



Estudio de la probabilidad de conexión en epilepsia: grafos

Rebeca Romo-Vázquez^a, Hugo Vélez-Pérez^a, Gualberto Solís-Perales^b, Beatriz Carely Luna Olivera^c, Aurora Espinoza-Valdez^a,

^aCUCEI, Universidad de Guadalajara, rebeca.romo@cucei.udg.mx, hugo.velez@cucei.udg.mx, gualberto.solis@cucei.udg.mx, aurora.espinoza@cucei.udg.mx

^bUniversidad del Papaloapan, Loma Bonita, Oaxaca, bcluna@unpa.edu.mx

RESUMEN:

Una de las enfermedades cerebrales más importante a nivel mundial es la epilepsia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como un trastorno cerebral crónico caracterizado por ataques recurrentes y que son la manifestación física de descargas eléctricas excesivas, súbitas y a menudo breves, de grupos de células cerebrales que pueden localizarse en diferentes partes del cerebro. La técnica más ampliamente utilizada para diagnosticar epilepsia es el electroencefalograma (EEG) el cual registra en forma de señales la actividad eléctrica del cerebro a través de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Aproximadamente el 70% de los pacientes que sufren de epilepsia reciben tratamiento médico, mientras que el resto presenta fármaco-dependencia, siendo una opción de tratamiento la cirugía. En estos casos, la localización precisa del foco epiléptico así como la comprensión de la dinámica de la red neurológica subyacente son importantes en la planeación de la cirugía. En este contexto, la identificación del flujo de información y de las relaciones causales en sistemas multivariantes se vuelven dos problemas importantes en neurociencias. En este trabajo se presenta una metodología basada en teoría de grafos para determinar la dinámica de conexión en función de probabilidad de acuerdo a un monitoreo continuo en un periodo de tiempo en registros de EEG. En una primera etapa, las señales de EEG son pre-tratadas para disminuir la contaminación por ruido y artefactos. Posteriormente, la dinámica de conectividad cerebral es estimada usando la Partial Directed Coherence (PDC). Con el objetivo de estudiar los diferentes estados cerebrales, los registros utilizados fueron divididos en 4 fases identificadas como: reposo, antes, durante y después de la crisis epiléptica, la cual fue identificada por médicos expertos. Los resultados muestran cambios significativos en la topología del grafo de probabilidades de conexión en las diferentes etapas de análisis.

1. INTRODUCCIÓN

Una de las enfermedades cerebrales más importante a nivel mundial es la epilepsia, afectando aproximadamente a unos 65 millones de personas [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como “*un trastorno cerebral crónico caracterizado por ataques recurrentes y que son la manifestación física de descargas eléctricas excesivas, súbitas y a menudo breves, de grupos de células cerebrales que pueden localizarse en diferentes partes del cerebro*” [2]. Diferentes técnicas basadas en el estudio de señales e imágenes han sido usadas para estudiar esta enfermedad. Sin embargo, la técnica más ampliamente utilizada para diagnosticar epilepsia es el electroencefalograma (EEG) el cual registra, en forma de señales, la actividad eléctrica del cerebro a través de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo. Aproximadamente el 70% de los pacientes que sufren de epilepsia reciben tratamiento médico, mientras que el resto presenta fármaco-dependencia, siendo una opción de tratamiento la cirugía. En estos casos, la localización precisa del foco epiléptico así como la comprensión de la dinámica de la red neurológica



subyacente son importantes en la planeación de la cirugía. En este contexto, la identificación del flujo de información y de las relaciones causales (estimación de conectividad), así como el análisis de las redes subyacentes en estos sistemas, se vuelven problemas importantes en neurociencias. El presente trabajo propone una metodología basada en el uso de un estimador de conexiones causales (*Partial Directed Coherence*, PDC) en combinación con la teoría de grafos para determinar la dinámica de conexión en función de probabilidad de conexión de acuerdo a un monitoreo continuo en un periodo de tiempo en registros de EEG.

Por otro lado, para entender la dinámica de organización de las regiones del cerebro, hemos propuesto dividir todo el intervalo de tiempo en cuatro etapas: reposo, antes, durante y después de la crisis epiléptica. Entonces, a partir de estos intervalos se determina la probabilidad de conectividad de cada etapa y gráficamente se expone la conexión global de las regiones del cerebro.

2. TEORÍA

El modelo más ampliamente utilizado para el procesamiento de registros de EEG es el modelo autorregresivo (AR), siendo su representación temporal:

$$x(t) = \sum_{k=1}^p A(k)x(t-k) + e(t) \quad (1)$$

donde $A(k)$ es la matriz de coeficientes AR, $x(t-k)$ representa el vector de retardo, p es el orden del modelo y $e(t)$ el vector error. En este estudio, los coeficientes AR fueron estimados usando el método de Yule-Walker mientras que p fue calculado a través del Criterio de Información de Akaike (*Akaike's Information Criterion*, AIC) La representación en frecuencia del modelo AR (Ec. 1) se expresa como:

$$x(f) = A(f)^{-1} e(f) = H(f) e(f) \quad (2)$$

donde $A(f) = I - A(f) = [a_1(f) a_2(f) \dots a_N(f)]$, N es el número de canales o electrodos e I es la matriz identidad. $H(f)$ representa la matriz de función de transferencia del sistema. Sin embargo, el modelo AR solo puede ser utilizado en procesos estacionarios por lo que, para garantizar estacionaridad, los registros fueron divididos en ventanas de 20 s. Para conseguir el barrido de todo el registro, dichas ventanas son deslizadas con un paso de 0.5 s [3].

Por la forma en que la actividad eléctrica del cerebro es registrada, las señales de EEG están normalmente contaminadas por otras actividades eléctricas extra-cerebrales: los artefactos (muscular, ocular, ECG, etc.) y el ruido (inherente a la instrumentación utilizada). Con el objetivo de reducir dichas contaminaciones, una etapa de pre-procesamiento (aplicada a las ventanas anteriormente descritas) fue implementada. Esta etapa está basada en la combinación de tres métodos: la Separación Ciega de Fuentes (*Blind Source Separation*, BSS), la clasificación supervisada y la eliminación de ruido usando Wavelets (*Wavelet Denoising*, WD) [4].

Otra herramienta clásica en el procesamiento de señales es la Densidad Espectral de Potencia Cruzada (*Cross-Power Spectral Density*, CPSD), la cual aporta información acerca del intercambio de información en frecuencia entre dos señales:

$$S_{xy}(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} r_{xy}(\tau) e^{-i2\pi f\tau} d\tau \quad (3)$$

donde r_{xy} es la función de correlación cruzada entre dos señales (canales o electrodos).

Para estimar las relaciones de causalidad directa (conectividad) entre electrodos, la PDC (*Partial Directed Coherence*) fue implementada [5]:

$$\pi_{xy}(f) = \frac{a_{xy}(f)}{\sqrt{a_y^H(f) a_y(f)}} \quad (4)$$



donde $a_{xy}(f)$ es el $x-y$ -ésimo elemento, a_y una columna de $A(f)$ y H denota la matriz Hermitaña.

A continuación, mencionaremos definiciones básicas de la teoría de grafos [6].

Definición 1: Un grafo G es una tripla ordenada $(V(G), E(G), \psi_G)$ que consiste de un conjunto no vacío $V(G)$ de vértices, de un conjunto $E(G)$ de aristas y de una función de incidencia ψ_G que asocia a cada arista un par ordenado (no necesariamente distintos) de vértices de G . $\psi_G: E(G) \rightarrow V(G) \times V(G)$ asocia la arista e , a un par de elementos de $V(G)$, $\psi_G(e) = \{u, v\}$.

Dos vértices u y v de G son adyacentes si $e = (u, v)$ es una arista de G . En este estudio consideramos grafos simples sin *loops* (u, u) ni aristas múltiples, es decir (u, v) o (v, u) aparecen a lo más una vez.

G' es un subgrafo de G , escrito como $G' \subset G$ si $V' \subset V$ y $E' \subset E$. Una secuencia finita no nula de vértices y aristas alternativamente se le llama caminata en G , cuando todos los vértices y

aristas son distintos decimos $W = u_1, e_1, u_2, e_2, \dots$ es un camino.

Un grafo G se dice conexo si, para cualquier par de vértices u y v en G , existe al menos un camino.

3. RESULTADOS

Con el objetivo de analizar los cambios que se presentan en la topología del grafo de probabilidades de conexión en diferentes estados cerebrales, 5 de registros de EEG de pacientes adultos entre 16 y 51 años de edad fueron analizados (aquí por espacio solo se presentan los resultados del monitoreo de un paciente). Todos los estudios fueron registrados con un Sistema Micromed en el Hospital CHU de Nancy, Francia con un filtro Notch a 50Hz utilizando el Sistema Internacional 10-20. El electrodo de referencia fue colocado en FPz y la frecuencia de muestreo se fijó a 256 Hz. De los registros obtenidos, sólo se procesaron 500 s divididos en 350 s previos y 150 s posteriores al inicio de crisis, indicado previamente por los expertos. Basados en la experiencia médica, sólo 12 canales fueron retenidos por ser los más significativos para los médicos en el estudio de epilepsia: 6 del hemisferio izquierdo (F7, T3, T5, O1, FT9, P9) y 6 para el hemisferio derecho (F8, T4, T6, O2, FT10, P10).

Una vez pre-procesados los registros, el primer paso es obtener una matriz proporcional a la suma de CPSD, $M_{win} = \{\sigma_{xy}\}$, para cada ventana definida dentro de la banda 0.5 – 32 Hz. Posteriormente, estas matrices son promediadas y umbralizadas (M_{win}^B) , conservando así los canales más significativos en frecuencia. Sin embargo, estas ventanas conservan únicamente la noción de potencia, pero no de conectividad. Para esto, definimos nuevas matrices basados en la información obtenida por la PDC $(M_{PDC} = mPDC_{xy})$. El resultado de comparar los canales $x \rightarrow y$ VS $y \rightarrow x$ es una matriz binaria (M_{PDC}^B) que contiene la información de direccionalidad. Finalmente las dos matrices M_{win}^B y M_{PDC} son multiplicadas, obteniendo así matrices no simétricas, que conservan la información de potencia y de direccionalidad y que evolucionan temporalmente.

La matriz resultante del proceso antes descrito es interpretada como un grafo (ver Figura 1) esto es, se obtiene la matriz de adyacencia para cada paso de tiempo durante todo el monitoreo del paciente $(t \in [1, 990]s)$, donde cada elemento de la matriz puede tomar el valor de 0 ó 1 (potencia y dirección). Con la idea de analizar la dinámica de organización de las regiones cerebrales en estudio, los registros fueron divididos en cuatro etapas: reposo $(t_1 \in [1, 325]s)$, antes $(t_2 \in [326, 649]s)$, durante $(t_3 \in [650, 750]s)$ y después $(t_4 \in [751, 990]s)$ del inicio de crisis. A partir de



estos intervalos se determina a continuación la probabilidad de conectividad de cada etapa y gráficamente se expone la conexión global de las regiones del cerebro.

El grafo total de probabilidad de conexión durante todo el monitoreo del EEG (Figura 2). La Figura 3 muestra cambios significativos en la topología del grafo de probabilidades de conexión en las diferentes etapas de estudio. Esto es, existe una diferencia considerable en la estructura del grafo en cada una de las etapas, estando más marcada entre la etapa 1 y la etapa 4.

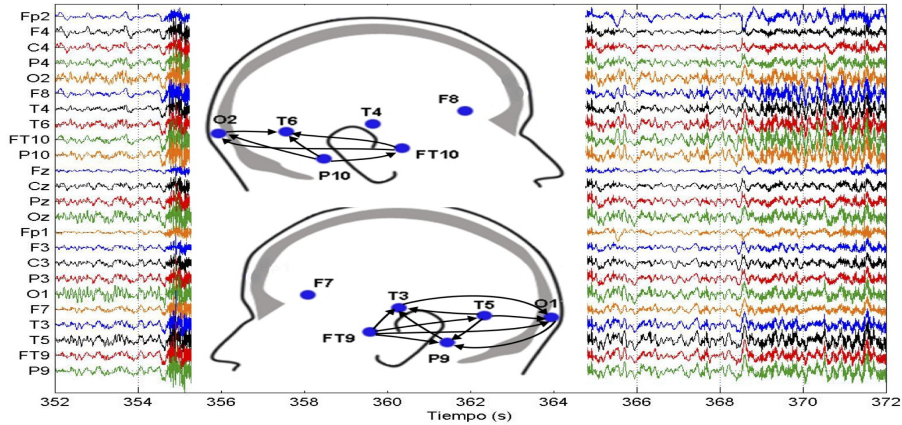


Figura 1: EEG y su respectivo grafo (izquierdo-derecho) en ese instante de tiempo.

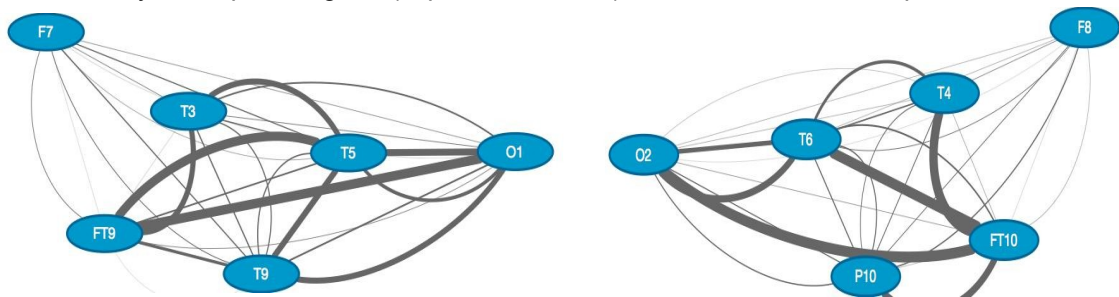


Figura 2: Grafo de probabilidad de conexión total (izquierdo-derecho) $t \in [1, 990]s$.

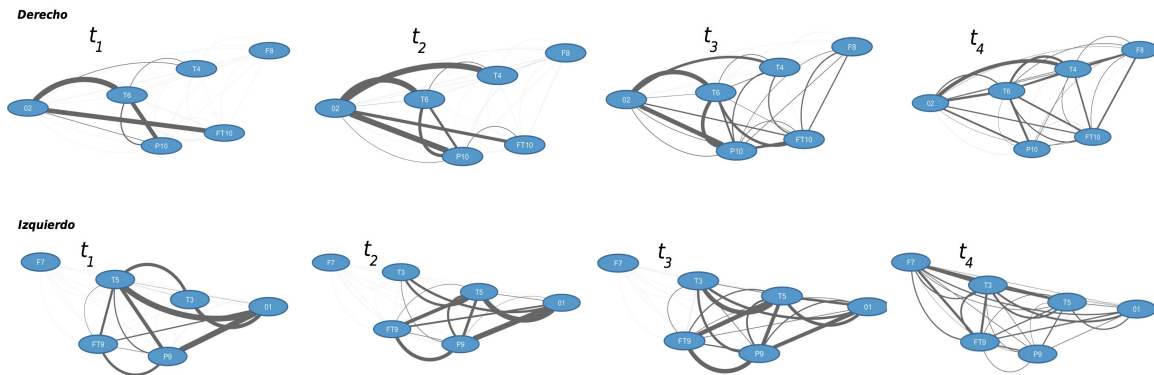


Figura 3: Grafo con aristas de probabilidad de conexión para las cuatro etapas (ancho).



4. CONCLUSIONES

En conclusión se construyó un grafo para todo intervalo de tiempo en el registro de EEG, así como también se determinó la probabilidad de estar conectado. Con esta probabilidad, se muestra qué regiones están conectadas a otras regiones, además de proporcionar que las regiones tienen más probabilidad de estar conectadas en cada etapa. Esto es, se conjetura que se pueden determinar las regiones cerebrales que sustentan la actividad del cerebro durante una crisis epiléptica basado en la conectividad o la actividad eléctrica entre regiones del cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. Engel, "Seizures and epilepsy", Oxford University Press, 2013.
- [2] Organización Mundial de la Salud (OMS), "*Epilepsia*", Disponible en: <http://www.who.int/es/>, 2015.
- [3] H. Vélez-Pérez, "Localisation et caractérisation du déroulement de la crise d'épilepsie temporale", PhD thesis, Institut National Polytechnique de Lorraine-INPL, 2010.
- [4] R. Romo-Vázquez, H. Vélez-Pérez, R. Ranta, V. Louis-Dorr, D. Maquin and L. Maillard, "Blind source separation, wavelet denoising and discriminant analysis for EEG artefacts and noise cancelling", *Biomedical Signal Processing and Control* 7(4), 389-400, 2012.
- [5] L. Baccalá and K. Sameshima, "Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination", *Biological Cybernetics*, 2001.
- [6] R. Diestel, "*Graph Theory*", Springer-Verlag Heidelberg, New York, 2005.