

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

22 de julio de 2024
Version: My First Draft

Clean Thesis Style University

CleanThesis

Department of Clean Thesis Style

Institute for Clean Thesis Dev

Clean Thesis Group (CTG)

Documentation

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

1. Reviewer Dr. Mauricio Carrillo Tripp

Department of Clean Thesis Style
Clean Thesis Style University

2. Reviewer Dr. Moisés Santillán Zerón

Department of Clean Thesis Style
Clean Thesis Style University

Supervisors Dra. Dania Gutiérrez Ruíz

22 de julio 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

Documentation, 22 de julio de 2024

Reviewers: Dr. Mauricio Carrillo Tripp and Dr. Moisés Santillán Zerón

Supervisors: Dra. Dania Gutiérrez Ruíz

Clean Thesis Style University

Clean Thesis Group (CTG)

Institute for Clean Thesis Dev

Department of Clean Thesis Style

Street address

Postal Code and City

TODO List

- [TODO Abstract]
- [TODO Acknowledgements]
- [TODO Revisar typos]
- [TODO Set color to Cinvestav green] Ya agregué el color del Cinvestav, busqué el código en la página oficial y lo añadí a la plantilla. Pero no me gustó como se ve =(
- [TODO Modificar las portadas y agregar el logo de Cinvestav]
- [TODO Hacer versión para documento digital, actualmente el formato es para impresión]
- [TODO Parte del EEG en la introducción] Parcialmente completado, falta agregar las imágenes correspondientes de las neuronas y el EEG. La parte de los generadores del EEG es la parte que tenía comentada desde que comencé a escribir, la modifiqué un poco pero no estoy seguro de que cuadre con lo demás, me gustaría su opinión al respecto. Si no le parece adecuada, puedo volver a redactarla.
- [TODO Remover el artículo "la"de las ecuaciones ya referenciadas para coincidir con el formato de solo escribir (x.x)]
- [TODO Traducir la cita por completo]
- [TODO Desarrollar la derivada parcial de la ecuación de fisher en los anexos]
- [TODO Puntuación de las ecuaciones]
- [TODO Agregar imágenes de los resultados preliminares a la metodología para hacer más claro el proceso] También para que cuadre el formato de la imágenes porque ya se fueron para todos lados. Igual aquí le tengo una pregunta Dra. Debería de dejar las imágenes en la parte superior de cada hoja? O hago uso de una página completa para las imágenes?
- [TODO Agregar el modelo matemático de la función del dipolo]

- [TODO Preguntar acerca de SNR vs NSR]
- [TODO Estandarizar los títulos.]
- [TODO Preguntar] Dentro del texto debo escribir los números usando el modo matemático? Por ejemplo, debo escribir “0.5” o “0.5”?

Abstract

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

Abstract (different language)

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

Acknowledgement

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetuer adipiscing elit. Etiam lobortis facilisis sem. Nullam nec mi et neque pharetra sollicitudin. Praesent imperdiet mi nec ante. Donec ullamcorper, felis non sodales commodo, lectus velit ultrices augue, a dignissim nibh lectus placerat pede. Vivamus nunc nunc, molestie ut, ultricies

vel, semper in, velit. Ut porttitor. Praesent in sapien. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Duis fringilla tristique neque. Sed interdum libero ut metus. Pellentesque placerat. Nam rutrum augue a leo. Morbi sed elit sit amet ante lobortis sollicitudin. Praesent blandit blandit mauris. Praesent lectus tellus, aliquet aliquam, luctus a, egestas a, turpis. Mauris lacinia lorem sit amet ipsum. Nunc quis urna dictum turpis accumsan semper.

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	Física del EEG: modelo cuasi-estático de las leyes de Maxwell	3
1.4	Problema Directo del EEG	4
1.5	Problema Inverso del EEG	6
1.6	La razón de conductividad cerebro/cráneo como objeto de estudio	8
2	Hipótesis y Objetivos	11
2.1	Hipótesis	11
2.2	Objetivo Principal	11
2.3	Objetivos Particulares	11
3	Trabajo Previo Relacionado	13
3.1	Trabajo Relacionado 1: Review on solving the forward problem in EEG source analysis	13
3.2	Trabajo Relacionado 2: Estimating Brain Conductivities and Dipole Source Signals With EEG Arrays	14
3.3	Trabajo Relacionado 3: Variation in Reported Human Head Tissue Electrical Conductivity Values	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 por el método de elementos de frontera	22
4.4	Dipolos de corriente e implementación de la solución del problema directo	23
4.5	Implementación del Problema Inverso del EEG	26
4.6	Desarrollo del Estimador del Error de Localización de las Fuentes de Actividad Neuronal	28

4.7 Análisis Estadístico del Estimador	29
5 Resultados	31
5.1 Implementación del Problema Directo	31
5.2 Implementación del Problema Inverso	33
5.3 Estimación del Error en la Localización de la Fuente de Actividad Neuronal	33
5.3.1 Error en el grupo de señales de EEG simuladas con el dipolo en la zona somatosensorial y SNR 1 %	34
5.3.2 Error en el grupo de señales de EEG simuladas en diferentes zonas de la corteza cerebral y niveles de SNR para BSCR 20 y 80	35
5.4 Desempeño del Uso de Diferentes Valores de BSCR en la Simulación y Localización de Fuentes de Actividad Neuronal	40
Bibliografía	43
A Anexo	51
A.1 Anexo: comparación entre los métodos de solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG	51
A.2 Anexo: comparación entre los métodos de estimación de la conductividad de los tejidos	51

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

El electroencefalograma (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, corresponden 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*), 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

del 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 por la particularidad de la actividad eléctrica de la corteza cerebral como respuesta al estímulo, la cual es reproducible y puede ser registrada 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 dar a 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 debido a sus limitantes. Una de estas limitantes se debe a la magnitud de los potenciales eléctricos y el tiempo en el que estos se presentan, por ejemplo, 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 que los potenciales post-sinápticos aunque 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 de la conductividad eléctrica de los tejidos. Se han realizado numerosos estudios que han dado diferentes valores de dicha conductividad [8, 9], por lo que se pretende probar estos con el modelo BEM para comparar con datos obtenidos experimentalmente, y así determinar cuáles producen resultados similares a los datos reales.

1.3. Física del EEG: 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 física detrás de 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 [10, 11]. 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 [12]. 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 [10]. 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, este es asumido como un medio conductor isotrópico y homogéneo [12, 13].

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

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

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

1.4. Problema Directo del EEG

Dado el hecho de que Las señales electroencefalográficas 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; el cual 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 [7, 14].

Dadas las condiciones quasi-estáticas del EEG [11] el cálculo del potencial generado por el dipolo de corriente \mathbf{q} con momento dipolar $\tilde{\mathbf{q}} = [\tilde{q}_x, \tilde{q}_y, \tilde{q}_z]^T$ y posición $\mathbf{r}_q = [r_{qx}, r_{qy}, r_{qz}]^T$ en un medio conductor infinito con conductividad σ se describe por:

$$V(\mathbf{r}, \mathbf{r}_{dip}, \mathbf{q}) = \frac{\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r}_q)}{4\pi\sigma||\mathbf{r} - \mathbf{r}_q||^3}, \quad (1.12)$$

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 [15].

En nuestro caso específico, 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

$$V(r) = \frac{2\sigma_0}{\sigma_k^- + \sigma_k^+} V_0(r) + \frac{1}{2\pi} \sum_{j=1}^R \frac{\sigma_j^- - \sigma_j^+}{\sigma_k^- + \sigma_k^+} \int_{r' \in S_j} V(r') \frac{r' - r}{||r' - r||^3} \partial S_j, \quad (1.13)$$

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 (1.12). 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 número de triángulos, el potencial es calculado en el centro de cada uno de estos con la (1.13). Por esta razón la integral sobre la interfaz S_j se reescribe como una sumatoria de integrales sobre esta superficie:

$$V(r) = \frac{2\sigma_0}{\sigma_r^- + \sigma_r^+} V_0(r) + \frac{1}{2\pi} \sum_{k=1}^R \frac{\sigma_k^- - \sigma_k^+}{\sigma_r^- - \sigma_r^+} \sum_{j=1}^{N_{S_k}} \int_{\Delta_{S_k,j}} V(r') \frac{r' - r}{\|r' - r\|^3} \partial S_k, \quad (1.14)$$

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

Tanto en (1.13) como en (1.14) 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 la capa más externa del modelo; el cuero cabelludo.

Estas ecuaciones pueden ser transformadas en un set de ecuaciones lineares:

$$V = BL + V_0, \quad (1.15)$$

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

Si 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 [13]. 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 [16, 17]. 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

$$y(r_j) = W^T(r_j)x. \quad (1.16)$$

$W(r_j)$ se conoce como el filtro espacial para una fuente en la posición r_j [17, 18]. 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.

Siguiendo el desarrollo mencionado previamente, el filtro espacial $W(r_j)$ para el conformador de haces se define como

$$W^T(r_j) = (L^T(r_j)C^{-1}L(r_j))^{-1}L^T(r_j)C^{-1}. \quad (1.17)$$

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 $\widehat{\text{Var}}(y(r_j))$ en cada punto del espacio de la fuente [17, 18], en nuestro caso siendo la malla de la corteza cerebral, lo que resulta en

$$\widehat{\text{Var}}(y(r_j)) = \text{Traz}[L^T(r_j)C^{-1}L(r_j)]^{-1}. \quad (1.18)$$

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*) [17] y puede expresarse como

$$\text{NAI}(r_j) = \frac{\text{Trazo} \left\{ [L^T(r_j)C^{-1}L(r_j)]^{-1} \right\}}{\text{Trazo} \left\{ [L^T(r_j)C_n^{-1}L(r_j)]^{-1} \right\}}. \quad (1.19)$$

Al escanear y procesar todos los puntos en la región de interés en el 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 (1.19) 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 como se comentó anteriormente, las propiedades bioelectromagnéticas en particular la conductividad de los tejidos, se asumen como conocidas utilizando valores nominales (*i.e.* 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 [19-21], aunque han sido debatidos por múltiples estudios con acercamientos novedosos de la estimación de las conductividades obteniendo valores significativamente diferentes a los nominales [9]. Hablando en términos de la razón de la conductividad cerebro/cráneo (BSCR *Brain-scalp-conductivity-ratio*) esta es una diferencia hasta 4 veces mayor (1:80 vs 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, claro, 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.

Hipótesis y Objetivos

2.1. 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.

2.2. 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.

2.3. 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 desempeño del estimador del error incurrido en la localización de fuentes de actividad neuronal utilizando la frontera de Cramér-Rao.

Trabajo Previo Relacionado

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.

3.1. Trabajo Relacionado 1: Review on solving the forward problem in EEG source analysis

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 esta revisión se presentan diversos métodos para la solución del problema directo [7]. 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.

En la discusión de los métodos de solución del problema directo, se menciona que el método de elementos de frontera 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 de que los resultados obtenidos 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, el método de elementos de frontera es el más adecuado para el análisis de fuentes de EEG variando la conductividad de los tejidos. Esto por el hecho de que es más sencillo **[TODO “es sencillo” la mejor descripción en esta oración?]** comparar los resultados obtenidos con diferentes valores de conductividad si estos no varían en las mallas, y por la implementación de un dipolo de corriente eléctrica como modelo de un evento de respuesta evocada que tienen como localización la corteza cerebral.

3.2. Trabajo Relacionado 2: Estimating Brain Conductivities and Dipole Source Signals With EEG Arrays

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 el de Gutierrez *et al.* En donde se propone un método para la estimación de la razón de conductividad de los tejidos que componen la cabeza humana [8]. La metodología propuesta en este artículo se tomó como base para el desarrollo de nuestro trabajo, con la diferencia de que en este artículo, los tejidos de la cabeza humana son modelados como esferas concéntricas. 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 este artículo. 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 una alternativa viable para la solución del problema directo.

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 este artículo. Las demás diferencias entre el trabajo de Gutierrez *et al.* y el nuestro se encuentran en la elección de señales de EEG, el método de solución del problema inverso, y el objetivo general de la investigación. En el artículo descrito 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*). Por último, el objetivo general de la investigación 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.

En contraste, el objetivo de nuestro trabajo es la comparación de los errores incurridos en la localización de fuentes de actividad neuronal utilizando diversos valores nominales de conductividad cerebral. Por lo que 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. Otros elementos que se comparten con el artículo en cuestión son 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.

3.3. Trabajo Relacionado 3: Variation in Reported Human Head Tissue Electrical Conductivity Values

Esta revisión aborda la variabilidad de los valores de conductividad de los tejidos de la cabeza humana reportados en la literatura, y expone la inquietud **[TODO Problemática?]** de utilizar valores nominales asumidos por la literatura en la solución del problema directo en el análisis de fuentes de EEG y MEG [9]. El artículo reúne en un meta-análisis los valores de conductividad reportados de 56 estudios;

estos 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, en el caso del BSCR que es nuestra principal variable de interés, el valor medio reportado fue de 50.4 ± 39 , acuñado en su mayoría a la demografía, edad, y patologías presentes en los sujetos de estudio.

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, *i. e.*, valores obtenidos utilizando técnicas no invasivas que involucraran el uso de EEG y MEG, sin importar la edad, demográfica, y patologías. Esto con el fin de tener un rango amplio pero relacionado de conductividades a comparar en la solución del problema inverso y analizar el error incurrido. Información adicional acerca de las diferentes técnicas de estimación de la conductividad de los tejidos se encuentra en apéndice A.2.

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: la preparación del modelo geométrico utilizado para la aproximación estructural y las propiedades bioelectromagnéticas de los tejidos incluidas las variaciones de conductividad, 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, la solución del problema inverso de las señales simuladas para identificar la posición de las fuentes de actividad neuronal, y por último 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 y examinar el error asociado con el uso de distintos valores reportados de la razón de la conductividad cerebro-cráneo (BSCR, del inglés *brain-to-scalp-conductivity-ratio*) en diferentes áreas de actividad neuronal relacionadas con estímulos sensoriales [9]. 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

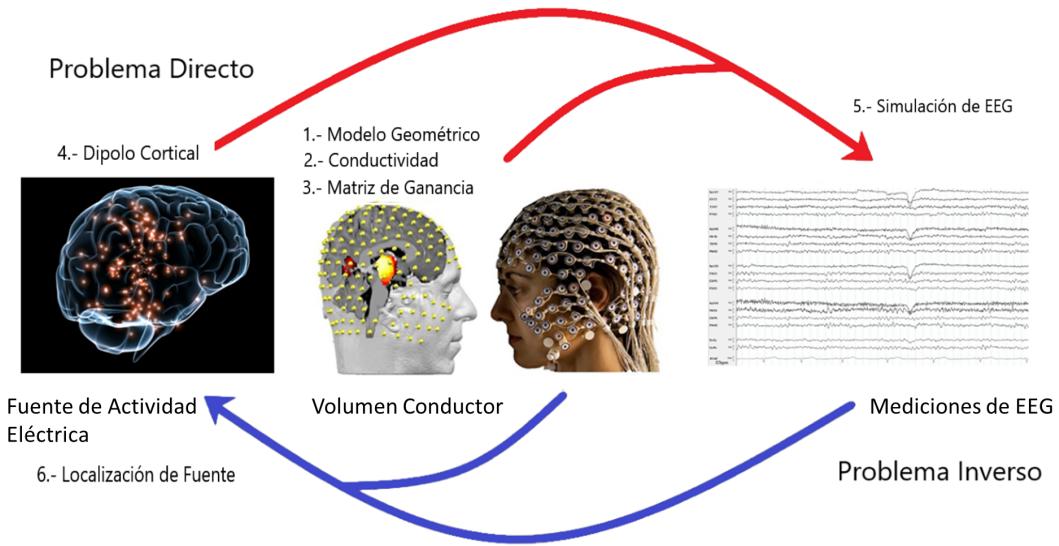


Fig. 4.1: Proceso del problema directo e inverso del EEG [TODO Reemplazar imagen por una con mejor calidad]

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

Basándonos en trabajo previo, decidimos resolver el problema inverso mediante filtrado espacial, en particular con el filtro propuesto en [16], 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 [14], de los cuales elegimos el método de elementos de frontera (BEM) para modelos geométricamente realistas [15]. La razón de elegir este método radica en el precedente del uso de modelos con geometrías más sencillas en estudios similares [8]. 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 el 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 como 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 de 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 Fig. 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 representan las fases entre los diferentes tejidos de interés, esto es, cerebro, cráneo, y cuero cabelludo, presentadas en la Fig. 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

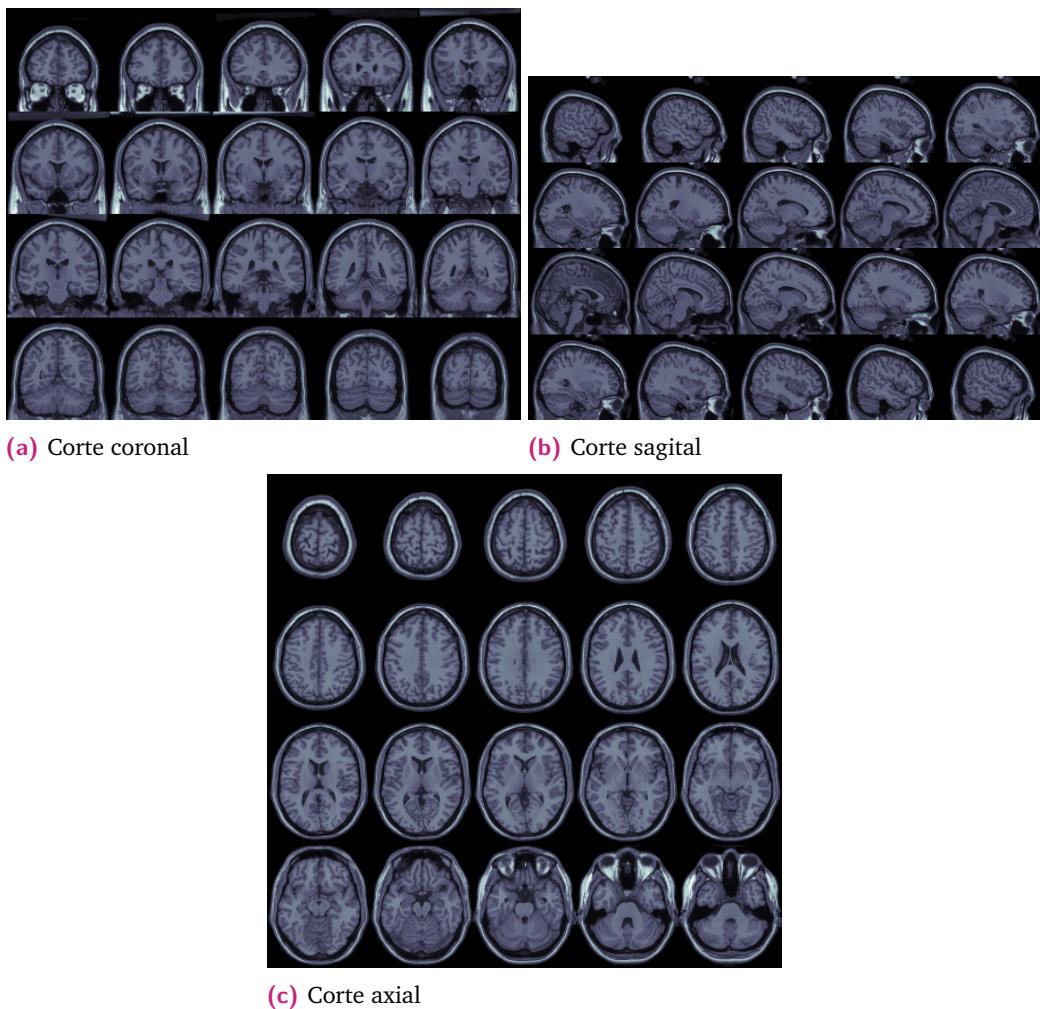
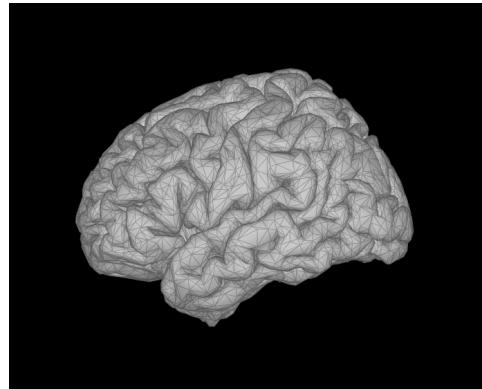


Fig. 4.2: Resonancia magnética de Colin27, tomada de [24]

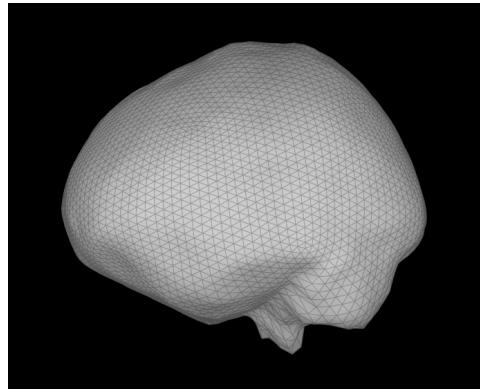
una mayor sensibilidad al ser las más cercanas a la fuente de actividad neuronal y que representan por completo la capa de tejido óseo que servirá como volumen conductor, estas corresponden a las mallas de la Fig. 4.3b y 4.3c. Por estas razones es importante que ambas mallas tengan la misma resolución y no comprometan la precisión de los resultados.

La fase del cuero cabelludo/aire (mostrada en la Fig. 4.3d) tiene una resolución menor con 6480 triángulos y 3242 vértices, esta fue definida así porque fue el límite de resolución computable con la RAM de la workstation, aún así, esta es una resolución alta comparada con el uso recomendado del software [28].

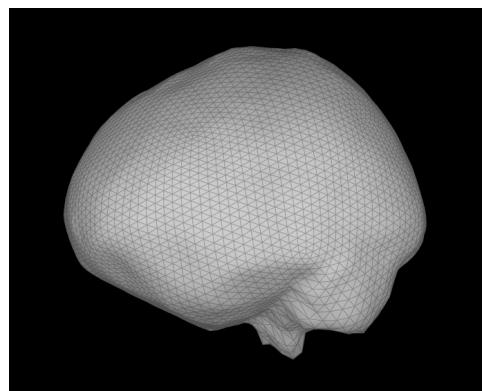
Por último se tiene una malla que representa la corteza cerebral (Fig. 4.3a), esta tiene una resolución de 29988 triángulos compuestos de 15002 vértices, los cuales son importantes mencionar porque la finalidad de esta malla es tener un arreglo



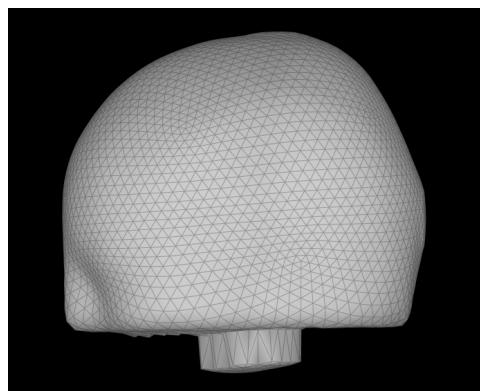
(a) Corteza cerebral



(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

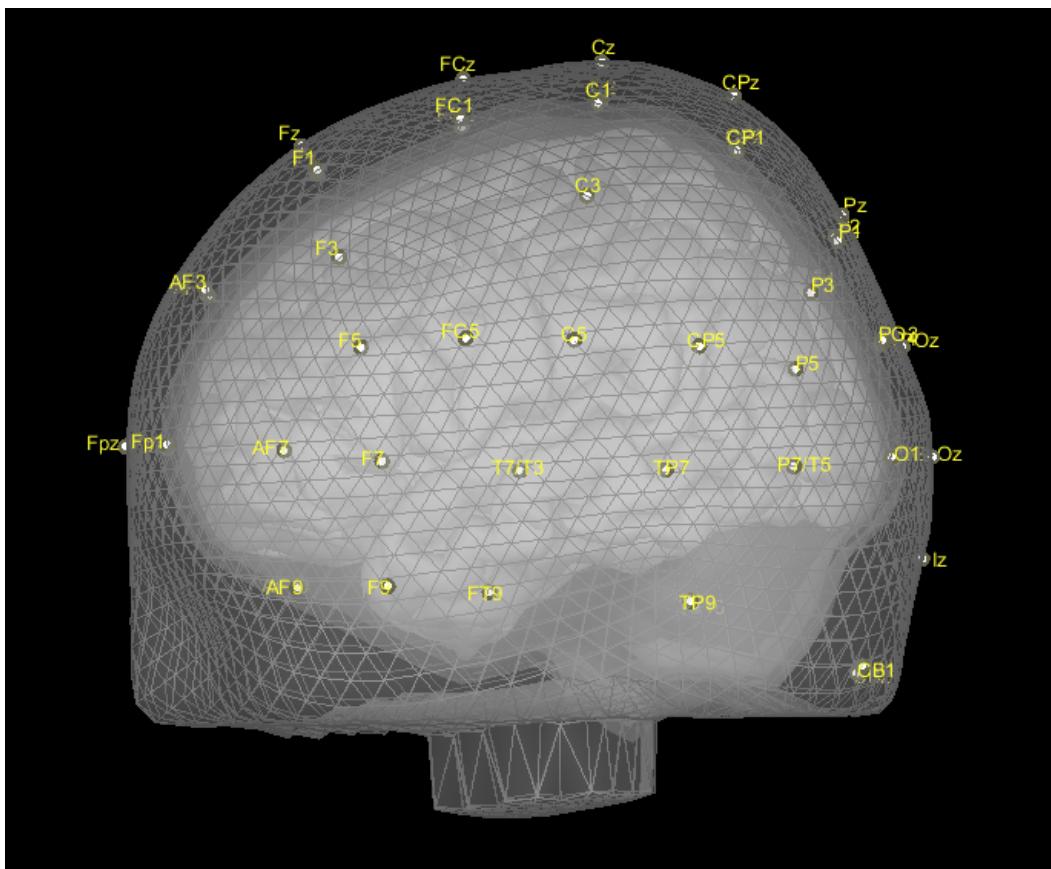


Fig. 4.4: Modelo geométricamente realista completamente anidado con sensores de EEG

de “dipolos elementales” sobre los que se proyectarán los resultados, por esta razón aunque la 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 Fig. 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 por el método de elementos de frontera

La finalidad de resolver el problema inverso es ubicar la posición de la fuente de corriente que representa la actividad neuronal por lo que esta ubicación es la variable

independiente al momento de hacer el cálculo, mientras que la conductividad se mantiene como un valor fijo.

En el área de neurociencias se suele mantener un valor nominal para la razón de conductividad cerebro-cráneo de 1:80 (*i.e.* 0.33 S/m para el cerebro y 0.0042 S/m para el cráneo) [19-21]. Sin embargo, múltiples estudios con diferentes acercamientos han publicado valores de la razón de conductividad cerebro-cráneo que se desvían significativamente del estándar de 1:80 [9]. Por esta razón, el objetivo de nuestro experimento es estimar el valor del 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 del dipolo de corriente y manteniéndose fija en todos los experimentos.

Regresando a (1.15) 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 OpenMEG [22, 29], donde se utilizaron como datos de entrada nuestro modelo geométricamente realista, un arreglo de EEG con 65 sensores posicionados acorde al sistema internacional 10-10 (mostrado en la Fig. 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 [9], el criterio para la elección de estos 8 valores fue el que su estimación se realizó con métodos que involucraban el uso de EEG, 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, **[TODO Así está correcto o podría ser 45006×65 (45006×65)]** 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.

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 usar

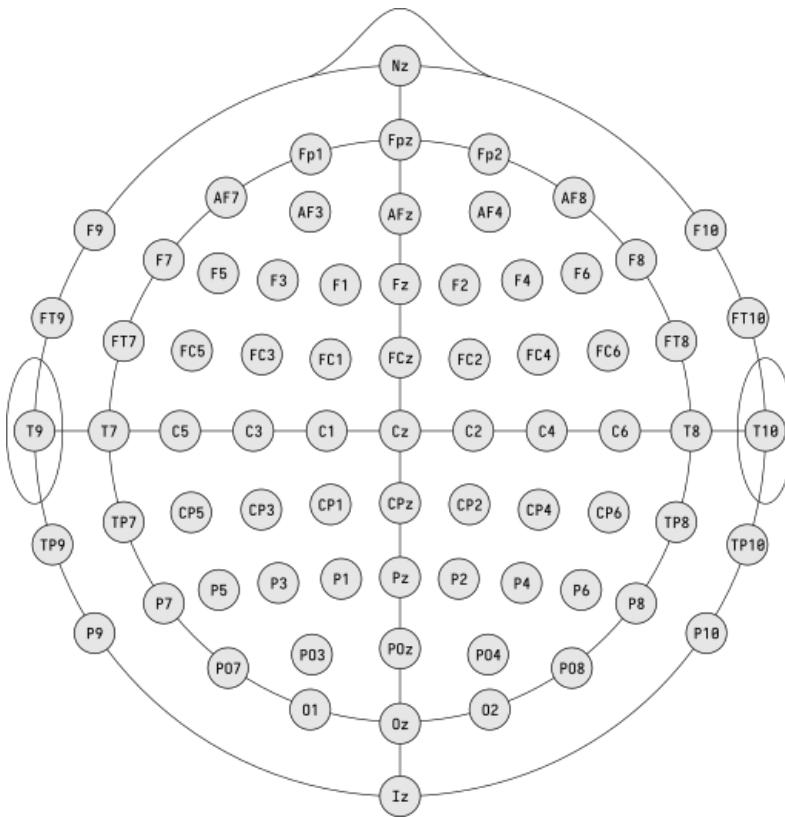


Fig. 4.5: Arreglo de electrodos EEG 10-10(65), tomada de [30].

ID	BSCR	Referencias
1	79.36	[21]
2	208.33	[31]
3	68.96	[32]
4	22.17	[33]
5	26.24	[8]
6	41.84	[34]
7	33.00	[35]
8	10.30	[36]
9	20.00	[37]
10	80.00	[19]

Tabla 4-I: Valores de la razón de conductividad cerebro-cráneo (BSCR) utilizados en el experimento.

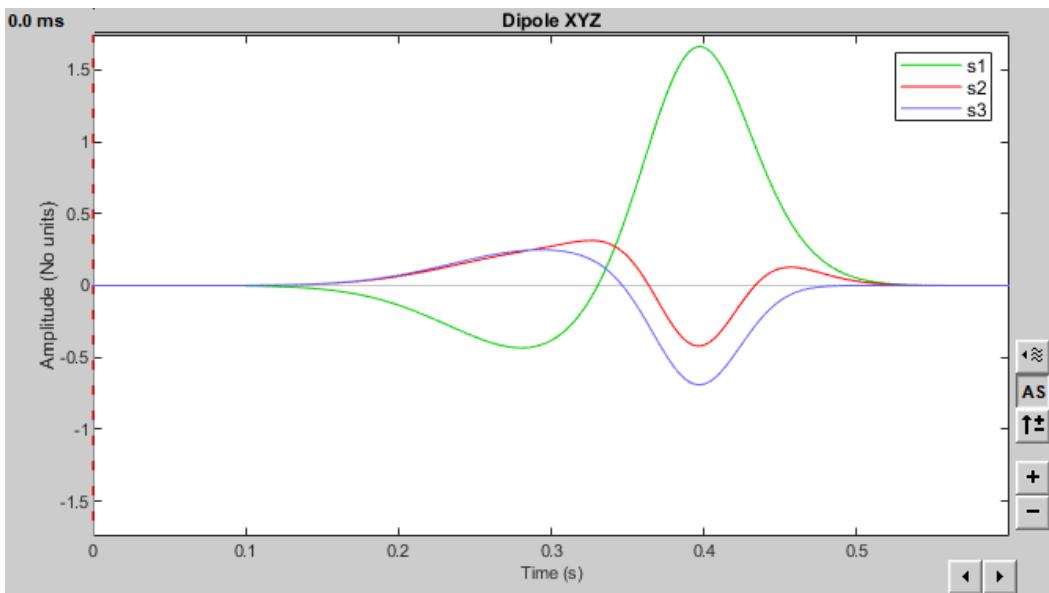


Fig. 4.6: Función del dipolo eléctrico con respecto al tiempo. Dado que el dipolo es sintético, la amplitud no tiene unidades. Pero al momento de calcular el campo eléctrico generado por el dipolo, la magnitud se introduce en el cálculo con unidades de nAm.

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 con el tiempo en un periodo de 600 ms, su función se observa en la Fig. 4.6. 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). 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 regiones de interés (ROI, del inglés *region-of-interest*). Estos fueron llamados *dip1* (somatosensorial), *dip2* (visual), y *dip3* (auditiva).
2. Los scouts fueron utilizados como dato de entrada junto con la función del dipolo con respecto al tiempo, el volumen conductor compuesto por el modelo

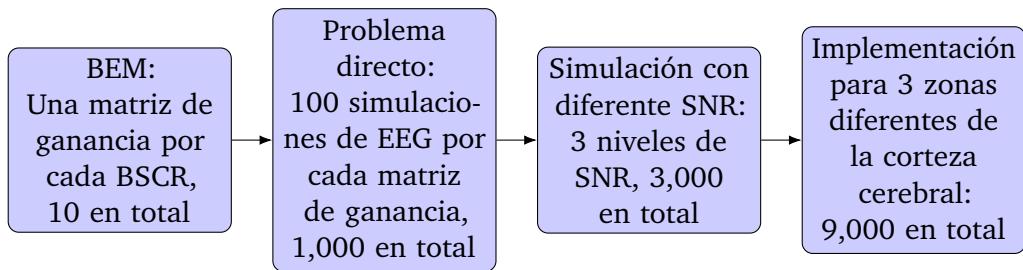


Fig. 4.7: Proceso del problema directo del EEG

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.
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:

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

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 Fig. 4.7.

4.5. Implementación del Problema Inverso del EEG

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) contra cada una de las 10 matrices de ganancia de los diferentes BSCR a probar, lo que resulta en 10,000 combinaciones

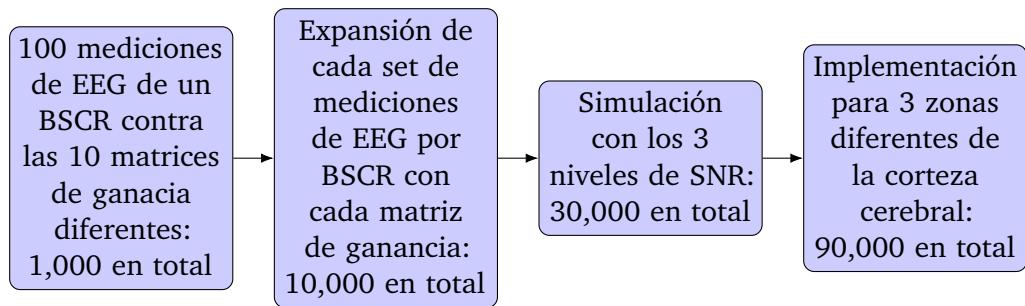


Fig. 4.8: Pareamiento de mediciones de EEG con las matrices de ganancia para el problema inverso del EEG

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, 90,000 implementaciones del problema inverso a resolver, como se muestra en la Fig. 4.8.

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 [18]. 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 [18] a la definición del índice de actividad neuronal del filtro LCMV original en [17]. Estas modificaciones consisten en el uso exclusivo de la matriz de covarianza de las mediciones de 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 dípolos 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 (1.19)

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: para 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 3 dipolos y 3 niveles de SNR.

4.6. Desarrollo del Estimador del 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 **[TODO abordar este punto en la introducción, también escribe sobre las posiciones de los dipolos]**. 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 dipolos, 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) **[TODO cotejar con áreas de Brodmann, incluir imágenes y**

referenciarlas]. 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 Euclidiana 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. **[TODO Complementar texto con ec, revisionP2]**

4.7. Análisis Estadístico del Estimador

Para determinar el desempeño del estimador se utilizó la frontera de Cramér-Rao (CRB, del inglés *Cramér-Rao bound*), 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]. Siendo esta última característica la 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.

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:

$$E \left\{ (\hat{\theta} - \theta)(\hat{\theta} - \theta)^T \right\} \geq CRB(\theta), \quad (4.2)$$

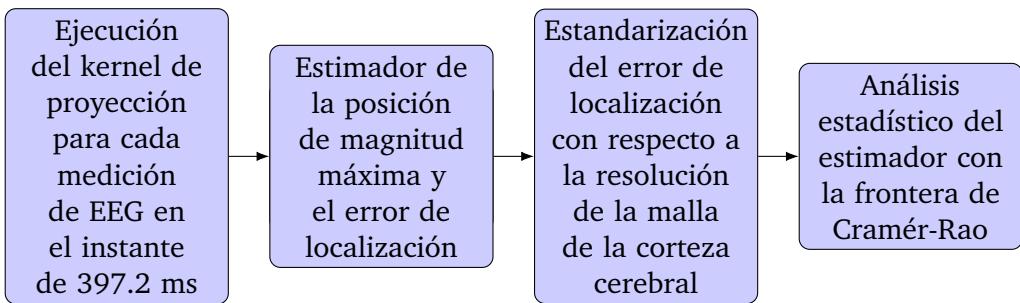


Fig. 4.9: Proceso del análisis estadístico del estimador

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:

$$\text{CRB}(\theta) = [\mathcal{I}(\theta)]^{-1}, \quad (4.3)$$

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

$$\text{CRB}(\theta) = [J^{\text{EEG}}(\theta)]^{-1}, \quad (4.4)$$

siendo la matriz de información de Fisher para el EEG

$$J_{ij}^{\text{EEG}}(\theta) = q^T \left(\frac{\partial k_\infty}{\partial \theta_i} \right)^T \frac{L^T L}{\sigma_E^2} \left(\frac{\partial k_\infty}{\partial \theta_j} \right) q, \quad (4.5)$$

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 $\frac{\partial k_\infty}{\partial \theta_i}$ 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 3 dipolos, y para cada uno de los 3 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 Fig. 4.9.

Resultados

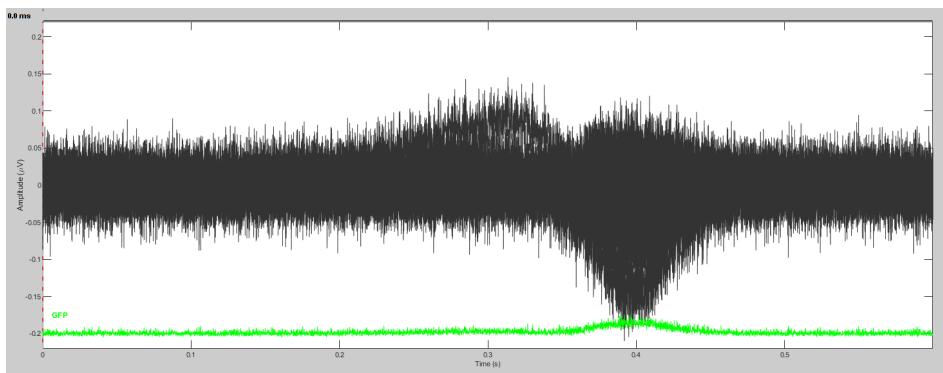
Los resultados obtenidos de la implementación del problema directo y del problema inverso del EEG, así como el análisis estadístico del estimador, se presentan en tres subsecciones: la implementación del problema directo, la implementación del problema inverso, el análisis estadístico del estimador y el desempeño del 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.

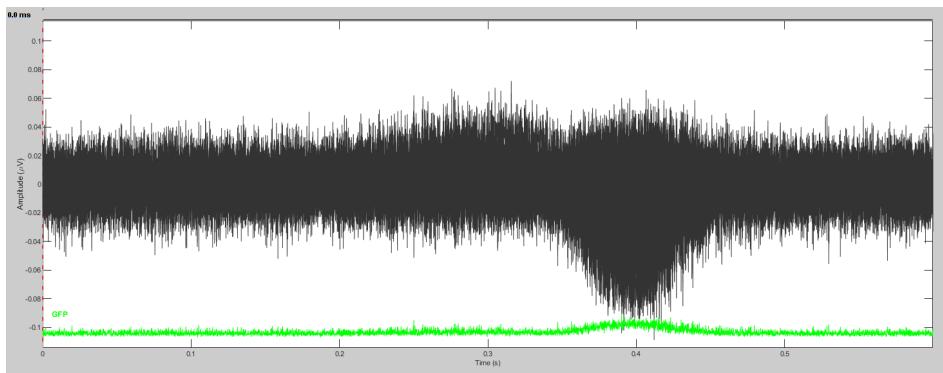
5.1. Implementación del Problema Directo

Las señales de EEG simuladas obtenidas de la implementación del problema directo se muestran en la Fig. 5.1. Estas señales corresponden a los valores de BSCR de 20, 80, 10 y 200, respectivamente, generadas por el dipolo ubicado en la zona somatosensorial y simuladas con un SNR de 1% proveniente de la fuente. En cada gráfica, 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 x representa el tiempo y el eje y 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.

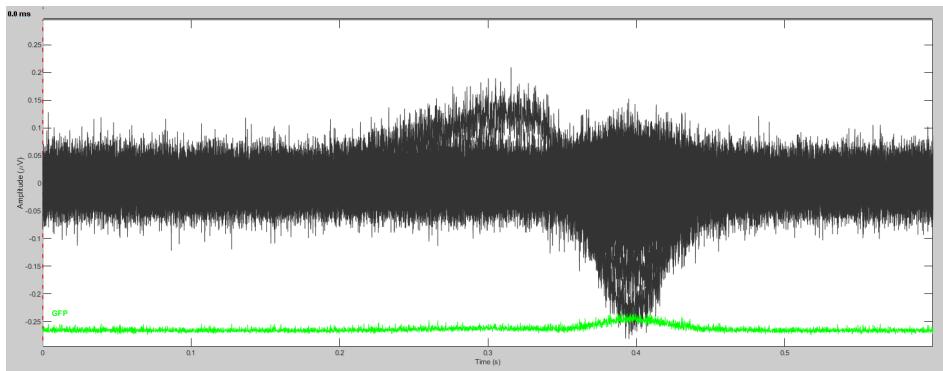
Observando las señales simuladas, se puede apreciar que a medida que el valor de BSCR disminuye, la amplitud de las señales aumenta, esto no indica que la actividad neuronal sea mayor, sino que la señal es más fácil de detectar por la menor resistencia que presenta al pasar por los tejidos del cráneo. 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



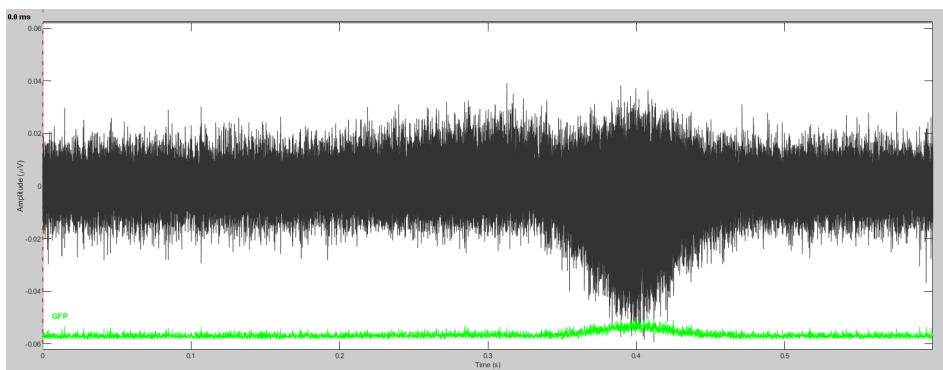
(a) Señales de EEG simuladas con BSCR 20.



(b) Señales de EEG simuladas con BSCR 80.



(c) Señales de EEG simuladas con BSCR 10.



(d) Señales de EEG simuladas con BSCR 200.

Fig. 5.1: Señales de EEG simuladas con diferentes valores de BSCR.

de medición y en casos reales, las condiciones del paciente. Independientemente del valor de BSCR, se puede observar que las señales presentan un patrón similar, lo que indica que la actividad neuronal simulada es la misma en todos los casos.

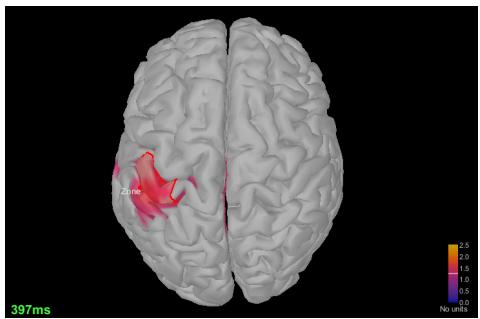
5.2. Implementación del Problema Inverso

En la Fig. 5.2, se muestran los resultados de la implementación del problema inverso para el valor de BSCR de 200, 10, 20 y 80, 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. Dado que las señales de EEG simuladas tienen una componente en el tiempo, 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 Fig. 5.2 corresponden al instante de tiempo en el que la función del dipolo utilizando como fuente de actividad neuronal se encuentra en su cenit.

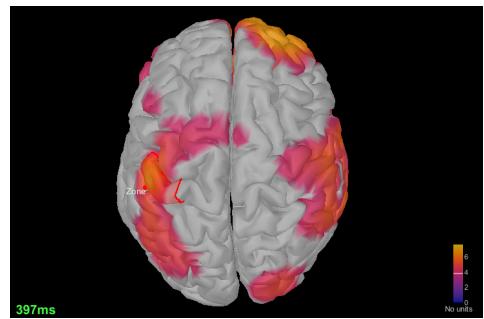
Los resultados mostrados en la figura en cuestión, corresponden a la localización de la fuente de actividad neuronal utilizando el mismo valor de BSCR como parámetro del filtro espacial en la solución del problema inverso y en la simulación de las señales de EEG en el problema directo. Por lo tanto, 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 Fig. 5.2 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. Estimación del Error en la Localización de la Fuente de Actividad Neuronal

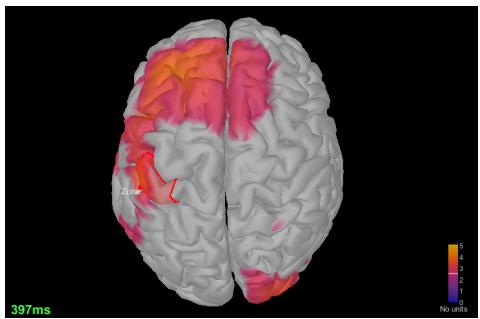
La estimación del error en la localización se obtuvo con el método descrito en la sección 4.6, mientras que el análisis estadístico del desempeño del estimador se realizó con el método descrito en la sección 4.7. Por lo tanto, los resultados presentados corresponden a la diferencia entre la localización de la fuente de actividad neuronal obtenida en el problema inverso y la localización de la fuente de



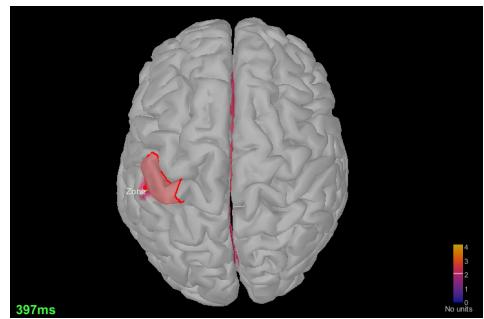
(a) PNAI obtenido con BSCR 200 en problema directo e inverso.



(b) PNAI obtenido con BSCR 10 en problema directo e inverso.



(c) PNAI obtenido con BSCR 20 en problema directo e inverso.



(d) PNAI obtenido con BSCR 80 en problema directo e inverso.

Fig. 5.2: Resultados de la implementación del problema inverso.

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. Mientras que el coeficiente de la CRB representa la precisión máxima con la que se puede localizar la fuente de actividad neuronal en el problema inverso. Para que los resultados obtenidos pudieran ser comparados y representados de manera gráfica, 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. Se calculó el promedio y la desviación estándar de los valores obtenidos en cada permutación y se presentaron en gráficas de barras de error con la CRB como referencia en el eje horizontal.

5.3.1. Error en el grupo de señales de EEG simuladas con el dipolo en la zona somatosensorial y SNR 1 %

En la Fig. 5.3, se presentan los resultados obtenidos en la estimación del error en la localización de la fuente de actividad neuronal con el dipolo ubicado en la zona

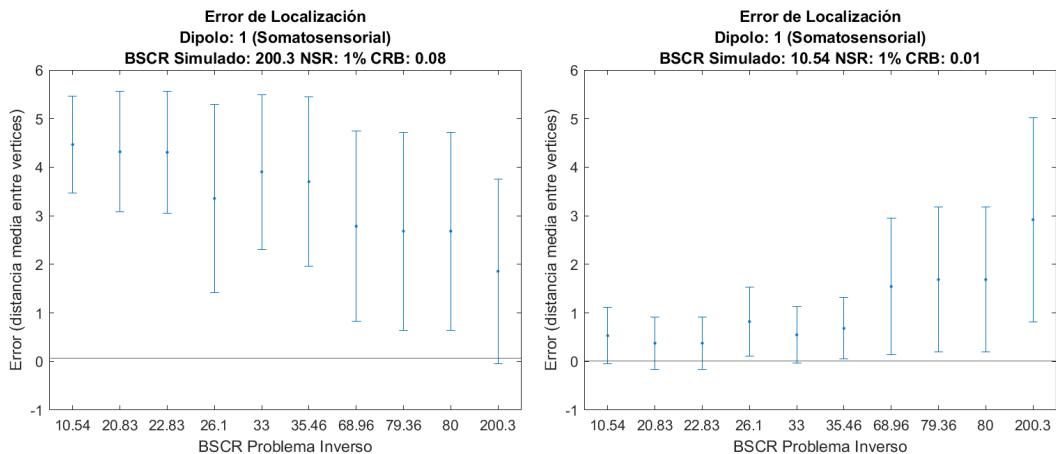
somatosensorial (dipolo 1 de acuerdo a nuestro sistema de identificación) y un SNR de 1 %. Analizando los resultados obtenidos, se puede observar que el error en la localización de la fuente de actividad neuronal disminuye a medida que el valor de BSCR disminuye, siendo el BSCR 10 el más preciso en la 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 [8, 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].

Tomando en cuenta los resultados obtenidos y la atipicidad de los valores de BSCR 10 y 200, nos enfocamos en los valores de BSCR 20 y 80, los cuales son los más cercanos a los valores reportados en la literatura y siguen siendo distantes entre sí. Con esto en mente, evaluando los resultados obtenidos en la Fig. 5.3, 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.

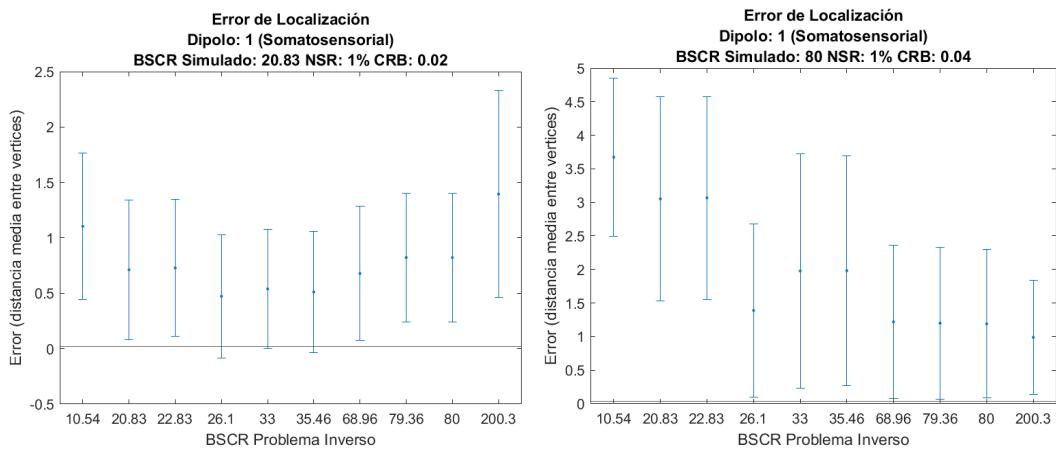
5.3.2. Error en el grupo de señales de EEG simuladas en diferentes zonas de la corteza cerebral y niveles de SNR para BSCR 20 y 80

Con el fin de ampliar el panorama de los datos obtenidos, se presentan los resultados de la estimación del error en la localización de la fuente de actividad neuronal para



(a) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 200.3.

(b) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 10.54.



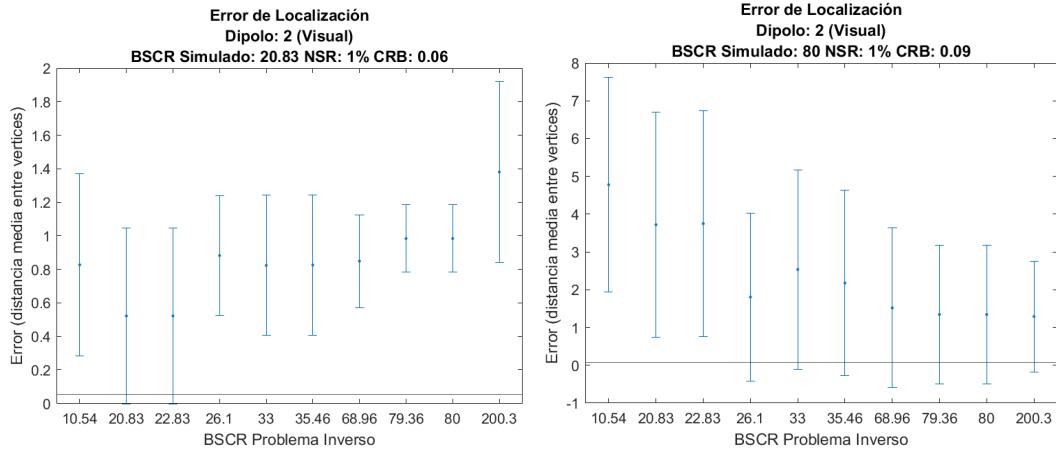
(c) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 20.83.

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

Fig. 5.3: Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona somatosensorial y SNR 1 %.

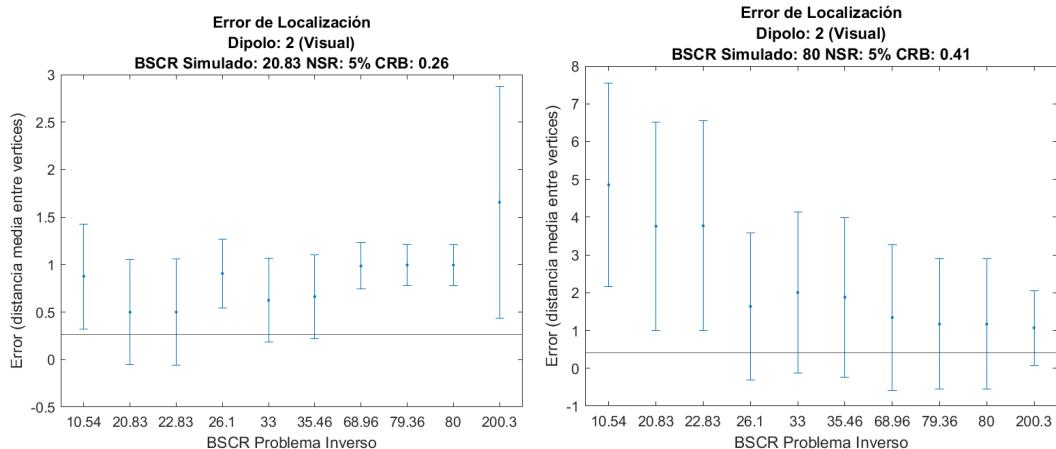
los valores de BSCR 20 y BSCR 80. Específicamente, se comparan los resultados obtenidos de la implementación del problema inverso sobre las señales de EEG simuladas con el dipolo ubicado en las zonas auditiva (dipolo 2) y visual (dipolo 3) y con niveles de SNR: 1 %, 5 % y 10 %.

En la Fig. 5.4, se aprecia el mismo fenómeno observado en la sección 5.3.1, 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



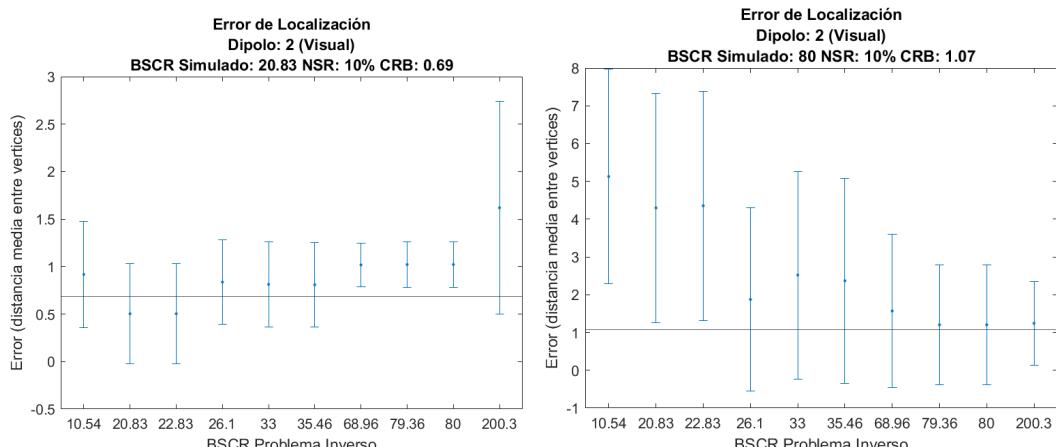
(a) Error en la localización de la fuente de actividad neuronal con BSCR 20 y SNR 1 %.

(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. 5.4: 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.

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 % (Fig. 5.4e) 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 colocandolo en la región occipital de la malla. Con esto en mente, revisando la Fig. 4.4 se puede observar que la región occipital de la malla es la más alejada de los electrodos, además de una menor concentración de estos en comparación con las posiciones de los otros dipolos. Lo que implica que el desempeño de la solución del problema inverso con el método de elementos de frontera sea menos preciso en la localización de la fuente de actividad neuronal debido a las limitaciones de la técnica. Quizá una solución a este problema 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 una superficies isotrópicas como lo hace el método de elementos de frontera.

En el caso del dipolo 3, ubicado en la corteza auditiva primaria, se observa un patrón similar al de los resultados anteriores, teniendo el BSCR 20 un mejor desempeño 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 paralelo al resto de las mallas que componen la cabeza. dipolo perpendicular al resto de las mallas que componen la cabeza. Esta posición del dipolo le da la particularidad de encontrarse en una región de la malla con una mayor concentración de vértices, lo que implica que la solución del problema inverso con el método de elementos de frontera sea más precisa en la localización de la fuente de actividad neuronal por el mayor número de puntos de referencia en la malla a comparación de otras zonas, lo que representa que en efecto en este caso es un estimador sesgado. **[TODO esto es un sesgo?]**

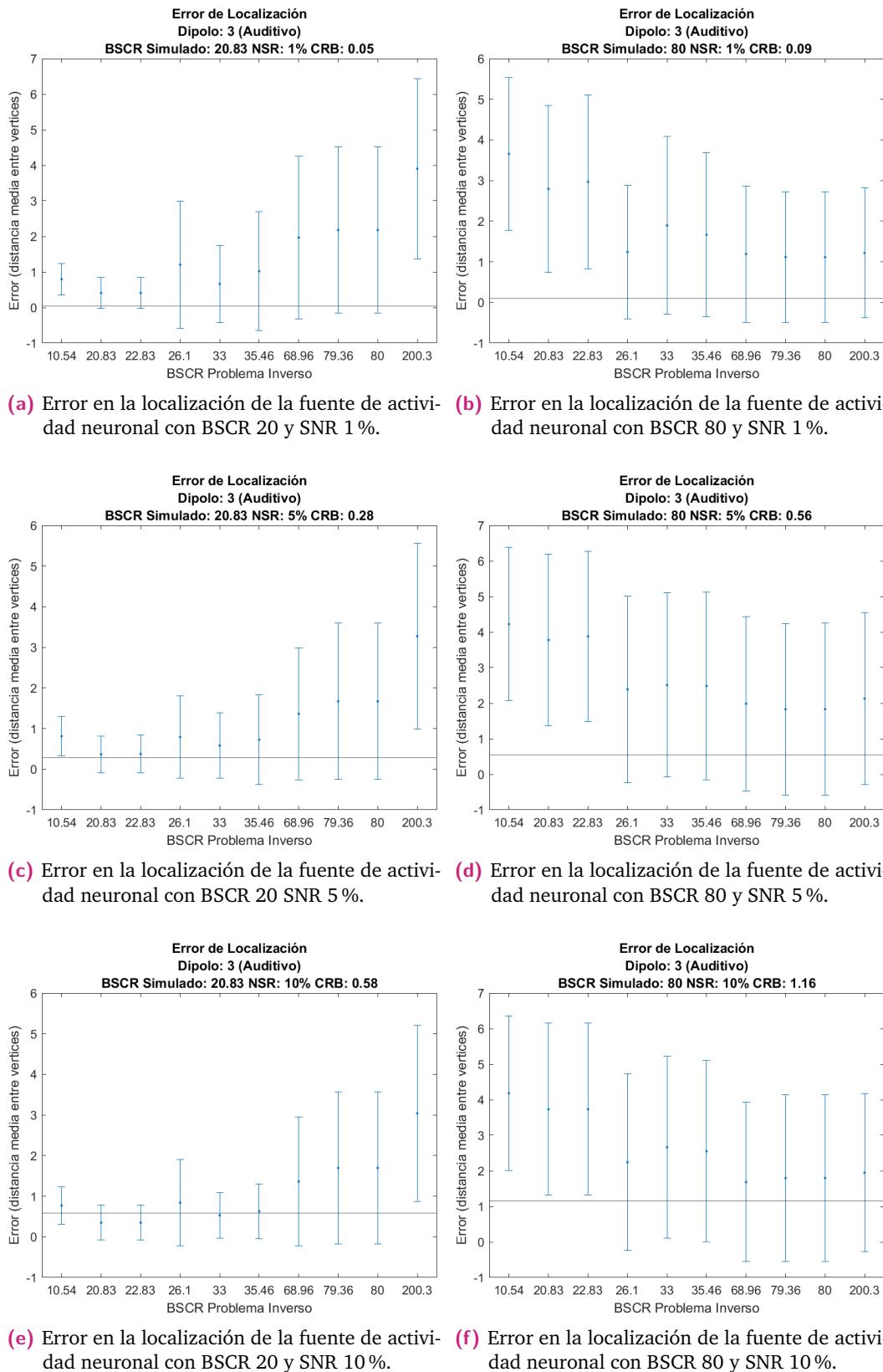


Fig. 5.5: Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona auditiva y los tres niveles de SNR.

5.4. Desempeño del Uso de Diferentes Valores de BSCR en la Simulación y Localización de Fuentes de Actividad Neuronal

En la Fig. 5.6, se presentan 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 estudio, agrupados por el dipolo y nivel de ruido correspondiente. A detalle, el eje horizontal de cada gráfica representa los valores de BSCR utilizados en la simulación de las señales de EEG y el eje vertical representa el error general en la localización de la fuente de actividad neuronal obtenido en las 100 pruebas de cada permutación de BSCR en el problema inverso, por lo tanto, se trata de una matriz de 1000×10 . Se eligió mostrar los resultados del nivel de SNR 1 % y 10 % para cada dipolo, ya que estos representan los extremos en la relación señal-ruido y permiten observar el desempeño del estimador en condiciones de ruido bajo y ruido alto.

En general, se observa que los valores de BSCR en un rango de 20-35 presentan un mejor desempeño 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. Esto es un indicativo de que los valores de BSCR en este rango pueden ser utilizados en la solución del problema inverso con diferentes pacientes y condiciones de ruido, sin afectar significativamente la precisión en la localización de la fuente de actividad neuronal.

Este resultado es relevante, ya que permite 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.

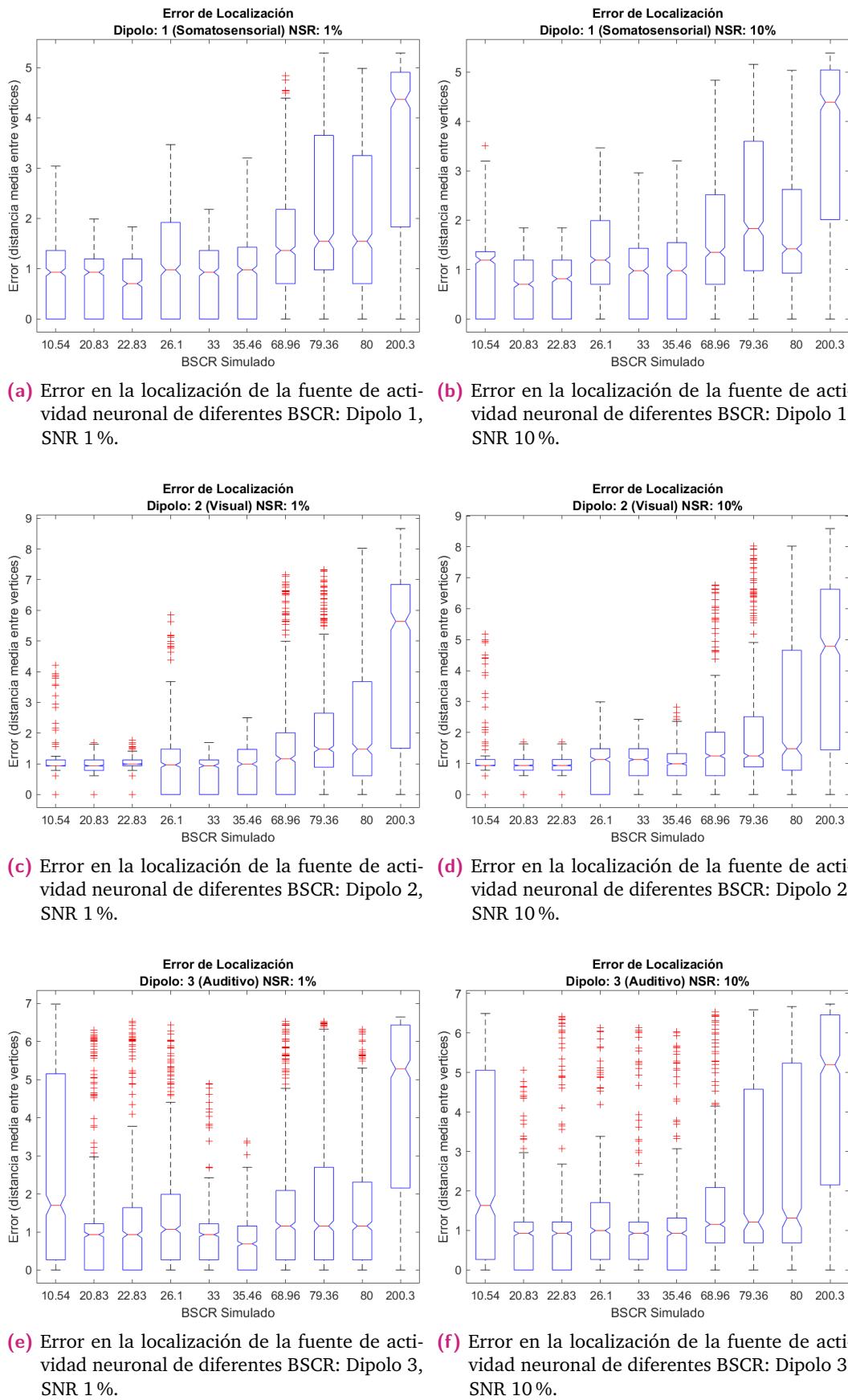


Fig. 5.6: Desempeño del uso de diferentes valores de BSCR en la simulación y localización de fuentes de actividad neuronal.

5.4 Desempeño del Uso de Diferentes Valores de BSCR en la Simulación y Localización de Fuentes de Actividad Neuronal

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, 5, 6, 8, 13, 18).
- [8]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. 3, 14, 18, 24, 35).
- [9]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, 15, 17, 23).
- [10]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).
- [11]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. págs. 3, 5).
- [12]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).

- [13]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, 6).
- [14]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. págs. 5, 18).
- [15]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. 5, 18).
- [16]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).
- [17]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, 27).
- [18]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. 7, 27).
- [19]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).
- [20]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).
- [21]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).
- [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. 18, 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. 18).
- [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. 20).
- [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, 35).
- [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, 35).
- [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. 27).

- [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. 27).
- [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. 29, 30).
- [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. 29).
- [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. 30).
- [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. 30).

Índice de figuras

4.1	Proceso del problema directo e inverso del EEG [TODO Reemplazar imagen por una con mejor calidad]	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 10-10(65), tomada de [30].	24
4.6	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.	25
4.7	Proceso del problema directo del EEG	26
4.8	Pareamiento de mediciones de EEG con las matrices de ganancia para el problema inverso del EEG	27
4.9	Proceso del análisis estadístico del estimador	30
5.1	Señales de EEG simuladas con diferentes valores de BSCR.	32
5.2	Resultados de la implementación del problema inverso.	34
5.3	Error incurrido en la localización de la fuente de actividad neuronal en con el dipolo en la zona somatosensorial y SNR 1 %.	36
5.4	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.	37
5.5	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.	39
5.6	Desempeño del uso de diferentes valores de BSCR en la simulación y localización de fuentes de actividad neuronal.	41

Índice de cuadros

4-I	Valores de la razón de conductividad cerebro-cráneo (BSCR) utilizados en el experimento.	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.	51
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.	52

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.