Emotiv%20EPOC%20Specifications%202014.pdf>
- [80] Li Hu, Weiwei Peng, Elia Valentini, Zhiguo Zhang and Yong Hu, "Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations", *The Journal of Pain*, Volume 14, No 1, 2007, pp. 89 -99.
- [81] Y. Liu, O. Sourina and M. Rizqi, "EEG-based Emotion-adaptive Advertising". *IEEE computer society*, pp. 843 – 848, 2013.
- [82] J. Klonovs and C. K. Petersen, "[Development of a Mobile EEG-Based Feature Extraction and Classification System for Biometric Authentication](#)", *Masters Thesis, Aalborg University Copenhagen, June 2012*.
- [83] P. Bobrov et al, "Brain-Computer Interface Based on Generation of Visual Images", *Journal plos one*, Vol 6, Issue 6, June 2011.
- [84] F. J. Keefe, R.B. Fillingim & D.A. Williams, "Behavior assessment of Pain: Nonverbal measures in Animals and Humans", *Institute of Laboratory Animal Resources*, Vol. 33, 1991.
- [85] Kilner et al. "Hemodynamics correlates EEG: A heuristic". *Technical Note, NeuroImage* 28 (2005) 280 – 286.
- [86] Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., and Schacter, D. L. "The brain's default network anatomy, function, and relevance to disease". *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 124, 1–38. doi: 10.1196/annals.1440.011, 2008.

- [87] Página web de la toolbox para matlab SPM8. Disponible en <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>
- [88] Página web de la toolbox para SPM en Matlab Art Repair. Disponible en <http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/artrepair-software.html>
- [89] Pascual-Marqui, R.D. “Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details”. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology* 2002, 24D:5-12. Author’s version.
- [90] H. Laufs. “Multimodal analysis of resting state cortical activity: What does EEG add to our knowledge of resting state BOLD networks?”. *NeuroImage* 52 (2010) 1171–1172.
- [91] Goncalves et al, “Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: Intersubject variability”. *Neuroimage* 30 (2006) pp. 206 – 213.
- [92] J. Britz, D. Van De Ville, Christoph M. Michael. “BOLD correlates of EEG topography reveal rapid resting-state network dynamics”. *Neuroimage* 56 (2010) pp. 1162-1170.
- [93] Mantini et al. “Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain”. *PNAS*, vol. 104, no. 32, August 7, 2007.
- [94] R. Sheeringa et al. “Frontal theta EEG activity correlates negatively with the default mode network in resting state”. *International Journal of Psychophysiology* 67 (2008) pp. 242-251.
- [95] T. Eichele et al. “Mining EEG–fMRI using independent component analysis”. *International Journal of Psychophysiology* 73 (2009) pp. 53-61.
- [96] F. Di Russo and S. Pitzalis. “EEG–fMRI Combination for the Study of Visual Perception and Spatial Attention”. *Cognitive Electrophysiology of Attention*, Elsevier, available on <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-398451-7.00005-1>.
- [97] V. Menon and S. Crottaz-Herbette. “Combined EEG and FMRI studies of human brain function”. *INTERNATIONAL REVIEW OF 291 NEUROBIOLOGY*, VOL. 66, Copyright 2005, Elsevier Inc. DOI: 10.1016/S0074-7742(05)66010-2.
- [98] A. Chen et al. “EEG default mode network in the human brain: Spectral regional field powers”. *NeuroImage* 41 (2008) 561–574.
- [99] Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S., Gruber, W., Freunberger, R., 2007. Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31 (7), 1003–1016.
- [100] Neuper C., Klimesch W., Event-related dynamics of brain oscillations. *Progress in brain research*. Vol. 159. Elsevier; Amsterdam: 2006.
- [101] Aoki et al. Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA-ICA method. *Frontiers in Human Neuroscience*, published: 10 February 2015, DOI: 10.3389/fnhum.2015.00031.

- [102] Cavanna et al. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* (2006), 129, 564–583.
- [103] Cristina Rosazza, Ludovico Minati, “Resting-state brain networks: literature review and clinical applications”, *Neurol Sci* (2011) 32:773–785.B.
- [104] J. S. Damoiseaux, S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, and C. F. Beckmann, “Consistent resting-state networks across healthy subjects”, *Proceedings of the National Academic of Sciences of the USA (PNAS)*, September 12, 2006, vol. 103, 13848–13853.
- [105] N. Zuo, M. Song, L. Fan, S. B. Eickhoff, and T. Jiang. “Different interaction modes for the default mode network revealed by resting state functional magnetic resonance imaging”, *European Journal of Neuroscience*, Vol. 43, pp. 78–88, 2016.
- [106] Papanicolaou, A. An introduction to magnetoencephalography with some applications. *Brain and Cognition* 27(3), 331–352. 33, 1995.
- [107] Pascual-Marqui, R. D. “Low Resolution Electromagnetic Tomography: A new Method for localizing Electrical activity in the brain”, *international journal of psychophysiology*, 18, pp. 49 – 65, 1994.
- [108] A. Custo et al, “EEG source imaging of brain states using spatiotemporal regression”, *Neuroimage* 96, pp. 106-116, 2014.
- [109] Pascual-Marqui, R. D. “Review of methods for solving the EEG inverse problem”. *International Journal of Bioelectromagnetism* 1, 75–86, 1999.
- [110] Lopes da Silva FH, BlanesW, Kalitzin SN, Parra J, Suffczynski P, Velis DN (2003) Dynamical diseases of brain systems: different routes to epileptic seizures. *IEEE Trans Biomed Eng* 50:540–548.
- [111] Bassett DS, Bullmore E (2006) Small-world brain networks. *Neuroscientist* 12:512–523.
- [112] R. Lehembre et al, “Resting state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states”, *Functional Neurology* 2012, 27 (1), pp. 41-47.
- [113] Chavez M, Van Quyen M, Navarro V, Baulac M, Martinerie J (2003) Spatio-temporal dynamics prior to neocortical seizures: amplitude versus phase couplings. *IEEE Trans Biomed Eng* 50:571–583.
- [114] S.P. van den Broek, F. Reinders, M. Donderwinkel, M.J. Peters, “Volume conduction effects on EEG and MEG”, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 106 (1998) 522–534.
- [115] V. Legráin, G. Domenico, L. Plaghki, A. Mouraux, “The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body”, *Progress in Neurobiology* 93, *Science Direct Journal*, pp. 111-124.

- [116] Posner, Jerome B. (2007). Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. Oxford University Press, Inc. ISBN 978-0-19-532131-9.
- [117] Hauser, Stephen L. (2010). HARRISON'S Neurology in Clinical Medicine. California, San Francisco USA: McGraw-Hill Companies. pp. 2,. ISBN 978-0-07-174123-1.
- [118] Fries, P., 2005. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. Trends Cogn. Sci. 9, 474–480
- [119] S. Kasakawa et al, “Approaches of Phase Lag Index to EEG Signals in Alzheimer’s Disease from complex network Analysis”. Springer International Publishing Switzerland 2016 Y.-W. Chen et al. (eds.), Innovation in Medicine and Healthcare 2015, Smart Innovation, Systems and Technologies 45, DOI 10.1007/978-3-319-23024-5_42.
- [120] Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. (2000): Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. Physica D 144:358– 369.
- [121] W. L. Martinez and A. R. Martinez, “Computational Statistics Handbook with Matlab”, Chapman & Hall/CRC, 2002.
- [122] J.H McDonald, “Handbook of biological statistics”. Sparky House Publishing, Baltimore, Maryland, USA, Second edition, 2009.
- [123] J. Lechinger et al, “Event-related EEG power modulations and phase connectivity indicate the focus of attention in an auditory own name paradigm”. J Neurol (2016) 263:1530–1543.
- [124] Chen, A.C.N., Dworkin, S.R. and Haug, J. Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. Pain, 1989a, 37: 143-160.
- [125] L.A Zadeh, “Fuzzy sets”. Information and Control 8, 338--353 (1965).

ANEXO 1 GUÍA PRÁCTICA PARA EL USO DEL EQUIPO ELECTROENCEFALOGRÁFICO (EEG)

AUTOR
MC. DIEGO ANDRES BLANCO MORA

**INSTITUTO NACIONAL DE ASTROFÍSICA, ÓPTICA
Y ELECTRÓNICA**
2016

Objetivo

La realización de este documento es de carácter personal, respondiendo a la necesidad de una guía para hacer un uso adecuado del equipo electroencefalográfico adquirido por INAOE, con el fin de ser de carácter informativo para toda persona que se encuentre interesada en la adquisición de señales electroencefalográficas en INAOE.

Esta guía está basada en los manuales en idioma inglés brindados por el proveedor, y tiene como objetivo brindar la información necesaria al usuario para poner el equipo en marcha adecuadamente y obtener el registro de señales a través de MATLAB.

Nota aclaratoria: Para el análisis de procesos diferentes a la adquisición de señales EEG y su debido registro, favor dirigirse a otra guía.

1. COMPONENTES



Figura 66. Sistema de adquisición de señales EEG de g.tec.

1.1 g.Hlamp

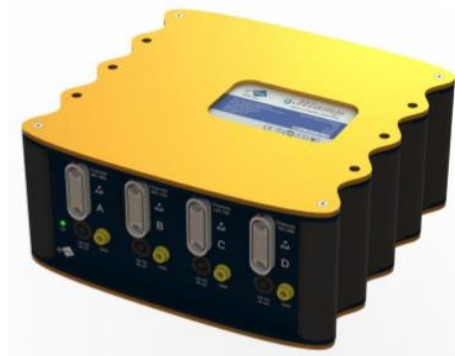


Figura 67. g.Hlamp

El amplificador USB se puede conectar directamente a un PC o portátil con un conector USB sin necesidad de ningún dispositivo de adquisición de datos adicionales necesarios. 256 convertidores de analógico a digital realizan el muestreo simultáneo. Cada convertidor está operando a 614,4 kHz y realiza un sobremuestreo de 16 veces. Esto resulta en una velocidad de muestreo de 38.400 Hz para cada canal. Un potente DSP de punto flotante


lleva a cabo una decimación adicional y el filtrado en tiempo real de los datos de bioseñales. La frecuencia de muestreo se puede ajustar entre 256 Hz y 38.400 Hz. Por lo tanto, una frecuencia de muestreo de 256 Hz lleva a una tasa de sobre-muestreo de 2400 con una muy alta relación señal a ruido.

1.1.1 Conectores g.Hlamp



Figura 68. Vista frontal del g.Hlamp

Grupo A:	Canales 001-064: 64 canales de entrada analógicos para EEG, EMG, EOG y ECG conectados a través del conector push-pull A.
Grupo B:	Canales 065-128: 64 canales de entrada analógica para EEG, EMG, EEG o ECG conectados a través de conector push-pull B.
Grupo C:	Canales 129-192: 64 canales de entrada analógicos para EEG, EMG, EOG y ECG conectados a través del conector push-pull C.
Grupo D:	Canales 193-256: 64 canales de entrada analógicos para EEG, EMG, EOG y ECG conectados a través del conector push-pull D.
GND:	Cada grupo tiene una toma de tierra GND y los 4 tomas de tierra están interconectados.

+5V DC 30 mA:	Un total de cuatro conectores de 5 V de CC proporciona una fuente de alimentación auxiliar 5 voltios. En cada toma, la corriente máxima de salida de CC está limitada a 30 mA.
LED:	El LED verde en el lado izquierdo (ON) indica que está encendido.
	El símbolo de advertencia de descarga electrostática: los impulsos de descarga electrostática deben ser evitados cuando se conecten los electrodos a cualquiera de los conectores de seguridad o conectores push-pull. Siga los pasos descritos en el capítulo "Recomendaciones para la operación segura" más adelante.

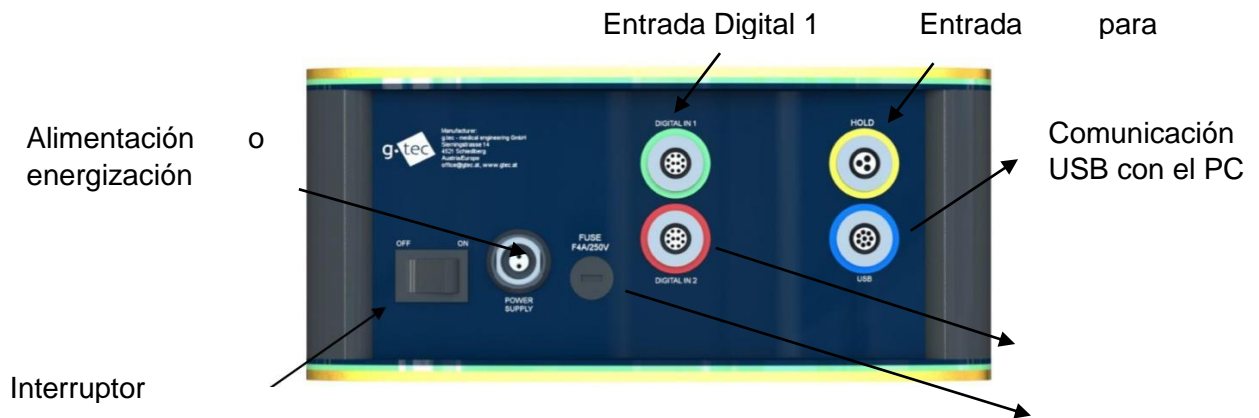


Figura 69. Vista posterior del g.Hlamp

POWER	Interruptor ON/OFF para encender o apagar el dispositivo.
POWER SUPPLY	enchufe para la conexión de la fuente de alimentación Fusible 4A / 250V externa, tipo 20 mm, de acción rápida
DIGITAL IN 1	Conector para entradas digitales
DIGITAL IN 2	Conector para entradas digitales
HOLD	Conector para permitir mantenimiento de la señal de entrada en el mismo nivel de señal.
USB	Conector USB para la conexión con PC o portátil.

1.2 Caja de control de 64 canales

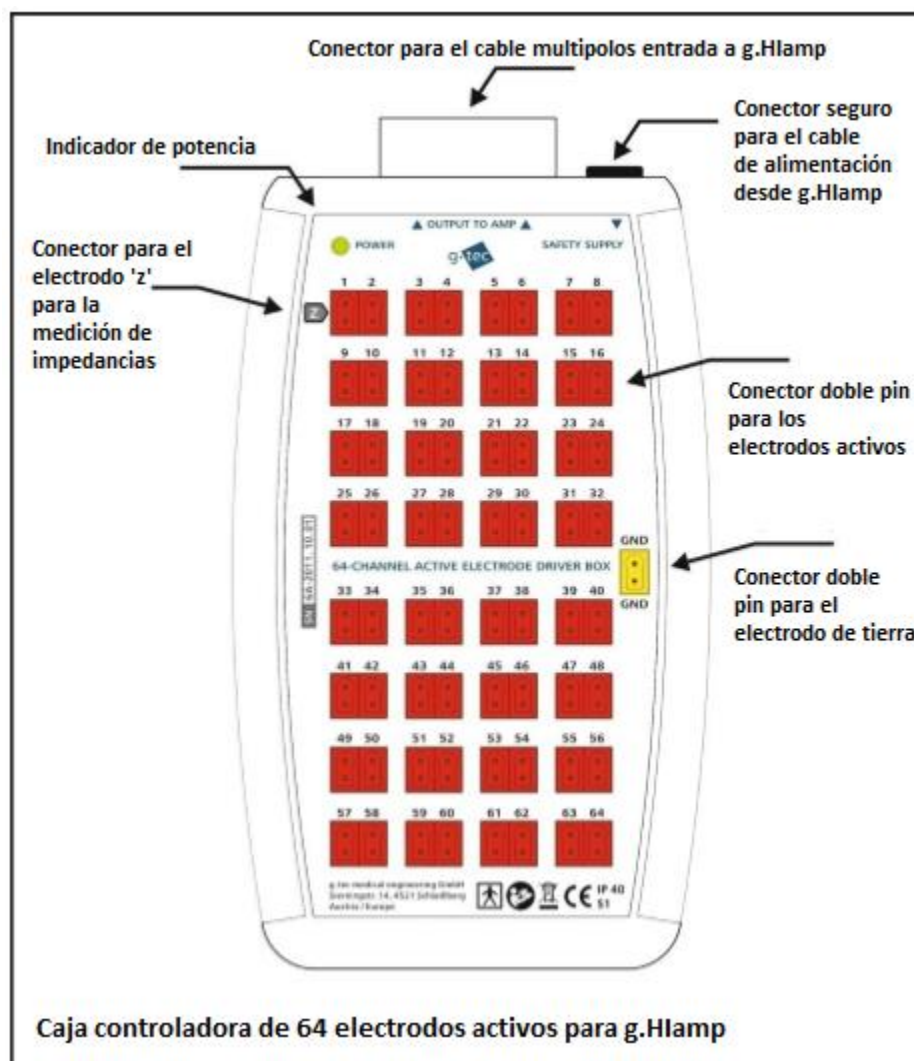


Figura 70. Caja de control de 64 electrodos activos para g.HIamp

La caja de control ilustrada en la Figura 70, tiene: 64 conectores doble pin de seguridad para los electrodos activos (rojo), un conector de seguridad doble pin para el electrodo de tierra (amarillo), un conector de salida para el cable conector multipolar al amplificador de bioseñales (g.HIamp) y un conector de seguridad para el cable de alimentación. Cuando se desee hacer uso de más de 64 electrodos disponibles por la gorra adquirida, para este caso contiene 128 electrodos activos, será necesario utilizar una caja adicional de control por cada 64 electrodos. De los electrodos conectados, uno de ellos se utilizará como electrodo de referencia 'z' para obtener la medida de impedancias, además de la designación de otro electrodo como tierra (ground), que estará identificado con el cable de color amarillo.



Figura 71. Cable de energización de para g.Hlamp

En la Figura 71 se puede identificar los elementos para la energización, la punta gris del cable irá conectado a g.Hlamp, mientras que el cable de alimentación debe estar conectado al conector de línea de alimentación, mientras su otro extrem debe estar en un conector de corriente 120V seguro, como lo son los conectores o plafones identificados de color naranja en las instalaciones de INAOE.



Figura 72. Cable USB entre g.Hlamp y PC.

El cable USB permite la transmisión de datos del amplificador al ordenador.

Cable multipolo de entrada a g.HIamp



Figura 73. Cable multipolo

El cable multipolo se encarga de transmitir las señales de los electrodos al amplificador g.HIamp, a cada bloque respectivo (A, B, C, D).

Cable de alimentación de seguridad desde g.HIamp



Figura 74. Cable de alimentación de seguridad.

El cable de alimentación de seguridad, se encarga de brindar la tensión de alimentación necesaria a los electrodos activos conectados a la caja de control ilustrada en la Figura 70.

1.3 Electrodo y elementos disponibles



g.SCARABEO
Electrodo activo sinterizado
Color: gris, color de conector: gris

Figura 75. Electrodo g.SCARABEO

Este tipo de electrodo corresponde a los electrodos de información EEG, no usado como referencia tierra o para medición de impedancia.



g.SCARABEO Z
Electrodo activo sinterizado Ag/AgCl
Color: gris, color de conector: negro
(Para ser usado en el canal 1 para la habilitación de la medición de impedancia con g.HIamp)

Figura 76. Electrodo g.SCARABEO Z

Este tipo de electrodo se utiliza para la medición de impedancias de los electrodos.



g.SCARABEO GND
Electrodo pasivo de tierra sinterizado Ag/AgCl
Color: gris, color de conector: Amarillo

Figura 77. Electrodo g.SCARABEO GND

Este electrodo será la referencia tierra en la adquisición de datos.



g.GAMMAearclip Ag/AgCl
Electrodo activo sinterizado Ag / AgCl para usar como referencia en el lóbulo de la oreja

Figura 78. Electrodo g.GAMMAearclip Ag / AgCl

Los electrodos en lóbulos de la oreja posibilitan el uso de estos como referencia, teniendo en cuenta que son electrodos aislados a actividad neuronal.



Figura 79. Jeringa y gel para la aplicación en electrodos.

La jeringa curva y el gel son esenciales en la toma de datos, ya que con estos dos se permite la medición de potenciales eléctricos en el cuero cabelludo. Cabe notar que el uso del gel no es opcional para operar el equipo.

2. RECOMENDACIONES PARA LA OPERACIÓN SEGURA

Evitar los impulsos de descarga electrostática a las tomas de entrada de seguridad: Las descargas electrostáticas (ESD) pueden dañar los componentes electrónicos del interior del dispositivo. Bajo ciertas condiciones, puede acumular electricidad estática en su cuerpo o un objeto y luego descargarse en otro objeto, tal como el dispositivo. Para evitar daños por descargas electrostáticas, debe descargar la electricidad estática de su cuerpo antes de tocar cualquiera de sus dispositivos. Puede proteger contra EDS y descargar la electricidad estática de su cuerpo tocando un objeto puesto a tierra de metal (tales como la compensación de potencial). Al conectar los electrodos al dispositivo, siempre hay que se conecte a tierra para descargar la electricidad estática que su cuerpo haya acumulado.

Evitar el paso de cualquier tipo de anomalía en la alimentación del equipo, tales como picos de energía. Para lograr este objetivo, la conexión del equipo se debe realizar en los conectores naranjas disponibles en las instalaciones de INAOE.

Para hacer funcionar la caja de control de 64 canales de electrodos activos para g.Hlamp, realice los siguientes pasos: El sistema permite la grabación de señales de alta calidad, incluso con una impedancia sub-óptima en electrodos de registro. Sin embargo, para lograr los mejores resultados, el electrodo de tierra debe tener una conexión perfecta con baja

impedancia. Se recomienda, limpiar la piel y, finalmente utilizar gel abrasivo para preparar la ubicación en la que se ubica el electrodo de tierra. Para todos los demás electrodos de registro, se requiere una conexión fiable a la piel, pero la preparación de la piel no es necesariamente necesario. g.GAMMAgel o g.GAMMAcream tiene que ser utilizado para todos los electrodos. El gel se puede aplicar con una jeringa (con una cánula curva) para asegurar un contacto fiable con la piel.

Se recomienda seguir los siguientes pasos.

Paso 1: Conecte la caja de control de 64 canales de electrodos activos para g.Hlamp al cable de alimentación de seguridad negro y conecte el cable a la toma de alimentación de seguridad color negro en g.Hlamp (ubicado debajo de la entrada Conectores multipolares A - D). Asegurar la correcta orientación del conector (flecha apuntando hacia el enchufe en la parte superior).

Paso 2: Conectar la salida multipolos de la caja de control de 64 canales de electrodos activos para g.Hlamp, con el cable azul multipolos y conecte el otro extremo del cable a la toma de entrada de la g.Hlamp (A - D). Asegúrese la correcta orientación de la clavija (ver marcas rojas en los conectores macho y hembra).

Paso 3: Conectar los electrodos activos (código de color rojo) a las tomas rojas 1 - 64 (o menos). Conectar el electrodo de masa (código de color amarillo) a la toma de entrada GND. Si se debe utilizar la medición de la impedancia interna, un electrodo especial "Z" (codificado en color negro) necesita ser conectado al canal 1 en lugar del electrodo estándar de color rojo. El electrodo "Z" proporciona una señal normal en el canal 1, al igual que los otros electrodos hacen. Sólo que tiene una modificación interna necesaria para proporcionar una medición de impedancia síncrona en todos los otros canales. Las mediciones de impedancia se pueden realizar para todos los canales de entrada, excepto para el canal 1, como se especifica más adelante en la sección medición de impedancias en esta guía.

Nota: Compruebe la correcta orientación de la clavija y el enchufe para cada electrodo activo y el electrodo GND (tierra).

Paso 4: Encienda g.Hlamp y compruebe que el LED verde en la caja de control de 64 canales de electrodos activos para g.Hlamp esté encendido (indicando que la caja de control está energizada).

Paso 5: Asegurar un montaje correcto de todos los electrodos y una correcta aplicación del gel de electrodos. Iniciar un programa adecuado y llevar a cabo la medición de la impedancia (Por favor, consulte las instrucciones de uso correspondientes para el software g.Recorder o el procesamiento en línea con g.HIGHspeed para Simulink). Para obtener la

mejor calidad de la señal, la impedancia de todos los electrodos debe ser inferior a 30 kOhm (rango verde) o por debajo de 50 kOhm (intervalo de naranja). Si la impedancia está por encima de 50 kOhm pero por debajo de 100 kOhm (rango azul) las señales deben todavía estar bien, pero pueden verse afectadas por el ruido y las interferencias electromagnéticas. Por encima de 100 kOhm (zona roja) las señales pueden ser muy ruidosas o se pueden perder. En este caso, por favor, compruebe el electrodo para asegurarse de que esté correctamente lleno de gel y en contacto con la piel. Un área de alrededor de 1 cm² de piel debe tener un contacto permanente con el gel.

Nota: g.Hlamp no tiene un canal de entrada de referencia común fijo. ***El canal de referencia se puede definir a través del software de grabación.*** Por ejemplo uno puede definir el canal 64 como la referencia y conectar el electrodo de referencia lóbulo de la oreja activa a este canal (consulte las instrucciones de uso del software correspondiente).

Atención: Tenga cuidado al desconectar los electrodos de la caja de control de 64 canales de electrodos activos para g.Hlamp. Nunca tirar los cables del electrodo ya que esto va a romper el hilo y destruir el electrodo. Los electrodos deben permanecer conectados a la caja para la limpieza. Sólo desconecte la caja del amplificador y protéjala de líquidos durante la limpieza de los electrodos.

Nota: Todos los tipos de electrodos de Ag / AgCl tienen un tiempo de vida limitado y necesitan ser reemplazados de vez en cuando. Un tratamiento cuidadoso y limpieza mantendrán los electrodos trabajando durante más tiempo.

3. USO DE SIMULINK PARA LA ADQUISICIÓN DE DATOS EEG

Inicialmente se debe abrir Matlab y escribir simulink en el prompt de Matlab y dar enter. Inmediatamente Simulink abrirá ofreciendo la opción de crear un nuevo proyecto.

1. Para crear un nuevo modelo de Simulink clic en el icono de Simulink en la ventana de MATLAB o Simulink entrar en la ventana de comandos de MATLAB.

El navegador de la librería de simulink abre:

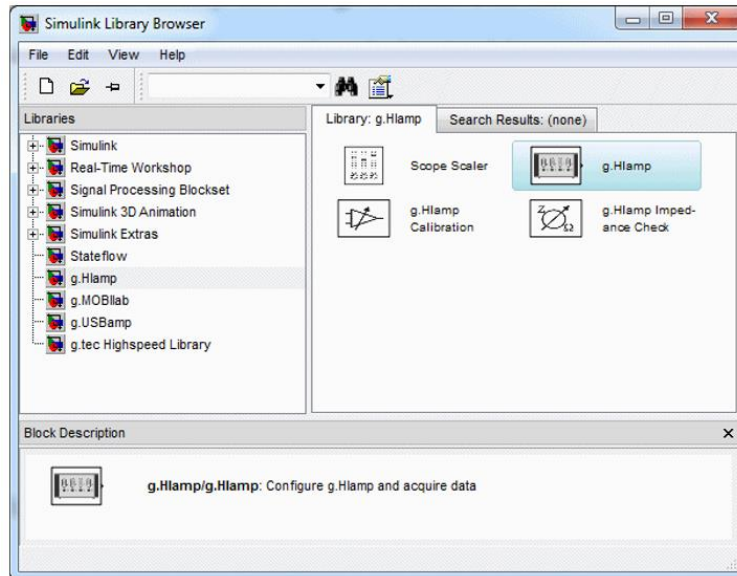


Figura 80. Navegador de Simulink.

El navegador de Simulink da acceso a todas las librerías.

2. Desplácese hacia abajo a g.HIamp para ver el bloque de adquisición de datos de bioseñales.
3. Presione en el ícono crear un nuevo modelo en el navegador de la librería de Simulink para abrir un modelo vacío de Simulink.
4. Haga click en el bloque g.HIamp en el navegador de la librería Simulink y arrástrelo al nuevo modelo.
5. Abra la dirección de Manejo de Señales / Buffers que está bajo el Set de bloques de Procesamiento de señal en el navegador de Simulink y arrástrelo en el nuevo modelo.
6. Desde la librería Highspeed de g.tec copie el bloque g.scope, que será el osciloscopio o visor de señales.
7. De la librería Sinks copie el bloque To File (Hacia archivo), este nos permitirá guardar una variable de interés.
8. Desde el directorio Signal Attributes (Atributos de señal) copie el bloque Data Type Conversion (conversión de datos).
9. Ahora el modelo deberá lucir así:

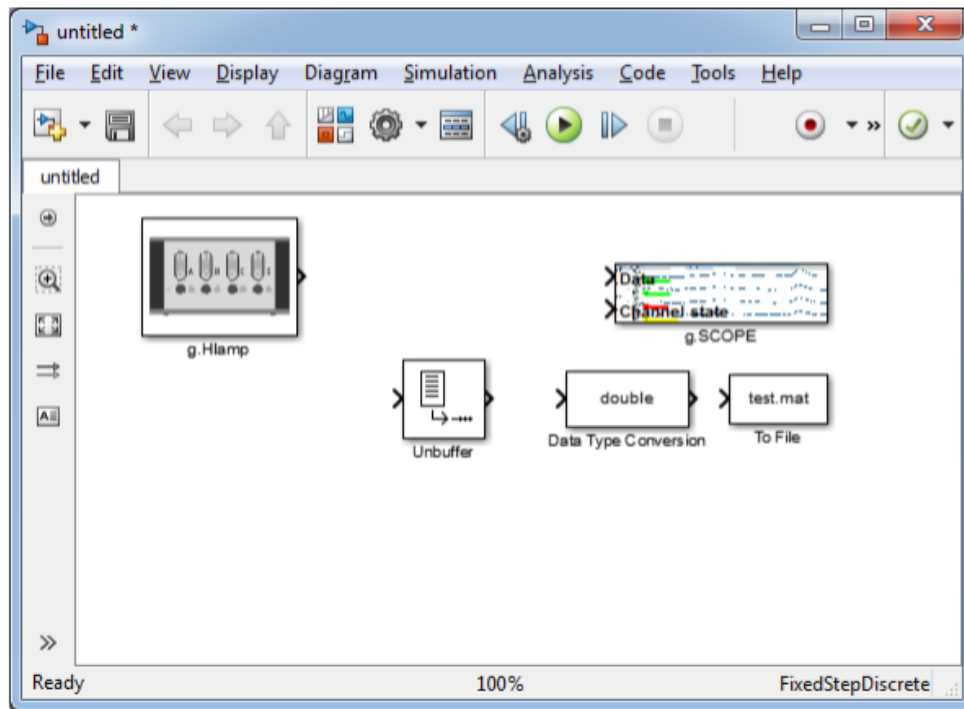


Figura 81. Modelo de Simulink para la adquisición de señales EEG.

10. Haga doble click en el bloque g.Hlamp

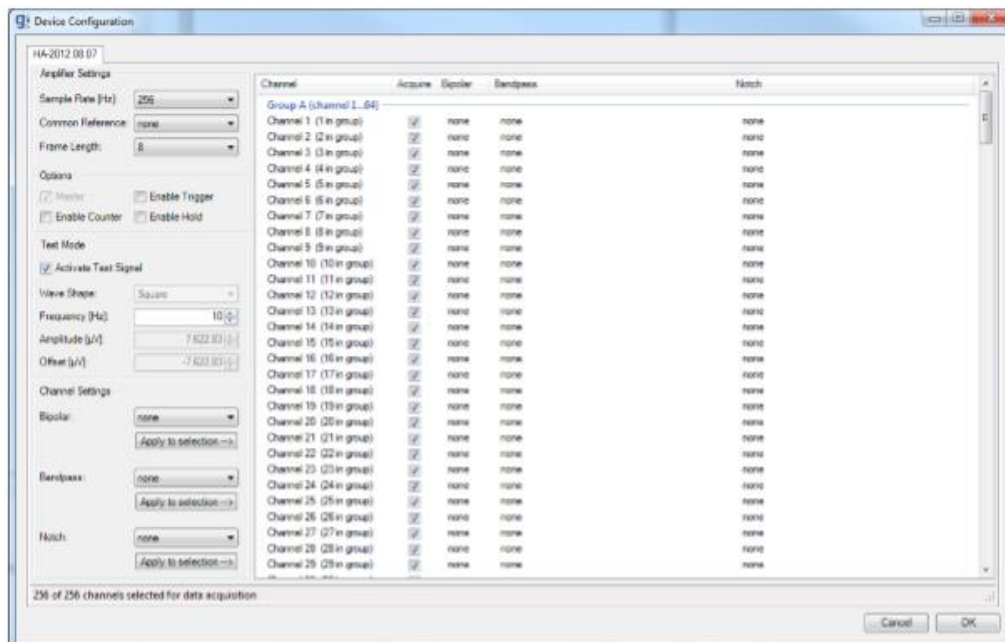


Figura 82. Bloque g.Hlamp.

En la ventana de parámetros del bloque g.Hlamp de la Figura 82, brinda opciones para el usuario como frecuencia de muestreo; fijar una referencia común, que también puede ser fijada más adelante por tratamiento de señales; filtrado de señal, comúnmente se usa un

filtrado de 0.1 a 100Hz, pero esto solo depende del objetivo del usuario; también permite el uso de filtros notch o rechazabanda para atenuar los artefactos debidos a alimentación a 50/60Hz.

11. Haga doble click en el bloque To File (Hacia archivo) y dele un nombre al archivo para almacenar la información, por ejemplo test.mat y a guardar en la variable y.

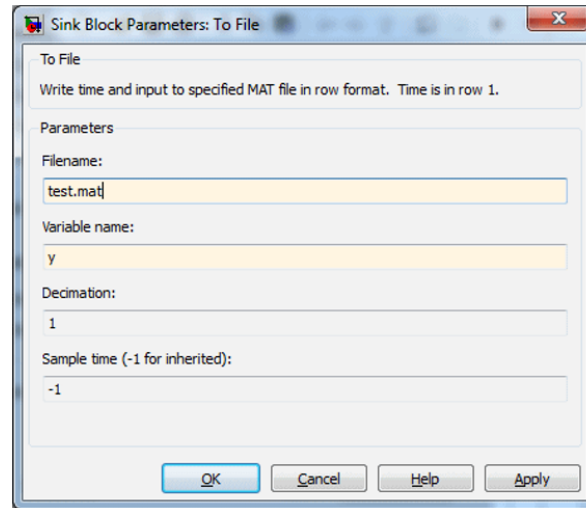


Figura 83. Opciones del bloque To File.

12. Haga doble click en el bloque Type Conversion (Tipo de conversión), y cambie el modo de tipo de dato de salida a double porque g.Hlamp está adquiriendo los datos como float32, como se ve en la Figura 84.

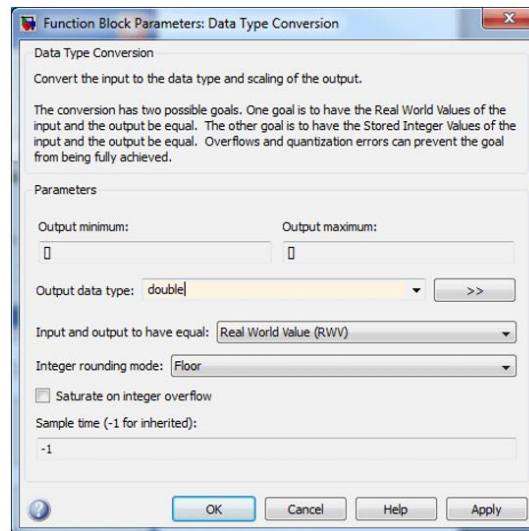


Figura 84. Opciones del bloque Type Conversion.

13. Después de configurar cada bloque, realice las conexiones como se muestra en la

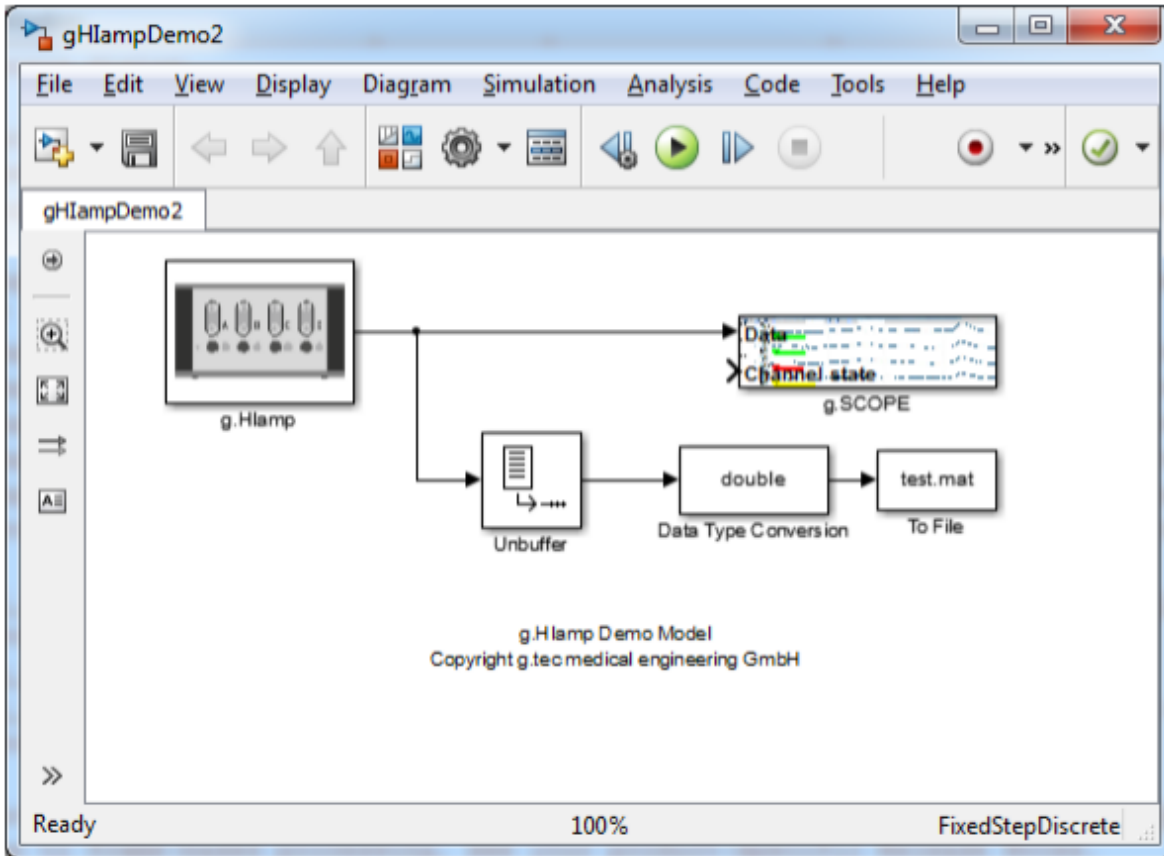


Figura 85. Conexiones para el modelo Simulink para la adquisición de datos.

Compare su modelo con el gHIampDemo2, el cual puede ser abierto desde el navegador de librería de simulink como g.HIamp/Examples, dando doble click en el respectivo ícono.

14. Haga click en el menú de simulación y seleccione Configuration Parameters (Parámetros de configuración).

15. Configure el tiempo a Inf y el tipo bajo Solver Options (opciones de solución) a Fixed-step (Paso fijo). Solver (Solucionador) a Discreto (no estados continuos). El tamaño de paso fijo es ubicado a auto porque el bloque g.HIamp especifica la tasa de muestreo.

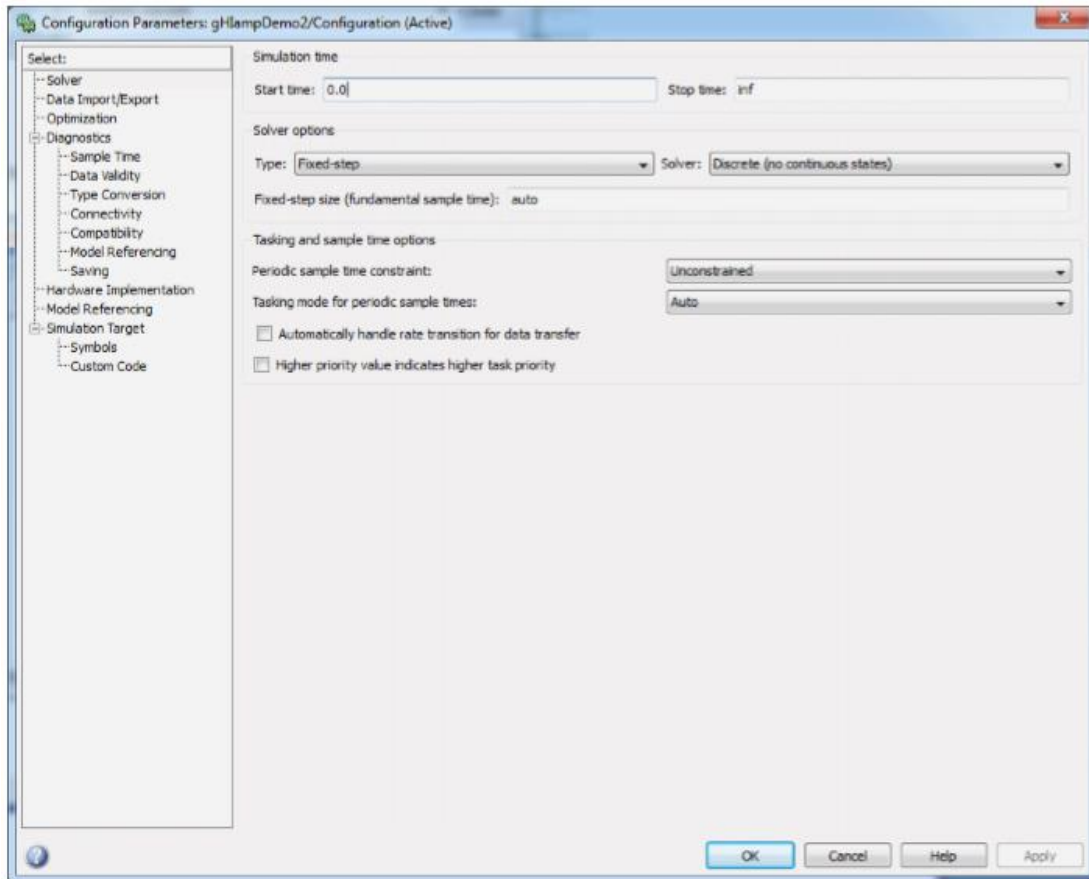


Figura 86. Parámetros de configuración para simular.

16. Confirme las configuraciones y cierre la ventana con OK.

17. Encienda el amplificador y conéctelo en un puerto libre USB. El LED de energía en g.Hlamp debe estar encendido.

Opcional: Medida de impedancias

Para algunas aplicaciones la medida de impedancias no es estrictamente necesaria, sin embargo, conociendo el valor de impedancia en los electrodos, es la manera en la que podemos garantizar la calidad de señal de adquisición. Para ello se describe cómo funciona el bloque de medición de impedancias

18. Ubique el bloque g.Hlamp impedance check en el navegador de librería de simulink. Arrástrelo al modelo, el medidor de impedancias no se conecta a ningún otro bloque. Para obtener la medida de impedancias no debe estar corriendo ninguna simulación, al hacer doble click sobre este bloque, se abrirá una ventana indicándonos la impedancia correspondiente a cada electrodo.

19. Una vez realizados los pasos anteriores y haber corroborado que funciona correctamente, inicie su modelo, y podrá observar en el bloque scope las señales en tiempo real.

4. MEDICIÓN DE IMPEDANCIAS

Luego de tener un modelo para la adquisición de señales, como se describió en el capítulo 3 de esta guía, para realizar la medición de impedancias, se aconseja lo siguiente:

- 1) Ponga el gorro de electrodos correctamente con la posición de la CZ con la misma distancia a Nasión y a Inion.
- 2) Conecte los dos electrodos lóbulo de la oreja (A1, A2) con una gota de gel.
- 3) A continuación, rellene cuidadosamente el electrodo de tierra (amarillo) con gel utilizando una jeringa con una punta de plástico. Asegúrese de que un área de al menos 1 cm² de piel se humedece adecuadamente con gel antes de llenar el electrodo.
- 4) Continuar con el electrodo 1 (Fp1), que es el electrodo 'Z' (color negro, se requiere este electrodo para ser utilizado en el canal 1 para permitir la medición de impedancia con electrodos activos. El electrodo 'Z' proporciona una señal normal, como todos los otros electrodos lo hacen.

Nota: La medición de la impedancia es posible para todos los canales excepto para el canal 1 y para el electrodo de tierra).

- 5) En el bloque g.HIamp impedance check del modelo creado para la adquisición de señales, seleccione activos (tipos de electrodos) para para los bloques de canales de interés a sensar, antes de iniciar la medición de la impedancia (pulse Inicio).

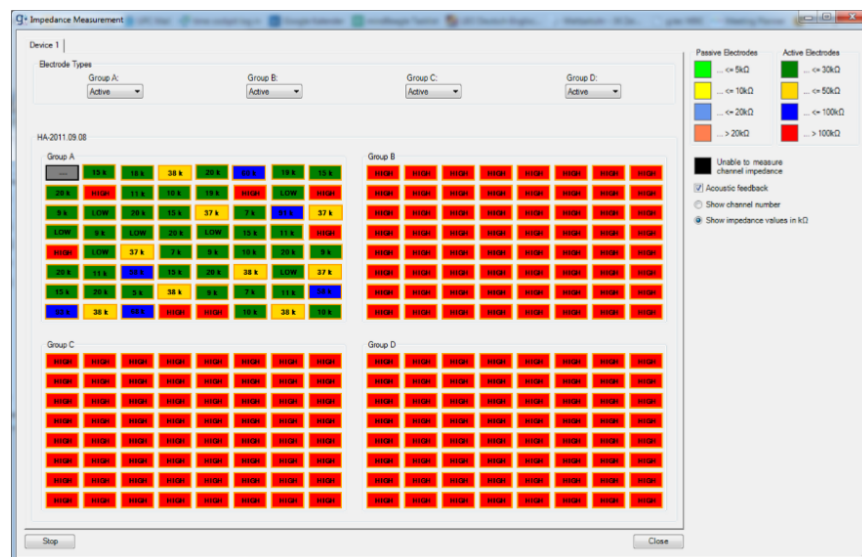


Figura 87. Medición de impedancias.

Nota: Cada 3 segundos todos los electrodos se comprueban y los resultados se muestran en la matriz del Grupo A. Si el electrodo 'Z'- o GND no tiene contacto con la piel aparecerán todos los canales en negro. Una vez que estos electrodos están llenos

de gel, todos los canales cambian de color a rojo. Al llenar otro electrodo con gel, que es de color cambiará a azul, amarillo o verde y un breve sonido será entregado por el ordenador. Para obtener una calidad de señal perfecta todos los electrodos deben aparecer en color verde o amarillo. Incluso los canales de color azul proporcionarán buenas señales en un entorno de laboratorio "limpia". Si un canal permanece en rojo el correspondiente electrodo necesita ser comprobada de nuevo para el llenado correcto.

5. REFERENCIAS

Manuales:

Simulink Highspeed On-line Processing, USER MANUAL V3.15.02. Disponible en <http://www.gtec.at/Products/Software/High-Speed-Online-Processing-under-Simulink-Specs-Features>

Application Example / Demo 64-Channel Flash VEP Experiment using g.Hlamp V 1.12.00. Disponible en www.gtec.at/content/download/5991/48364/version/2/

64-channel active electrode driver box for g.Hlamp, Instructions for use V1.14.03. Disponible en www.gtec.at/content/download/5991/48364/version/2/

Simulink Highspeed Library, USER MANUAL V3.15.02. Disponible en <http://www.gtec.at/Products/Software/High-Speed-Online-Processing-under-Simulink-Specs-Features>

g.Hlamp multichannel amplifier, Instruction for use V1.11.05. Disponible en http://www.nbtitd.com/download-document/116-gtec-ghiamp_instructionsforuse

ANEXO 2. INFORMACIÓN A VOLUNTARIOS SOBRE EL PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE EEG.

El Dolor

El dolor es una experiencia desagradable sensorial o emotiva, de carácter personal y subjetivo asociado a un evento de daño potencial o real. De esta manera, el personal médico evalúa la intensidad de dolor por medio de retroalimentación por parte del paciente. Sin embargo, existen tipos de paciente los cuales no pueden generar la retroalimentación esperada, como: niños; adultos de edad avanzada; pacientes con desórdenes de consciencia, como en estado de coma, mínima consciencia, síndrome de enclaustramiento; pacientes en estado de demencia; entre otros. Lo cual dificulta aún más la situación al momento de efectuar un cuidado eficiente para la mitigación de dolor.

Hasta el momento no existe un método objetivo en la evaluación de dolor, lo más aproximado a ello es la extracción de información por medio del Índice Biespectral (BIS), el cual fue diseñado para evaluar la sedación, este método usa la actividad presentada en un electromiograma ubicado en el músculo frontal del paciente, cuya contracción puede ser relacionada con la presencia de dolor cuando el paciente no está bajo efectos sedantes. Es por ello la latente necesidad de generar un método que pueda determinar cuando un paciente se encuentra bajo estado de dolor sin el uso de un tipo de comunicación con el paciente.

La electroencefalografía (EEG) es el registro de actividad eléctrica cerebral en un sujeto que se genera por la actividad de las neuronas, el cual se obtiene mediante electrodos ubicados en el cuero cabelludo de manera no invasiva y sin dolor. Como herramienta ha sido ampliamente usado en aplicaciones en diferentes áreas como reconocimiento de emociones, neuromarketing, aplicaciones médicas, entre otros. De esta manera, se pueden reconocer estados mentales de la persona a través del estudio de señales EEG del sujeto.

Importancia de voluntarios en estudios de EEG

Para obtener una eficiencia adecuada en este tipo de estudios es necesaria la incorporación de una población o cantidad de sujetos de estudio suficiente para que sus análisis puedan ser catalogados como la respuesta de una persona en estado normal, permitiendo así la caracterización necesaria para la clasificación y detección de anomalías de estados diferentes al saludable.

El estudio en voluntarios, posibilita ampliamente la propuesta de diferentes metodologías para el estudio, caracterización y clasificación de posibles estados, permitiendo así que estos datos adquiridos funcionen como un banco de señales en las cuales se basan los análisis al momento de aplicar en pacientes o sujetos no pertenecientes al grupo de voluntarios.

Riesgos en la adquisición de señales EEG

Los riesgos que puede tener un sujeto al momento de que se le practique una electroencefalografía son nulos. Esto se debe a que el equipo electrónico capta la señales eléctricas que naturalmente los seres humanos generamos por la actividad neuronal en cualquier estado, es decir, el equipo funciona como receptor únicamente, y no está

suministrando ningún tipo de electricidad o corriente en el cuero cabelludo, permitiendo que este procedimiento sea indoloro, por lo tanto no hay riesgo en la toma de electroencefalografías.

Prueba de dolor en voluntarios

Para que este estudio pueda ser aplicado en la detección de dolor en pacientes no comunicativos, es necesario realizar una caracterización de este mismo estado en sujetos saludables, y poder discriminar de un estado de descanso, en el cual se asume que se encuentran los pacientes imposibilitados de comunicarse.

Este protocolo incluye como prueba de dolor la inmersión de una mano en un recipiente con agua fría, a temperatura de 4 ± 1 °C, durante la mayor cantidad de tiempo posible por parte del voluntario. Sin embargo, a pesar de que el objetivo de estas pruebas es generar dolor para poder caracterizar dicho estado, estas pruebas se realizan garantizando las siguientes premisas:

- La salud, seguridad y dignidad de los sujetos debe tener la más alta prioridad.
- El investigador es personalmente responsable por el desarrollo de la investigación.
- El protocolo experimental es revisado y aprobado por un comité independiente. El comité está conformado por personal académico voluntario que realiza seguimiento de dicho estudio, siendo ajeno al desarrollo de éste.
- Los voluntarios deben ser correctamente informados del tipo de pruebas y consecuencias que pueden tener, de manera oral y escrita. El voluntario puede realizar cualquier pregunta que crea conveniente para su información personal.
- Los voluntarios deben dar su consentimiento por escrito después de haber conocido y discutido las metas de estudio, procedimiento y riesgos. El voluntario deberá llenar un formulario del cual se le dará copia para la legalidad del protocolo. Dicho formulario se encuentra como anexo en este documento.
- Los voluntarios tienen la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento sin riesgo o sanción.
- Existe una revisión periódica de procedimientos y resultados por parte de un comité independiente al de investigación.

Agradecimientos

Agradecemos encarecidamente por la atención que se le ha prestado al presente documento y esperamos que sea parte de este proyecto como voluntario(a), poniendo un grano de arena en los cimientos de esta investigación que tiene como meta el incremento de eficiencia en la atención al dolor en pacientes no comunicativos.

Atentamente,

Equipo de Investigación de Ingeniería en Medicina y Biología
INAOE

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Documento de consentimiento para el estudio: “Detección de dolor mediante análisis de EEG en voluntarios orientado a pacientes no comunicativos”

Yo _____
identificado con documento _____
afirmo y autorizo que:

- He recibido la información concerniente al estudio de detección de dolor mediante análisis de EEG en voluntarios orientado a pacientes no comunicativos.
- Se me ha dado respuestas a todas las preguntas concernientes al estudio.
- Conozco los posibles daños potenciales que puedan originarse en la toma de datos EEG en el estado de estimulación de dolor.
- Es parte de mi conocimiento que tengo la total libertad de dejar de ser parte del estudio, en cualquier momento.
- Soy libre de permanecer el tiempo que desee bajo condiciones de dolor y por lo tanto responsable de algún posible daño.
- Autorizo al Equipo de Investigación de Ingeniería en Medicina y Biología para hacer uso de los datos adquiridos en este estudio.
- Mi participación es libre y no remunerada.

Acepto participar en el estudio como voluntario a partir del día ___ / ___ / ___

Voluntario

Investigador a Cargo