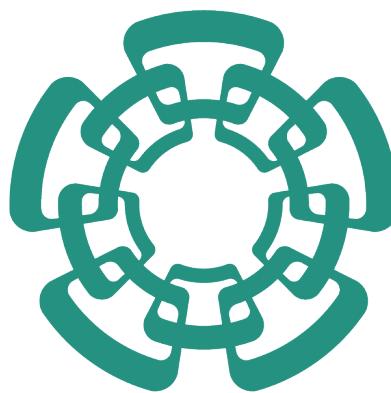


Análisis de los Errores Incurridos en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal al Usar Diversos Valores Nominales de Conductividad Cerebral

Óscar E. Colunga González

23 de septiembre de 2024
Versión: Revisión Sinodales



Cinvestav

Cinvestav Unidad Monterrey

Laboratorio de Procesamiento de Señales Médicas

Tesis de maestría

Análisis de los Errores Incurridos en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal al Usar Diversos Valores Nominales de Conductividad Cerebral

Óscar E. Colunga González

Sinodal Dr. Mauricio Carrillo Tripp

Sinodal Dr. Moisés Santillán Zerón

Supervisora Dra. Dania Gutiérrez Ruíz

23 de septiembre de 2024

Óscar E. Colunga González

Análisis de los Errores Incurridos en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal al Usar

Diversos Valores Nominales de Conductividad Cerebral

Tesis de maestría, 23 de septiembre de 2024

Sinodales: Dr. Mauricio Carrillo Tripp y Dr. Moisés Santillán Zerón

Supervisora: Dra. Dania Gutiérrez Ruiz

Cinvestav Unidad Monterrey

Laboratorio de Procesamiento de Señales Médicas

Vía del Conocimiento 201

Parque de Investigación e Innovación Tecnológica, C.P. 66600

Monterrey NL, México

Índice general

1	Introducción	1
1.1	Electroencefalografía: Uso Clínico y Herramienta de Investigación	1
1.2	Generadores del EEG: Corrientes Neuronales en la Corteza Cerebral	2
1.3	Modelo Cuasi-Estático de las Leyes de Maxwell	3
1.4	Problema Directo del EEG	5
1.5	Problema Inverso del EEG	7
1.6	La Razón de Conductividad Cerebro/Cráneo Como Objeto de Estudio	9
2	Antecedentes	11
2.1	Revisión de Trabajos en la Solución del Problema Directo	11
2.2	Estimación de las Conductividades a Partir de EEG	12
2.3	Variaciones en los Valores Reportados de las Conductividades	13
3	Hipótesis y Objetivos	15
3.1	Hipótesis	15
3.2	Objetivo Principal	15
3.3	Objetivos Particulares	15
4	Metodología	17
4.1	Método Propuesto	17
4.2	Construcción del Modelo Geométrico Realista	19
4.3	Variación de la Conductividad y Cálculo de la Matriz de Ganancia	23
4.4	Dipolos de corriente e implementación de la solución del problema directo	25
4.5	Implementación del Problema Inverso	28
4.6	Error de Localización de las Fuentes de Actividad Neuronal	30
4.7	Ánálisis Estadístico Propuesto	31
5	Resultados	33
5.1	Solución del Problema Directo	33
5.2	Solución del Problema Inverso	36
5.3	Error en la Localización de la Fuente de Actividad Neuronal	38

5.4 Evaluación del Error Incurrido en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal	41
6 Discusión	47
6.1 Error en Señales Simuladas con el Dipolo en la Zona Somatosensorial y SNR = 1 %	47
6.2 Error en Señales Simuladas en Diferentes Zonas de la Corteza Cerebral con BSCR = 20 y 80, y SNR = 1 %, 5 % y 10 %	48
6.3 Desempeño del Error Incurrido en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal	49
6.4 Conclusiones	50
Bibliografía	53
A Anexo	57
A.1 Anexo: comparación entre los métodos de solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG	57
A.2 Anexo: comparación entre los métodos de estimación de la conductividad de los tejidos	58
Declaración de Autoría	59

Índice de figuras

4.1	Proceso de la metodología propuesta para la solución del problema directo e inverso del EEG. En la primera etapa se define el modelo geométrico realista de la cabeza (1), seguido por la variación de la conductividad (2) y el cálculo de la matriz de ganancia (3), esto en conjunto forman nuestro modelo de volumen conductor. Posteriormente se resuelve el problema directo utilizando el volumen conductor y un dipolo de corriente fijo (4), dando como resultado mediciones de EEG simuladas (5). Estas mediciones se utilizan junto con el volumen conductor en la solución problema inverso para localizar las fuentes de actividad neuronal (6).	18
4.2	Resonancia magnética de Colin27, tomada de [24]	20
4.3	Mallas de las diferentes fases de los tejidos de la cabeza	21
4.4	Modelo geométricamente realista completamente anidado con sensores de EEG	22
4.5	Arreglo de electrodos EEG, tomada de [30].	24
4.6	Dipolo eléctrico utilizado en la solución del problema directo.	26
4.7	Dipolos posicionados en la malla de la corteza cerebral, Dipolo 1 (rojo) corresponde a la zona somatosensorial, Dipolo 2 (amarillo) a la zona visual, y Dipolo 3 (azul) a la zona auditiva.	27
4.8	Proceso del problema directo del EEG	28
4.9	Pareamiento de mediciones de EEG con las matrices de ganancia para el problema inverso del EEG	29
4.10	Zonas de búsqueda en la solución del problema inverso.	30
4.11	Proceso del análisis estadístico del estimador	32
5.1	Diagrama de la distribución del número de señales obtenidas en la solución del problema directo para el Dipolo 1. El mismo proceso se repitió para los Dipolos 2 y 3, dando como resultado un total de 9,000 señales simuladas.	34
5.2	Señales de EEG simuladas con diferentes valores de BSCR.	35

5.3	Diagrama de la distribución del número de señales obtenidas en la solución del problema directo para el dipolo 1. El mismo proceso se repitió para los dipolos 2 y 3, dando como resultado un total de 9,000 señales simuladas.	36
5.4	Resultados de la implementación del problema inverso con discrepancia de valores de BSCR usados en el problema directo e inverso en el dipolo ubicado en la zona somatosensorial, la cual se presenta como el área roja.	37
5.5	Distribución de los valores del error en la localización de la fuente de actividad neuronal obtenidos del filtro espacial. Cada grupo es una solución con un valor distinto de BSCR de las 100 pruebas de la permutación D1, SNR=1 % BSCR = 20.00, dando como resultado 1,000 valores del error.	39
5.6	Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona somatosensorial y SNR = 1 %. Cada gráfica representa los resultados obtenidos del problema inverso variando el valor de BSCR y utilizando como datos de entrada las señales simuladas con BSCR = 10 (a), 20 (b), 80 (c) y 200 (d) provenientes de la solución del problema directo.	40
5.7	Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona visual y los tres niveles de SNR.	42
5.8	Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona auditiva y los tres niveles de SNR.	43
5.9	Diagrama del agrupamiento del error en la localización de la fuente de actividad neuronal sin considerar el valor de BSCR utilizado en la solución del problema inverso. Este describe el caso del dipolo 1 y SNR 1 %, pero se repitió para los dipolos 2 y 3, así como para los niveles de SNR 5 % y 10 %.	44
5.10	Desempeño del uso de diferentes valores de BSCR en la simulación y localización de fuentes de actividad neuronal.	46

Índice de cuadros

4-I	Valores de la razón de conductividad cerebro-cráneo (BSCR) utilizados en el experimento. Se les asignó un número de identificación (ID) para su monitoreo y referencia en el desarrollo del experimento. Del 1-8 se basó en la literatura que los reporta y el año de publicación, mientras que el número 9 y 10 son valores nominales aceptados en la literatura.	24
A-I	Comparación entre los métodos de solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG. BEM: Boundary Element Method, FEM: Finite Element Method, iFDM: isotropic Finite Difference Method, aFDM: anisotropic Finite Difference Method.	57
A-II	Comparación entre los métodos de estimación de la conductividad de los tejidos. DAC: Dielectric Absorption Capacity, EIT: Electrical Impedance Tomography, E/MEG: Electro/Magnetoencephalography, MREIT: Magnetic Resonance Electrical Impedance Tomography, DTI: Diffusion Tensor Imaging.	58

Introducción

“ My own brain is to me the most unaccountable of machinery - always buzzing, humming, soaring roaring diving, and then buried in mud. And why? What's this passion for? ”

— Virginia Woolf

1.1. Electroencefalografía: Uso Clínico y Herramienta de Investigación

La electroencefalografía (EEG) es una técnica no invasiva que registra la actividad eléctrica del cerebro. Funciona mediante electrodos situados sobre el cuero cabelludo, los cuales capturan la actividad eléctrica generada por las neuronas de la corteza cerebral. Como tal, el EEG no mide directamente la actividad neuronal, sino que registra el campo eléctrico propagado sobre el cuero cabelludo. El EEG tiene su origen en el año 1924 cuando el médico alemán Hans Berger registró por primera vez la actividad eléctrica del cerebro humano [1]. Desde entonces, el EEG ha sido utilizado como una herramienta clínica para el diagnóstico y monitoreo de enfermedades neurológicas como la epilepsia, trastornos del sueño, y lesiones cerebrales [2]. Además, el EEG, a menudo pareado con la magnetoencefalografía (MEG), también ha sido utilizado como herramienta de investigación, particularmente en el estudio de la actividad cerebral durante estímulos sensoriales, cognitivos o motrices, que desencadenan potenciales relacionados con eventos (ERPs, del Inglés *event-related potentials*) [3].

El interés de estudiar los ERPs radica en que un conjunto de estos potenciales corresponde a la actividad eléctrica generada en la corteza cerebral en respuesta a un estímulo sensorial específico. Estos son llamados potenciales de respuesta evocada sensorial (SEP, del Inglés *sensorial-evoked potential*), y algunos ejemplos son: un sonido sostenido en cierto tono y frecuencia cambiado súbitamente en el caso de un potencial evocado auditivo (AEP, del Inglés *auditory-evoked potential*), un flash de luz

en un potencial evocado visual (VEP, del Inglés *visual-evoked potential*), un pinchazo o estimulación eléctrica en un potencial evocado somatosensorial (SSEP, del Inglés *somatosensory-evoked potential*) [4]. Estos potenciales son utilizados porque generan activaciones corticales representativas y repetibles en respuesta al estímulo, la cual es medible con el EEG, abriendo paso para la localización de las fuentes de actividad neuronal en la corteza cerebral [3].

1.2. Generadores del EEG: Corrientes Neuronales en la Corteza Cerebral

Con el fin de entender los conceptos con los que se trabajarán en este proyecto de tesis, ese necesario abordar los principios físico-biológicos de la generación de un EEG.

La razón por la cual existen campos electromagnéticos en la cabeza se debe a las interacciones sinápticas de las neuronas que componen el tejido cerebral. Estas interacciones son producto de potenciales de acción generados por la depolarización de la membrana celular, lo que permite el movimiento de la descarga eléctrica a través de la red neuronal mediante las uniones de las terminales del axón de una neurona con las dendritas de otra. Estas estructuras llamadas sinapsis pueden ser eléctricas (se comunican directamente con el paso de iones de una terminal a otra) o químicas (se comunican mediante la liberación de neurotransmisores de una terminal a otra). Esta comunicación entre neuronas permite la transmisión de señales eléctricas del sistema nervioso central (SNC) a todo el cuerpo, o de estímulos provocados por factores externos hacia el SNC [5].

La actividad eléctrica de las neuronas puede ser medida mediante el EEG utilizando electrodos posicionados en el cuero cabelludo, pero este no puede detectar todo fenómeno eléctrico en el cerebro. Sus limitantes son por efecto de la magnitud de los potenciales eléctricos y el tiempo en el que estos se presentan. En el caso de los potenciales de acción, estos pueden tener una magnitud mayor (70–110 mV) en comparación del potencial de reposo, pero solo se producen por un pequeño lapso de tiempo (0.3 ms), además de que es raro que múltiples neuronas se activen exactamente al mismo instante, lo que imposibilita su detección por el EEG. Mientras los potenciales post-sinápticos son menores en magnitud que los de acción (0.1–10 mV), el tiempo en el que estos se mantienen es mayor (10–20 ms), lo que permite que varias neuronas vecinas estén produciendo el mismo fenómeno eléctrico, generando así un campo eléctrico sumado que puede ser detectado por el EEG. Cabe

mencionar que las neuronas vecinas tienen que estar acomodadas en forma paralela, formando una estructura similar a una malla que potencia el fenómeno eléctrico [6, 7].

La limitante anterior es en parte producto de que el tejido del cráneo y el cuero cabelludo interfieren con la conducción del campo eléctrico generado por los potenciales de las neuronas. Evidentemente, la conductividad eléctrica (medida en Siemens S) de los tejidos (normalmente representada por σ) que se encuentran entre el cerebro y los electrodos usados para la medición del EEG son diferentes a cero, porque permiten la detección de la actividad eléctrica en cuestión. La incógnita en este caso, es el valor exacto de la conductividad eléctrica de los tejidos. Se han realizado numerosos estudios que han propuesto distintos valores de dicha conductividad obtenidos a través de diferentes métodos, [8] contiene una muestra de 56 de ellos. Esta variabilidad en los valores propuestos de la conductividad es la razón por la cual sigue siendo un problema abierto en el área de las neurociencias, y es el objeto de estudio de este proyecto de tesis.

1.3. Modelo Cuasi-Estático de las Leyes de Maxwell

El rango de frecuencias útiles de las señales electrofisiológicas captadas por el EEG y MEG es típicamente menor a 1 kHz, mientras que los fenómenos de interés se encuentran en el rango de 0.1 y 100 Hz. Por lo tanto, la generación y propagación de estas señales puede ser descrita por la aproximación cuasi-estática de las ecuaciones de Maxwell, la cual define una aportación virtualmente nula del campo eléctrico y magnético por cambios insignificantes en el tiempo, en la propagación del campo eléctrico generado por las corrientes neuronales en la corteza cerebral [9, 10]. Bajo estas condiciones, las ecuaciones de Maxwell se simplifican de la siguiente manera:

$$\nabla \times B(r) = \mu_0 J(r) \quad (1.1)$$

$$\nabla \times E(r) = 0 \quad (1.2)$$

$$\nabla \cdot B(r) = 0 \quad (1.3)$$

$$\nabla \cdot E(r) = 0 \quad (1.4)$$

donde $B(r)$ es el campo magnético, $E(r)$ es el campo eléctrico, $J(r)$ es la densidad de corriente, μ_0 es la permeabilidad magnética, y $r = [r_x, r_y, r_z]^T$ es el punto de observación [11]. En (1.1) se describe la relación entre el campo magnético y la

densidad de corriente, mientras que (1.2) a (1.4) describen la ausencia de fuentes magnéticas y la ausencia de carga eléctrica inducida por el cambio en el tiempo de E y B [9]. Debido a que E es irrotacional, este puede ser representado en términos del potencial eléctrico v como

$$E(r) = -\nabla V(r). \quad (1.5)$$

Con esta aproximación cuasi-estática, el flujo de corriente $J(r')$ en un punto r' puede ser relacionado con el campo magnético $B(r)$ en un punto r mediante la ley de Biot-Savart

$$B(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int J(r') \times \frac{(r - r')}{||r - r'||^3} dV'. \quad (1.6)$$

A su vez, la densidad de corriente total $J(r')$ puede ser dividida en dos componentes: la corriente primaria $J_p(r')$ que proviene de la actividad neuronal (intracelular) correspondiente al estímulo, y la corriente de volumen $J_v(r')$ que resulta del efecto del campo eléctrico en el tejido conductor (extracelular). Siendo este conjunto de corrientes expresadas como

$$J(r') = J^p(r') + J^v(r'), \quad (1.7)$$

$$J(r') = J^p(r') + \sigma(r') E(r'), \quad (1.8)$$

$$J(r') = J^p(r') - \sigma(r') \nabla V(r'), \quad (1.9)$$

donde $\sigma(r')$ es la conductividad del tejido de la cabeza, asumiéndolo como un medio conductor isotrópico y homogéneo [11, 12].

Por lo tanto, las dos ecuaciones que describen el perfil del campo eléctrico y magnético para un volumen conductor son

$$V_0(r) = \frac{1}{4\pi\sigma_0} \int J^P(r') \cdot \frac{(r - r')}{||r - r'||^3} dr', \quad (1.10)$$

$$B_0(r) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int J^P(r') \times \frac{(r - r')}{||r - r'||^3} dr', \quad (1.11)$$

siendo $V_0(r)$ el potencial eléctrico en un punto r con σ_0 como la conductividad del medio donde se encuentra la fuente de corriente y $B_0(r)$ el campo magnético en un punto r con μ_0 como la permeabilidad magnética.

1.4. Problema Directo del EEG

Dado que las señales de EEG se ajustan al modelo electromagnético de las ecuaciones de Maxwell en su versión cuasi-estática, las señales de EEG pueden ser simuladas mediante la solución del problema directo. Este consiste en calcular el potencial eléctrico presente en el cuero cabelludo mediante el modelado de la transducción de la corriente eléctrica generada por una fuente posicionada en la corteza cerebral, en este caso siendo modelada como un dipolo eléctrico que aproxima la actividad neuronal en eventos de respuesta evocada.

El uso de un dipolo eléctrico para modelar la actividad neuronal de los SEPs es una simplificación del fenómeno real, pero es una aproximación válida en este contexto. La necesidad de esta aproximación nace de la complejidad del tejido de la corteza cerebral, el cual está compuesto por múltiples capas de billones de neuronas piramidales y células gliales, lo que hace complicado modelar la actividad neuronal en su totalidad. Por esta razón es que se recurre a un dipolo eléctrico como modelo simplificado de la actividad neuronal en la corteza cerebral.

Su justificación radica en la distribución de la corriente eléctrica en la corteza cerebral generada por los cúmulos de neuronas activadas en respuesta a un estímulo sensorial, cognitivo o motor. Regresando a (1.9), $J^P(r')$ representa la densidad de corriente generada por la actividad neuronal en un punto \mathbf{r}_q con respecto al punto de observación r , y a su vez, esta densidad de corriente puede ser modelada como una fuente puntual de corriente eléctrica definida por

$$J^P(r') = \mathbf{q}\delta(r' - r_q), \quad (1.12)$$

donde $\delta(r)$ es la función delta de Dirac, con momento dipolar $\mathbf{q} = \int J^P(r')dr'$, y posición \mathbf{r}_q en la corteza cerebral. Por lo tanto, el dipolo de corriente $J^P(r')$ puede describir la distribución de la corriente eléctrica en la corteza cerebral generada por la actividad conjunta de un cúmulo de neuronas como es el caso de un SEP, y a su vez, puede ser dividido en regiones más pequeñas representadas por dipolos de corriente equivalente modelando regiones más específicas de la corteza cerebral [12].

El cálculo del potencial generado por el dipolo de corriente \mathbf{q} con momento dipolar $\mathbf{q} = [q_x, q_y, q_z]^T$ y posición $\mathbf{r}_q = [r_{qx}, r_{qy}, r_{qz}]^T$ en un medio conductor infinito con conductividad σ se describe por:

$$V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_q, \mathbf{q}) = \frac{\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r}_q)}{4\pi\sigma||\mathbf{r} - \mathbf{r}_q||^3}, \quad (1.13)$$

con \mathbf{r} siendo la posición donde el potencial es calculado [7].

El método de elementos de frontera (BEM, del Inglés *boundary element method*) es un método numérico empleado para calcular el potencial eléctrico en la superficie de un volumen conductor. Este potencial es originado por fuentes de corriente dentro del volumen, el cual se divide en interfaces representadas mediante mallas teseladas. Este método obtiene la proyección del campo eléctrico sobre la superficie del volumen conductor al resolver el potencial inducido por las fuentes de corriente entre las interfaces de las mallas que dividen el volumen [7]. El BEM puede emplearse para resolver el problema directo en un modelo geométricamente realista que representa la cabeza humana como un volumen conductor [13].

En nuestro caso, este modelo geométricamente realista sirve como el volumen conductor, mientras que las mallas representan las interfaces con distintos valores de conductividad según el tejido. Dentro de estas mallas, las pequeñas áreas triangulares funcionan como los elementos de frontera donde se calculará el potencial inducido por el dipolo eléctrico que se encuentra en la parte más interna del modelo sobre la malla que representa la corteza cerebral, efectivamente modelando la actividad neuronal correspondiente a un ER.

El modelo matemático que describe el potencial $V(\mathbf{r})$ de cualquier punto \mathbf{r} en un volumen conductor dividido por elementos de frontera se describe como una aplicación de (1.10) dada por

$$V(r) = \frac{2\sigma_0}{\sigma_k^- + \sigma_k^+} V_0(r) + \frac{1}{2\pi} \sum_{j=1}^R \frac{\sigma_j^- - \sigma_j^+}{\sigma_k^- + \sigma_k^+} \int_{r' \in S_j} V(r') \frac{r' - r}{||r' - r||^3} \partial S_j, \quad (1.14)$$

donde σ_0 corresponde al medio en el que el dipolo fuente está localizado (la malla de la corteza cerebral) y $V_0(\mathbf{r})$ es el potencial en \mathbf{r} para un medio infinito con conductividad σ_0 como en la (1.13); σ_j^- y σ_j^+ son las conductividades de los compartimentos interno y externo divididos por la interfaz S_j ; ∂S es un vector orientado ortogonalmente a un elemento de superficie y $||\partial S||$ el área de ese elemento de superficie [7].

Considerando que la solución se busca en un volumen conductor de múltiples interfaces S_j con N_{S_j} triángulos, el potencial es calculado en el centro de cada uno de estos con la (1.14). Por esta razón la integral sobre la interfaz S_j se reescribe como una sumatoria de integrales sobre esta superficie:

$$V(r) = \frac{2\sigma_0}{\sigma_r^- + \sigma_r^+} V_0(r) + \frac{1}{2\pi} \sum_{k=1}^R \frac{\sigma_k^- - \sigma_k^+}{\sigma_r^- - \sigma_r^+} \sum_{j=1}^{N_{S_k}} \int_{\Delta_{S_{k,j}}} V(r') \frac{r' - r}{||r' - r||^3} \partial S_k, \quad (1.15)$$

cuya integral se calcula sobre $\Delta_{S_j,k}$, el j -ésimo triángulo en la superficie S_j , y R es el número de interfaces en el volumen [7].

Tanto en (1.14) como en (1.15) se observa el rol que la razón entre las conductividades de los compartimentos internos y externos juega en el cálculo del potencial en el volumen conductor, ya que de esta depende el potencial inducido en cada uno de los elementos de frontera y por ende el proyectado sobre el cuero cabelludo.

Es posible reescribir (1.15) como un sistema de ecuaciones lineales:

$$V = BL + V_0, \quad (1.16)$$

donde V y V_0 son vectores que denotan el potencial buscado en cada nodo y el potencial en un medio infinito respectivamente. L corresponde a la matriz generada por las integrales, la cual depende de la geometría de las superficies y la conductividad asignada a cada una de estas [7].

1.5. Problema Inverso del EEG

Mientras el problema directo se enfoca en obtener una solución para el campo eléctrico generado sobre un volumen conductor a partir de una fuente de corriente, el problema inverso consiste en identificar la posición de dichas fuentes de actividad eléctrica al modelar la amplitud de los dipolos eléctricos y seleccionando los que tengan una mayor actividad [12]. Para su cálculo es necesario: las mediciones de EEG que en nuestro caso son las simuladas mediante el problema directo, el volumen conductor, y la matriz de ganancia con su correspondiente plantilla del sistema de EEG.

Existen muchas maneras de resolver el problema inverso neuroeléctrico. En años recientes, los métodos de filtrado espacial basados en la conformación de haces (*beamforming*) han ganado popularidad. En particular, el conformador de haces de restricciones lineales y varianza mínima (LCMV del Inglés *linearly-constrained minimum variance beamformer*) originalmente diseñado e introducido en las neurociencias en [14, 15]. Este filtro espacial relaciona el campo electromagnético medido en el exterior y superficie de la cabeza con la actividad neuronal subyacente, utilizando la covarianza de las señales medidas y los modelos de actividad de las fuentes y transferencia de señal entre estas y los sensores. En nuestro caso, estos modelos corresponden a la matriz de ganancia generada con BEM.

Los coeficientes de ponderación o pesos del filtro espacial se calculan para cada ubicación en una región de interés (ROI), y su formulación es la siguiente: Sea x una señal vector de forma $M \times 1$ de datos MEG o EEG medidos con M sensores, y N es el número de puntos en la ROI con coordenadas r_j , $j = 1, \dots, N$. Entonces la fuente $y(r_j)$ en cualquier punto r_j puede ser estimada como la combinación ponderada de la medición x con una matriz de $M \times 3$ denominada $W(r_j)$, de forma que

$$y(r_j) = W^T(r_j)x. \quad (1.17)$$

$W(r_j)$ se conoce como el filtro espacial para una fuente en la posición r_j [15, 16]. Este tipo de filtro espacial produce un beamformer o formador de haces de tipo vectorial al estimar por separado la actividad para tres orientaciones de fuente ortogonales, correspondientes a las tres columnas de la matriz.

El filtro espacial $W(r_j)$ para el conformador de haces se define como

$$W^T(r_j) = (L^T(r_j)C^{-1}L(r_j))^{-1}L^T(r_j)C^{-1}. \quad (1.18)$$

Aquí $L(r_j)$ es la matriz de ganancia con forma $M \times 3$ que define la contribución de una fuente dipolar en la posición r_j a la medición x , y C es la matriz de covarianza calculada a partir de las mediciones de EEG o MEG. Para realizar la localización de las fuentes utilizando LCMV, se estima la varianza resultante $\text{var}(y(r_j))$ en cada punto del espacio de la fuente [15, 16], en nuestro caso siendo la malla de la corteza cerebral, lo que resulta en

$$\widehat{\text{var}}(y(r_j)) = \text{traza}[L^T(r_j)C^{-1}L(r_j)]^{-1}. \quad (1.19)$$

Por lo general, la señal medida está contaminada por ruido no uniformemente distribuido y por lo tanto, la varianza de la señal estimada se normaliza con la varianza del ruido proyectado C_n calculada sobre parte de las mediciones en estado basal o en reposo (*baseline noise*). Esta estimación normalizada es denominada *índice de actividad neural* (NAI, del Inglés *neuronal activity index*) [15] y puede expresarse como

$$\text{NAI}(r_j) = \frac{\text{traza}\left\{[L^T(r_j)C^{-1}L(r_j)]^{-1}\right\}}{\text{traza}\left\{[L^T(r_j)C_n^{-1}L(r_j)]^{-1}\right\}}. \quad (1.20)$$

Al aplicar (1.20) en todos los puntos en la ROI dentro del espacio de la fuente, las mediciones de EEG/MEG se transforman en un mapa del NAI que puede ser proyectado sobre la misma malla de la corteza cerebral del modelo geométricamente realista, efectivamente resolviendo el problema inverso. Cabe mencionar que esta

formulación es solo para un instante en el tiempo, lo que resulta en una captura de la actividad en ese momento en las mediciones de EEG/MEG, si se quiere observar el cambio de la actividad con respecto al tiempo, se tiene que calcular (1.20) también en función del tiempo.

1.6. La Razón de Conductividad Cerebro/Cráneo Como Objeto de Estudio

La idea de estimar la razón de la conductividad cerebro/cráneo nace del uso del EEG como herramienta de localización de fuentes de actividad neuronal, las cuales son posibles de estimar con las mediciones del potencial eléctrico sobre el cuero cabelludo obtenidas de EEG en cada uno de sus electrodos, y subsecuentemente aplicando técnicas de procesamiento digital de señales en tales mediciones. La problemática de este acercamiento es que es necesario contar con un modelo *a priori* de las posibles fuentes de actividad neuronal con la finalidad de tener puntos de referencia para la proyección de las mediciones de EEG y su ajuste al modelo. Este acercamiento a la estimación de fuentes de actividad neuronal se define como el problema directo (solución de un modelo de fuentes de actividad neuronal) y el problema inverso (solución para la localización de fuentes de actividad neuronal) del EEG [7]. Dado que una parte del problema no puede ser resuelta sin tomar suposiciones de la solución de la otra y de los parámetros bioelectromagnéticos de los tejidos que componen la cabeza como las conductividades, este acercamiento se considera un problema abierto, en particular el problema inverso del EEG por la multitud de posibles voltajes resultantes y su inestabilidad derivada de la sensibilidad a pequeños cambios en los datos como el ruido generado por el equipo de EEG.

Cuando este procedimiento es implementado para la localización de fuentes de actividad neuronal, estas son las que se toman como variable independiente con la intención de encontrar la posición que mejor se ajusta a las mediciones, mientras que las conductividades de los tejidos se asumen como conocidas utilizando valores nominales (0.33 S/m para el cerebro y 0.0042 S/m para el cráneo). Estos valores aunque son utilizados ampliamente en el área de las neurociencias [17-19], han sido debatidos por múltiples estudios con acercamientos novedosos de la estimación de las conductividades obteniendo valores significativamente diferentes [8]. Hablando en términos de la razón de la conductividad cerebro/cráneo (BSCR, del Inglés *brain-scalp-conductivity-ratio*) se ha documentado una diferencia hasta cuatro veces mayor (1:80 versus 1:20). Dada la multitud de diferentes soluciones a una misma

implementación del problema inverso del EEG, se puede considerar que el uso de diferentes valores de conductividad también pueden afectar al resultado y puede ser utilizado como una variable en el cálculo del problema inverso en donde el caso de estudio es la estimación de la razón de la conductividad misma. Teniendo en cuenta que no podemos tener dos variables independientes, tendríamos que mantener en este caso la posición de las fuentes de actividad neuronal como conocidas para la solución del problema inverso.

Antecedentes

Dada la naturaleza abierta del análisis de localización de fuentes de EEG utilizando la técnica de la solución del problema inverso, múltiples enfoques han sido propuestos por la comunidad científica. La gran mayoría de estas propuestas abordan la localización de fuentes de EEG como un problema de optimización, donde el objetivo es encontrar la mejor solución que se ajuste a los datos observados. Al tener como objetivo la localización de fuentes de EEG, parámetros como la conductividad de los tejidos son considerados como constantes conocidas y relegadas a un segundo plano. A diferencia de los métodos de optimización de localización de fuentes de actividad neuronal, en este trabajo se propone un enfoque basado en la variabilidad de la conductividad de los tejidos; por lo que se considera relevante revisar los antecedentes relacionados con la estimación de la conductividad de los tejidos en el contexto de la localización de fuentes de EEG.

2.1. Revisión de Trabajos en la Solución del Problema Directo

Aunque el objetivo de nuestro trabajo es el análisis del error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal utilizando diversos valores nominales de conductividad cerebral, este se encuentra sumamente relacionado con los métodos tradicionales de optimización de localización de dichas fuentes. Por lo que es importante revisar los antecedentes relacionados con la solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG.

En [7] se presentan diversos métodos para la solución del problema directo. En particular, se mencionan los métodos de elementos de frontera (BEM), elementos finitos (FEM), y métodos de diferencia finita (FDM). Estos métodos son utilizados en conjunto con modelos geométricos que representan la cabeza humana, y que son utilizados para calcular el potencial eléctrico en la superficie del cuero cabelludo. Estos modelos pueden ser geometrías simples como esferas concéntricas, o modelos más complejos que representan la anatomía de la cabeza humana por medio de mallas tridimensionales obtenidas a partir de imágenes de resonancia magnética.

Ya en la Sección 1.4 se mencionó que BEM es de los más simples y eficientes en recursos computacionales a comparación de los otros métodos, aunque presenta algunas limitantes como la necesidad de representar la conductividad de los tejidos como isotrópica en cada capa del modelo de la cabeza (información detallada sobre las diferencias se encuentra en apéndice A.1). Además, los resultados obtenidos con BEM son confiables únicamente en la superficie del cuero cabelludo y la corteza cerebral, pero no en las regiones más profundas del cerebro. Sopesando las ventajas y desventajas de los métodos de solución del problema directo, se concluyó que en términos del enfoque de nuestro proyecto, BEM es el más adecuado para el análisis de fuentes de EEG variando la conductividad de los tejidos ya que el error incurrido es despreciable al analizar solo las superficies de las mallas para explicar lo que sucede dentro de ellas. Y es que, la mayor parte de la actividad cerebral medida por EEG sucede en la corteza, la cual tiene entre 2 y 10 mm de espesor, por lo que la actividad neuronal en ella puede asumirse como superficial y entonces modelable con BEM.

2.2. Estimación de las Conductividades a Partir de EEG

Uno de los trabajos donde se aborda la localización de fuentes de EEG en el contexto de la variabilidad de la conductividad de los tejidos es [20], en donde se propone un método con el objetivo de la estimación de la razón de conductividad de los tejidos que componen la cabeza humana. La metodología propuesta en este artículo se tomó como base para el desarrollo de nuestro trabajo, incluyendo la elección de un dipolo de corriente eléctrica como modelo de un evento de respuesta evocada, y el uso de la frontera de Crámer-Rao (CRB, del Inglés *Crámer-Rao bound*) como métrica de evaluación de la precisión de la localización de fuentes de actividad neuronal por su capacidad de establecer límites inferiores en la varianza de los estimadores de los parámetros de interés.

La solución del problema directo en [20] define un modelo de esferas concéntricas como representación de los tejidos de la cabeza humana. Este modelo de esferas concéntricas es considerado como un antecedente al modelo geométricamente realista de la cabeza humana, y su uso era común en la literatura contemporánea a la publicación de [20]. Cabe mencionar que los métodos de solución del problema directo utilizando geometrías realistas con BEM ya habían sido propuestos, pero su

ejecución era computacionalmente costosa, por lo que el uso de esferas concéntricas era y sigue siendo, una alternativa viable para la solución del problema directo.

En [20] se utilizan señales reales de EEG y MEG además de las simuladas con el fin de comparar los resultados obtenidos con ambos tipos de señales. En cuanto a la solución del problema inverso, se utilizó el método de estimación de máxima verosimilitud (MLE, del Inglés *maximum likelihood estimation*) y el método de estimación de máxima probabilidad a posteriori (MAP, del Inglés *maximum a posteriori probability*). Con la metodología descrita, el objetivo general de [20] fue la estimación de la razón de conductividad de los tejidos, y la localización de fuentes de actividad neuronal en la corteza cerebral comparando con la solución del problema inverso de los datos reales contra los simulados. Por último, los resultados obtenidos en [20] demostraron que es posible estimar la conductividad de los tejidos de la cabeza humana utilizando mediciones de EEG, un modelo de esferas concéntricas, un dipolo de corriente eléctrica como fuente de actividad neuronal como modelo de respuesta evocada, y el método de MLE. Y, a su vez, que estas estimaciones cumplen el límite de variabilidad definido por la frontera de Crámer-Rao.

Gracias a la actual facilidad de acceso a equipo de cómputo con mayor capacidad de procesamiento, y al progreso en los métodos numéricos necesarios para la solución de sistemas como el BEM, es que se decidió iterar en la metodología propuesta en [20] aunque con diferencias en la elección del origen de las señales de EEG, el método de solución del problema inverso, y el objetivo general de la investigación. En contraste del objetivo del artículo, el objetivo principal de este trabajo de tesis es la comparación de los errores incurridos en la localización de fuentes de actividad neuronal utilizando diversos valores nominales de conductividad cerebral. Por ello se decidió utilizar señales simuladas de EEG y BEM como método de solución del problema directo en una geometría realista compuesta por mallas tridimensionales. Además, se utilizó el método de filtrado espacial para la solución del problema inverso, y se compararon los resultados obtenidos con diferentes valores de conductividad en las mallas.

2.3. Variaciones en los Valores Reportados de las Conductividades

En [8] se aborda la variabilidad de los valores de conductividad de los tejidos de la cabeza humana reportados en la literatura, y se expone la inquietud de utilizar valores nominales asumidos por la literatura en la solución del problema directo en el

análisis de fuentes de EEG y MEG. El artículo reúne en un meta-análisis los valores de conductividad reportados de 56 estudios los cuales fueron categorizados de acuerdo al tipo de tejido, la técnica y condiciones de medición, frecuencia de corriente utilizada, temperatura del tejido, patologías presentes y la edad de los sujetos de estudio. Los resultados obtenidos en este meta-análisis muestran que los valores de conductividad de los tejidos de la cabeza humana varían considerablemente entre los estudios, esta variación es atribuida en su mayoría a la demografía, edad, y patologías presentes en los sujetos de estudio. En el caso del BSCR que es nuestra principal variable de interés, el valor medio reportado fue de 50.4 ± 39 .

Tomando en cuenta la disparidad de los valores de conductividad reportados en la literatura, se buscó poner en práctica si el uso de diferentes valores de conductividad en la solución del problema directo afecta la localización de fuentes de actividad neuronal. Para ello, se tomó como base esta recopilación de valores de conductividad, particularmente los que se obtuvieron bajo las mismas condiciones que simulamos en nuestro estudio, esto es, valores obtenidos utilizando técnicas no invasivas que involucraran el uso de EEG y MEG, sin importar la edad, demográfica, y patologías (incluyendo los resultados de [20], los cuales también son referenciados en [8]). Información adicional acerca de las diferentes técnicas de estimación de la conductividad de los tejidos se encuentra en Apéndice A.2.

Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

Existen rangos de error tolerables al definir una razón de conductividad eléctrica cerebro/cráneo en la solución del problema inverso en EEG y la tolerancia estará dictada por la frontera de Cramér-Rao.

3.2. Objetivo Principal

Implementar un método de estimación del error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal al resolver el problema inverso con diferentes valores de la razón de conductividad eléctrica cerebro/cráneo, basado en el cálculo de modelos de electroencefalograma en geometrías realistas obtenidas con el método de elementos de frontera.

3.3. Objetivos Particulares

- Implementar la solución del problema directo en EEG en geometrías realistas con diferentes valores de la razón de conductividad eléctrica cerebro/cráneo, utilizando un dipolo de corriente eléctrica como modelo de un evento de respuesta evocada en distintas zonas de la corteza cerebral representando fuentes de actividad neuronal, y con un nivel de ruido variable.
- Calcular el problema inverso en EEG probando los diferentes valores de la razón de conductividad eléctrica cerebro/cráneo en las soluciones del problema directo, y obtener el error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal entre las utilizadas en la solución del problema directo y las obtenidas en el problema inverso.
- Analizar el error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal utilizando la frontera de Cramér-Rao.

Metodología

En esta sección revisamos el método propuesto para probar nuestra hipótesis junto a las consideraciones tomadas para su uso. Las divisiones principales se enfocan en: (i) la preparación del modelo geométrico utilizado para la aproximación estructural y las propiedades bioelectromagnéticas de los tejidos incluidas las variaciones de conductividad, (ii) la solución del problema directo utilizando dipolos eléctricos que modelan puntos fijos de actividad neuronal equivalentes a respuestas evocadas (ER, del inglés *evoked response*) y una representación matricial de las variaciones espacio-temporales de dicho dipolo, (iii) la solución del problema inverso de las señales simuladas para identificar la posición de las fuentes de actividad neuronal, y por último (iv) un análisis estadístico del estimador utilizando la frontera de Cramer-Rao para verificar su desempeño como estimador no sesgado.

4.1. Método Propuesto

El objetivo es resolver el problema inverso con diferentes valores reportados de BSCR, en diferentes áreas de actividad neuronal relacionadas con estímulos sensoriales, y examinar el error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal respecto a su posición real. Para ello, diseñamos un experimento que nos permitiría construir un estimador al implementar una solución del problema inverso con datos completamente simulados, y por ende con total control sobre las variables definidas como: la conductividad, la posición, orientación y magnitud de las fuentes de actividad neuronal, y el ruido añadido a las mediciones. El proceso del experimento es una implementación completa de las soluciones a los problemas directo e inverso en el EEG con un posterior análisis estadístico. El problema directo nos permite obtener un modelo detallado de la actividad neuronal en la cabeza y simular mediciones de EEG con diferentes valores del BSCR. En contraparte, el problema inverso resolverá las posiciones de las fuentes simuladas utilizando las mediciones generadas por el modelo del problema directo, y el análisis estadístico nos permitirá obtener la estimación de los valores de conductividad con base en el error incurrido en la localización de las fuentes de actividad neuronal respecto a

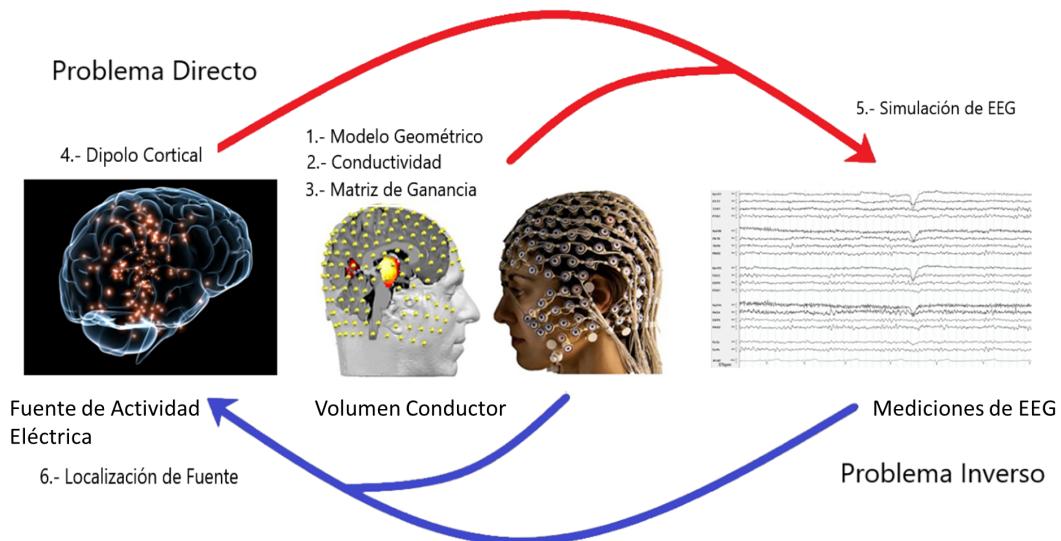


Fig. 4.1: Proceso de la metodología propuesta para la solución del problema directo e inverso del EEG. En la primera etapa se define el modelo geométrico realista de la cabeza (1), seguido por la variación de la conductividad (2) y el cálculo de la matriz de ganancia (3), esto en conjunto forman nuestro modelo de volumen conductor. Posteriormente se resuelve el problema directo utilizando el volumen conductor y un dipolo de corriente fijo (4), dando como resultado mediciones de EEG simuladas (5). Estas mediciones se utilizan junto con el volumen conductor en la solución problema inverso para localizar las fuentes de actividad neuronal (6).

su posición real agrupando por los distintos valores de conductividad utilizados, el esquema del experimento se presenta en la Figura 4.1.

Basándonos en trabajo previo, decidimos resolver el problema inverso mediante filtrado espacial, en particular con el filtro propuesto en [14], el cual es catalogado como un método paramétrico, también conocido como “método de dipolo de corriente equivalente”. Como su nombre lo indica, estos métodos consisten en buscar en una serie predefinida de dipolos de corriente el que mejor se ajuste en su posición y orientación a las fuentes que generaron las mediciones de EEG [7].

Con el fin de realizar esta prueba de ajuste de los dipolos de corriente equivalente (solución del problema inverso) es necesario obtener la solución del problema directo. Existen varios métodos para obtener dicha solución [21], de los cuales elegimos BEM para modelos geométricamente realistas [13]. La razón de elegir este método radica en el precedente del uso de modelos con geometrías más sencillas en estudios similares [20]. En la actualidad se cuenta con mayor facilidad de acceso a equipos de cómputo con el suficiente desempeño para obtener resultados en un tiempo razonable, esto aunado al desarrollo de métodos y software mucho más

eficientes [22, 23] nos presenta la posibilidad de implementar BEM para geometrías realistas como una evolución natural de los métodos utilizados anteriormente.

Una vez establecidos los métodos a utilizar en el método directo e inverso, se procedió a recopilar y formular la información necesaria para realizar los cálculos. En el caso del problema directo los datos de entrada requeridos son: el modelo geométricamente realista que representará a los tejidos de la cabeza como un volumen conductor, una serie de dipolos que modelan el fenómeno de respuesta evocada, los valores a probar de la conductividad entre los tejidos, en específico la razón cerebro/cráneo, y por último el arreglo de sensores de EEG que medirán el campo eléctrico simulado. Como resultado, se obtiene una matriz de ganancia dependiente de los valores de conductividad utilizados que dictamina cómo el arreglo de sensores de EEG captaría el campo eléctrico generado por las fuentes de actividad neuronal (dipolos) sobre la parte más superficial del modelo geométrico.

Para el problema inverso, los datos de entrada consisten en: las mediciones de EEG simuladas a partir de la solución del problema directo, el mismo modelo geométrico con su arreglo de EEG correspondiente, las matrices de ganancia generadas en el problema directo, y las propiedades pertinentes al método de filtrado espacial, como la matriz de covarianza de las mediciones y una matriz de covarianza del ruido.

Como resultado final de este método, obtenemos un kernel de proyección de las fuentes de actividad neuronal que el filtro espacial pudo localizar. Lo que nos permite comparar la posición de los dipolos que fueron fijados en un principio en el problema directo contra la posición localizada por el filtro espacial con respecto a los diferentes valores de conductividad, y así obtener un estimador basado en los errores incurridos en la localización de estas fuentes.

4.2. Construcción del Modelo Geométrico Realista

La construcción del modelo geométrico realista de los tejidos se basó en la plantilla “Colin27 Average Brain 2008” catalogada en [24]. Esta consiste en una versión mejorada del modelo original de Colin que resulta del promedio de 27 imágenes de resonancia magnética ponderadas en T1, T2, y densidad protónica, provenientes de diferentes mediciones del mismo sujeto [25, 26]. Muestras de las imágenes de resonancia magnética de Colin27 se presentan en la Figura 4.2.

Con la información recopilada de la anatomía del sujeto se generó mediante el software libre Brainstorm [27] un conjunto de mallas teseladas y anidadas que

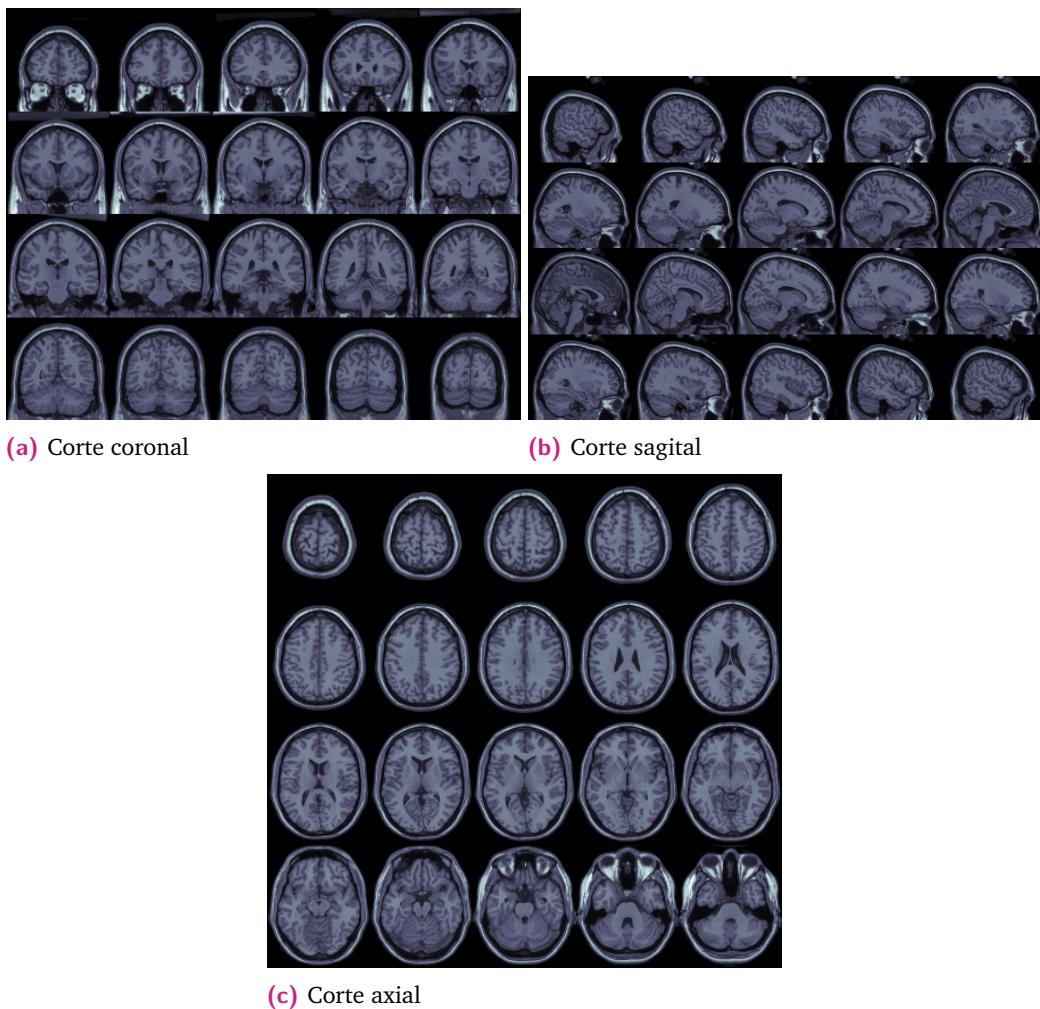
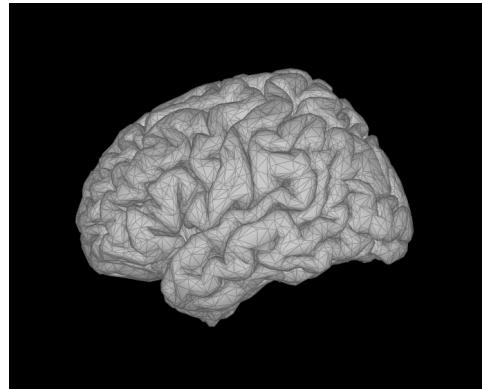


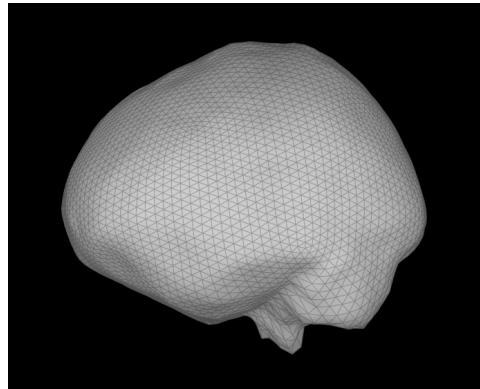
Fig. 4.2: Resonancia magnética de Colin27, tomada de [24]

representan las fases entre los diferentes tejidos de interés, esto es, cerebro, cráneo, y cuero cabelludo, presentadas en la Figura 4.3. Debido al costo computacional del uso de BEM, la resolución de las mallas es diferente dependiendo de la profundidad de las fases, siendo cerebro/cráneo y cráneo/cuero cabelludo las que mayor resolución poseen (8640 triángulos y 4322 vértices para ambas), debido a que estas tienen una mayor sensibilidad al ser las más cercanas a la fuente de actividad neuronal y que representan por completo la capa de tejido óseo que servirá como volumen conductor, estas corresponden a las mallas de la Figuras 4.3b y 4.3c. Por estas razones es importante que ambas mallas tengan la misma resolución y no comprometan la precisión de los resultados.

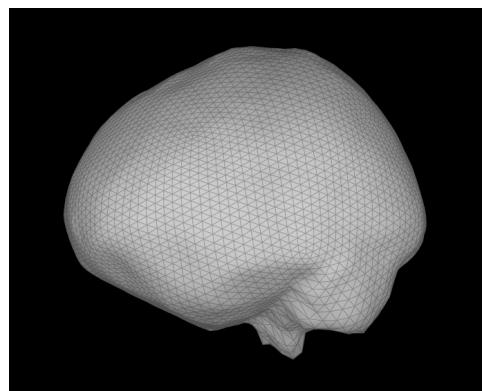
La fase del cuero cabelludo/aire (mostrada en la Figura 4.3d) tiene una resolución menor con 6480 triángulos y 3242 vértices. Fue definida así porque corresponde al



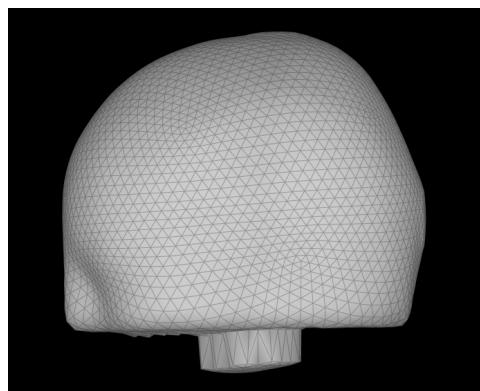
(a) Corteza cerebral



(b) Capa interna del cráneo



(c) Capa externa del cráneo



(d) Cuero cabelludo

Fig. 4.3: Mallas de las diferentes fases de los tejidos de la cabeza

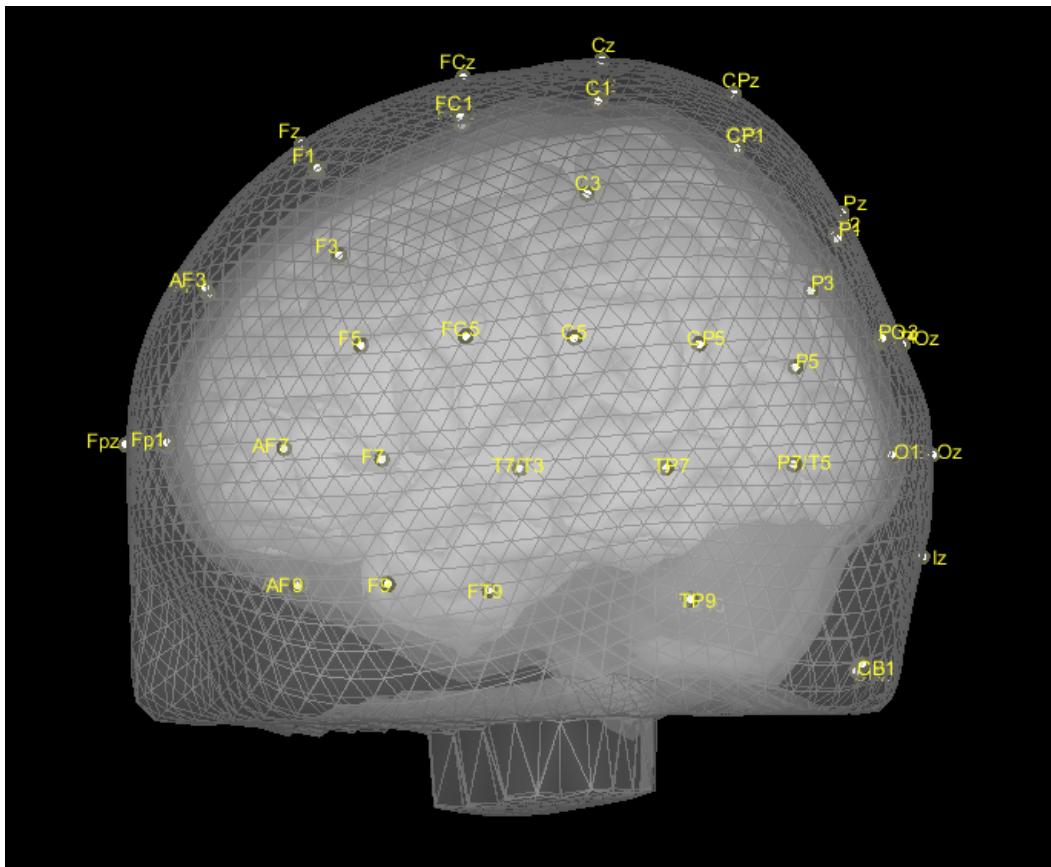


Fig. 4.4: Modelo geométricamente realista completamente anidado con sensores de EEG

límite de resolución computable con la RAM de la estación de trabajo. Aún así, es una resolución alta comparada con el uso recomendado del software [28].

Por último se tiene una malla que representa la corteza cerebral (Figura 4.3a), la cual cuenta con una resolución de 29988 triángulos compuestos de 15002 vértices, los cuales tienen la finalidad de proporcionar “dipolos elementales” sobre los que se proyectarán los resultados. Esta malla es importante para el cálculo del campo eléctrico generado por actividad neuronal no influye drásticamente en el costo computacional y puede utilizarse una resolución mayor para representar con detalle los pliegues y concavidades de la corteza cerebral. Todas las mallas en conjunto representan nuestro volumen conductor (mostrado en la Figura 4.4) sobre el que se implementarán los cálculos de BEM y la proyección del resultado del filtro espacial.

4.3. Variación de la Conductividad y Cálculo de la Matriz de Ganancia

En el área de las neurociencias se suele resolver el problema inverso con la finalidad de ubicar la posición de la fuente de actividad neuronal en la corteza cerebral asociada a un evento de respuesta evocada. Por lo tanto, conductividad se toma se mantiene como un valor fijo, mientras que la posición y magnitud del dipolo de corriente se varían para obtener una estimación de la posición de la fuente de actividad neuronal real.

El valor nominal de la razón de conductividad cerebro-cráneo es de 80:1 (0.33 S/m para el cerebro y 0.0042 S/m para el cráneo) [17-19]. Sin embargo, múltiples estudios con diferentes acercamientos han publicado valores de la razón de conductividad cerebro-cráneo que se desvían significativamente del estándar de 80:1 [8]. Por esta razón, el objetivo de nuestro experimento es estimar el error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal utilizando al BSCR como variable parámetro en la solución del problema inverso, mientras se toma por conocida la posición y magnitud del dipolo de corriente, manteniéndose como constante en todos los experimentos realizados con el mismo dipolo.

Regresando a (1.16), L representa la llamada *matriz de ganancia* que determina la sensibilidad del arreglo de electrodos en un EEG y como estos registrarán el campo eléctrico sobre el cuero cabelludo. Para el cálculo de esta matriz de ganancia por medio de BEM se utilizó el software OpenMEEG [22, 29], donde las entradas fueron: nuestro modelo geométricamente realista, un arreglo de EEG con 65 sensores posicionados acorde al sistema internacional 10-10 (mostrado en la Figura 4.5), y los valores de conductividad del cerebro, cráneo, y cuero cabelludo. Se completó el cálculo de la matriz de ganancia para 10 valores del BSCR, presentados en la Tabla 4-I de los cuales dos son valores aceptados en la literatura (1:20, 1:80) y los restantes se eligieron de [8]. El criterio para la elección de estos ocho valores fue que su estimación se realizó con métodos que involucraban el uso de EEG o EEG/MEG, esto con el fin de mantener relación con nuestra propia estimación y compararlos objetivamente. La matriz de ganancia resultante de cada una de los valores del BSCR tiene 45006×65 elementos, que corresponden a los 65 canales del EEG y su respuesta a los 15002 vértices de la malla de la corteza cerebral del modelo geométrico en sus tres componentes vectoriales.

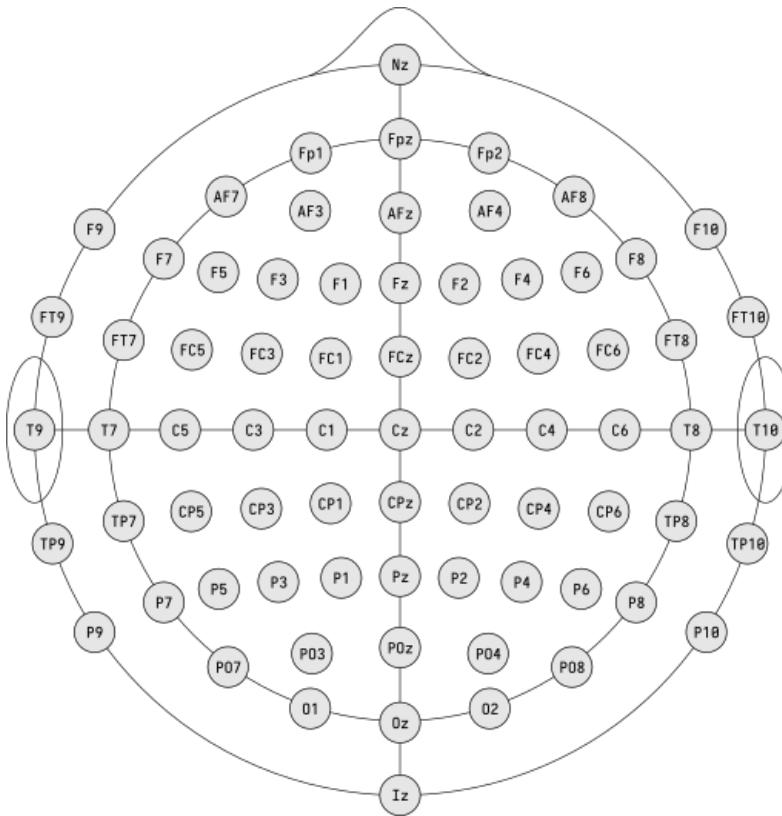


Fig. 4.5: Arreglo de electrodos EEG, tomada de [30].

ID	BSCR	Referencias	Año de Publicación
1	79.36	[19]	1990
2	208.33	[31]	2003
3	68.96	[32]	2004
4	22.17	[33]	2004
5	26.24	[20]	2011
6	41.84	[34]	2014
7	33.00	[35]	2016
8	10.30	[36]	2003
9	20.00	[37]	1968
10	80.00	[17]	1983

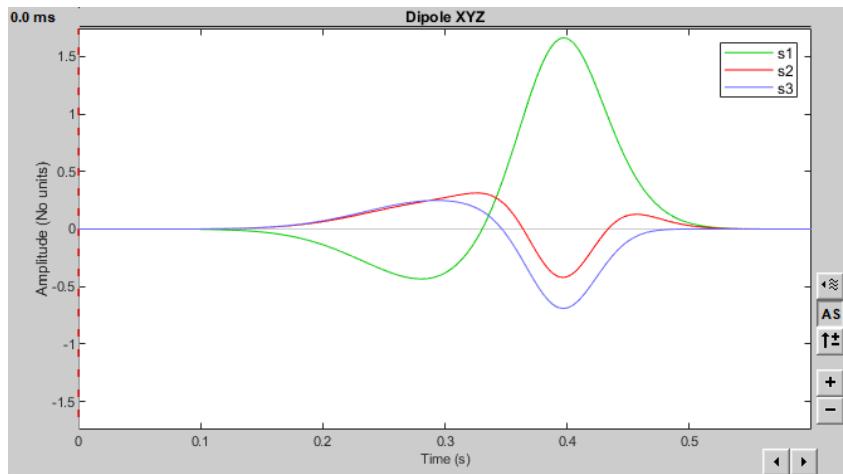
Tabla 4-1: Valores de la razón de conductividad cerebro-cráneo (BSCR) utilizados en el experimento. Se les asignó un número de identificación (ID) para su monitoreo y referencia en el desarrollo del experimento. Del 1-8 se basó en la literatura que los reporta y el año de publicación, mientras que el número 9 y 10 son valores nominales aceptados en la literatura.

4.4. Dipolos de corriente e implementación de la solución del problema directo

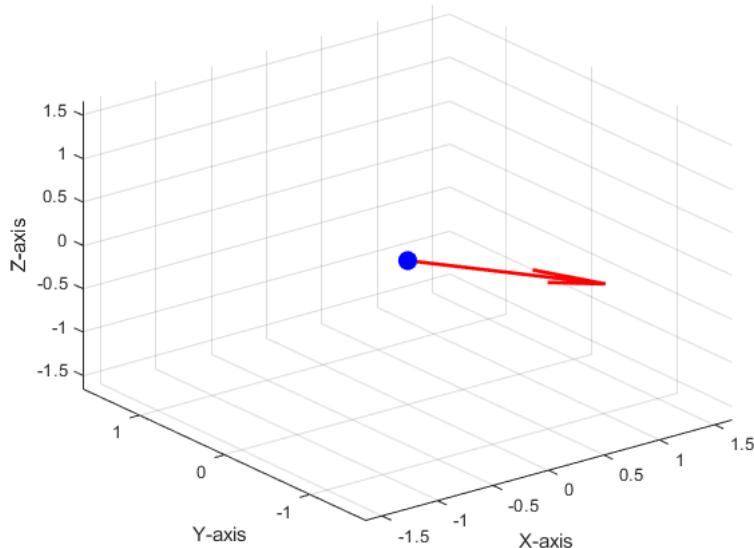
La matriz de ganancia de cada BSCR con el modelo geométrico completan el volumen conductor con sus propiedades electromagnéticas. La pieza restante para el cálculo del problema directo es la fuente de actividad eléctrica que se propagará por dicho volumen conductor. Como se había discutido anteriormente, se decidió utilizar un dipolo eléctrico de posición fija gracias a que la actividad neuronal correspondiente a un ER se puede modelar como tal. Este dipolo varía su magnitud y dirección en función del tiempo en un periodo de 600 ms y se muestra en la Figura 4.6. La respuesta del dipolo se observa en la Figura 4.6a, mientras que una representación de su máxima magnitud y dirección en el espacio se muestra en la Figura 4.6b. En cuanto a la posición, se decidió utilizar tres diferentes, cada una en distintas zonas del cerebro correspondientes a lugares de eventos de respuesta evocada, siendo estas: la corteza somatosensorial primaria (coordenadas MNI -52.2, -32.4, 55.8), corteza visual primaria (9.7, -98.6, 2.4), y corteza auditiva primaria (-65.0, -24.7, 11), estas posiciones se muestran en la Figura 4.7. Cabe mencionar que el sistema de coordenadas MNI es usualmente utilizado como referencia para la comparación de diferentes sujetos, pero el software utiliza para sus cálculos el sistema CTF/MRI al que denomina *subject coordinate system* (SCS), por lo que toda futura mención de coordenadas corresponden a dicho sistema.

Habiendo satisfecho los requisitos para la solución del problema directo este se calculó de la siguiente forma:

1. Dentro del software Brainstorm, se crearon *scouts* en la malla de la corteza cerebral. Estos consisten en las coordenadas SCS de las ROI. Estos fueron llamados *dip1* (somatosensorial), *dip2* (visual), y *dip3* (auditiva).
2. Los scouts fueron utilizados como dato de entrada en la solución del problema directo en Brainstorm junto con la función del dipolo con respecto al tiempo, el volumen conductor compuesto por el modelo geométricamente realista y la matriz de ganancia de cada BSCR importadas a Brainstorm, y por último el arreglo de sensores de EEG.
3. Como resultado, obtuvimos 100 mediciones de EEG simuladas correspondientes a cada BSCR para cada uno de los tres scouts, siendo en total 300 mediciones de EEG.



(a) Función del dipolo eléctrico con respecto al tiempo. Dado que el dipolo es sintético, la amplitud no tiene unidades. Pero al momento de calcular el campo eléctrico generado por el dipolo, la magnitud se introduce en el cálculo con unidades de nAm.



(b) Representación del dipolo eléctrico en el espacio con su magnitud y dirección máxima. La posición del dipolo se mantiene fija pero su magnitud y dirección varían en función del tiempo. La magnitud del dipolo tiene unidades de nAm.

Fig. 4.6: Dipolo eléctrico utilizado en la solución del problema directo.

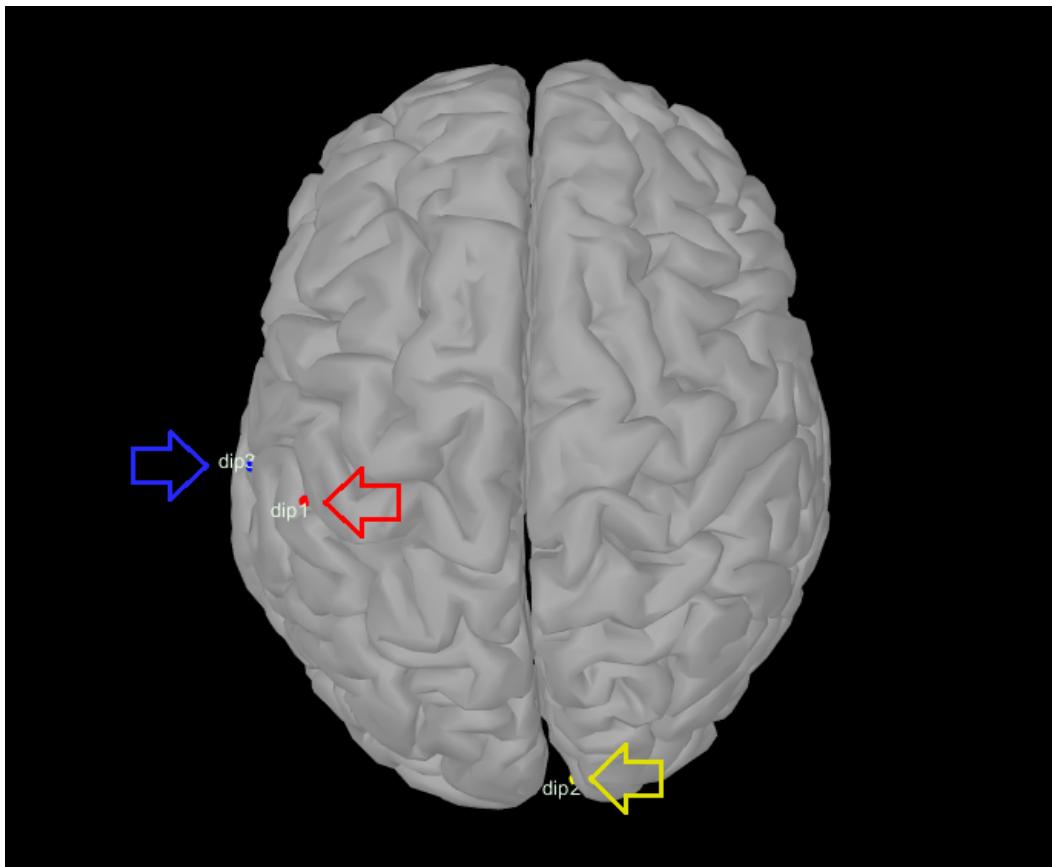


Fig. 4.7: Dipolos posicionados en la malla de la corteza cerebral, Dipolo 1 (rojo) corresponde a la zona somatosensorial, Dipolo 2 (amarillo) a la zona visual, y Dipolo 3 (azul) a la zona auditiva.

4. Tomando en cuenta de que estamos simulando nuestros datos y estamos en control de todas las variables, se procedió a añadir ruido en la implementación del problema directo para considerar otras condiciones de experimentos con pacientes. El ruido se añadió con una relación señal/ruido (SNR, del inglés *signal-to-noise-ratio*) de 1 %, 5 %, y 10 % de la magnitud de las señales, usando una función de Brainstorm correspondiente a la ecuación:

$$\text{Source} = \text{Source} + \text{SNR} \times (\text{randn}(\text{size}(\text{Source}) - 0.5)) \times \text{max}(\text{abs}(\text{Source})), \quad (4.1)$$

donde *Source* es la señal de EEG simulada y SNR es la razón señal/ruido.

5. De esta manera, obtuvimos 3 sets de 10,000 mediciones para cada uno de los 3 dipolos, sumando 90,000 mediciones simuladas de EEG diferentes.

El proceso del problema directo se puede visualizar en la Figura 4.8.

4.5. Implementación del Problema Inverso

Dado que nuestra meta es estimar el error asociado con la resolución del problema inverso utilizando diferentes valores del BSCR en varias áreas de la corteza cerebral, implementamos la solución de la siguiente manera: emparejamos las 100 mediciones de EEG resultantes de cada BSCR (1,000 en total) con cada una de las 10 matrices de ganancia de los diferentes BSCR a probar, lo que resulta en 10,000 combinaciones distintas para un solo dipolo y nivel de ruido. Teniendo 3 niveles de ruido y 3 dípolos diferentes, se obtiene un total de 90,000 combinaciones distintas y, por ende, el mismo número de implementaciones del problema inverso a resolver, como se muestra en la Figura 4.9.

Al igual que en el cálculo del problema directo, se utilizó la suite Brainstorm en Matlab para el cómputo de los 90,000 conjuntos de datos. Específicamente, las librerías pertinentes para el procesado de las mediciones de EEG fueron extraídas y modificadas para manejar de forma óptima el procesamiento de nuestro gran volumen de información mediante automatización y combinación de procesamientos posteriores. La razón de utilizar Brainstorm para resolver el problema inverso es que dentro de las opciones de métodos de solución incluidas se encuentra una variación del método de filtrado espacial LCMV [16]. Este método de filtrado espacial es de interés para el laboratorio por su versatilidad, y ha sido utilizado anteriormente en proyectos relacionados [38, 39].

La implementación del filtro espacial LCMV en Brainstorm obtiene mapas del pseudo-índice de actividad neuronal (PNAI, del inglés *pseudo neuronal activity index*), denominado así por las modificaciones introducidas en [16] a la definición del índice de actividad neuronal del filtro LCMV original en [15]. Estas modificaciones consisten en el uso exclusivo de la matriz de covarianza de las mediciones de EEG

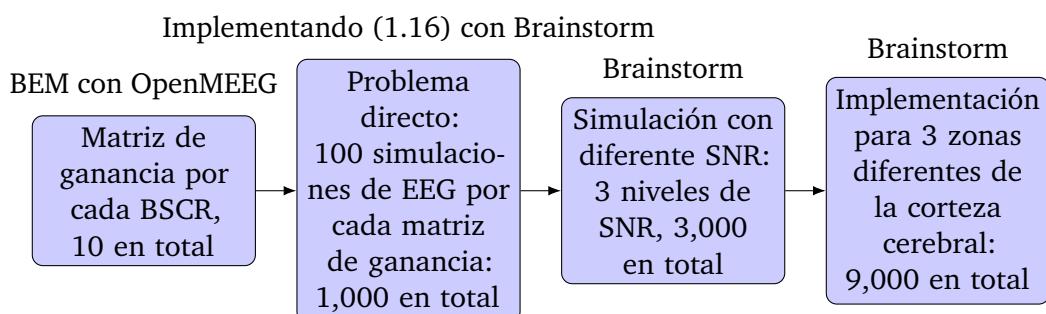


Fig. 4.8: Proceso del problema directo del EEG

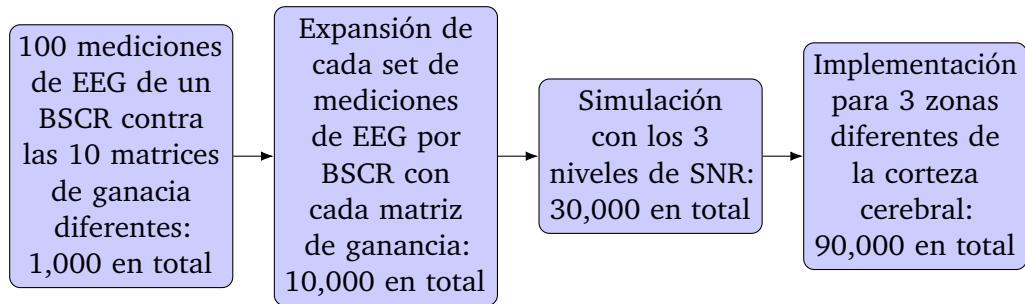
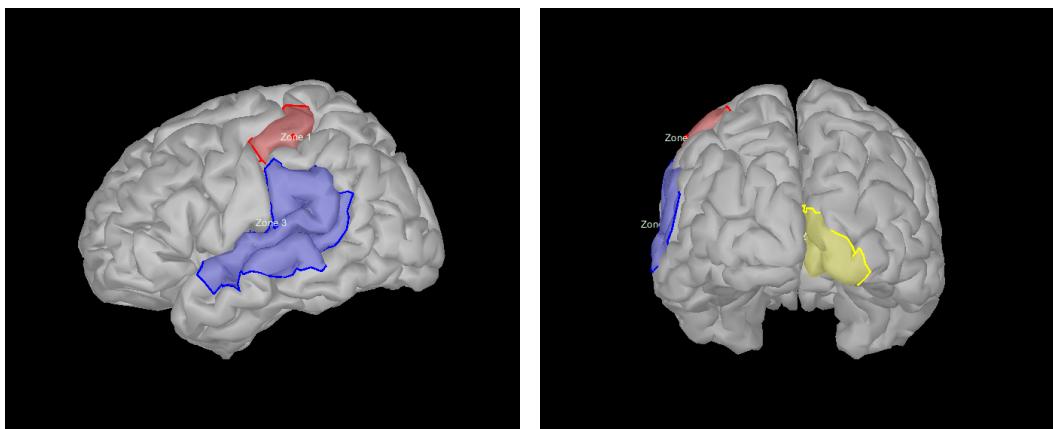


Fig. 4.9: Pareamiento de mediciones de EEG con las matrices de ganancia para el problema inverso del EEG

para la normalización de los mapas de actividad neuronal, dejando de lado la matriz de covarianza del ruido de las mediciones de la definición original.

La opción elegida de ejecución de este método de filtrado espacial sobre una medición de EEG resulta en el cálculo de un kernel de proyección del campo eléctrico detectado. Este kernel reconstruye, localiza y visualiza las fuentes de actividad neuronal en forma de mapas del PNAI sobre la serie de dipolos que componen la malla de la corteza cerebral, así como su propagación a través de las otras mallas que constituyen el modelo geométrico. Este kernel corresponde al definido por (1.20) con la diferencia de que la matriz de covarianza del ruido no es utilizada en el cálculo y se define como una matriz identidad.

Tomando en cuenta que tenemos 90,000 combinaciones de mediciones de EEG y matrices de ganancia, debería de obtenerse un kernel de proyección para cada una de estas combinaciones. Sin embargo, dado que el filtro espacial tiene como datos de entrada las mediciones de EEG, la matriz de ganancia, y la matriz de covarianza, esta última puede ser calculada a partir de las 100 mediciones de EEG de cada BSCR, obteniendo un kernel de mayor precisión que puede ser calculado para cada una de esas 100 mediciones de EEG en cualquier momento. De esta manera se reduce el número de archivos necesarios y el espacio ocupado en el disco del equipo de cómputo. Esta fue una de las razones de realizar 100 simulaciones de EEG para cada combinación de dipolos y BSCR durante el proceso del problema directo: mejorar la robustez del estimador y evitar sesgos durante el análisis del problema inverso. En total se obtuvieron 900 kernels de proyección, 100 por cada BSCR, para cada uno de los tres dipolos y tres niveles de SNR. Esto nos asegura tener una muestra suficiente para observar la variabilidad de los resultados al utilizar valores distintos de BSCR con el que fueron simuladas las mediciones de EEG, permitiéndonos medir el error de localización de las fuentes de actividad neuronal.



- (a) Zonas de búsqueda de actividad neuronal en el problema inverso correspondientes a las zonas somatosensorial (Zona 1) y auditiva (Zona 3) de las zonas de Brodmann.
- (b) Zona de búsqueda 2 correspondiente a la zona visual de las zonas de Brodmann.

Fig. 4.10: Zonas de búsqueda en la solución del problema inverso.

4.6. Error de Localización de las Fuentes de Actividad Neuronal

Para la cuantización del error de localización se procedió obtener la posición de magnitud máxima de los mapas de PNAI generados por el kernel de proyección para cada uno de los 90,000 conjuntos de datos. Estos fueron separados y analizados por cada BSCR, dipolo, y nivel de SNR.

La posición de magnitud máxima fue obtenida al implementar el kernel de proyección correspondiente a las mediciones de EEG en el instante $t = 397.2$ ms, el cual es en el que se encuentra la magnitud máxima de la función del dipolo con respecto al tiempo. Con el fin de mejorar la precisión de la localización de la magnitud máxima, se limitó el área sobre la cual se buscó el punto máximo en el mapa de PNAI, siendo tres diferentes áreas de búsqueda, una para cada uno de los distintos dípolos, siendo estas de 29.17 cm^2 para el Dipolo 1 (correspondiendo al área de la zona somatosensorial), 51.75 cm^2 para el Dipolo 2 (correspondiente al área visual primaria), y 76.92 cm^2 para el Dipolo 3 (correspondiente al área auditiva primaria), como se muestra en la Figura 4.10. Cabe mencionar que las áreas de búsqueda se apegan a los pliegues y concavidades de la malla de la corteza cerebral, elevando el tamaño de las áreas de búsqueda y permitiendo la localización de la magnitud máxima dentro de estos pliegues.

Las posiciones de magnitud máxima de cada medición de EEG, correspondientes a sus respectivas áreas de búsqueda, fueron obtenidas en coordenadas SCS y agrupadas

en sus respectivos dipolos, valor de BSCR, y niveles de SNR, obteniendo como resultado 900 conjuntos de 100 posiciones de magnitud máxima. Al explorar la distribución de las posiciones de magnitud máxima se observó que estas no se distribuían normalmente. Como era de esperarse, la distribución de los resultados en general tenía una tendencia natural a 0, lo que generaba una distribución sesgada a la derecha, por lo que se decidió utilizar la media del percentil P₉₅ como el estimador de la posición de magnitud máxima, y la distancia Euclídea entre la posición real y la posición de magnitud máxima como el estimador del error de localización. Una vez obtenidos los estimadores de la posición de magnitud máxima y el error de localización, se procedió a estandarizar el error de localización con respecto a la resolución de la malla de la corteza cerebral utilizando la distancia media y la desviación estándar entre los vértices de los triángulos de la malla de la corteza cerebral. Por lo tanto, los estimadores de la posición de magnitud máxima y el error de localización se definieron como:

$$\text{Error}_{\text{estandarizado}} = \frac{\text{Posición}_{\text{localización}} - \text{Posición}_{\text{real}}}{\text{Distancia media}_{\text{vértices}}}, \quad (4.2)$$

para la estandarización del error de localización, y

$$\text{Desviación estándar}_{\text{estandarizada}} = \frac{\text{Desviación estándar}_{\text{localización}}}{\text{Distancia media}_{\text{vértices}}}, \quad (4.3)$$

para la desviación estándar del error de localización.

4.7. Análisis Estadístico Propuesto

Para determinar el desempeño del estimador se utilizó la CRB, la cual proporciona un límite inferior en la varianza de los errores en la estimación de parámetros no sesgados. La CRB tiene la característica de ser universal, es decir, independiente del algoritmo utilizado para estimadores no sesgados, y asintóticamente ajustado, lo que significa que para ciertas distribuciones, existen algoritmos que alcanzan el límite a medida que el número de muestras aumenta [40, 41]. Esta última característica es de particular interés para nuestro proyecto, y una razón más para realizar las 100 simulaciones de EEG para cada combinación de dipolos, valor de BSCR, y nivel de SNR durante el proceso del problema directo.

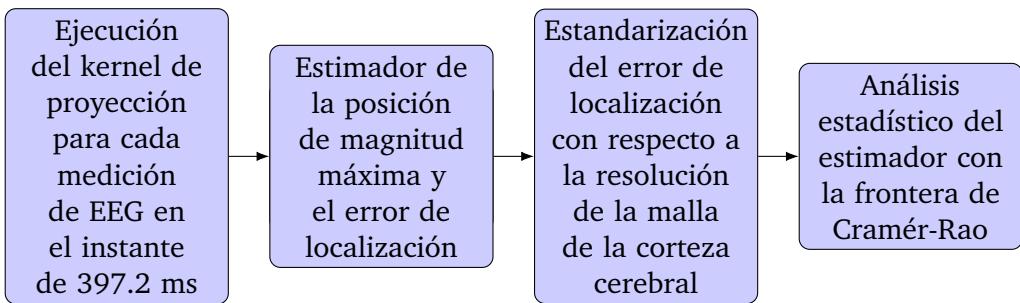


Fig. 4.11: Proceso del análisis estadístico del estimador

Este límite teórico inferior de la varianza del error para un estimador no sesgado se representa como una desigualdad con el valor esperado del estimador de la forma:

$$E\left\{(\hat{\theta} - \theta)(\hat{\theta} - \theta)^T\right\} \geq CRB(\theta), \quad (4.4)$$

donde θ representa el parámetro de interés (la posición del dipolo en nuestro caso) y $\hat{\theta}$ es un estimador no sesgado del valor de θ . A su vez, la varianza de cualquier estimador no sesgado $\hat{\theta}$ de θ está acotada por la inversa de la matriz de información de Fisher, la cual se define como:

$$CRB(\theta) = [\mathcal{I}(\theta)]^{-1}, \quad (4.5)$$

que en nuestro caso está dada como la inversa de la matriz de información correspondiente al EEG

$$CRB(\theta) = [J^{EEG}(\theta)]^{-1}, \quad (4.6)$$

siendo la matriz de información de Fisher para el EEG

$$J_{ij}^{EEG}(\theta) = q^T \left(\frac{\partial k}{\partial \theta_i} \right)^T \frac{L^T L}{\sigma_E^2} \left(\frac{\partial k}{\partial \theta_j} \right) q, \quad (4.7)$$

donde q es la magnitud del dipolo en el instante de 397.2 ms, L es la matriz de ganancia, σ_E^2 es la varianza del ruido de las mediciones de EEG, y $\frac{\partial k}{\partial \theta_i}$ es la derivada parcial de las posiciones de los dipolos con respecto a la posición de los sensores de EEG [40, 42, 43].

Este análisis estadístico se realizó con cada matriz de ganancia de los 10 BSCR, para cada uno de los tres dipolos, y para cada uno de los tres niveles de SNR. Dando como resultado en 90 valores de CRB. Este proceso, junto con la estimación del error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal, se puede visualizar en la Figura 4.11.

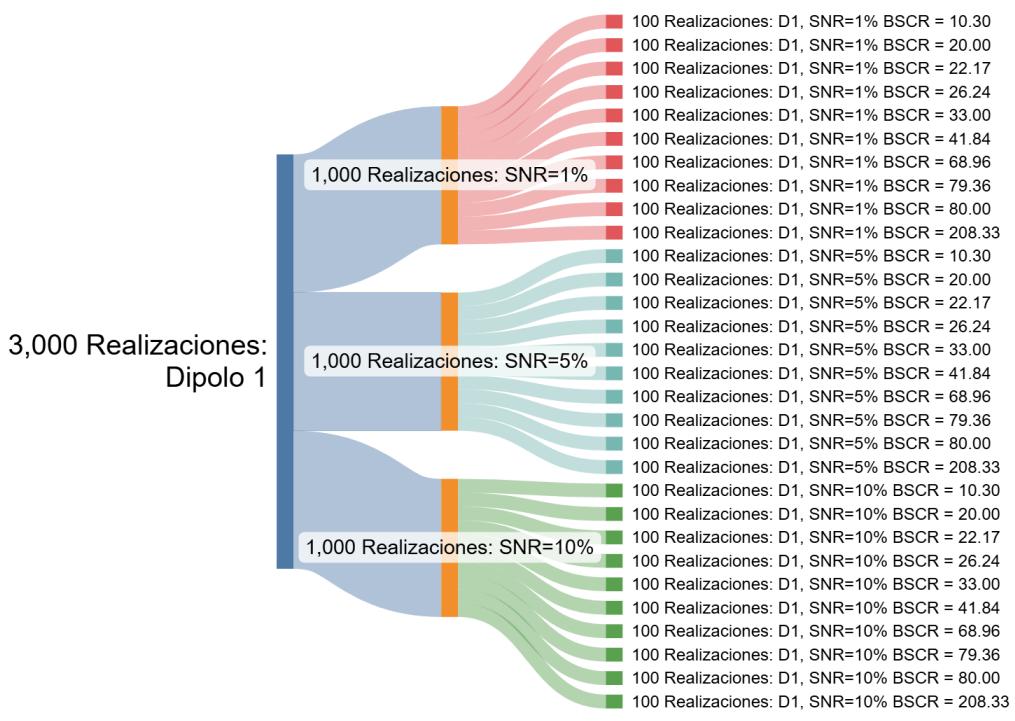
Resultados

Los resultados obtenidos de la implementación del problema directo y del problema inverso del EEG, así como el análisis estadístico del estimador, se presentan en tres subsecciones: (i) la solución del problema directo, (ii) la solución del problema inverso, y (iii) el análisis estadístico del error incurrido en el uso de diferentes valores del BSCR en la simulación y posterior localización de fuentes de actividad neuronal. A su vez, debido a la gran cantidad de datos obtenidos, se presentan los de mayor relevancia en las figuras y tablas correspondientes, haciendo especial énfasis en los resultados provenientes del uso de los valores de BSCR más referidos en la literatura y los que más se alejan de estos valores, con el fin de comparar los resultados obtenidos y analizar el desempeño del estimador en cada caso.

5.1. Solución del Problema Directo

La distribución de resultados de la solución del problema directo simulando actividad neuronal con el dipolo ubicado en el área somatosensorial como fuente, se presenta en la Figura 5.1, incluyendo la cantidad de pruebas realizadas por cada permutación de SNR y BSCR. Este mismo proceso se repitió para los dípolos ubicados en las áreas auditiva y visual, dando como resultado el total de 9000 simulaciones de señales de EEG para cada dipolo y permutación de SNR y BSCR mencionadas en la Sección 4.4.

Dada la cantidad de datos obtenidos, en la Figura 5.2 se presentan únicamente las señales de EEG simuladas con valores de $BSCR = 10, 20, 80$ y 200 , con un SNR añadido de 1 %, y con origen en la zona somatosensorial. Esos valores de BSCR fueron seleccionados por su relevancia en la literatura (en el caso de $BSCR = 20$ y 80) y por ser los valores más alejados de estos ($BSCR = 10$ y 200). Además, otra razón de incluir solo estas señales, es debido a que presentar los resultados individuales de todos los valores no aportaría diferencias discernibles viéndolas a este nivel de detalle (LOD, del Inglés *level of detail*) y extendería el documento sin causa.

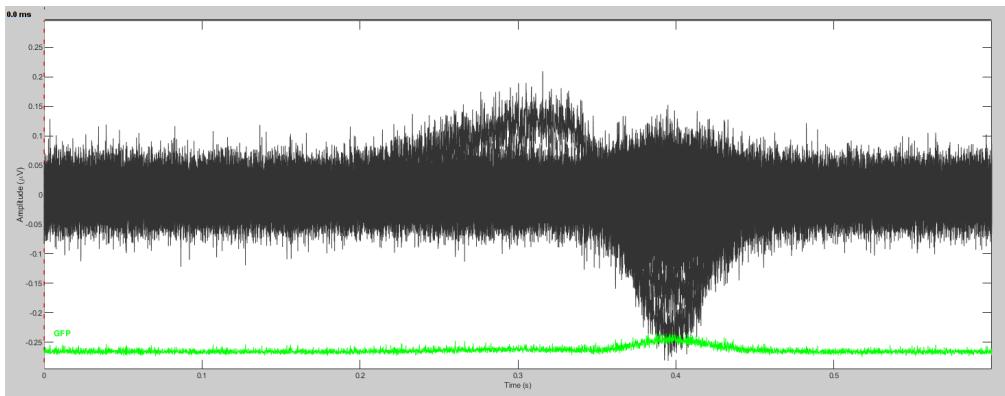


Made at SankeyMATIC.com

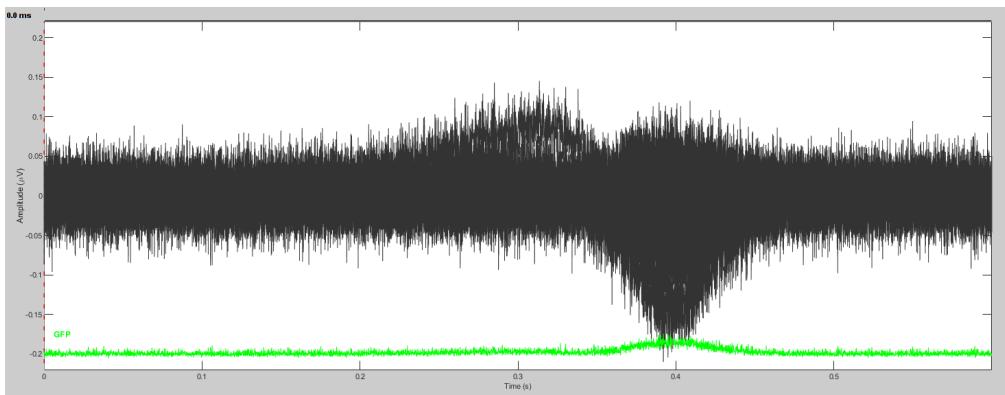
Fig. 5.1: Diagrama de la distribución del número de señales obtenidas en la solución del problema directo para el Dipolo 1. El mismo proceso se repitió para los Dipolos 2 y 3, dando como resultado un total de 9,000 señales simuladas.

En cada gráfica de la Figura 5.2, se superponen las señales individuales capturadas por cada uno de los 63 electrodos considerados en el análisis, creando un gráfico de mariposa donde el eje horizontal representa el tiempo y el eje vertical representa la amplitud de la señal. Este conjunto de señales son una parte del total de las 9000 señales simuladas por las 100 pruebas de cada permutación de BSCR, SNR y fuente de actividad neuronal.

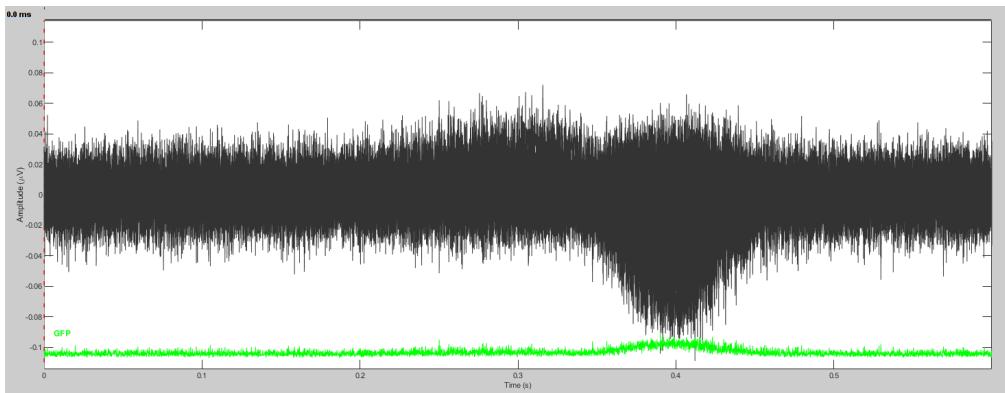
Observando las señales simuladas, se puede apreciar que a medida que el valor de BSCR disminuye, la amplitud de las señales aumenta. Esto no indica que la actividad neuronal sea mayor, sino que la señal es más fácil de detectar por la menor resistencia que presenta al pasar por los tejidos del cráneo. Cabe mencionar que esta diferencia de amplitud no representa una métrica aceptable para comparar la actividad neuronal entre diferentes valores de BSCR, ya que también influyen otros factores como el ruido introducido en la simulación, el ruido generado por el equipo de medición y en casos reales, las condiciones del paciente. Independientemente del



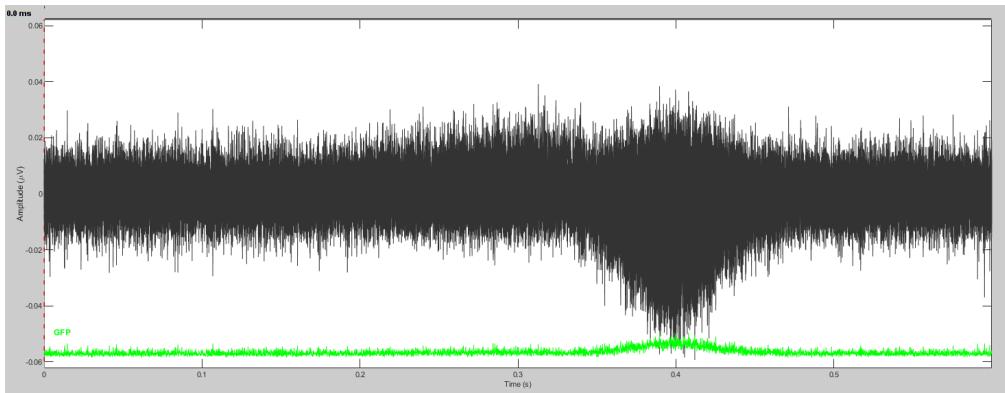
(a) Señales de EEG simuladas con $BSCR = 10$.



(b) Señales de EEG simuladas con $BSCR = 20$.



(c) Señales de EEG simuladas con $BSCR = 80$.



(d) Señales de EEG simuladas con $BSCR = 200$.

Fig. 5.2: Señales de EEG simuladas con diferentes valores de BSCR.

valor de BSCR, se puede observar que las señales presentan un patrón similar, lo que indica que el estímulo simulado es el mismo en todos los casos.

5.2. Solución del Problema Inverso

Como se mencionó en la Sección 4.5, el problema inverso se resolvió variando el valor de BSCR en la implementación del filtro espacial para cada una de las 9,000 señales simuladas en el problema directo, dando como resultado un total de 90,000 mapas del PNAI. Un ejemplo de este proceso se muestra en la Figura 5.3, donde se presenta la distribución de los resultados obtenidos en la solución del problema inverso para el dipolo ubicado en la zona somatosensorial. Este proceso es el contiguo al mostrado en la Figura 5.1 y en conjunto representan el flujo completo de la simulación y localización de fuentes de actividad neuronal en el EEG para un dipolo.

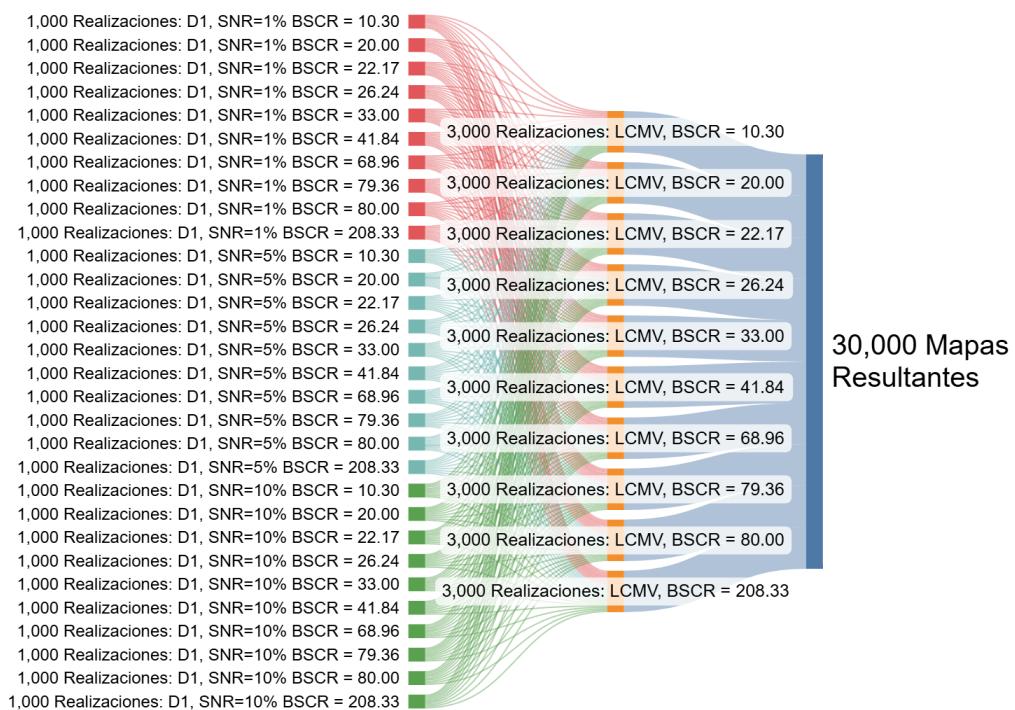


Fig. 5.3: Diagrama de la distribución del número de señales obtenidas en la solución del problema directo para el dipolo 1. El mismo proceso se repitió para los dipolos 2 y 3, dando como resultado un total de 9,000 señales simuladas.

En la Figura 5.4, se muestran los resultados de la implementación del problema inverso para el valor de $BSCR = 10, 20, 80$ y 200 , correspondientes al conjunto de señales simuladas con un SNR de 1% proveniente de la fuente de actividad neuronal ubicada en la zona somatosensorial mencionadas en la Sección 5.1. Las señales de EEG simuladas tienen una componente en el tiempo, por tanto, el problema inverso se calcula para cada instante de tiempo correspondiente a la frecuencia de muestreo de 1000 Hz , por lo que los resultados mostrados en la Figura 5.4 corresponden al instante de tiempo en el que la función del dipolo utilizando como fuente de actividad neuronal se encuentra en su cenit.

Los resultados mostrados en la figura en cuestión, representan la proyección de la fuente de actividad neuronal en la malla representativa de la corteza cerebral en forma del mapa del PNAI. Las mallas tienen una área marcada en rojo que corresponde a la región donde se realizó la búsqueda de las fuentes de actividad neuronal en la simulación de las señales de EEG para el dipolo ubicado en la zona somatosensorial. Mientras que las áreas entre azul y amarillo correspondientes al rango inscrito en las figuras, representan la magnitud del PNAI, donde el azul indica la menor magnitud y el amarillo la mayor magnitud.

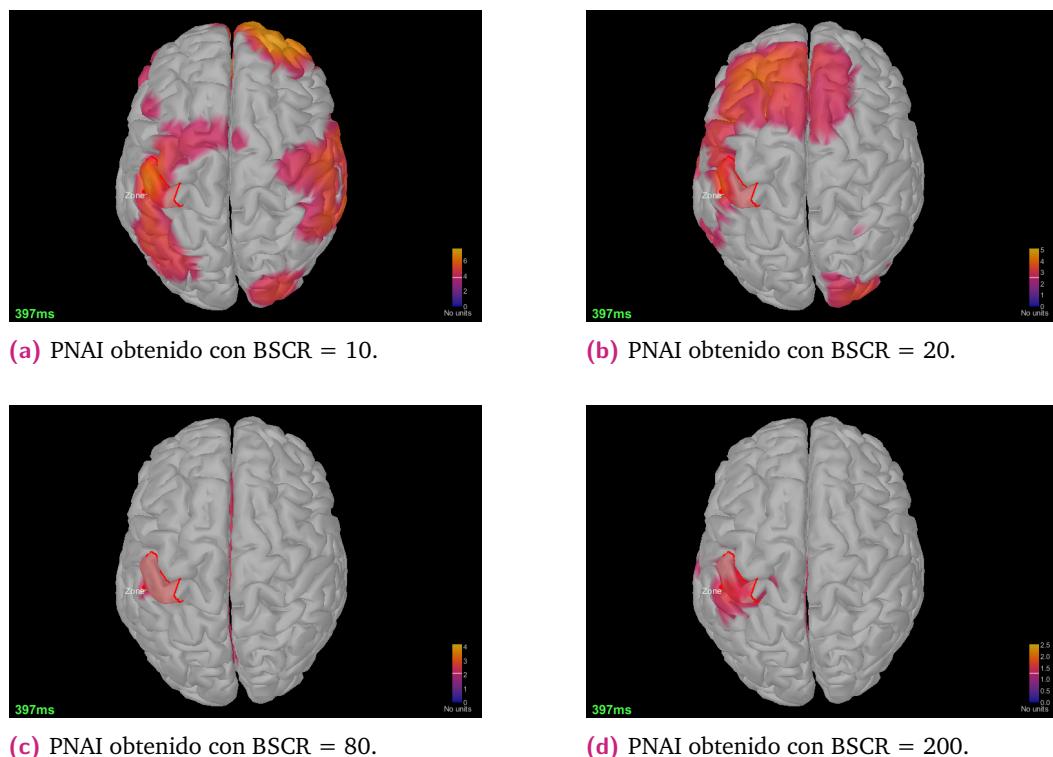


Fig. 5.4: Resultados de la implementación del problema inverso con discrepancia de valores de $BSCR$ usados en el problema directo e inverso en el dipolo ubicado en la zona somatosensorial, la cual se presenta como el área roja.

Las figuras muestran la localización de la fuente de actividad neuronal utilizando el mismo valor de BSCR como parámetro del filtro espacial en la solución del problema inverso y en la simulación de las señales de EEG en el problema directo. Por lo tanto, se espera que el punto de máxima actividad neuronal proyectado sobre la malla representativa de la corteza cerebral se localice en la misma región y vértice que el dipolo utilizado como fuente de actividad neuronal en la simulación de las señales de EEG. Justo como en los resultados de la Sección 5.1, en la Figura 5.4 se aprecia una diferencia en la magnitud del PNAI obtenido, donde a medida que el valor de BSCR disminuye, no solo la magnitud del PNAI aumenta, sino que también el área sobre la que se propaga la actividad neuronal simulada se expande.

5.3. Error en la Localización de la Fuente de Actividad Neuronal

La estimación del error en la localización se obtuvo con el método descrito en la Sección 4.6, mientras que el análisis estadístico del desempeño del estimador se realizó con el método descrito en la Sección 4.7. Por lo tanto, los resultados presentados en esta sección, corresponden a la diferencia entre la localización de la fuente de actividad neuronal obtenida en el problema inverso y la localización de la fuente de actividad neuronal utilizada en la simulación de las señales de EEG en el problema directo, dividida por la distancia media entre los vértices de la malla representativa de la corteza cerebral.

Con el fin de analizar y representar de manera gráfica los resultados obtenidos, se agruparon los valores del error en la localización de la fuente de actividad neuronal obtenidos en las 100 pruebas de cada permutación de BSCR, SNR y fuente de actividad neuronal, por cada implementación del filtro espacial (LCMV) en el problema inverso. La Figura 5.5 ejemplifica visualmente la distribución de los valores del error para una de las permutaciones de la solución del problema directo, específicamente el caso del dipolo ubicado en la zona somatosensorial, con un SNR = 1 %, y un valor de BSCR = 20 en la solución del problema directo (D1, SNR=1 % BSCR = 20.00).

En la Figura 5.6 se muestran los resultados obtenidos en la estimación del error en la localización de la fuente de actividad neuronal con el dipolo ubicado en la zona somatosensorial (Dipolo 1 de acuerdo a nuestro sistema de identificación) y un SNR = 1 %. Las gráficas representan el error en la localización de la fuente de actividad neuronal para las señales simuladas con el problema directo utilizando

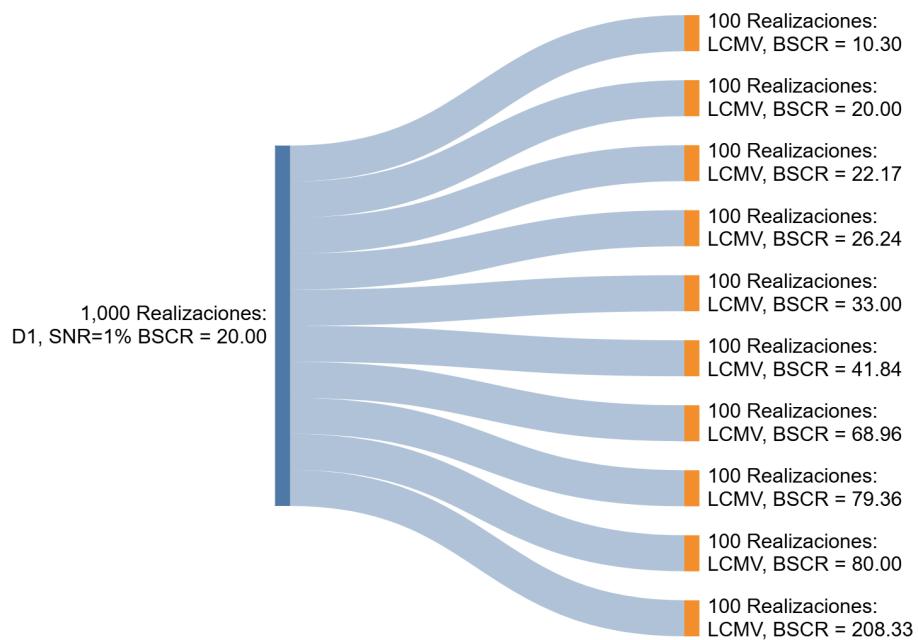
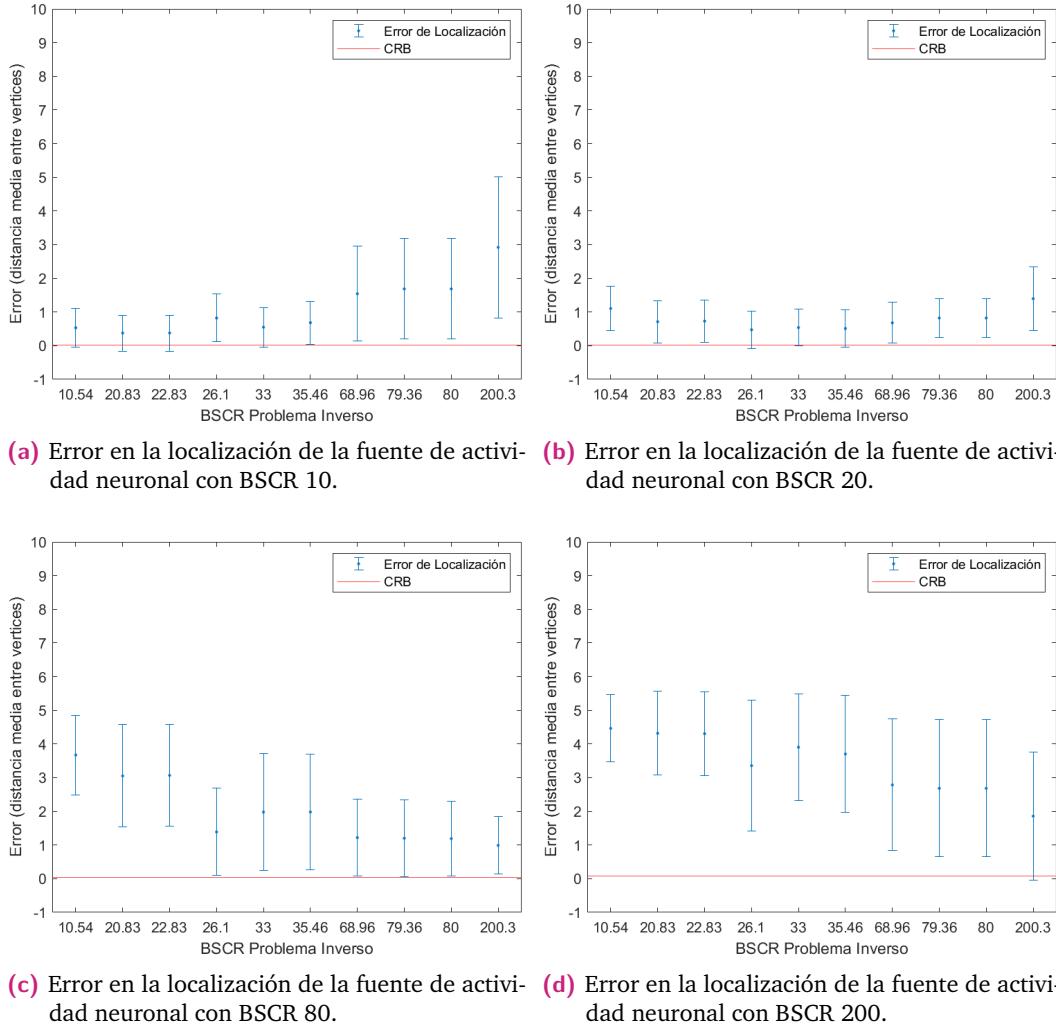


Fig. 5.5: Distribución de los valores del error en la localización de la fuente de actividad neuronal obtenidos del filtro espacial. Cada grupo es una solución con un valor distinto de BSCR de las 100 pruebas de la permutación D1, SNR=1 % BSCR = 20.00, dando como resultado 1,000 valores del error.

valores de BSCR = 10, 20, 80 y 200. Estas gráficas siguen la misma estructura descrita anteriormente en la agrupación de sus datos, siendo la Figura 5.6b la correspondiente a la permutación D1, SNR=1 % BSCR = 20.00 de la Figura 5.5.

En cada gráfica se muestran los resultados correspondientes del problema inverso utilizando el rango elegido de valores de BSCR en un set de simulaciones de EEG provenientes de la solución del problema inverso con un valor de BSCR determinado. El eje horizontal muestra los valores de BSCR utilizados en la solución del problema inverso, mientras que el eje vertical indica la media del error la localización de la fuente de actividad neuronal obtenido en las 100 pruebas de cada permutación de BSCR en función de la distancia media entre vértices de la malla de la corteza cerebral. Las barras de error representan la desviación estándar de los valores del error obtenidos en cada permutación, también en función de la distancia media entre vértices de la malla de la corteza cerebral. Por último, la línea horizontal perpendicular a las barras de error representa la CRB calculada para el estimador en cada caso, la cual indica el error mínimo que se puede obtener con un estimador no sesgado.



(a) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 10.

(b) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 20.

(c) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 80.

(d) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 200.

Fig. 5.6: Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona somatosensorial y SNR = 1 %. Cada gráfica representa los resultados obtenidos del problema inverso variando el valor de BSCR y utilizando como datos de entrada las señales simuladas con BSCR = 10 (a), 20 (b), 80 (c) y 200 (d) provenientes de la solución del problema directo.

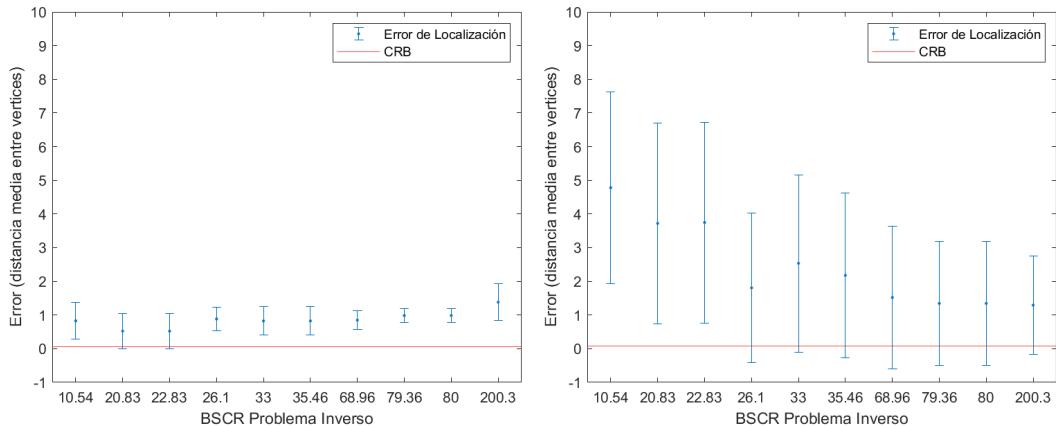
Tomando en cuenta la cantidad de resultados obtenidos, la atipicidad de los valores de $BSCR = 10$ y 200 , y poca variabilidad en los resultados obtenidos con $BSCR$ s cercanos entre sí, se enfocó el análisis en los valores de $BSCR = 20$ y 80 con el fin de ampliar el panorama de los datos obtenidos. La razón de esto, es que los valores de $BSCR = 20$ y 80 son los valores típicamente mencionados en la literatura, y que a su vez, siguen presentando una diferencia significativa en la conductividad de los tejidos del cráneo. Esta reducción en los datos disponibles nos ofrece una perspectiva más realista de los resultados obtenidos en la simulación y localización de fuentes de actividad neuronal en el EEG, al permitirnos presentar resultados más claros, concisos y relevantes para el análisis de los datos.

Específicamente, se presentan los resultados obtenidos de la solución del problema inverso de las señales de EEG simuladas con el dipolo ubicado en las zonas visual (Dipolo 2) y auditiva (Dipolo 3) y con niveles de $SNR = 1\%$, 5% y 10% para los valores de $BSCR = 20$ y 80 . En la Figura 5.7 se presentan los resultados obtenidos con el dipolo ubicado en el área visual, mientras que en la Figura 5.8 se presentan los resultados obtenidos con el dipolo ubicado en el área auditiva. Las gráficas de ambas figuras siguen la misma estructura ya descrita de la Figura 5.6, con la distribución de los valores del error en la localización de la fuente de actividad neuronal en la forma de la Figura 5.5.

5.4. Evaluación del Error Incurrido en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal

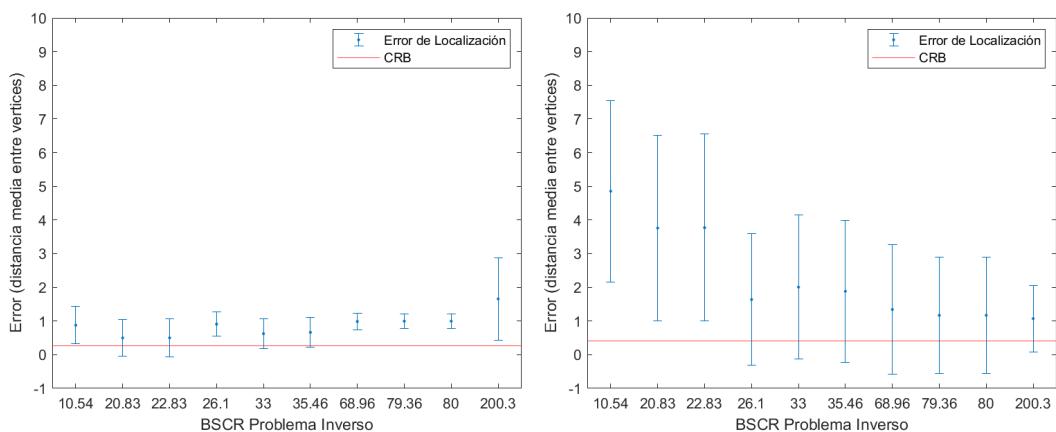
Buscando analizar nuestros resultados en un contexto más amplio, se precedió a agrupar los resultados de más valores de $BSCR$ y SNR en un LOD más general. Esto se realizó agrupando todos los resultados obtenidos en la estimación del error en la localización de la fuente de actividad neuronal para cada uno de los $BSCR$ involucrados en el problema directo, agrupados por el dipolo y nivel de ruido correspondiente, sin considerar diferencias en los valores de $BSCR$ utilizados en el cálculo del filtro espacial en el problema inverso. Un diagrama de este agrupamiento se presenta en la Figura 5.9, donde se muestra el caso del dipolo 1 con un $SNR = 1\%$.

Para visualizar los resultados obtenidos en este agrupamiento, se presentan en la Figura 5.10 los resultados obtenidos en forma de diagramas de caja y bigotes,



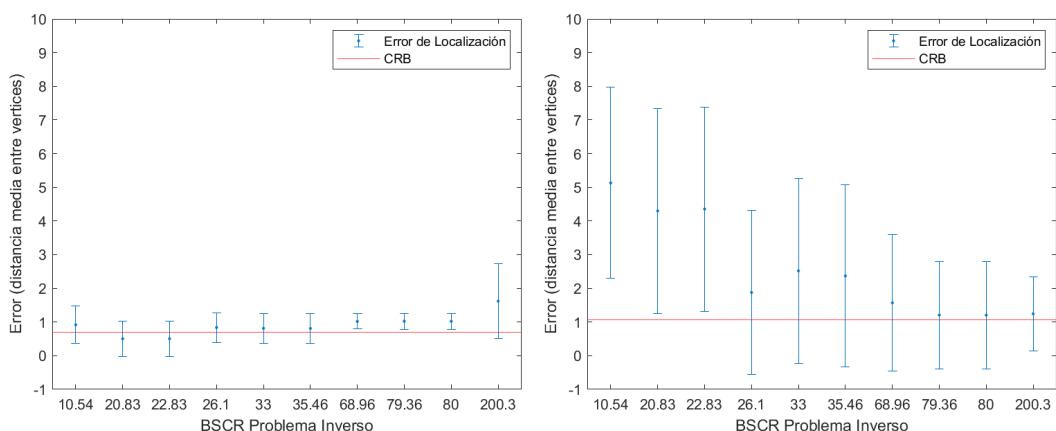
(a) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 20 y SNR = 1 %.

(b) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 80 y SNR = 1 %.



(c) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 20 SNR = 5 %.

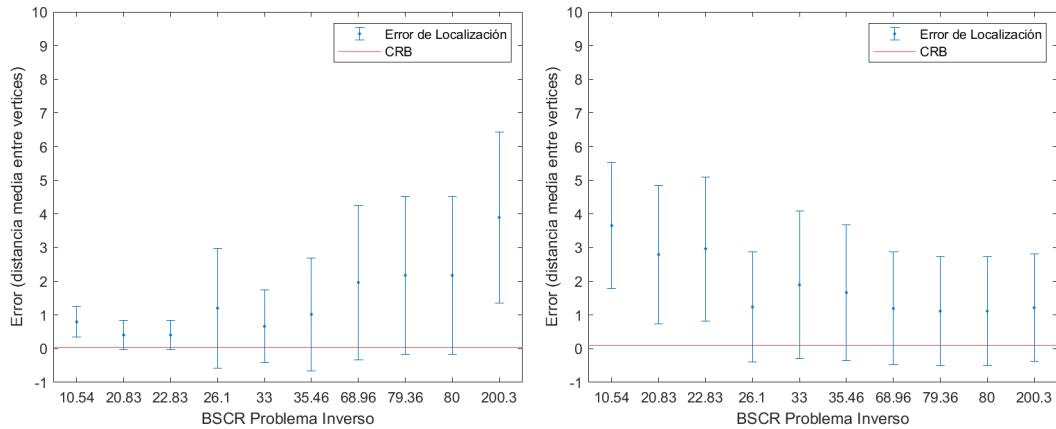
(d) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 80 y SNR = 5 %.



(e) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 20 y SNR = 10 %.

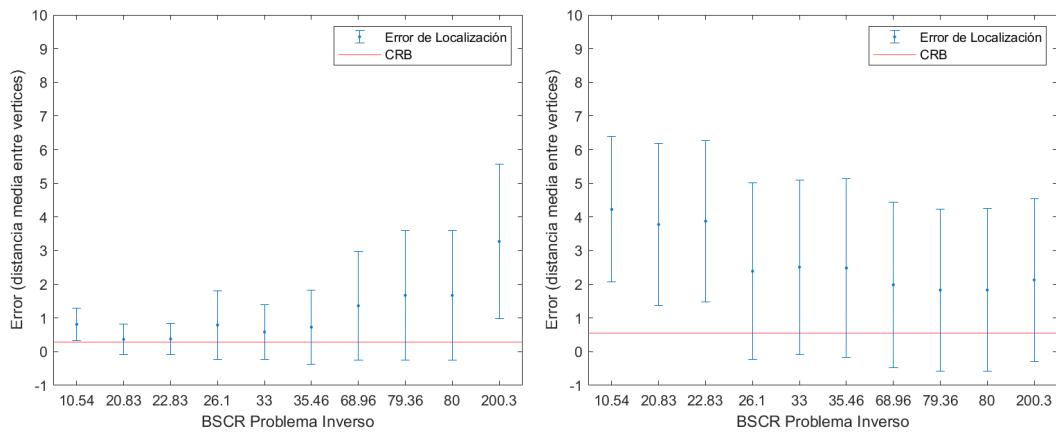
(f) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 80 y SNR = 10 %.

Fig. 5.7: Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona visual y los tres niveles de SNR.



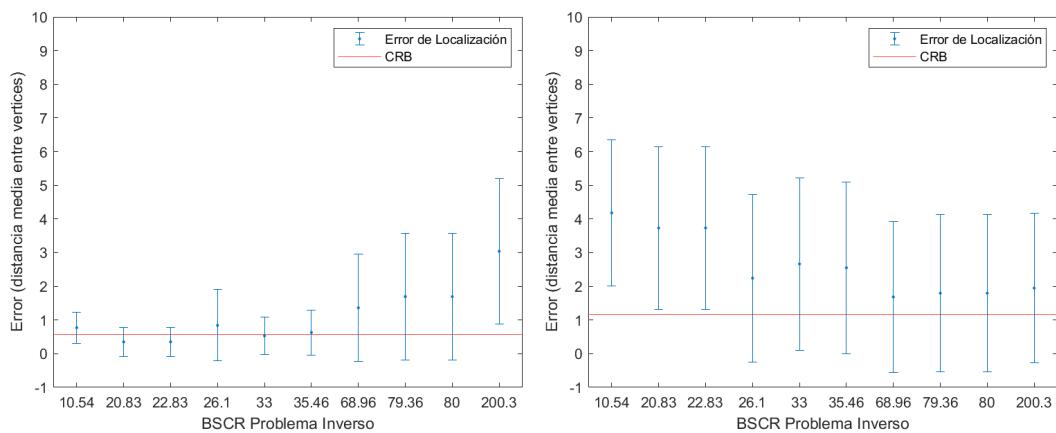
(a) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 20 y SNR = 1 %.

(b) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 80 y SNR = 1 %.



(c) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 20 SNR = 5 %.

(d) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 80 y SNR = 5 %.



(e) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 20 y SNR = 10 %.

(f) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR = 80 y SNR = 10 %.

Fig. 5.8: Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona auditiva y los tres niveles de SNR.

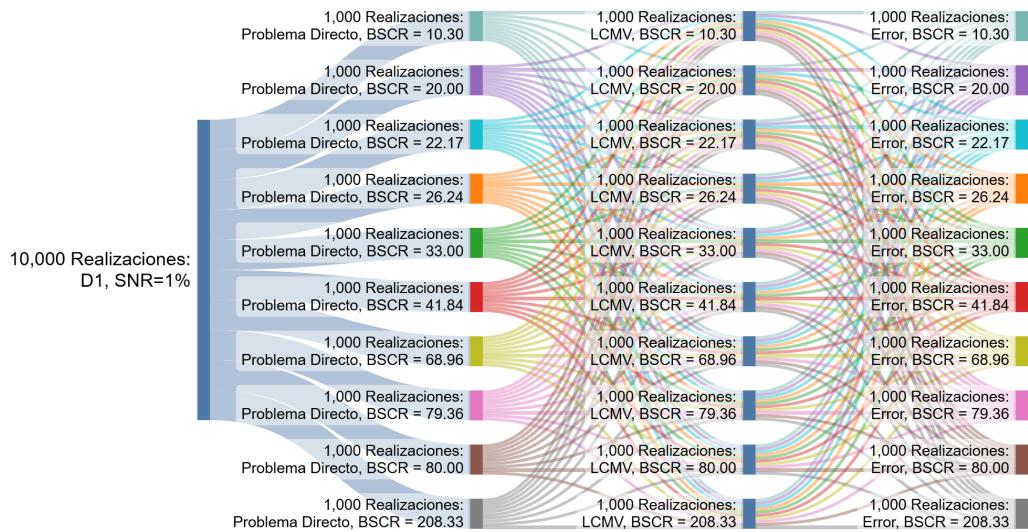
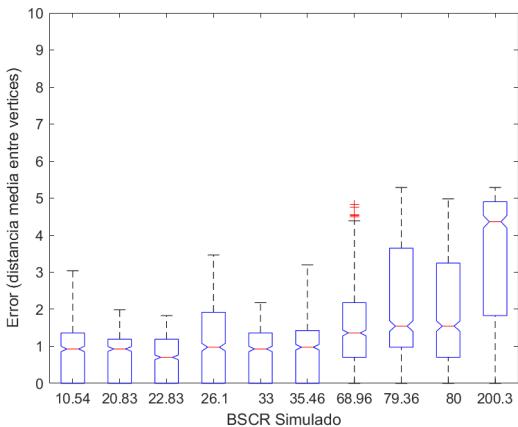


Fig. 5.9: Diagrama del agrupamiento del error en la localización de la fuente de actividad neuronal sin considerar el valor de BSCR utilizado en la solución del problema inverso. Este describe el caso del dipolo 1 y SNR 1 %, pero se repitió para los dipolos 2 y 3, así como para los niveles de SNR 5 % y 10 %.

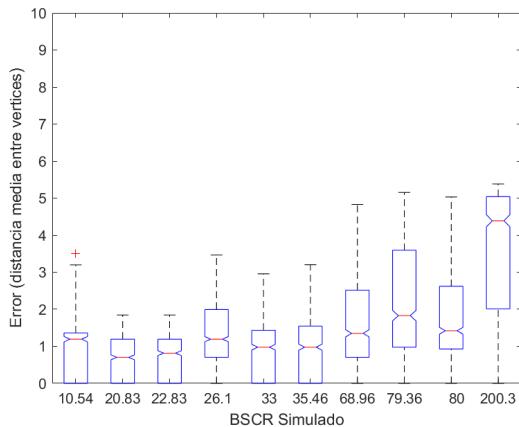
donde se muestra la distribución de los valores del error en la localización de la fuente de actividad neuronal para cada uno de los BSCR involucrados en el estudio, agrupados por el dipolo y nivel de ruido correspondiente. Los resultados mostrados corresponden al nivel de $\text{SNR} = 1\%$ y 10% para cada uno de los tres dipolos, ya que estos representan los extremos en la relación señal-ruido y permiten observar el desempeño del error en condiciones de ruido bajo y ruido alto.

Regresando a la Figura 5.9, este diagrama muestra la distribución correspondiente de la Figura 5.10a, donde el nodo del extremo izquierdo representa el espacio de los datos del dipolo 1 con $\text{SNR} = 1\%$, el nodo siguiente representa las simulaciones resultantes del problema directo con todos los valores de BSCR, contiguo a este se encuentran los resultados de la implementación del filtro espacial LCMV en el problema inverso con todos los valores de BSCR, y finalmente, el nodo del extremo derecho representa los resultados obtenidos en la estimación del error en la localización de la fuente de actividad neuronal agrupados por su origen en el problema directo sin considerar el valor de BSCR utilizado en el cálculo del filtro espacial en el problema inverso. Siendo cada uno de estos últimos nodos, los que se presentan en el eje horizontal de la Figura 5.10a, representando una matriz de forma 1000×10 .

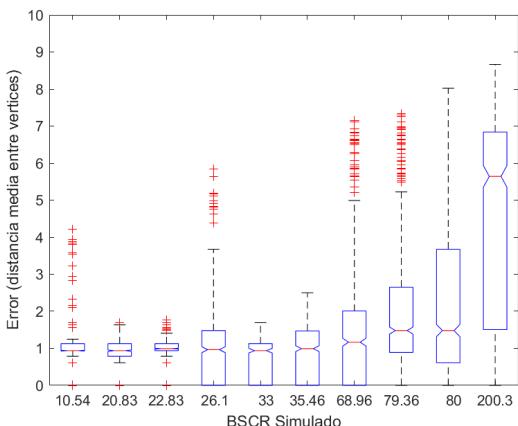
Retomando la Figura 5.10, cada una de las gráficas nos permite observar y comparar el desempeño del error en la localización de la fuente de actividad neuronal. En cada gráfica, el eje horizontal muestra los valores de BSCR utilizados en la solución del problema directo, mientras que el eje vertical indica la distribución de los valores del error obtenido en el problema inverso en función de la distancia media entre vértices de la malla de la corteza cerebral. Las cajas representan el rango intercuartílico de los valores del error, mientras que las líneas horizontales dentro de las cajas representan la mediana de los valores del error, y las muescas cercanas a estas líneas horizontales representan el intervalo de confianza del 95 % de los valores del error. Los bigotes representan el rango de los valores del error, mientras que los puntos fuera de los bigotes representan los valores atípicos de los datos. Por último, las cruces rojas a los extremos de los bigotes representan los valores extremos de los datos y se encuentran a una distancia de 1.5 veces el rango intercuartílico de los valores del error. Estos valores extremos se consideran atípicos y aunque pareciera que son numerosos en gráficas como las Figuras 5.10c a 5.10f, estos representan una fracción mínima de los datos obtenidos, ya que representan cantidades de 20 a 70 valores atípicos de un total de 1000 valores obtenidos en cada permutación.



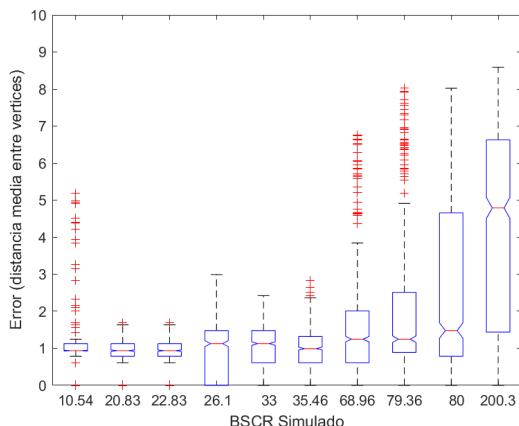
(a) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal de diferentes BSCR: Dipolo 1 (somatosensorial), SNR 1 %.



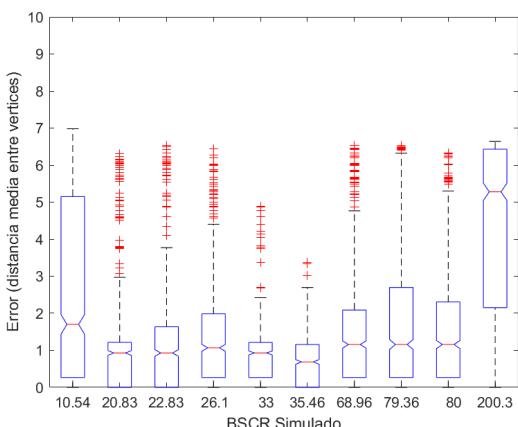
(b) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal de diferentes BSCR: Dipolo 1 (somatosensorial), SNR 10 %.



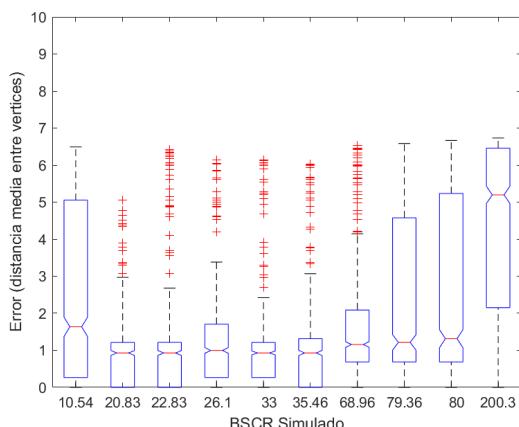
(c) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal de diferentes BSCR: Dipolo 2 (visual), SNR 1 %.



(d) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal de diferentes BSCR: Dipolo 2 (visual), SNR 10 %.



(e) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal de diferentes BSCR: Dipolo 3 (auditiva), SNR 1 %.



(f) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal de diferentes BSCR: Dipolo 3 (auditiva), SNR 10 %.

Fig. 5.10: Desempeño del uso de diferentes valores de BSCR en la simulación y localización de fuentes de actividad neuronal.

Discusión

6.1. Error en Señales Simuladas con el Dipolo en la Zona Somatosensorial y SNR = 1 %

Analizando los resultados obtenidos en la Figura 5.6, se puede observar que el error en la localización de la fuente de actividad neuronal disminuye a medida que el valor de BSCR disminuye, siendo el BSCR = 10 el más preciso en la localización de la fuente de actividad neuronal y más cercano a la CRB, mientras que el BSCR = 200 es el menos preciso y más alejado de la CRB. Cabe mencionar que el BSCR = 10 y el BSCR = 200 son valores extremos dentro del rango de valores de BSCR reportados en la literatura y son considerados atípicos.

Esta diferencia en la proporción de la conductividad de los tejidos del cráneo puede ser explicada por el origen de las mediciones de la conductividad, donde el valor de BSCR = 200 fue obtenido por medio del método de suma de cuadrados mínimos con un modelo de esferas concéntricas, pero el mismo autor menciona problemas existentes en la metodología utilizada para obtener el valor de BSCR, los cuales luego fueron corregidos por otros autores que obtuvieron un valor de BSCR más cercano a los reportados en la literatura haciendo este modelo una opción viable [20, 31]. Por otro lado, el valor de BSCR = 10 fue obtenido por medio del método de elementos finitos en conjunto con el método de elementos de frontera en geometrías realistas del cráneo, con la particularidad de que los autores utilizaron como referencia mediciones de MEG y EEG de infantes de un año de edad, lo que podría explicar la diferencia en los valores de BSCR obtenidos [36].

Con esto en mente, evaluando los resultados obtenidos en la Figura 5.6, se puede observar que el BSCR = 20 es más exacto en la localización de la fuente de actividad neuronal y no presenta una diferencia significativa en la variabilidad de los resultados obtenidos, salvo en el caso de evaluar con el BSCR = 200, donde la diferencia es más notoria. Mientras tanto, el BSCR = 80 presenta una mayor variabilidad en los resultados obtenidos, especialmente al comparar con valores de BSCR más bajos.

6.2. Error en Señales Simuladas en Diferentes Zonas de la Corteza Cerebral con BSCR = 20 y 80, y SNR = 1 %, 5 % y 10 %

En la Figura 5.7, se aprecia el mismo fenómeno discutido en la Sección 6.1, donde se observa una relación positiva entre el error en la localización de la fuente de actividad neuronal y el valor de BSCR. En el caso del valor de BSCR = 20, el error de localización tiene una variabilidad y diferencia menor en la magnitud del error comparando con el valor de BSCR = 80. Su desempeño es consistente y con una buena exactitud incluso al presentar una mayor magnitud de ruido agregado y utilizar valores atípicos de BSCR en la solución del problema inverso como el BSCR = 200. Por otro lado, el valor de BSCR = 80 presenta una mayor variabilidad en los resultados obtenidos, únicamente en el caso en el que se implementan valores cercanos a BSCR = 80 en la solución del problema inverso se obtiene un error menor y más consistente en la localización de la fuente de actividad neuronal. Otra observación importante es que en el caso del error incurrido con el BSCR = 80 con nivel de SNR = 10 % (Figura 5.7e) este es menor que el que la CRB indica posible para un estimador no sesgado.

Estos fenómenos pueden ser atribuidos a la posición del dipolo en la malla representativa de la corteza cerebral. Como se mencionó en la Sección 4.4, el Dipolo 2 se encuentra en la corteza visual primaria colocándolo en la región occipital de la malla. Con esto en mente, revisando la Figura 4.4 se puede observar que la región occipital de la malla es la más alejada de los electrodos, además de tener una menor concentración de estos en comparación con las posiciones de los otros dípolos. Lo que implica que la exactitud en la solución del problema inverso con el método de elementos de frontera es menos precisa en la localización de la fuente de actividad neuronal debido a las limitaciones de la técnica. Quizá una alternativa para evitar esta situación, sería utilizar un método de solución más adecuado para este escenario, como el método de elementos finitos, que permite trabajar con potenciales propagados en volúmenes anisotrópicos en lugar de superficies isotrópicas como lo hace el método de elementos de frontera.

La Figura 5.8 presenta los resultados de las mediciones correspondientes al Dipolo 3, que se encuentra ubicado en la corteza auditiva primaria. En este, se observa un patrón similar al de los resultados anteriores, teniendo el BSCR = 20 un menor error en la localización de la fuente de actividad neuronal y una menor variabilidad en los resultados obtenidos. También se presenta el mismo fenómeno observado que

en las pruebas con el Dipolo 2, donde el error incurrido con el $BSCR = 80$ y $SNR = 10\%$ es menor que el que la CRB indica posible para un estimador no sesgado. Siendo nuestra intención probar casos distintos, el Dipolo 3 fue colocado en uno de los pliegues de la corteza auditiva primaria, haciendo la dirección del campo eléctrico generado por el dipolo perpendicular a la superficie de medición.

Este emplazamiento del dipolo le da la particularidad de encontrarse en una región de la malla donde la distancia media entre vértices es menor a la media general de la malla completa, lo que implica que esta región tenga una resolución mayor en comparación de zonas más superficiales y por ende, la solución del problema inverso con el método de elementos de frontera tenga una mayor exactitud y precisión en la localización de la fuente de actividad neuronal por el mayor número de puntos de referencia en la malla. Por esta razón se observa que el error obtenido en la Figura 5.8e rebasa la exactitud posible para un estimador no sesgado indicada por la CRB, pero no necesariamente demuestra que este sea un estimador sesgado, sino que el cálculo de la CRB debería ser revisado para este caso en particular cuando el dipolo se encuentra en una región de la malla con mayor resolución a la media.

6.3. Desempeño del Error Incurrido en la Localización de Fuentes de Actividad Neuronal

Revisando la Figura 5.10, se observa que, en general los valores de $BSCR$ en un rango de 20-35 presentan un menor error en la localización de la fuente de actividad neuronal, además de una diferencia no significativa en variabilidad en la mayoría de los casos, denotada por la intersección de los intervalos de confianza en las gráficas de caja. En cuanto a los valores fuera de este rango (10 y mayor a 35), se observa una mayor variabilidad en los resultados obtenidos, aumentando esta considerablemente conforme aumenta el $BSCR$.

En el caso de $BSCR = 10$, este tiene un error en la localización de la fuente de actividad neuronal similar al del rango de $BSCR = 20-35$, e incluso un intervalo de confianza que se solapa con los valores de este rango como en el caso del Dipolo 1 y 2, especialmente en el Dipolo 2 como se muestra en las Figuras 5.10c y 5.10d aún cuando el nivel de SNR es de 10%. Pero, recordando las peculiaridades de la zona donde se encuentra el Dipolo 2, se puede inferir que el $BSCR = 10$ tiene estos resultados debido a la geometría de la malla y la posición del dipolo en la misma,

no porque sea un valor adecuado de BSCR para la solución del problema inverso para casos más generales, como se observa en los resultados obtenidos con el Dipolo 3 en la Figura 5.10e.

Enfocando la atención en los valores de BSCR cercanos a $BSCR = 80$, se observa que aunque estos presentan un error en la localización de la fuente de actividad neuronal mayor y sus intervalos de confianza no se solapan con los valores de $BSCR = 20-35$ haciéndolos significativamente diferentes, los valores de error obtenidos no son extremadamente altos. Esto ejemplifica el uso común del valor de $BSCR = 80$ en la solución del problema inverso en la literatura, y que los resultados obtenidos con este valor de BSCR no son necesariamente erróneos.

Mientras que el valor de $BSCR = 200$, presenta un error en la localización de la fuente de actividad neuronal mayor y una variabilidad en los resultados obtenidos más amplia en todas las figuras, denotada por la separación de los intervalos de confianza con los demás valores (incluso con los cercanos a $BSCR = 80$) y la magnitud de los espacios intercuartílicos en las gráficas de caja. Recordando que el valor de $BSCR = 200$ es un valor atípico y no es comúnmente utilizado en la solución del problema inverso, estos resultados son esperados y confirman la validez de los demás valores de BSCR reportados en la literatura.

6.4. Conclusiones

Consolidando los resultados obtenidos en las pruebas realizadas, se puede llegar a la conclusión de que los valores de BSCR en un rango de 20-35 presentan un menor error en la localización de la fuente de actividad neuronal y una menor variabilidad en los resultados obtenidos, en comparación con los valores de $BSCR = 10, 80$ y 200 . Incluso sin importar las variaciones de los parámetros utilizados en la solución del problema directo como: los valores de conductividad definidos para cada malla del modelo geométrico utilizado como volumen conductor, la posición del dipolo en este modelo o la proporción de ruido agregada en la respuesta proveniente de la fuente de actividad neuronal. Además de que los valores de BSCR en este rango presentan un desempeño estadísticamente consistente en la solución del problema inverso.

El uso de valores atípicos de BSCR como el $BSCR = 10$ y $BSCR = 200$ pueden presentar resultados dentro de lo esperado en la solución del problema inverso, pero tienen una mayor variabilidad y no son consistentes en diferentes condiciones de ruido y posiciones de fuentes de actividad neuronal. Por último, los valores de

BSCR cercanos a BSCR = 80 presentan también resultados dentro de lo esperado en la solución del problema inverso y con una consistencia aceptable en diferentes condiciones de ruido y posiciones de fuentes de actividad neuronal, pero con un error en la localización de la fuente de actividad neuronal mayor en comparación con los valores de BSCR en el rango de 20-35.

Esto es un indicativo de que los valores de BSCR en el rango de BSCR = 20-80 pueden ser utilizados en la solución del problema inverso en situaciones reales donde existe una mayor variabilidad de parámetros, sin afectar significativamente la precisión en la localización de la fuente de actividad neuronal. Haciendo énfasis en que los valores de BSCR en un rango de 20-35 podrían ser los más adecuados para la solución del problema inverso en situaciones donde se requiera una mayor precisión en la localización de la fuente de actividad neuronal.

Estos resultados son relevantes, ya que permiten a los investigadores y médicos utilizar un rango de valores de BSCR en la localización de fuentes de actividad neuronal sin afectar la exactitud del diagnóstico por la variación en la conductividad de los tejidos del cráneo, ya sean por diferencias en la edad, género, enfermedades o condiciones del paciente.

Bibliografía

- [1]H. Berger, “Über das Elektrenkephalogramm des Menschen,” *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, vol. 87, n.º 1, págs. 527-570, dic. de 1929 (vid. pág. 1).
- [2]E. Niedermeyer y F. H. Lopes da Silva, eds., *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005 (vid. pág. 1).
- [3]S. J. Luck, *An Introduction to the Event-Related Potential Technique* (A Bradford Book), Second edition. Cambridge, Massachusetts London, England: The MIT Press, 2014 (vid. págs. 1, 2).
- [4]J. S. Kreutzer, J. DeLuca y B. Caplan, eds., *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. New York, [u.a.] NY: Springer, 2011 (vid. pág. 2).
- [5]E. R. Kandel, ed., *Principles of Neural Science*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2013 (vid. pág. 2).
- [6]J. G. Nicholls, ed., *From Neuron to Brain*, 5th ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, 2012 (vid. pág. 3).
- [7]H. Hallez, B. Vanrumste, R. Grech et al., “Review on Solving the Forward Problem in EEG Source Analysis,” *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, vol. 4, 2007 (vid. págs. 3, 6, 7, 9, 11, 18).
- [8]H. McCann, G. Pisano y L. Beltrachini, “Variation in Reported Human Head Tissue Electrical Conductivity Values,” *Brain Topography*, vol. 32, n.º 5, 2019 (vid. págs. 3, 9, 13, 14, 23).
- [9]M. Hämäläinen, R. Hari, R. J. Ilmoniemi, J. Knuutila y O. V. Lounasmaa, “Magnetoencephalography Theory, Instrumentation, and Applications to Noninvasive Studies of the Working Human Brain,” *Reviews of Modern Physics*, vol. 65, n.º 2, págs. 413-497, 1993 (vid. págs. 3, 4).
- [10]R. Plonsey y D. B. Heppner, “Considerations of Quasi-Stationarity in Electrophysiological Systems,” *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, vol. 29, n.º 4, págs. 657-664, 1967 (vid. pág. 3).
- [11]D. Gutiérrez y A. Nehorai, “Array Response Kernels for EEG and MEG in Multilayer Ellipsoidal Geometry,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 55, n.º 3, págs. 1103-1111, 2008 (vid. págs. 3, 4).
- [12]S. Baillet, J. C. Mosher y R. M. Leahy, “Electromagnetic Brain Mapping,” *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 18, n.º 6, págs. 14-30, 2001 (vid. págs. 4, 5, 7).

- [13]J. J. Ermer, J. C. Mosher, S. Baillet y R. M. Leahy, “Rapidly Recomputable EEG Forward Models for Realistic Head Shapes,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 46, n.º 4, págs. 1265-1281, 2001 (vid. págs. 6, 18).
- [14]B. D. Van Veen y K. M. Buckley, “Beamforming: A Versatile Approach to Spatial Filtering,” *IEEE ASSP Magazine*, vol. 5, n.º 2, págs. 4-24, 1988 (vid. págs. 7, 18).
- [15]B. D. Van Veen, W. Van Drongelen, M. Yuchtman y A. Suzuki, “Localization of Brain Electrical Activity via Linearly Constrained Minimum Variance Spatial Filtering,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, n.º 9, págs. 867-880, 1997 (vid. págs. 7, 8, 28).
- [16]A. Jaiswal, J. Nenonen, M. Stenroos et al., “Comparison of Beamformer Implementations for MEG Source Localization,” *NeuroImage*, vol. 216, n.º March, pág. 116 797, 2020 (vid. págs. 8, 28).
- [17]S. Rush y D. A. Driscoll, “Current Distribution in the Brain from Surface Electrodes.,” *Anesthesia and analgesia*, vol. 47, n.º 6, págs. 717-723, 1968 (vid. págs. 9, 23, 24).
- [18]S. Rush y D. A. Driscoll, “EEG Electrode Sensitivity-An Application of Reciprocity,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-16, n.º 3, págs. 204-204, jul. de 1969 (vid. págs. 9, 23).
- [19]D. Cohen y B. N. Cuffin, “Demonstration of Useful Differences between Magnetoencephalogram and Electroencephalogram,” *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 56, n.º 1, págs. 38-51, 1983 (vid. págs. 9, 23, 24).
- [20]D. Gutiérrez, A. Nehorai y C. H. Muravchik, “Estimating Brain Conductivities and Dipole Source Signals with EEG Arrays,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 51, n.º 12, págs. 2113-2122, 2004 (vid. págs. 12-14, 18, 24, 47).
- [21]J. C. Mosher, R. M. Leahy y P. S. Lewis, “EEG and MEG: Forward Solutions for Inverse Methods,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 46, n.º 3, págs. 245-259, 1999 (vid. pág. 18).
- [22]A. Gramfort, T. Papadopoulo, E. Olivi y M. Clerc, “OpenMEEG: Opensource Software for Quasistatic Bioelectromagnetics,” *BioMedical Engineering Online*, vol. 9, n.º 1, págs. 1-20, sep. de 2010 (vid. págs. 19, 23).
- [23]M. Clerc, A. Gramfort, E. Olivi y T. Papadopoulo, “The Symmetric BEM: Bringing in More Variables for Better Accuracy,” *IFMBE Proceedings*, vol. 28, págs. 109-112, 2010 (vid. pág. 19).
- [24]B. Aubert-Broche, A. C. Evans y L. Collins, “A New Improved Version of the Realistic Digital Brain Phantom,” *NeuroImage*, vol. 32, n.º 1, págs. 138-145, 2006 (vid. págs. 19, 20).
- [25]D. L. Collins, A. P. Zijdenbos, V. Kollokian et al., “Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 17, n.º 3, págs. 463-468, 1998 (vid. pág. 19).
- [26]C. J. Holmes, R. Hoge, L. Collins et al., “Enhancement of MR Images Using Registration for Signal Averaging,” *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 22, n.º 2, págs. 324-333, mar. de 1998 (vid. pág. 19).

- [27]F. Tadel, S. Baillet, J. C. Mosher, D. Pantazis y R. M. Leahy, “Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis,” *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, págs. 1-13, 2011 (vid. pág. 19).
- [28]F. Tadel, E. Bock, G. Niso et al., “MEG/EEG Group Analysis with Brainstorm,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 13, n.º FEB, pág. 435 877, feb. de 2019 (vid. pág. 22).
- [29]J. Kybic, M. Clerc, T. Abboud et al., “A Common Formalism for the Integral Formulations of the Forward EEG Problem,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 24, n.º 1, págs. 12-28, ene. de 2005 (vid. pág. 23).
- [30]L. R. Krol, *English: EEG Electrode Positions in the 10-10 System Using Modified Combinatorial Nomenclature as Presented by Klem, Lüders, Jasper, & Elger (1999). The Font Used for the Electrode Labels Is Iosevka Medium.* Nov. de 2020 (vid. pág. 24).
- [31]K. Eriksen, “In Vivo Human Head Regional Conductivity Estimation Using A Three-sphere Model,” en [1990] *Proceedings of the Twelfth Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, vol. 21, IEEE, 1990, págs. 1494-1495 (vid. págs. 24, 47).
- [32]S. Gonçalves, J. de Munck, J. Verbunt, R. Heethaar y F. Lopes da Silva, “In Vivo Measurement of the Brain and Skull Resistivities Using an Eit-Based Method and the Combined Analysis of Sef/Sep Data,” *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 50, n.º 9, págs. 1124-1128, sep. de 2003 (vid. pág. 24).
- [33]U. Baysal y J. Haueisen, “Use of a Priori Information in Estimating Tissue Resistivities - Application to Human Data in Vivo,” *Physiological Measurement*, vol. 25, n.º 3, págs. 737-748, 2004 (vid. pág. 24).
- [34]M. Dannhauer, B. Lanfer, C. H. Wolters y T. R. Knösche, “Modeling of the Human Skull in EEG Source Analysis,” *Human Brain Mapping*, vol. 32, n.º 9, págs. 1383-1399, 2011 (vid. pág. 24).
- [35]Ü. Aydin, J. Vorwerk, P. Küpper et al., “Combining EEG and MEG for the Reconstruction of Epileptic Activity Using a Calibrated Realistic Volume Conductor Model,” *PLoS ONE*, vol. 9, n.º 3, 2014 (vid. pág. 24).
- [36]Z. A. Acar, S. Ortiz-Mantilla, A. Benasich y S. Makeig, “High-Resolution EEG Source Imaging of One-Year-Old Children,” en 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), vol. 176, IEEE, ago. de 2016, págs. 117-120 (vid. págs. 24, 47).
- [37]R. Hoekema, G. H. Wienke, F. S. Leijten et al., “Measurement of the Conductivity of Skull, Temporarily Removed during Epilepsy Surgery,” *Brain Topography*, vol. 16, n.º 1, págs. 29-38, sep. de 2003 (vid. pág. 24).
- [38]E. Jimenez-Cruz y D. Gutierrez, “Reduced-rank beamforming for brain source localization in presence of high background activity,” en 2019 53rd Asilomar Conference on Signals, Systems, and Computers, Pacific Grove, CA, USA: IEEE, nov. de 2019, págs. 2166-2170 (vid. pág. 28).

- [39]E. Jiménez-Cruz y D. Gutiérrez, “Interference Suppression in EEG Dipole Source Localization through Reduced-Rank Beamforming,” *Applied Sciences (Switzerland)*, vol. 13, n.º 5, 2023 (vid. pág. 28).
- [40]C. H. Muravchik y A. Nehorai, “EEG/MEG Error Bounds for a Dipole Source with a Realistic Head Model,” *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol. 47, n.º 10, pág. 2901, 1999 (vid. págs. 31, 32).
- [41]D. I. Escalona-Vargas, D. Gutiérrez e I. Lopez-Arevalo, “Performance of Different Metaheuristics in EEG Source Localization Compared to the Cramér-Rao Bound,” *Neurocomputing*, vol. 120, págs. 597-609, 2013 (vid. pág. 31).
- [42]F. Nielsen, “Cramér-Rao Lower Bound and Information Geometry,” en *Connected at Infinity II: A Selection of Mathematics by Indians*, R. Bhatia, C. S. Rajan y A. I. Singh, eds., Gurgaon: Hindustan Book Agency, 2013, págs. 18-37 (vid. pág. 32).
- [43]P. Stoica y A. Nehorai, “Music, Maximum Likelihood and Cramer-Rao Bound.,” *ICASSP, IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing - Proceedings*, págs. 2296-2299, 1988 (vid. pág. 32).

Anexo

A.1. Anexo: comparación entre los métodos de solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG

	BEM	FEM	iFDM	aFDM
Posición de puntos computacionales	superficie	volumen	volumen	volumen
Elección libre de puntos computacionales	sí	sí	no	no
Sistemas matriciales	completos	dispersos	dispersos	dispersos
Número de compartimentos	pequeño	grande	grande	grande
Requiere teselación	sí	sí	no	no
Anisotrópico	no	sí	no	sí

Tabla A-I: Comparación entre los métodos de solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG. BEM: Boundary Element Method, FEM: Finite Element Method, iFDM: isotropic Finite Difference Method, aFDM: anisotropic Finite Difference Method.

A.2. Anexo: comparación entre los métodos de estimación de la conductividad de los tejidos

Método	Fortalezas	Limitantes
DAC	<ul style="list-style-type: none"> - No se requiere un modelo computacional - Posibilidad de clasificar todo tejido - Portabilidad - Asequible - Rápida adquisición - No invasivo - In vivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasivo - Condiciones no naturales ex vivo - Homogéneo
EIT	<ul style="list-style-type: none"> - Portable - Asequible - Rápida adquisición - No invasivo - In vivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere modelo computacional - Poca resolución espacial - Baja relación señal/ruido - Homogéneo
E/MEG	<ul style="list-style-type: none"> - Portable - Asequible - Rápida adquisición - No invasivo - In vivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere modelo computacional - Baja resolución espacial - Homogéneo
MREIT	<ul style="list-style-type: none"> - Alta resolución espacial - Anisotrópico - No invasivo - In vivo 	<ul style="list-style-type: none"> - Baja relación señal/ruido - Señal débil en cráneo - No portable - Relativamente costoso - Lenta adquisición
DTI	<ul style="list-style-type: none"> - Resolución espacial alta - Anisotrópico - Heterogéneo 	<ul style="list-style-type: none"> - No portable - Relativamente costoso - Señal débil en cráneo - Lenta adquisición

Tabla A-II: Comparación entre los métodos de estimación de la conductividad de los tejidos.
 DAC: Dielectric Absorption Capacity, EIT: Electrical Impedance Tomography, E-/MEG: Electro/Magnetoencephalography, MREIT: Magnetic Resonance Electrical Impedance Tomography, DTI: Diffusion Tensor Imaging.

Declaración de Autoría

Declaro que este trabajo es mío y que he completado mi trabajo únicamente con la ayuda de las referencias que mencioné.

Monterrey NL, 23 de septiembre de 2024

Óscar E. Colunga González

