

Diseño de plataforma para la captura y análisis de datos de electroencefalografía combinados con fotopletismografía para la detección de umbrales de dolor en población sana y patológica

M. Núñez Ibero¹, J. M. Cortés^{1,2,3*}, J. Ortiz Álvarez-Cienfuegos^{4*}

¹ Department of Cell Biology and Histology, University of the Basque Country, Leioa, Spain, maidernunezibero@gmail.com

² Biocruces Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain,

³ Ikerbasque: The Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain,

⁴ Department of Electronic Technology, University of the Basque Country, Bilbao, Spain,

*Equal-last author contribution

Resumen

¿Es posible que las ondas eléctricas del cerebro (registradas mediante electroencefalografía, EEG) y su interacción con las hemodinámicas (registradas mediante fotopletismografía, PPG) puedan determinar de alguna manera situaciones de dolor progresivo? La respuesta a esta pregunta todavía hoy se desconoce. En este estudio, haciendo uso de Biopac y software tales como OrCad y Matlab se ha diseñado y desarrollado una plataforma, que por un lado genera un estímulo térmico controlado gracias al aumento de temperatura de una placa Peltier, llegando a ser "doloroso" y por otro, captura simultáneamente las señales EEG y PPG. Después de colocar en la frente del participante y en su mano derecha los sensores correspondientes, y su mano izquierda sobre la placa Peltier, se realizan 3 registros diferentes: uno, para determinar su tolerancia máxima al aumento progresivo de temperatura, otro, a temperatura ambiente y por lo tanto representando una situación de "no dolor", y el último, a temperatura cercana al umbral del dolor. En un futuro, se pretende añadir más variables fisiológicas al estudio, así como utilizar diversos métodos para analizar la interacción entre las señales con el fin de conseguir revelar tendencias previamente no identificadas, primero, en sujetos sanos, y finalmente, en poblaciones patológicas.

1. Introducción y objetivo

La conjugación de la investigación biomédica y las tecnologías electrónicas en el campo de las neurociencias ha permitido constantes mejoras en la detección de señales fisiológicas y análisis de datos, y los consecuentes avances en la etiología y diagnóstico de enfermedades e investigación clínica y básica.

Entre las respuestas fisiológicas con más incógnitas a la hora de encontrar las causas de su variación, se encuentran las que dependen del sistema nervioso autónomo, por ejemplo, la actividad bioeléctrica cerebral, la sudoración o la variabilidad del ritmo cardíaco.

Por otro lado, la adquisición simultánea de respuestas fisiológicas y el análisis de sus interacciones han permitido la creación de un nuevo campo de investigación llamado "Medicina de redes" [1], que intenta entender la comunicación e interacción entre diferentes órganos para cooperar a un nivel sistémico. Su campo de aplicación

puede permitir el diagnóstico cada vez más temprano y fiable de enfermedades, así como el control de su evolución y síntomas, gracias a la determinación precisa y cuantitativa de las respuestas fisiológicas y su interacción en poblaciones patológicas con respecto a la población sana.

El objetivo de este estudio es capturar datos de electroencefalografía combinados con fotopletismografía y estudiar su interacción para la detección de umbrales de dolor.

Para ello se ha diseñado un sistema portátil de generación de estímulos y grabación de señales que realiza un adecuado registro de respuestas fisiológicas, y permite la monitorización en tiempo real, así como el almacenamiento de datos para un análisis posterior. En un futuro, se pretende validar esta plataforma en población sana y patológica.

La hipótesis principal es que la monitorización simultánea de las variables en estado fisiológico basal en comparación al estado fisiológico sometido a cambios controlados de estímulos proporcionará información sobre los patrones de excitación y regulación simpática y ayudará a revelar tendencias previamente no identificadas.

2. Materiales

En lo que respecta al diseño y fabricación de circuitos electrónicos para la generación de estímulos, se ha utilizado el software OrCAD® [2] para la automatización del diseño electrónico, y la fotolitografía y procesado químico para su fabricación. Una vez diseñados y fabricados los circuitos electrónicos, fue necesaria la soldadura y montaje de sus componentes, trabajo que se llevó a cabo en el laboratorio de Tecnología Electrónica de la Escuela de Ingeniería de Bilbao.

El postproceso se realizó con el software MATLAB® [3], por un lado, para la creación del interfaz de usuario y la comunicación con los dispositivos hardware para la generación de estímulos, y por otro, el procesamiento de las señales fisiológicas, el despliegue de algoritmos y la representación de funciones e imágenes.

Para la lectura de las variables fisiológicas, se configuró y utilizó el sistema BioPac™ [4,5].

El procesamiento de datos obtenidos mediante el BioPac, se realizó gracias al programa AcqKnowledge. Este programa es un paquete potente y flexible que registra, analiza y filtra los datos en tiempo real. Los datos pueden ser impresos en formato de registro continuo o bien como un diagrama X-Y o un histograma. En este caso, se utilizó la versión BSL PRO 3.7.

3. Métodos

Las variables fisiológicas que se pretenden adquirir son las de electroencefalografía en ambos hemisferios cerebrales (EEG), las de fotopletismografía (PPG) y los eventos cercanos al umbral de dolor (sensación térmica al aumentar progresivamente la temperatura de una placa Peltier donde el participante tiene apoyada la mano).

Para ello, el sujeto se sienta frente a una mesa y un ordenador, y visualiza un vídeo de relajación con el objeto de iniciar la prueba en un estado emocional de tranquilidad. Una vez terminado el vídeo, se registran 3 intervalos de 2 minutos de duración, separados por periodos de descanso de 3 minutos cada uno.

En el primer periodo, se pretende estimar la intensidad del estímulo de máxima tolerancia y determinar el rango de

temperaturas a trabajar. Para ello, el participante coloca la mano en la placa y mediante el BioPac™ se registran sus variables al aumentar progresivamente la temperatura de forma controlada. Los datos del rango de temperaturas a trabajar se normalizarán con respecto a la temperatura de máxima tolerancia con el fin de realizar un análisis comparativo entre diferentes participantes.

En el segundo, se recogerán sus variables fisiológicas fijando la temperatura de la placa a temperatura ambiente.

Finalmente, en el tercer intervalo, se registran sus variables fisiológicas fijando la temperatura de la placa a temperaturas cercanas a la máxima tolerancia (el “umbral de dolor”).

4. Resultados

En la figura 1 se puede observar el sistema completo de captación y visualización: por un lado, el BioPac™, y por otro, el equipo de generación de estímulos conectado a un equipo portátil donde se visualiza el programa AcqKnowledge® mostrando las señales recogidas por los sensores de PPG (1), temperatura (2) y EEG (3,4) así como la referencia introducida por un botón que introduce marcas representativas del punto cercano al umbral del dolor (5).

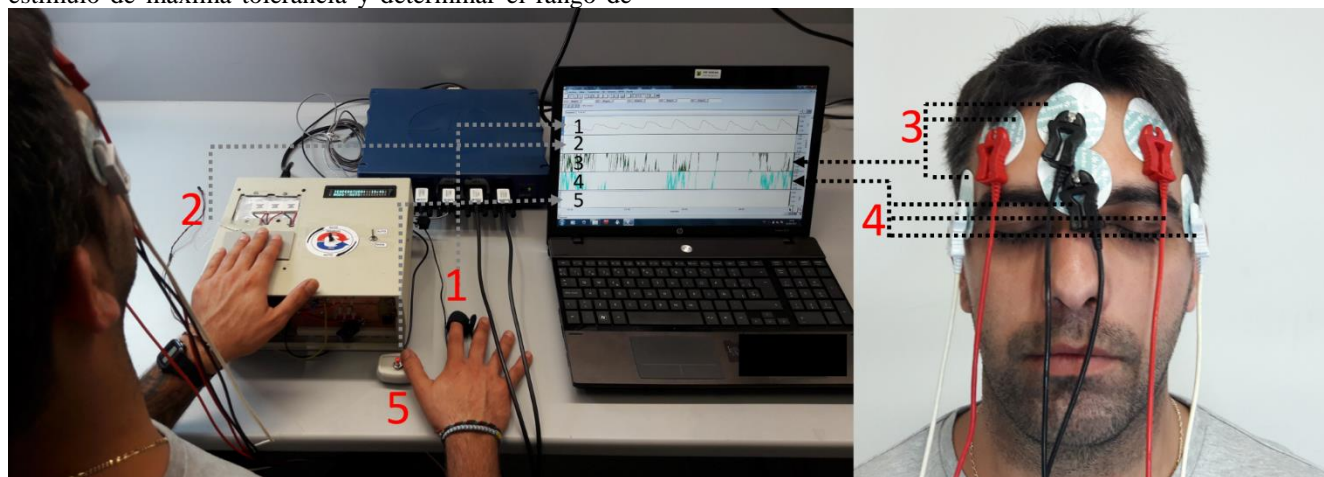


Figura 1. Sistema de captación y visualización de señales fisiológicas: El sensor PPG (1) es ajustado a la tercera falange de la mano derecha del sujeto, mientras la mano izquierda es colocada en la placa Peltier que gradual y controladamente incrementa su temperatura (2). Los electrodos para la detección de la señal EEG (3,4) se colocarán en ambos hemisferios de la frente. Por último, el botón que señala el punto cercano al umbral del dolor (5) es colocado para su activación por la mano derecha.

5. Discusión

Hasta ahora, se ha diseñado y desarrollado la plataforma que permite la monitorización y el análisis simultáneo y a tiempo real de las variables EEG, PPG y temperatura, que proporcionarán información más precisa sobre los patrones y umbrales del dolor en comparación con los métodos actualmente existentes, y tiene el potencial de revelar tendencias previamente no identificadas.

Las pautas futuras para esta línea de trabajo pasan por la recogida de muestras de registros fisiológicos de grupos de voluntarios de población sana y patológica, así como la incorporación de nuevas variables fisiológicas como la resistencia electro-dérmica (EDR) o resistencia galvánica de la piel (GSR). Ello hará posible un uso generalizado de

este tipo de registros y abrirá oportunidades para futuras investigaciones dirigidas a comprender el estado psicológico o neurológico de pacientes, basadas en el análisis de las respuestas fisiológicas.

Además, en un futuro, se pretenden utilizar diferentes métodos para analizar la interacción entre las señales de EEG y PPG. Una posibilidad es el modelado causal dinámico, abordando cómo la actividad del cerebro (EEG) interacciona con la actividad hemodinámica (PPG) al procesar estímulos dolorosos. Existen otros dos métodos que a partir de datos pueden calcular la interacción entre señales: la causalidad de Granger [6,7] y transferencia de entropía [8,9]. Así mismo, para calcular la interacción funcional entre las señales, también se pueden utilizar, por

ejemplo, el coeficiente de correlación lineal y el análisis de correlación parcial [10].

Las posibles aplicaciones clínicas susceptibles de ser analizadas mediante esta plataforma incluyen la detección de la fibrosis quística [11], la clasificación de las enfermedades depresivas [12], la predicción del resultado funcional en la esquizofrenia [13], la discriminación entre los pacientes sanos y psicóticos [14], la detección de la activación simpática en el autismo [15], el diagnóstico precoz de la neuropatía diabética [16], el suministro controlado y preciso de fármacos [17] y el diagnóstico precoz de enfermedades neurodegenerativas.

Además, la adquisición de datos simultáneos permite la monitorización y la intervención en tiempo real, que son útiles para la mejora de tratamientos en, por ejemplo, hiperhidrosis crónica [18], convulsiones epilépticas [19] y psicógenas no epilépticas [20], así como en el tratamiento del dolor crónico [21].

Agradecimientos

Por último, agradecer a D. Manuel Sánchez Moronta, por su contribución en la creación del aula de Bioelectrónica facilitando la colaboración entre Biocruces y la Escuela de Ingeniería de Bilbao, así como a D. Asier Erramuzpe por su asesoramiento y apoyo en el análisis de datos mediante Matlab.

Referencias

- [1] Bashan, A. et al. Network Physiology reveals relations between network topology and physiological function. *Nat. Commun.*, vol 3, 2012, p 702
- [2] Página web de Orcad. www.orcad.com (Consultada: Julio 2017).
- [3] Página web de Mathworks, en referencia a Matlab. <https://es.mathworks.com/products/matlab.html> (Consultada: Julio 2017).
- [4] Página web de Biopac. <http://www.biopac.com/> (Consultada: Julio 2017)
- [5] El BioPac es un sistema flexible y modular dedicado a recoger múltiples datos fisiológicos a tiempo real y que es utilizado tanto para fines educativos como para la investigación biomédica. Está construido sobre una base de amplificadores universales que pueden registrar una amplia gama de señales fisiológicas incluyendo entre otros las señales de electromiografía, electrocardiografía, electroencefalografía, monitorización del pulso y la respiración, respuesta electro-dérmica, etc. y actualmente, está considerado un estándar a seguir en la investigación de señales fisiológicas.
- [6] S. Stramaglia, L. Angelini, G. Wu, J.M. Cortes, L. Faes and D. Marinazzo. Synergetic and redundant information flow detected by unnormalized Granger causality: application to resting state fMRI., *IEEE Trans Biomed Engineering*, vol. 63, 2016, p 2518 – 2524 (ISSN: 0018-9294).
- [7] C. Alonso-Montes, I. Diez, L. Remaki, I. Escudero, B. Mateos, Y. Rosseel, D. Marianazzo, S. Stramaglia, and Jesus M Cortes. Lagged and instantaneous dynamical influences related to brain structural connectivity. *Frontiers in Psychology*, vol. 6, 2015, p 1024
- [8] A. Erramuzpe, G.J. Ortega, J. Pastor, R. G. de Sola, D. Marinazzo, S. Stramaglia and J.M. Cortes. Identification of redundant and synergetic circuits in triplets of electrophysiological data. *Journal of Neural Engineering*, vol. 12, 2015, p 066007
- [9] I. Diez*, A. Erramuzpe*, I. Escudero, B. Mateos, D. Marinazzo, A. Cabrera, E. Sanz-Arigita, S. Stramaglia and J.M. Cortes (*Equal Contribution). Information flow between resting state networks. *Brain connectivity*, vol. 5, 2015, pp 554-564
- [10] V. Maki-Marttunen*, I. Diez*, J.M. Cortes, D.R. Chialvo and M. Villarreal (*Equal first-author contribution). Disruption of transfer entropy and inter-hemispheric brain functional connectivity in patients with disorder of consciousness. *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 7, 2013, p 24
- [11] P. S. Williamson, D. C. Fowles, and M. Weinberger. Electrodermal potential and conductance measurements clinically discriminate between cystic fibrosis and control patients. *Pediatr. Res.*, vol 19, 1985, pp 810–814
- [12] A. M. Mirkin and A. Coppen. Electrodermal activity in depression: Clinical and biochemical correlates. *Brit. J. Psychiatry*, vol 137, 1980, pp 93–97
- [13] A. M. Schell, M. E. Dawson, A. Rissling, J. Ventura, M. J. Gitlin, and K. H. Nuechterlein. Electrodermal predictors of functional outcome and negative symptoms in schizophrenia. *Psychophysiology*, vol 42, 2005, pp 483–492
- [14] M. P. Tarvainen, A. S. Koistinen, M. Valkonen-Korhonen, J. Partanen, and P. A. Karjalainen. Analysis of galvanic skin responses with principal components and clustering techniques. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol 48, 2001, pp 1071–1079
- [15] W. Hirstein, P. Iversen, and V. S. Ramachandran. Autonomic responses of autistic children to people and objects. *Proc. Biol. Sci.*, vol 268, 2001, pp 1883–1888
- [16] N. Dolu, C. Ozesmi, N. Comu, C. Suer, and A. Golgeli. Effect of hyperglycemia on electrodermal activity in diabetic rats. *Int. J. Neurosci.*, vol 116, 2006, pp 715–729
- [17] Lasse Paludan Malver, Anne Brokjær, Camilla Staahl, Carina Graversen, Trine Andresen and Asbjørn Mohr Drewes. Electroencephalography and analgesics. *Br J Clin Pharmacol.*, vol 77(1), 2014, pp 72–95
- [18] P. Duller and W. D. Gentry. Use of biofeedback in treating chronic hyperhidrosis: A preliminary report. *Brit. J. Dermatol.*, vol 103, 1980, pp 143–146
- [19] Y. Nagai, L. H. Goldstein, P. B. Fenwick, and M. R. Trimble. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: A preliminary randomized controlled study. *Epilepsy Behav.*, vol 5, 2004, pp 216–223
- [20] N. Pop-Jordanova, T. Zorcec, and A. Demerdzieva. Electrodermal biofeedback in treating psychogenic nonepileptic seizures. *Prilozi.*, vol 26, 2005, pp 43–51
- [21] JA Turner and CR Chapman. Psychological interventions for chronic pain: a critical review. *Pain.*, vol 12, 1982, pp 1-21