

METODOLOGÍA DE LOCALIZACIÓN DE FUENTES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS EN EPILEPSIA FOCAL EMPLEANDO EL CRITERIO DE LA VARIANZA

Methodology for electroencephalographic source localization in focal epilepsy using the variance criteria

RESUMEN

Se estudia el problema de reconstrucción de las fuentes bioeléctricas del cerebro, a partir de sus potenciales medidos en el cuero cabelludo. La metodología empleada se basa en un modelo de fuentes distribuidas, el cual no requiere la suposición a priori del número de fuentes. Para solucionar el problema directo, se utiliza un modelo de la cabeza esférico de cuatro capas. En el problema inverso, se calcula una solución regularizada mediante el algoritmo de Tikhonov. La escogencia de la fuente que de mayor forma contribuye al potencial superficial se hace mediante el criterio de la varianza de la densidad de corriente calculada.

PALABRAS CLAVES: Electroencefalografía, regularización, localización de fuentes, estimación de la varianza.

ABSTRACT

The reconstruction of bioelectrical brain sources from their measured scalp potentials is considered here. For avoiding assumptions on the number of sources, a distributed source model is implemented. The direct problem is studied by using a spherical four-layered head model. For dealing with the inverse problem, Tikhonov regularization is proposed. And the source accounting for the major contribution to the measured potential is chosen through the variance criteria of the calculated current density.

KEYWORDS: *Electroencephalography, regularization, source localization, variance estimation.*

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una patología cerebral que se manifiesta clínicamente por crisis de repetición (síntomas y/o signos neurológicos positivos). Afecta aproximadamente a 40 millones de personas en el mundo, el 10% sufre más de una convulsión al mes y el 80% de estos vive en países en desarrollo, por lo que representa un problema importante de salud, con evidente repercusión en la vida laboral y social del individuo que la padece [1]. El tratamiento farmacológico para el control de la epilepsia no es efectivo en todos los casos y la remoción quirúrgica de la parte del cerebro que inicia la actividad epiléptica es el modo de tratamiento a considerar. Cabe anotar que los pacientes con crisis parciales son los más susceptibles de intervención quirúrgica. En cualquier caso, se hace necesario identificar con la mayor precisión posible, la región cerebral donde se originan las crisis, determinando de paso hasta qué grado la cirugía puede afectar las funciones vitales, tales como las sensores/motoras y las habilidades lingüísticas. El EEG juega un papel crucial en esta tarea debido a su excelente resolución temporal (~1 ms); sin embargo, su interpretación visual provee una localización imprecisa indicando, en el mejor de los casos, cuál es el lóbulo involucrado durante la descarga epiléptica [2].

VICTORIA EUGENIA MONTES

Ingeniera Electrónica
Est. Maestría Ing. Eléctrica
Universidad Tecnológica de Pereira
victoriamontes@ohm.utp.edu.co

EDUARDO GIRALDO

Ingeniero Electricista, M.Sc.
Profesor Auxiliar
Universidad Tecnológica de Pereira
egiraldos@utp.edu.co

CARLOS DANIEL ACOSTA

Licenciado en Matemáticas, Ph.D.
Profesor Asociado
Universidad Nacional de Colombia
Sede Manizales
cdacostam@unal.edu.co

Los métodos de localización de fuentes electroencefalográficas ayudan a determinar las regiones del cerebro donde se generan las descargas epilépticas [3], [4], [5]. Estos métodos deben resolver dos problemas fundamentales: el directo y el inverso. El proceso de predecir los potenciales superficiales a partir de las fuentes dentro del cerebro se conoce como el *problema* directo [6]. Por el contrario, el proceso de determinar las densidades de corriente de las fuentes del EEG a partir de las mediciones de los potenciales superficiales se denomina el *problema inverso*. Sin embargo, ocurre que, dado un número finito de sitios en el cuero cabelludo en los que se mide el potencial superficial en un instante de tiempo dado, es posible que un número infinito de configuraciones de las fuentes genere estas mediciones [7]. Además, este problema es sensible a los errores ocurridos en la medición pues pequeñas variaciones en los datos de entrada pueden producir variaciones importantes en la identificación de la fuente bioeléctrica [8]. Por lo tanto, el problema inverso es *mal condicionado* y se deben adicionar restricciones con el fin de obtener una solución única.

Una vez determinada de manera estable la densidad de corriente asociada a cada fuente, se requiere determinar cual de ellas es la que contribuye en mayor grado a los potenciales medidos en la superficie y al desencadenamiento de las crisis epilépticas. Entre las

técnicas empleadas en la literatura encontramos la solución con la norma mínima (MN – *Minimum Norm*) sobre la energía [9]. La solución MN muestra una dependencia en la profundidad, lo cual no es deseado pues favorece las fuentes superficiales. Esto llevó a generar dos versiones ponderadas, la solución de norma mínima con matriz diagonal ponderada (WMN – *Weighted MN*) [10], [11] y la solución de norma mínima ponderada Laplaciana (LWMN – *Laplacian WMN*) también conocida como tomografía electromagnética del cerebro de baja resolución (LORETA – *Low Resolution brain Electromagnetic Tomography*) [12], las cuales fueron introducidas para compensar ese sesgo. Adicionalmente, estas variantes de las soluciones MN se pueden representar en la estructura Bayesiana [13]. Otros enfoques son: promedio local autorregresivo (LAURA – *Local Autoregressive Average*) [14] que incluye restricciones físicas en las soluciones y EPIFOCUS [15] que es una solución quasi-lineal inversa.

En este trabajo se propone una metodología de localización de fuentes electroencefalográficas que a partir de la definición del modelo directo y de los potenciales medidos en el cuero cabelludo, encuentra las densidades de corriente correspondientes aplicando regularización de Tikhonov. Luego mediante un análisis de la varianza de estas densidades, es posible determinar la fuente que contribuye en mayor proporción al potencial medido en la superficie.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Base de datos

La base de datos de señales EEG está conformada por registros adquiridos en el Instituto de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero (Neurocentro). Las señales fueron adquiridas a una frecuencia de muestreo de 256 Hz empleando el formato 10/20. Los registros cuentan con un diagnóstico de epilepsia focal, que ha sido confirmado por neurólogos quienes han analizado el registro EEG desde el punto de vista clínico. Para el experimento, se tomó una señal con diagnóstico de epilepsia focal y se extrajo, para un mismo paciente, un segmento que no presentaba descargas epileptiformes y otro segmento que sí las presentaba, cada uno con una duración de 12 s. La señal de 19 canales se adecuó al esquema de referencia promedio [16].

2.2. Modelo directo

Se construyó un modelo de la cabeza con 4 esferas concéntricas correspondientes a los modelos de: el cuero cabelludo, el cráneo, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro, con radios relativos de 1.000, 0.948, 0.887 y 0.870 y conductividades de 0.3333, 1.5380, 0.0200 y 0.3333 Sm^{-1} , respectivamente. En este modelo, la generación de los potenciales superficiales emplea un proceso de optimización mediante el método de la

proyección del gradiente [17]. El número de fuentes del modelo fue de 128.

2.3 Modelo inverso

Las fuentes de la señal EEG se pueden modelar mediante una distribución de fuentes fija y uniforme a través de todo el volumen del cerebro. La relación entre las amplitudes de la fuente y los potenciales superficiales se expresa mediante el siguiente modelo lineal [18]

$$\mathbf{V} = \mathbf{M}\mathbf{J} \quad (1)$$

donde \mathbf{V} es la matriz de la señal EEG medida en la superficie, \mathbf{J} es una matriz desconocida de las amplitudes de las fuentes a lo largo del tiempo y \mathbf{M} indica el operador directo o matriz guía de campo. Dado que \mathbf{M} expresa la contribución de cientos de fuentes a muy pocos sensores, resulta ser mal condicionado. Además, los datos de trabajo pueden estar contaminados con ruido de distintos tipos lo que hace que los algoritmos básicos de solución por mínimos cuadrados no sean viables. Se hace preciso entonces introducir alguna información o hipótesis adicional buscando una versión regularizada del problema.

La forma de regularización más común es la de Tikhonov [19], cuyo objetivo es definir la solución regularizada \mathbf{J}_λ como la que minimiza la combinación entre el residual de la norma y la restricción lateral, así:

$$\mathbf{J}_\lambda = \arg \min \left\{ \|\mathbf{V} - \mathbf{M}\mathbf{J}\|_2^2 + \lambda^2 \|\mathbf{J}\|_2^2 \right\} \quad (2)$$

El valor óptimo para el parámetro de regularización λ es estimado mediante el método de validación cruzada generalizada (GCV – *Generalized Cross-Validation*) [20], el cual examina la capacidad de una escogencia λ_0 por su capacidad para predecir datos que se remueven de la información. Dicha escogencia se basa en la minimización de la función

$$G(\lambda) = \frac{\|\mathbf{V} - \mathbf{M}\mathbf{J}_\lambda\|_2^2}{\text{tr}(\mathbf{I} - \mathbf{M}\mathbf{M}^\#)} \quad (3)$$

donde $\mathbf{M}^\# = (\mathbf{M}^T\mathbf{M} + \lambda^2\mathbf{I})^{-1}$ es la inversa regularizada de \mathbf{M} y $\text{tr}(\cdot)$ es el operador traza.

2.4. Localización espacial

Una vez calculado \mathbf{J} , se estimó su varianza mediante un algoritmo recursivo con suavizado por ventana, así:

$$\hat{\sigma}_\xi^2(t) = \frac{\alpha}{N} \sum_{i=1}^N g_i \mathbf{J}(t-i)^2 + (1-\alpha)\hat{\sigma}_\xi^2(t-1) \quad (4)$$

siendo $\mathbf{g} = [g_1 \dots g_M]$ una función ventana de suavizado, que permita obtener valores con menor cantidad de componentes de alta frecuencia. El término N es la cantidad de ventanas de estimación utilizadas y α es otro término de suavizado que evita que haya un cambio muy alto entre los estimados en el instante t y $t-1$.

2.5. Validación

La validación de la metodología desarrollada se realizó de la siguiente manera:

- *Fuente artificial:* Se adicionó una perturbación artificial ξ a una de las fuentes s_i de la densidad de corriente calculada para el segmento normal. Con la densidad perturbada se calculó el EEG reconstruido $\hat{\mathbf{V}}$, a partir del cual se halló nuevamente la densidad de corriente $\hat{\mathbf{J}}$, como la solución por Tikhonov de $\hat{\mathbf{V}} = \mathbf{M}\hat{\mathbf{J}}$.
- *Ruido aditivo:* Con el fin de verificar la sensibilidad al ruido de la solución, se adicionó ruido a la señal EEG reconstruida $\hat{\mathbf{V}}$, así:

$$\tilde{\mathbf{V}} = \hat{\mathbf{V}} + \boldsymbol{\eta} \tag{5}$$

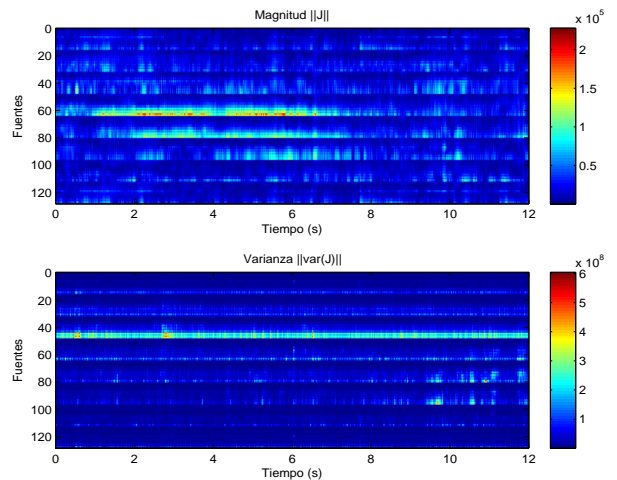
Posteriormente se obtuvo $\tilde{\mathbf{J}}$ usando Tikhonov en $\tilde{\mathbf{V}} = \mathbf{M}\tilde{\mathbf{J}}$.

- *Fuentes patológicas:* Se calculó la densidad de corriente para el segmento anormal y con el fin de determinar las fuentes que se presentan únicamente durante las descargas epilépticas, se comparó con la densidad calculada para el segmento normal descartando las fuentes comunes en ambos casos.
- *Correlación con el diagnóstico médico:* Correlacionar con el diagnóstico realizado por el especialista.

3. RESULTADOS

En la Figura 1 se observan la magnitud y la varianza de \mathbf{J} con sus respectivos máximos, para el segmento normal.

Al observar las posiciones de los máximos de la magnitud de la densidad de corriente del segmento normal (Figura 1(a)), se evidencia que la fuente ubicada en la posición 63 presenta la mayor actividad durante la mayor parte del intervalo de tiempo. Cuando se emplea el criterio de la varianza, la fuente ubicada se encuentra en la posición 47. Este resultado es útil al momento de determinar las fuentes del segmento anormal ya que entonces se descartan como fuentes posibles las obtenidas para el segmento normal.



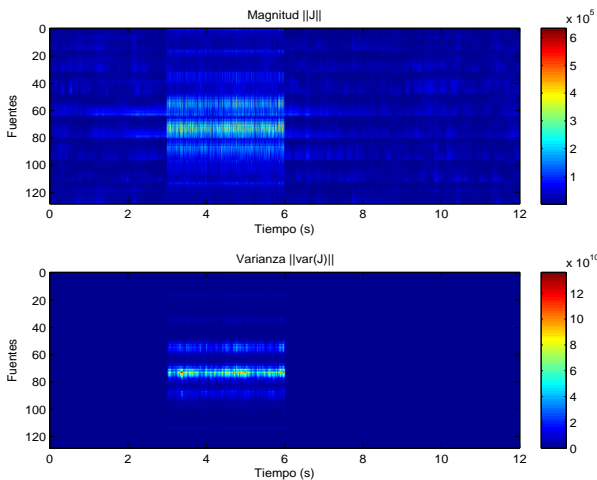
(a) Magnitud y varianza.



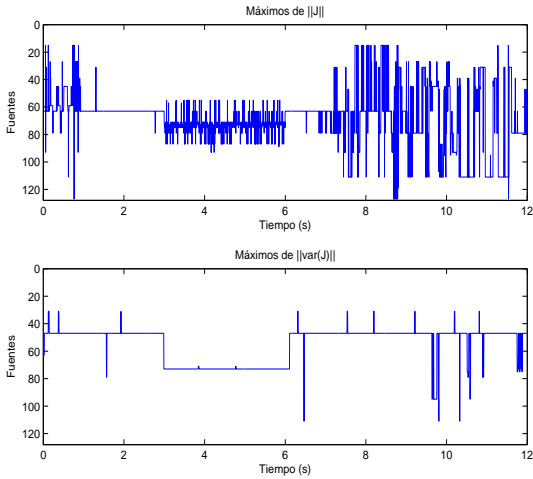
(b) Máximos.

Figura 1. Densidad de corriente \mathbf{J} para el segmento normal.

Cuando se adiciona la fuente artificial a la densidad de corriente calculada previamente, se obtiene la densidad de corriente $\hat{\mathbf{J}}$ que se muestra en la Figura 2. En este caso, la selección de la fuente a perturbar se hizo de forma tal que estuviera en un lugar de poca actividad de acuerdo con la \mathbf{J} hallada para el segmento original. Así, la fuente artificial se adicionó en la posición 71 durante el intervalo 3 a 6 s.



(a) Magnitud y varianza.

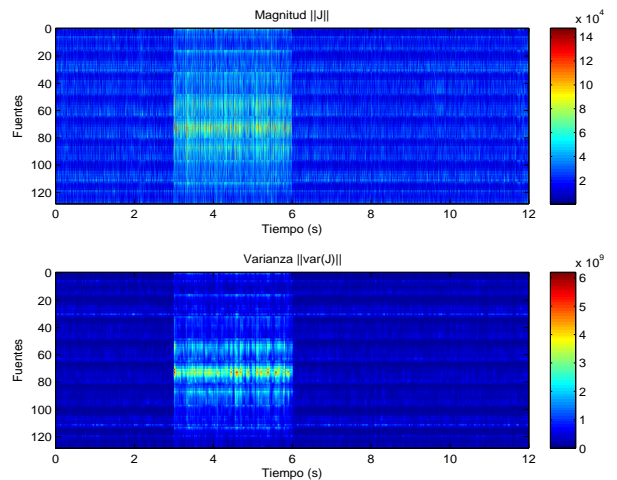


(b) Máximos.

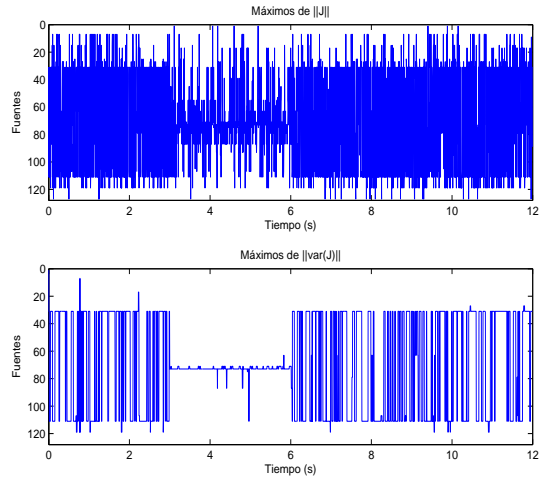
Figura 2. Densidad de corriente \hat{J} para el segmento normal más fuente artificial.

En la Figura 2(b) se observa que aunque el criterio de la magnitud localiza como fuente principal a la 71 en el intervalo perturbado, se manifiestan diversos picos correspondientes a otras fuentes; por el contrario, la varianza localiza correctamente la fuente 71 durante el intervalo perturbado de 3 a 6 s.

Al sumar ruido aditivo a la señal reconstruida, se encuentra la densidad de corriente \tilde{J} que tiene la magnitud y varianza presentadas en la Figura 3. En este caso se observan otras fuentes en la localización, aunque el criterio de la varianza todavía permite realizar la localización de la fuente excitada (Figura 3(b)) en el intervalo 3 a 6 s.



(a) Magnitud y varianza.

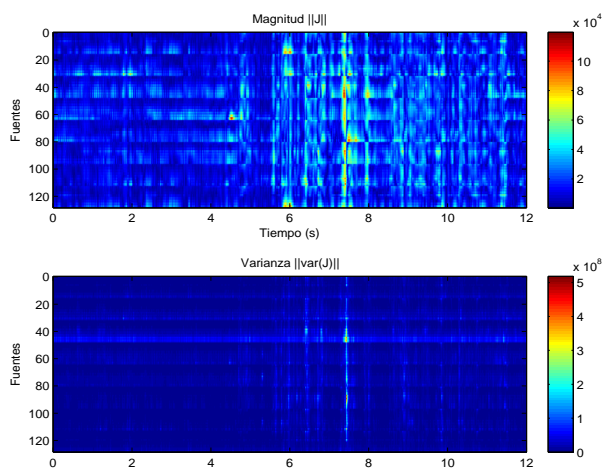


(b) Máximos.

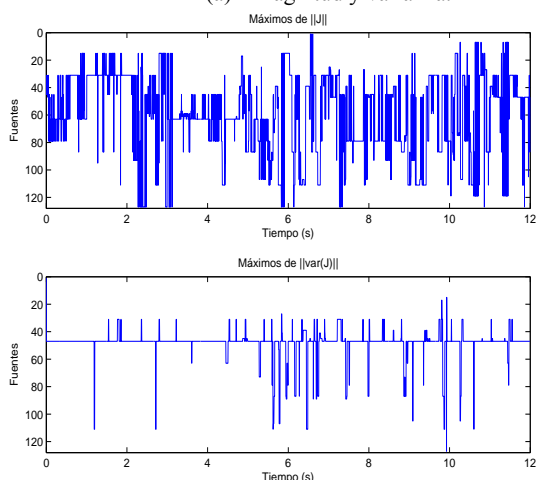
Figura 3. Densidad de corriente \tilde{J} para el segmento normal más fuente artificial y ruido aditivo.

Finalmente, la densidad de corriente para el segmento anormal se muestra en la Figura 4. La localización con el segmento anormal muestra diversas fuentes activas durante todo el intervalo de tiempo. Sin embargo, empleando el criterio de los máximos de la varianza se visualiza (Figura 4(b)) que la fuente 47 se mantiene activa durante la mayor parte del tiempo, en consecuencia con lo hallado para el segmento normal. Es en este momento cuando la información hallada para el segmento normal tiene utilidad y por lo tanto, se descartan las fuentes que se repiten en ambos casos.

De acuerdo con lo anterior, se observa (Figura 4(b)) según la magnitud y la varianza que entre los instantes de tiempo 7.3 a 7.5 s se presentan densidades altas en casi todas las fuentes, y el criterio de la varianza identifica como fuente activa durante este intervalo de tiempo la numerada como 89, la cual no estaba activa durante el segmento normal. La fuente hallada se encuentra en una posición centro-posterior de acuerdo con el modelo de cabeza empleado, como se observa en la Figura 5.



(a) Magnitud y varianza.



(b) Máximos.

Figura 4. Densidad de corriente \mathbf{J} para el segmento anormal.

Al comparar el resultado en la ubicación de la fuente con el diagnóstico médico del registro empleado, se halló correlación en los resultados pues los hallazgos electroencefalográficos del registro indicaron que éste presentaba actividad focal de ubicación posterior en ambos hemisferios cerebrales.

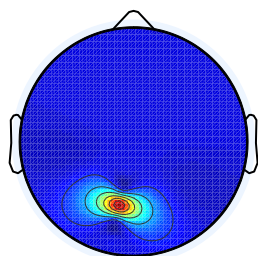


Figura 5. Posición de la fuente localizada dentro del modelo de cabeza empleado.

4. CONCLUSIONES

En este artículo se propone una metodología de localización de fuentes electroencefalográficas empleando el criterio de la varianza. Los resultados demuestran que la metodología permite la localización precisa de una zona cerebral activa durante un instante de tiempo seleccionado, de acuerdo con la alta correlación obtenida entre la posición de la fuente hallada y el diagnóstico emitido por el especialista.

La solución con norma mínima corresponde a seleccionar la \mathbf{J} con suma total de intensidades más pequeña posible. Sin embargo, en este trabajo se ha demostrado que basarse únicamente en la magnitud como criterio de localización de fuentes puede conducir al hallazgo de soluciones incorrectas.

En la resolución del problema inverso en EEG es fundamental la localización temporal del segmento de señal a ser utilizado, debido a que la localización espacial puede ser realizada con un segmento de 1 s de duración. Por esta razón, uno de los trabajos futuros es el empleo de técnicas de análisis tiempo frecuencia que permitan detectar dicho segmento de tiempo que conduce a una correcta localización espacial.

Otro de los trabajos futuros es emplear un modelo más realista de la cabeza y con un mayor número de fuentes que permita localizar la posición de la fuente dentro de un volumen y de esta forma darle mayor información al especialista acerca de la ubicación más probable de la fuente con el fin de evitar el empleo de métodos invasivos en la evaluación prequirúrgica de pacientes candidatos a cirugía de epilepsia.

La mayor parte de las fuentes que se encontraron en el estado sin descargas, es decir lo que se denominó segmento normal, correspondieron a fuentes características de artefactos como el movimiento de los ojos. Debido a esto, se planea aplicar una etapa de reducción de artefactos a la señal con el fin de que estas fuentes no enmascaren a las que realmente son responsables del potencial medido en la superficie del cuero cabelludo.

5. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realiza en el marco del proyecto *Sistema de identificación de fuentes localizadas epileptogénicas empleando modelos espaciotemporales de representación inversa*, financiado por Colciencias.

5. BIBLIOGRAFÍA

[1] E. Bauzano-Poley and A.C. Rodríguez-Barrionuevo, “Diagnóstico electroencefalográfico de las epilepsias generalizadas volas idiopáticas de la infancia”, *REV NEUROL*, vol. 32, pp. 365-372, 2001.

- [2] C. Grova, J. Daunizeau, J. Lina, C. B. H. Benali, and J. Gotman, "Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes," *NeuroImage*, vol. 29, pp. 734-753, 2006.
- [3] J. Ebersole, "Defining epileptogenic foci: past, present, future," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 14, pp. 470-483, 1997.
- [4] I. Merlet and J. Gotman, "Reliability of dipole models of epileptic spikes," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, pp. 1013-1028, 1999.
- [5] C. Michel, *et al.*, "EEG source imaging," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 115, pp. 2195-2222, 2004.
- [6] Z. Koles, "Trends in EEG source localization," *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.*, vol. 106, pp. 127-137, 1998.
- [7] R. Plonsey, "Reciprocity applied to volume conductors and the EEG," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 10, pp. 9-12, 1963.
- [8] A. Fraguera, M. Morín, and J. Oliveros, "Inverse electroencephalography for volumetric sources," *Mathematics and Computers in Simulation*, 2007, in press.
- [9] M. Hämäläinen and R. Ilmoniemi, "Interpreting measured magnetic fields of the brain: minimum norm estimates," *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 32, pp. 35-42, 1994.
- [10] B. Jeffs, R. Leahy, and M. Singh, "An evaluation of methods for neuromagnetic image reconstruction," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 34, pp. 713-723, 1987.
- [11] I. Gorodnitsky, J. George, and B. Rao, "Neuromagnetic source imaging with FOCUSS: a recursive weighted minimum norm algorithm," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 95, pp. 231-251, 1995.
- [12] R. Pascual-Marqui, C. Michel, and D. Lehmann, "Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain," *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 18, pp. 49-65, 1994.
- [13] S. Baillet and L. Garnero, "A Bayesian approach to introducing anatomofunctional priors in the EEG/MEG inverse problem," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 44, pp. 374-385, 1997.
- [14] R. G. de Peralta and S. Gonzalez-Andino, "A critical analysis of linear inverse solutions to the neuroelectromagnetic inverse problem," vol. 45, pp. 440-448, 1998.
- [15] R. G. de Peralta and S. Gonzalez-Andino, "Comparison of algorithms for the localization of focal sources: evaluation with simulated data and analysis of experimental data," *Int. J. Bioelectromagnetism*, vol. 4, 2002.
- [16] T. C. Ferree, "Calculation of average reference," *Electrical Geodesics*, Tech. Rep., 2000.
- [17] S. Tseng, R. Chen, f. Chong, and T. Kuo, "Simulation and solution of the electric dipole model for localizing the EEG spike foci," en *Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1993, pp. 463-464.
- [18] A. Dale and M. Sereno, "Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach," *J. Cognitive Neuroscience*, vol. 5, pp. 162-176, 1993.
- [19] A. Tikhonov and V. Arsenin, *Solutions of Ill-Posed Problems*. New York: Wiley, 1977.
- [20] G. H. Golub, M. Heath, y G. Wabba, "Generalized cross-validation as a method for choosing a good ridge parameter," *Technometrics*, vol. 21, pp. 215-223, 1979.