Estudio de la conectividad cerebral mediante transferencia de entropía

M. Alcalá Álvarez[1,2], J. F. Alonso López[1,2,3], S. Giménez Badia[4], S. Romero Lafuente[2,3], M. A. Mañanas Villanueva[1,2,3]

[1] Escola Universitària d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona (EUETIB), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España.

[2] Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial (ESAII), Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica (CREB), Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), Barcelona, España.

[3] Centro de Investigación Biomédica en Red de Bioigeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España.

[4] Centre d'Investigació de Medicaments (CIM), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

Resumen

En el presente trabajo se estudian los efectos de la privación del sueño sobre las señales electroencefalográficas de voluntarios sanos mediante la transferencia de entropía (TE), una técnica no paramétrica que permite detectar relaciones direccionales entre variables y que no ha sido utilizada antes para el estudio de la vigilia prolongada.

Los resultados obtenidos concuerdan con la potencia en la banda θ, un marcador reconocido relacionado con la presión de sueño.

Los efectos máximos de la privación del sueño se producen a partir de las 24 horas sin dormir. Durante este periodo, se producen incrementos de TE localizados en la zona anterior mientras que los decrementos principalmente se originan en la zona occipital y afectan globalmente al resto del cerebro. El promedio de estos decrementos muestra una fuerte correlación con la potencia θ, por lo que se podría considerar como otro marcador fiable de la presión de sueño que, además, proporciona información sobre la localización de los cambios producidos, indicando una disminución de la transferencia de información entre las regiones cerebrales.

1. Introducción

En circunstancias normales, el ciclo de sueño-vigilia se repite en periodos de 24 horas, 8 de sueño y 16 de vigilia. Este ciclo se denomina ritmo circadiano y está controlado por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Todas las particularidades del ciclo de sueño-vigilia están relacionadas bien con mecanismos circadianos, bien con mecanismos homeostáticos (regulan la necesidad de dormir), o con ambos.

Tradicionalmente se han estudiado los efectos de la privación de sueño mediante el análisis espectral de las señales electroencefalográficas, y uno de los marcadores aceptados de la presión de sueño es la potencia en la banda θ (3,5 a 7,5 Hz). El cálculo de la transferencia de entropía (TE, del inglés *Transfer Entropy*) en señales electroencefalográficas supone un paso más en el estudio de la privación de sueño puesto que puede considerarse una medida de conectividad efectiva por su capacidad de advertir relaciones direccionales entre variables.

2. Metodología

2.1. Base de datos

Se utilizó una base de datos registrada en el Hospital de Santa Creu i Sant Pau de Barcelona que incluía registros de 3 minutos de electroencefalograma (EEG) y electrooculograma (EOG). Se registraron señales de 18 voluntarios siguiendo el sistema estándar 10/20, con una frecuencia de muestreo de 250Hz y una etapa de filtrado analógico paso banda entre 0,1 y 45 Hz. Finalmente se remuestrearon las señales a 100 Hz para su estudio posterior.

El registro considerado basal se adquirió a las 8 de la mañana. A partir de este momento los registros se realizaron cada 2 horas hasta completar las 36 horas sin dormir, finalizando el estudio a las 8 de la tarde del día siguiente (19 registros en total para cada voluntario).

2.2. Procesado previo

Las señales electroencefalográficas obtenidas directamente de los equipos de adquisición se filtraron mediante MATLAB siguiendo el esquema siguiente:

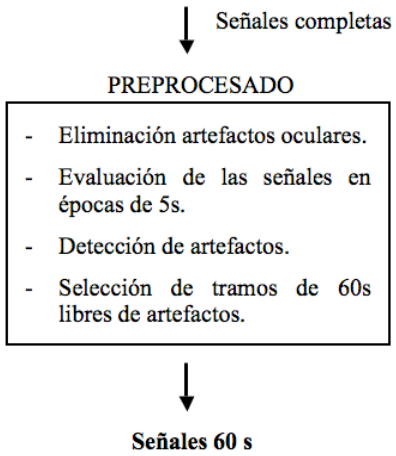

Figura 1. *Esquema del procesado previo*

La reducción de los artefactos oculares, los más importantes de origen fisiológico en el registro de EEG, se basó en separación ciega de fuentes y se implementó mediante el algoritmo SOBI [1]. Una vez aplicada, se realizó una detección de épocas artefactuadas restantes considerando las siguientes condiciones [2]:

- Amplitud máxima superior a ±150μV.
- Potencia absoluta en la banda frecuencial de 35 a 45 Hz superior a $50\mu V^2$ en las derivaciones fronto-polar, frontal y temporal y superior a $25\mu V^2$ en el resto de derivaciones.
- Relación de potencia absoluta entre las bandas α y δ menor que un umbral variable que depende de la amplitud del canal del EEG y de la actividad de α presente en la señal.

Finalmente, se aplicó un filtro de Chebyshev tipo II de orden 16, paso-banda entre 0,5 y 35 Hz mediante un filtrado digital de doble pasada con giro temporal para eliminar las distorsiones en la fase.

2.3. Cálculo de la potencia θ

Se estimó la potencia en esta banda mediante el cálculo de la potencia θ relativa, es decir, se obtuvo dividiendo la potencia θ absoluta de cada registro entre la potencia θ absoluta del basal y restando 1, de manera que el valor inicial para el registro basal fuese nulo.

2.4. Cálculo de la *Transfer Entropy*

La *Transfer Entropy* es un concepto de teoría de la información que cuantifica la información transferida entre dos variables o sistemas. Se implementó la siguiente ecuación para el cálculo de la TE:

$$T_{X\to Y} = \sum_{x_{n+1},x_n,y_n} p(x_{n+1},x_n,y_n)\cdot \log\left(\frac{p(x_{n+1}|x_n,y_n)}{p(x_{n+1}|x_n)}\right)$$

donde x_n e y_n indican las muestras actuales de 2 señales X e Y, y $p(\cdot)$ indica la función de distribución de probabilidad.

Como puede observarse, es una medida asimétrica, por lo que $T_{X\text{-}Y} \neq T_{Y\text{-}X}$. En este trabajo, la estimación de las densidades de probabilidad de las señales necesarias para el cálculo se realizó mediante histogramas ajustados según el procedimiento conocido como *equiquantal binning*. Este procedimiento maximiza las entropías individuales (pero no las conjuntas) y hace más robusto el cálculo de medidas como la información mutua o la TE [4]. Este cálculo se realizó para cada una de las 342 parejas de electrodos posibles, para cada registro y para cada voluntario.

2.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el test de rangos de Wilcoxon, comparando los valores de TE del registro basal con los valores del resto de registros.

Los resultados obtenidos se muestran usando representaciones esquemáticas de la distribución de los electrodos sobre el cuero cabelludo que llamamos mapas de conectividad (véase un ejemplo en la Figura 2). Estos

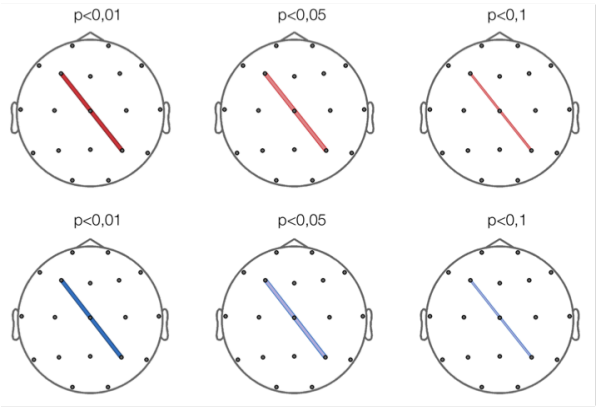

Figura 2. *Ejemplo de mapa de conectividad. Representa mediante líneas las diferencias estadísticamente significativas. Su color indica si se trata de incrementos (rojo) o decrementos (azul) y el grosor y tonalidad la significación estadística (p-valor).*

mapas muestran los cambios estadísticamente significativos entre parejas de electrodos mediante líneas que los conectan. El color y el grosor indican la significación estadística de los cambios obtenidos, así como su sentido.

Debido al gran número de comparaciones que se llevan a cabo, es necesaria una valoración de los mapas globales, para asegurar que son estadísticamente significativos. Para ello, se calculó un umbral basado en el teorema binomial [5]. De acuerdo con este criterio, y teniendo en cuenta una significación estadística de 0,1 para cada prueba individual y de 0,05 para considerar un mapa estadístico completo, se puede considerar que un mapa no es fruto del azar cuando el número de líneas que contiene es igual o superior a 45.

3. Resultados

3.1. Evolución de la potencia θ

Como marcador aceptado de la presión de sueño, el estudio de la potencia θ permitió observar que los efectos más pronunciados se produjeron entre las 10 y las 12 de la mañana del segundo día.

3.2. Mapas de conectividad

Los mapas que se incluyen en este apartado (Figura 3) muestran que tras 22 horas de privación de sueño, los incrementos significativos de TE se producen principalmente a nivel anterior, mientras que las disminuciones se distribuyen en toda la cabeza. Este hecho se corresponde con el incremento de presión de sueño reflejado en la potencia θ.

También se observa que los incrementos suelen producirse entre electrodos cercanos, mientras que las disminuciones se dan tanto entre localizaciones cercanas como más alejadas. Además, el número de disminuciones es muy superior al de incrementos, y su número máximo coincide temporalmente con el máximo de la potencia θ y, por tanto, de la presión de sueño.

Esto indica que, en general, las conexiones cerebrales medidas por la TE quedan debilitadas por la falta de sueño, incrementándose únicamente en la zona anterior.

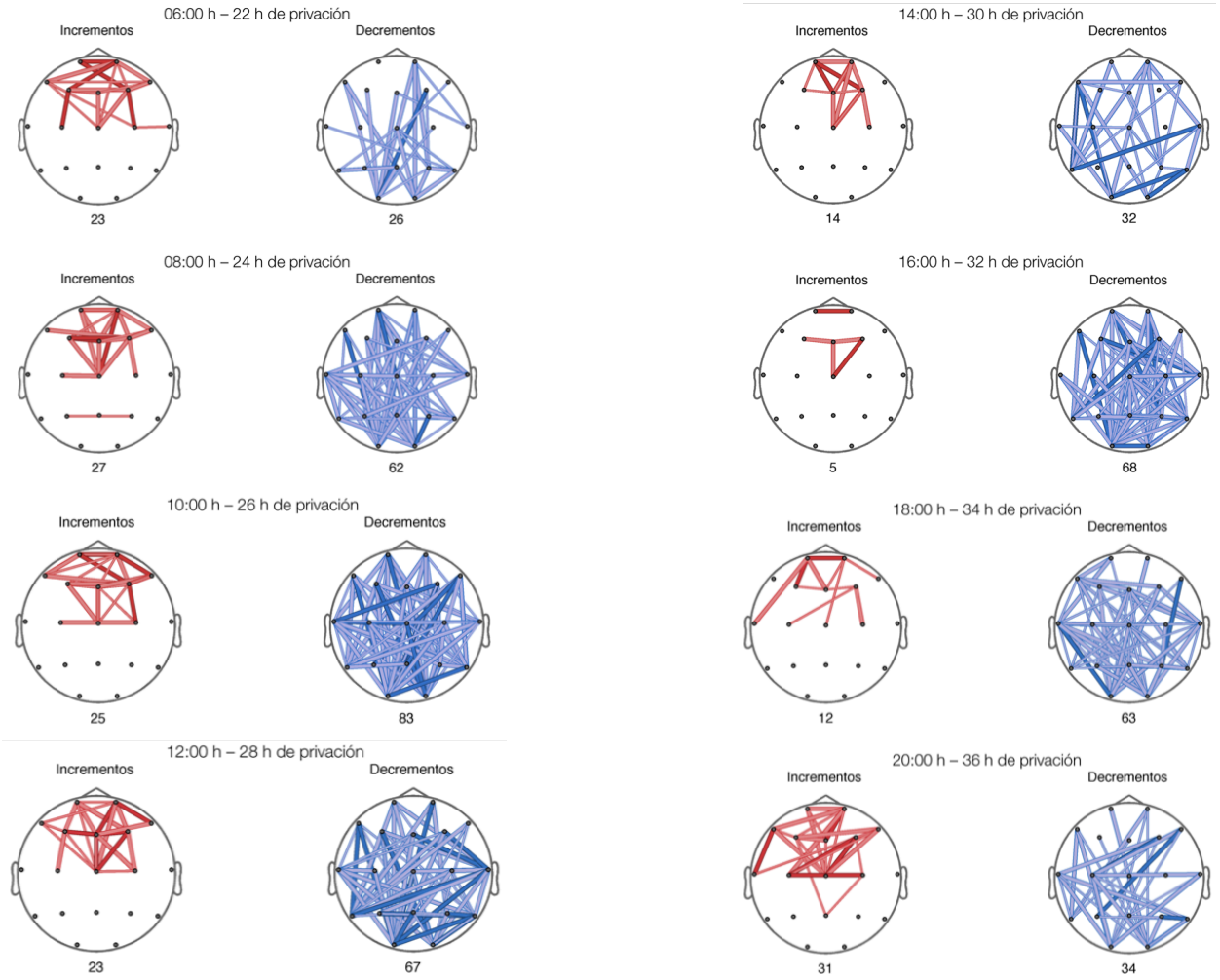

Figura 3. *Mapas de conectividad correspondientes a los instantes entre 22 y 36 horas de privación de sueño. Debajo de cada mapa se indica el número de diferencias significativas que contiene. Todos los mapas que se representan resultaron significativos de acuerdo con el umbral establecido mediante el criterio binomial (incrementos + disminuciones ≥ 45)*

4. Discusión y conclusiones

Los efectos de la privación del sueño sobre la conectividad cerebral han sido estudiados mediante el cálculo de la transferencia de entropía (TE). Esta técnica, aplicada a señales EEG, es relativamente novedosa y no se encuentra documentada para bases de datos de privación de sueño. Su estudio ha permitido observar que, como consecuencia de la falta de sueño, las conexiones cerebrales se debilitan a nivel global, sobre todo entre zonas distantes del cerebro. Al mismo tiempo, sin embargo, se produce un incremento de actividad local en la zona anterior.

Los incrementos de transferencia de entropía suceden siempre dentro de la zona anterior cuando los efectos de la privación del sueño son máximos. Los momentos de máximo efecto se han podido determinar gracias a la potencia θ, un biomarcador reconocido de presión de sueño, y se dan entre las 10 y las 12 de la mañana del segundo día, cuando los voluntarios llevan ya más de un día sin dormir.

Por otro lado, los decrementos en estos mismos instantes se producen desde la zona occipital hacia el conjunto de zonas del cerebro. Su evolución se puede correlacionar con la curva de la potencia θ, de manera que podría establecerse como un nuevo marcador para la presión de sueño, con el añadido de proporcionar el origen y la localización de los cambios que se producen a nivel de la transferencia de información de las señales EEG.

Estas disminuciones de TE podrían explicarse por los cambios que se producen en las conexiones talamocorticales durante la transición de vigilia a sueño y que marcan los ritmos corticales: durante la vigilia las conexiones están tónicamente despolarizadas (enviando trenes tónicos de potenciales de acción) mientras que, a medida que se va entrando en sueño, las células del tálamo se hiperpolarizan y descargan potenciales de acción de mayor amplitud entre estados silentes.

Por lo que respecta a los incrementos de la TE, su zona de aparición, la región anterior, coincide con la localización de los ritmos θ. Sabiendo que éstos indican la presión de sueño, es razonable que su influencia crezca a medida que se suceden las horas sin dormir.

Por último, cabe destacar que el potencial de la *Transfer Entropy* para detectar cambios en la conectividad cerebral merece ser estudiado más ampliamente, puesto que se han obtenido resultados prometedores y es una técnica que aún tiene margen de desarrollo; por ejemplo, calculándola para desplazamientos temporales distintos de la unidad.

Se debe tener en cuenta en este caso se haría imprescindible realizar un estudio previo para determinar qué retardos son relevantes en el estudio de una determinada condición del cerebro como, por ejemplo, la privación de sueño.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por el MINECO (ref. DPI 2011-22680). CIBER-BBN es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

Referencias

[1] Romero S, Mañanas MA, Barbanoj MJ. A comparative study of automatic techniques for ocular artifact reduction in spontaneous EEG signals base don clinical target variables: A simulation case. *Computers in Biology and Medicine*, 38, 2008, pp 348-360.

[2] Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B, Barbanoj MJ. Artifact processing in topographic mapping of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology. *Psychiatry Res.,* 1992, pp 79-93.

[3] Finelli LA, Baumann H, Borbély AA, Achermann, P. Dual Electroencephalogram Markers of Human Sleep Homeostasis: Correlation between Θ Activity in Waking and Slow-Wave Activity in Sleep. *Neuroscience,* 101 (3), 2000, pp 523–29.

[4] Vejmelka M, Palus M. Interferring the Directionality of Coupling with Conditional Mutual Information. *Physical Review*, 2008.

[5] Cross EM, Chaffin WW. Use of Binomial Theorem in Interpreting Results of Multiple Tests of Significance. *Educ Psychol Meas*, 42, 1982, pp 25–34.