

# Sincronización de EEG y fMRI en escáner de Resonancia Magnética de 3 Tesla

A.B. Solana<sup>1</sup>, J.A. Hernández-Tamames<sup>1,2,3</sup>, R. García-Alvárez<sup>4</sup>, C. Maestu<sup>1</sup>, F. del Pozo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Tecnología Biomédica (CTB), UPM; <sup>2</sup> Departamento de Tecnología Electrónica, (URJC), <sup>3</sup> Laboratorio de Análisis de Imagen Médica (Fundación Reina Sofía-CIEN). <sup>4</sup> General Electric HealthCare

<sup>a</sup> Email de contacto: [absolana@gbt.tfo.upm.es](mailto:absolana@gbt.tfo.upm.es)

## Resumen

*La sincronización entre el sistema de adquisición EEG y el escáner de RM es crítica en los estudios de registro simultáneo EEG-fMRI para optimizar la eliminación de los artefactos y el ruido electrónico que las oscilaciones de los gradientes del escáner de RM introducen en la señal de EEG y, también, para una correcta interpretación del correlato fisiológico de los datos que son adquiridos simultáneamente con ambos sistemas. Para llevar a cabo la sincronización se utiliza la señal de trigger que proporciona el escáner de RM, por lo que la adquisición y caracterización de esta señal resulta casi imprescindible. En este trabajo se presentan los resultados de las características del trigger de una RM de General Electric (Modelo Signa) de 3 Teslas y su integración con el EEG continuo y la adquisición de la imagen de resonancia magnética funcional (RMf) que registra el fenómeno de BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).*

*Palabras clave: sincronización, EEG, BOLD, trigger*

## 1. Introducción

La utilización simultánea de EEG y Resonancia Magnética funcional está adquiriendo popularidad a medida que se van solucionando los inherentes retos tecnológicos que surgen de la unión de ambas técnicas. Esta nueva técnica proporciona una combinación ideal entre la excelente resolución espacial de la RMf y la resolución del orden del milisegundo del EEG [1]. Entre las posibles aplicaciones del registro simultáneo EEG-fMRI se encuentran los estudios no invasivos de los ritmos cerebrales, la relación entre la respuesta hemodinámica y los potenciales evocados o su aplicación clínica en el estudio de la epilepsia.

Sin embargo, el registro EEG-fMRI simultáneo posee dificultades tecnológicas para su realización y análisis, sobre todo, debido a los campos electromagnéticos del escáner de Resonancia Magnética que inevitablemente introducen artefactos en la señal EEG que pueden exceder en más de dos órdenes de magnitud a la actividad neurológica de interés [2]. Por un lado, para mejorar la efectividad de los principales algoritmos de eliminación de artefactos es necesario que ambos sistemas se encuentren totalmente sincronizados. En este sentido, en la literatura se recomienda que los estudios de registro simultáneo se realicen: primero, sincronizando en fase los relojes de la Resonancia Magnética y del EEG, segundo, haciendo que el TR sea múltiplo de la frecuencia de muestreo de la señal EEG (en nuestro caso 5 KHz) [3][4] y, finalmente, que el TR sea múltiplo del TE.

Por otra parte, la sincronización entre los sistemas de EEG y RM es aún más importante cuando se trata establecer un correlato fisiológico entre los eventos hallados en el EEG, ya sean potenciales evocados exógenos o endógenos con la respuesta hemodinámica, retrasada y subsiguiente, que estos generan y que se analiza mediante la señal BOLD [5][6]. El conocimiento y comprensión de las características de latencia, amplitud y localización de cada uno de los tipos de datos resulta clave a la hora de obtener relaciones fiables entre los dos fenómenos fisiológicos.

## 2. Materiales y Métodos

Por un lado, la señal EEG mide las corrientes neuronales directamente del cuero cabelludo del sujeto con una alta resolución temporal del orden de milisegundos. Los sistemas no invasivos de registro EEG más habituales constan de entre 32-128 canales de electrodos de superficie que se colocan sobre el cuero cabelludo según el sistema 10-20 y que registran la actividad eléctrica cerebral a frecuencias de muestreo entre 500 Hz-20 KHz, habitualmente. Las señales EEG suelen encontrarse en un rango de amplitud 10-100  $\mu$ V y en un rango de frecuencia 0,5-75 Hz. Sin embargo, actualmente, se están estudiando frecuencias muy superiores, la conocida banda gamma, en la que se definen frecuencias superiores a los 100 Hz que se relacionarían con actividades cognitivas superiores. En la práctica clínica, el EEG se utiliza en el análisis de las señales eléctricas cerebrales tanto en estado de reposo, para la diagnosis de distintas patologías como la epilepsia, como en el análisis de la respuesta eléctrica cerebral ante determinadas tareas o estímulos, conocidos como potenciales evocados. Dentro de los potenciales evocados exógenos más utilizados en los estudios neurológicos están los estímulos auditivos, visuales, somestésicos y cognitivos. Por ejemplo, un potencial evocado visual se caracteriza por 3 ondas, un potencial de inicio negativo (N75), una amplia onda positiva (P100) y un pico negativo (N145) en regiones cerebrales occipitales.

Por otro lado, la idea sobre la que se basan los estudios BOLD de RMf se sustentan sobre los cambios en el flujo sanguíneo. En la Figura 1 se muestra de forma esquemática la cadena de eventos que generan la señal de respuesta BOLD. Un estímulo o una tarea inducen el inicio de la actividad neuronal en regiones localizadas, lo que desencadena un aumento en el flujo sanguíneo, en el volumen de sangre cerebral, en el consumo de Oxígeno y de glucosa. Aunque la relación exacta entre la actividad

neuronal y vascular no es completamente conocida se considera que el metabolismo de la glucosa es un buen indicador de la actividad neuronal y que las relaciones lineales del flujo sanguíneo y de consumo de Oxígeno son una buena alternativa como indicador secundario. La señal de BOLD (Figura 1), obtenida con RM, depende de los cambios que se producen en las concentraciones de oxihemoglobina y desoxihemoglobina en sangre. La primera es una substancia diamagnética y la segunda es paramagnética. La actividad neuronal provoca un aumento del consumo de oxígeno en las células. Esto, a su vez, provoca un aumento de la concentración de desoxihemoglobina con respecto a la oxihemoglobina, diferente de lo que ocurre en estado basal. La señal de BOLD, en esa situación, tiene un pequeño decaimiento, dip, de duración muy breve. A continuación, se produce un aumento de flujo sanguíneo, durante 4 ó 5 segundos, para compensar esa falta de oxígeno, alcanza un valor máximo de señal de BOLD que coincide con un aumento de la concentración de oxihemoglobina con respecto a la desoxihemoglobina, diferente de lo que ocurre en estado basal. A partir de ahí, el flujo decae hasta que alcanza, de nuevo, el estado basal (siempre y cuando el estímulo que suscito el disparo de actividad neuronal hubiera cesado con anterioridad).

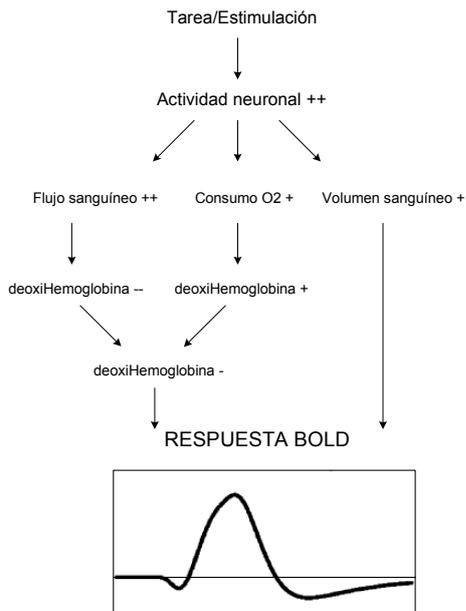


Figura 1. Esquema de los factores que construyen las características de la respuesta BOLD ante un estímulo

Es decir, en términos temporales, la respuesta hemodinámica cerebral que se obtiene ante un estímulo, medida por técnica BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) suele estar caracterizada por un retardo de unos 2 segundos respecto al estímulo, un pequeño valle inicial (dip), un periodo de ascenso de unos 4-5 segundos seguido por un pico de duración 3-4 segundos hasta el comienzo del descenso de 5-6 segundos. Debido a esta lentitud en la respuesta hemodinámica se considera que su resolución temporal no puede alcanzarse fácilmente la escala temporal de la actividad eléctrica, sin embargo, nos

permite una localización bastante precisa dentro de la anatomía del sujeto. No obstante, utilizando múltiples experimentos con diferentes intervalos de estimulación o duraciones, se pueden alcanzar resoluciones temporales de hasta 100 milisegundos, aunque siempre retrasadas, al menos, dos segundos con respecto al estímulo y siempre que se renuncie a adquirir volúmenes cerebrales de manera completa [5].

Para realizar la sincronización entre los sistemas de EEG y RM, la máquina de RM dispone de una salida de trigger. Se trata de una señal TTL, en forma de pulso cuadrado. Mientras se produce el pulso, es decir, en un intervalo de tiempo equivalente al ancho de pulso, la electrónica de la antena emisora de la máquina de RM, genera el pulso de excitación de los protones de la rodaja a muestrear. Por otra parte, el intervalo temporal entre el último flanco de bajada del trigger y el siguiente flanco de subida, nos delimita el intervalo denominado TR. Ese intervalo es el dedicado a la adquisición de rodajas del volumen cerebral seleccionado. Las imágenes BOLD son imágenes potenciadas en T2, por ello, las secuencias funcionales se definen con valores cortos de TE y largos de TR. Aproximadamente, un volumen completo se adquiere en un tercio de tiempo de TR, por ello, la respuesta BOLD es muestreada sólo parcialmente.

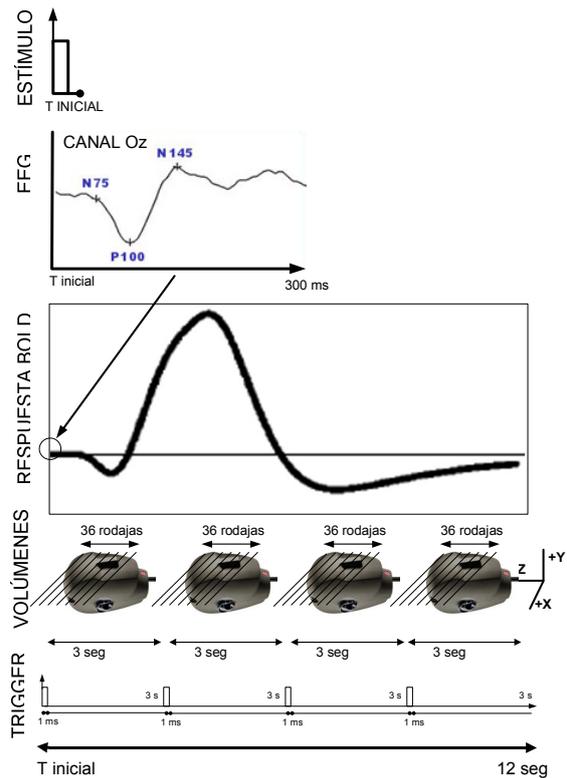


Figura 2. Esquema sobre la interpretación de las relaciones temporales existentes

En la Figura 2 se muestra un esquema de las relaciones temporales existentes entre la señal EEG y las imágenes de RMf adquiridas tras un estímulo visual. Por un lado, desde el punto de vista de la señal EEG, un estímulo

visual tiene una latencia inferior a 300  $\mu$ s mientras que la respuesta BOLD, disparada por ese estímulo, ronda los 12-15 segundos. Una serie funcional convencional conlleva la adquisición de varios volúmenes con, por ejemplo, los siguientes parámetros: 36 rodajas o cortes que cubren casi todo el encéfalo, TR = 3000 ms, TE = 27,8 ms y un flip angle de 90°. Con esos parámetros, el tiempo de adquisición de un volumen cerebral completo sería de 3 segundos. Con estos datos, una respuesta de BOLD de 12-15 segundos, por tanto, se encontraría distribuida en imágenes de 4 a 5 volúmenes completos. Cada rodaja de un volumen se adquiere a intervalos de TE desde que se produce el pulso de excitación de cada rodaja. El número de rodajas de un volumen, se adquieren a lo largo de un TR de manera equiespaciada en el tiempo ocupando la totalidad (o casi totalidad del TR). Por último, habría que tener en cuenta en el análisis que, cada vez que se comienza la adquisición de un volumen, se pierde la información de 1 ms, tiempo necesario para excitar los protones de Hidrógeno. Es decir, la adquisición de BOLD, de manera intrínseca, muestrea la señal de BOLD a intervalos de TR÷36+TE para rodajas diferentes de un mismo volumen y a intervalos de TR más 1 milisegundo para la misma rodaja de diferentes volúmenes.

En la literatura [1] se han presentado resultados de estudios de potenciales evocados en los que la respuesta hemodinámica y la respuesta eléctrica se capturan en sesiones independientes. Sin embargo, si se quieren obtener los beneficios de resolución temporal y espacial de la combinación de las técnicas de EEG y RM [6] es crítico que las señales generadas por cada método correspondan exactamente a los mismos generadores internos, ya que la condición personal o las circunstancias ambiente influyen en las respuestas obtenidas ante los estímulos.

En una sesión de registro simultáneo se pueden dar tres posibilidades: 1) actividad cerebral sólo detectada por EEG, por ejemplo, como resultado de una actividad eléctrica de corta duración que no genere una señal hemodinámica lo suficientemente significativa para ser identificada; 2) sólo detectada por fMRI, por ejemplo, si la actividad cerebral generada es de larga duración pero su actividad eléctrica difiere poco de su actividad eléctrica basal o 3) detectada por ambos métodos. La última es la situación deseada y es consecuencia de la actividad sincrónica de un elevado número de neuronas con una duración de cientos de milisegundos.

### 3. Resultados

Para conseguir una correcta interpretación de los resultados de un estudio de registro simultáneo es necesario tener en cuenta todas las variables definidas en el apartado anterior así como establecer y comprobar las características del trigger de la RM, que hemos descrito teóricamente en los párrafos anteriores, y sobre el que se basa la sincronización. Con el fin de estudiar y analizar las características del trigger real en un RM de 3 Teslas se diseñaron experimentos orientados a una definición lo más exacta posible.

Los datos MRI se obtuvieron con un escáner RM General Electric 3.0T. Las imágenes funcionales se adquirieron mediante una secuencia EPI multirodaja (espesor de rodaja = 3mm, matriz 96x96, TE = 27,4 ms, TR = 3 s, ángulo flip = 90°, (volumen completo con 36 rodajas). Se incluyeron 5 volúmenes iniciales dummy que se usaron para equilibrar los efectos de saturación de T1 y que se descartaron para su posterior análisis. Se utilizaron auriculares para minimizar el ruido del cambio de gradientes así como almohadillas de gomaespuma para evitar movimientos indeseados de la cabeza.

El primer experimento consistió en el análisis temporal del valor de TR utilizando el sistema de adquisición de la señal de EEG con una frecuencia de muestreo de 5 KHz, al que se conectaba la salida trigger de la RM que enviaba una señal cuadrada en el comienzo de la adquisición de cada volumen.

En el segundo experimento, se utilizó un osciloscopio LeCroy de alta resolución con el que se hicieron pruebas más precisas sobre la caracterización del pulso TTL que se recibía del escáner de la RM.

#### 3.1. Experimento 1

Se utilizaron los datos de sesiones de registro simultáneo EEG/fMRI de 10 sujetos de control sanos sin ningún daño neurológico en su historia clínica (edad media 25 años, rango 23-28 años, 5 varones). El estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Fundación CIEN y todos los sujetos firmaron el consentimiento para ser sometidos a la sesión. El registro se realizó únicamente en condiciones de reposo en el interior del escáner de RM. Los datos EEG fueron adquiridos usando un amplificador Brain Amp MR EEG, el software Brain Vision Recorder y un casco de electrodos BrainCap formado por 30 electrodos Ag/AgCl situados según el sistema 10/20. El sistema BrainAmp permite una frecuencia de muestreo de 5KHz e incorpora filtros hardware que limitan el rango de frecuencias de la señal que se registra entre 0,016-250 Hz por defecto. El equipo es totalmente compatible con el escáner de RM. Los sujetos se colocaron en el interior de la RM con el casco EEG conectado al amplificador situado junto al escáner. Los datos fueron enviados a través de fibra óptica desde la sala de RM hasta la sala de control en la que un ordenador almacenaba los datos recibidos a través del software Brain Vision Recorder. En el software también se mostraba a través de un marcador cada evento de comienzo de excitación y adquisición de un nuevo volumen a través de una salida BNC del escáner de RM que se conectaba con el sistema de recepción EEG.

Una vez adquiridos los datos de las sesiones, se postprocesaron los datos utilizando el software Brain Vision Analyzer y Matlab. Los valores obtenidos de distancia entre los marcadores para una secuencia EPI de 10 minutos (200 volúmenes) oscilaba entre 3000,8 ms (con mayor probabilidad) y 3001 ms. En este caso, la distancia entre marcadores representa la distancia entre dos flancos de subida del pulso cuadrado de trigger de la RM: tiempo de excitación + tiempo de adquisición (TR).

Haciendo un análisis estadístico de los marcadores en los 10 estudios, se obtiene que la aparición de distancia entre marcadores de 3001 ms no es esporádica sino que sigue una distribución estadística monótona creciente por lo que deducimos que se trata de un error de muestreo y que el valor exacto de la distancia entre dos flancos de subida del trigger no puede ser determinado con exactitud con una frecuencia de muestreo de 5 KHz.

### 3.2. Experimento 2

Con el fin de caracterizar la señal trigger del escáner de RM de forma más precisa, y poder diferenciar el tiempo de excitación del tiempo de adquisición (TR), se realizaron diferentes pruebas con un osciloscopio de alta resolución modificando la frecuencia de muestreo. Los registros de RM se realizaron con un phantom de General Electric para espectroscopía de cerebro, con la misma secuencia funcional utilizada para los estudios de registro simultáneo y la salida BNC del escáner de RM se conectó directamente al canal 1 del osciloscopio.

Las características de la señal trigger obtenidas fueron:

1. La anchura del pulso de la señal TTL es de 1 ms, por lo que la mínima frecuencia de muestreo que asegura su detección es 2 KHz.
2. El tiempo de subida y de bajada es inferior a 250 ns.
3. La distancia entre el flanco de bajada de un pulso y el flanco de subida del siguiente, que define del TR real utilizado, más preciso que se obtuvo para una frecuencia de muestreo de 400 KHz, es decir, una precisión de 2,5  $\mu$ s. El valor de TR que se obtuvo en este caso oscilaba entre 2999,815 ms y 2999,8125 ms.

De estos datos se puede concluir que con una precisión de 2,5  $\mu$ s (error de muestreo), el valor de TR difiere con respecto al valor teórico introducido por consola (3000 ms) entre 185-187,5  $\mu$ s. Sin embargo, si analizamos la definición de la secuencia EPI utilizada, observamos que el TR no es exactamente múltiplo de 36 ( $TR \div 36 = 83,3333\dots$ ), con lo que al trunca este valor se genera un tiempo en el que el escáner de RM no se encuentra adquiriendo señal, tiempo que coincide con los 150-175  $\mu$ s. Hubiera sido conveniente haber elegido como TR un valor múltiplo del número de rodajas por volumen, de este modo, la adquisición de rodajas de un volumen duraría, exactamente, la duración de un TR. Por ello, consideramos que estos resultados demuestran que los valores de TR son muy precisos en el escáner de RM General Electric Signa 3T, por lo que la señal de reloj válida para sincronizar la adquisición simultánea de EEG y fMRI en un escáner de GE de 3Tesla, son los flancos de subida y/o bajada de la señal de trigger.

### 4. Conclusiones

Para realizar estudios de registro simultáneo EEG-fMRI es necesario una perfecta sincronización y un perfecto conocimiento de las señales de trigger de la fMRI. En primer lugar, para optimizar el filtrado de los artefactos que el escáner de RM introduce en la señal EEG y, más importante aún, para una correcta relación entre el potencial evocado y la respuesta hemodinámica

subsiguiente para cualquier paradigma de estimulación que se defina para los distintos trabajos.

Los resultados sobre las características del trigger de la RM GE Signa 3 Teslas indican la precisión temporal del TR de la máquina. Algunos investigadores, fabricantes y diseñadores software [7] informan sobre la incapacidad de sincronizar los sistemas de registro de EEG con algunos escáneres de RM. Sin embargo, los resultados mostrados en este trabajo demuestran que con los escáneres de RM de General Electric es posible realizar la sincronización con los equipos de EEG.

Los autores recomiendan un estudio previo de la señal de trigger de cada escáner para una sincronización perfecta entre ambos sistemas de adquisición, ya que se trata de distintos fenómenos fisiológicos relacionados con características temporales muy distintas.

Por último, destacar que para una completa sincronización de los sistemas, se puede optimizar la secuencia funcional para que el TR, no sólo sea múltiplo de la frecuencia de muestreo del sistema EEG [3][4] sino también para que sea múltiplo del número de rodajas en el que se vaya a dividir la adquisición de un volumen cerebral completo.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Técnico Eva Alfayate, de la Fundación CIEN su aportación al trabajo realizado. Los autores también querrían agradecer a la Fundación CIEN, al Centro de Investigación en red Ciber-BBN y al Programa de grupos de Biociencias de la Comunidad de Madrid MADR.IB las facilidades para la realización de los citados experimentos.

### Referencias

- [1] Ritter P, Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience* 30, 823-838, 2006.
- [2] Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 12, 230-239, 2000.
- [3] Mullinger KJ, Morgan PS, Bowtell RW. Improved artifact correction for combined electroencephalography/functional MRI by means of synchronization and use of vectorcardiogram recordings. *J Magn Reson Imaging*. 27(3):607-16, 2008.
- [4] Mandelkow H, Halder P, Boesiger P, Brandeis D. Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *Neuroimage* 32; 1120-1126, 2006.
- [5] Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage* 23;220-233, 2004.
- [6] Mulert C, Jäger L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Möller H, Juckel G, Hegerl U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22; 83-94, 2004.
- [7] Gutberlet I. Did you know? MR Correction. *Brain Vision Analyzer Tutorial*. Brain Products.