

Análisis de registros MEG mediante la dimensión fractal de Higuchi para caracterización de la actividad cerebral en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

J. Monge Álvarez¹, C. Gómez Peña¹, J. Poza Crespo^{1,2}, A. Fernández Lucas³, J. Quintero⁴, R. Hornero Sánchez^{1,2}

¹ Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, jesus.monge@gib.tel.uva.es

² IMUVA, Instituto de Investigación en Matemáticas, Universidad de Valladolid, Valladolid, España.

³ Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

⁴ Servicio de Psiquiatría del Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

Resumen

El objetivo de este trabajo es caracterizar la actividad cerebral en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) mediante el análisis de registros magnetoencefalográficos (MEG). Para ello, se aplicó el algoritmo de la dimensión fractal de Higuchi (DFH) a épocas estacionarias de 5 s. Los valores de DFH se analizaron por regiones cerebrales y considerando todos los canales. En las regiones central, posterior y lateral izquierda así como el total de los canales, los pacientes de TDAH obtuvieron valores de DFH significativamente menores que los sujetos de control (Test de la U de Mann-Whitney). Para evaluar la capacidad de discriminación entre ambos grupos de la DFH, se emplearon curvas características operativas del receptor (curva ROC). Este método permitió alcanzar una precisión (88.89%) y un área bajo la curva ROC (AROC) (88.46%) en la región posterior. Estos resultados sugieren que la actividad cerebral en el TDAH se caracteriza por una pérdida de complejidad, pudiendo ser de utilidad en la ayuda al diagnóstico del TDAH.

1. Introducción

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es el trastorno psiquiátrico más comúnmente diagnosticado y tratado en la infancia. Su prevalencia alcanza entre el 8% y el 12% de la población mundial infantil [1]. Además, los estudios de persistencia indican que la mitad de estos niños continuará sufriendo todos o parte de los síntomas en la edad adulta [2]. Se define con un trastorno de origen neurobiológico y con base genética cuyos síntomas quedan modulados por la confluencia de factores ambientales de riesgo como la predisposición biológica o la adversidad psicosocial. Su cuadro sintomático es heterogéneo y provoca en el niño un problema genérico de falta de autocontrol (alteraciones atencionales, impulsividad y sobreactividad motora sin carácter propósito) con amplias repercusiones en su desarrollo, su capacidad de aprendizaje y su ajuste social [3].

El diagnóstico del trastorno se basa enteramente en el criterio clínico de los especialistas debido a la inexistencia de test o marcadores biológicos. La comorbilidad del trastorno y la necesidad de compilar

datos procedentes de varias fuentes (padres, profesores, compañeros) hace de este proceso una tarea difícil y con posibles discrepancias en su resultado [4]. Por todo ello, se hacen necesarias nuevas técnicas que permitan ayudar en el diagnóstico del TDAH. En este sentido, la magnetoencefalografía (MEG) puede constituir una buena alternativa.

La MEG es una técnica neurofisiológica no invasiva que permite el registro de las señales magnéticas generadas por el cerebro. Junto con la electroencefalografía (EEG), permite una medición directa de la actividad neuronal y ofrece una resolución temporal elevada. También permite conseguir una alta resolución espacial en función del número y posición de los sensores empleados. Asimismo, la MEG ofrece ciertas ventajas sobre la EEG. Los registros MEG se ven menos afectados por el cráneo y los tejidos cerebrales. Además, no necesitan ningún punto de referencia. Por el contrario, el equipamiento MEG se caracteriza por tener un elevado coste y ser de disponibilidad limitada en comparación con los dispositivos EEG [5] [6].

Como consecuencia directa de los cambios que el TDAH produce en el cerebro de los enfermos, la actividad electromagnética cerebral podría verse afectada. Por lo tanto, el estudio de la actividad MEG espontánea generada puede aportar información muy útil para complementar el diagnóstico clínico. Por este motivo, existen varios estudios que emplean estas señales para analizar el TDAH [7] - [9]. El objetivo de este trabajo es analizar la actividad magnética cerebral espontánea de pacientes con TDAH y sujetos de control mediante la estimación de la dimensión fractal con el fin de verificar la utilidad de este método como ayuda al diagnóstico del trastorno.

2. Sujetos y señales

La muestra poblacional utilizada en el presente estudio se compone de 13 niños diagnosticados con TDAH (edad = 9.5 ± 1.3 años, media \pm desviación estándar; rango: de 8 a 12 años) y 14 sujetos de control (edad = 10.4 ± 1.5 años, media \pm desviación estándar; rango: de 8 a 13 años). Los

pacientes cumplían con los criterios de diagnóstico del TDAH sub-tipo combinado establecidos en la cuarta edición del “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” [10] y una valoración superior en dos o más veces la desviación estándar típica sobre la media para su edad y sexo según la escala de hiperactividad del *Conners' Parent Rating Scale* (CPRS) [11]. Los pacientes no habían tomado ninguna droga psicoactiva ni recibido ningún tipo de terapia psicoactiva. Los sujetos que formaban parte del grupo de control no tenían ningún trastorno neurológico pasado o presente. Los dos grupos no mostraban diferencias significativas en términos de edad (p -valor = 0.1165; Test de la U de Mann-Whitney). Todos eran estrictamente diestros. Tanto los propios niños como sus padres dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio y una Junta de Revisión Institucional aprobó el protocolo de la investigación.

Las señales MEG fueron registradas mediante un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500 WH de 4D Neuroimaging. Los sujetos reposaban tumbados en una camilla, con los ojos cerrados y despiertos con el fin de reducir la presencia de artefactos. Se registraron 5 minutos de actividad MEG cerebral para cada sujeto a una frecuencia de 678.17 Hz. Posteriormente, un proceso de sub-muestreo por un factor 4 redujo la frecuencia de muestreo a 169.55 Hz. En un tercer paso, se filtraron mediante un filtro digital paso-banda entre 1 y 65 Hz y un filtro de ranura a 50 Hz para eliminar la interferencia de la red eléctrica. Finalmente, se realizó inspección visual y análisis de componentes independientes para eliminar la presencia de artefactos.

3. Métodos

El término dimensión fractal (DF) fue introducido por Mandelbrot para el estudio temporal o espacial de fenómenos continuos que muestran correlaciones en un amplio rango de escalas [12]. En términos estrictos, la DF mide el grado de fragmentación o irregularidad sobre múltiples escalas del borde o frontera de la estructura fractal bajo análisis [13]. Sin embargo, cuando se aplica a series temporales, como los registros MEG, cuantifica la complejidad o auto-similitud de dichas señales [14]. Existen varios algoritmos que permiten calcular la DF de una serie temporal: Higuchi [15], Maragos y Sun [13] o Katz [16]. En este estudio se ha empleado el algoritmo propuesto por Higuchi (DFH), ya que es apropiado para analizar señales biomédicas como los registros MEG y muestra ciertas ventajas frente a los otros algoritmos como no depender de una secuencia binaria y, en muchos casos, ser menos sensible al ruido [14] [17]. Además, la estimación que ofrece de la DF es más precisa que la dada por Maragos y Sun o Katz [17]. Por último, su carga computacional, aunque no es la menor de todas, es aceptable, pues permite su cálculo en tiempo real [18].

3.1. Estudio de la estacionariedad

Para estimar de manera apropiada la DFH, las señales o tramos de señal a los que se aplique el algoritmo deben

ser estacionarios. Esta característica no es fácil de conseguir cuando se trata de señales fisiológicas, como los registros MEG. Sin embargo, la DFH se puede aplicar a series temporales cortas, lo que facilita garantizar su estacionariedad [15]. Por consiguiente, se han usado tramas de 5 s de duración (848 muestras) en el cálculo de la DFH. Para asegurar su condición de estacionariedad se empleó el test de Phillips-Perron, un test no paramétrico que surgió como una mejora de la prueba de Dickey-Fuller aumentada y que permite analizar la estacionariedad de una serie temporal en base a su raíz unitaria [19].

3.2. La dimensión fractal de Higuchi

Higuchi propuso un nuevo algoritmo para calcular la DF en 1988 [15]. Dada una serie temporal de la forma $X = x[1], x[2], \dots, x[N]$, su algoritmo es el siguiente:

1) Se forma k nuevas sub-series definidas como:

$$X_k^m = x[m], x[m+k], x[m+2k], \dots, x\left[m + \text{int}\left(\frac{N-m}{k}\right) \times k\right] \quad (1)$$

donde k y m son enteros y $\text{int}(z)$ hace referencia a la parte entera de z . k indica el intervalo de tiempo discreto entre puntos, mientras que m hace referencia al valor inicial de tiempo.

2) La longitud de cada nueva sub-serie se define del siguiente modo:

$$L(m, k) = \frac{\left\{ \left(\sum_{i=1}^{\text{int}((N-m)/k)} |x[m+ik] - x[m+(i-1) \times k]| \right) \cdot R \right\}}{k} \quad (2)$$

donde N es la longitud de la serie X y $R = (N-1) / \{\text{int}[(N-m)/k] \times k\}$ juega el rol de factor de normalización.

3) De este modo, la longitud de la curva para el intervalo de tiempo k se define como la media de los k valores $L(m, k)$, para $m = 1, 2, \dots, k$:

$$L(k) = \frac{1}{k} \times \sum_{m=1}^k L(m, k) \quad (3)$$

4) Por último, se representa $L(k)$ respecto a $1/k$ en una doble escala logarítmica, con $k = 1, 2, \dots, k_{\max}$. La DFH es la pendiente de la recta que mejor se ajusta por mínimos cuadrados a la curva anterior.

Para la elección del parámetro k_{\max} se utilizó el criterio propuesto por Doyle *et al* [20]. Dicho criterio propone elegir el k_{\max} que haga que la DFH permanezca estable para aumentos de este parámetro. Tras aplicar este criterio a nuestros segmentos de registro MEG el resultado fue un valor de k_{\max} igual a 70.

4. Resultados

Previamente al cálculo de la DFH, se estudió la estacionariedad de la señales mediante el test de Phillips-Perron para ver qué épocas tenían la propiedad de ser estacionarias. Se eliminaron una media de 32.96 tramas por sujeto debido a que no cumplían dicha propiedad.

Tras esto, a las tramas estacionarias se les aplicó el algoritmo de la DFH. Los resultados se analizaron de manera global (considerando todos los sensores) y por regiones cerebrales (anterior, central, posterior, lateral izquierda y lateral derecha). El análisis estadístico (Test de la U de Mann-Whitney) mostró diferencias significativas en la región central, posterior, lateral izquierda y considerando todos los canales. Sus respectivos p -valores son: 0.0272, $7.4 \cdot 10^{-4}$, 0.0125 y 0.0061. Por el contrario, los p -valores de la región lateral derecha (0.5441) y de la región anterior (0.0941) no fueron significativos. La Figura 1 muestra sendos mapas topográficos de la superficie craneal con los valores de DFH obtenidos en cada grupo, así como un tercer mapa con los p -valores para cada canal. Para calcular estos p -valores se empleó el test de permutación no paramétrico para comparaciones múltiples [21].

Adicionalmente, se evaluó la capacidad de la DFH para discriminar entre pacientes con TDAH y sujetos de control por medio de curvas características operativas del receptor (curvas ROC) [22]. El área bajo la curva ROC (AROC) es un índice que resume el rendimiento global de la prueba. Para calcular los valores de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC se utilizó un procedimiento de variación automática del umbral. La Tabla 1 recoge estos valores para cada una de las regiones cerebrales.

5. Discusión y conclusiones

En este trabajo se ha estudiado la capacidad de la DFH para discriminar entre pacientes y sujetos de control como una forma de ayuda al diagnóstico del TDAH.

Región	Sensi.	Espec.	Precisión	AROC
Todas	69.23	85.71	77.78	81.32
Anterior	46.15	100.0	74.07	69.23
Central	76.92	71.43	74.07	75.27
Posterior	76.92	100.0	88.89	88.46
Lat. Izq.	69.23	78.57	74.07	78.57
Lat. Dch.	46.15	71.43	59.26	57.14

Tabla 1. Porcentajes de sensibilidad, especificidad, precisión y AROC alcanzados para cada una de las regiones.

En la Figura 1 se observa como los valores de DFH para los niños con TDAH han sido menores o iguales a los obtenidos para los sujetos de control en todas las regiones cerebrales. Teniendo en cuenta que la DF se utiliza para cuantificar la complejidad de una señal [14], nuestros resultados sugieren que el trastorno provoca una pérdida de complejidad en la dinámica cerebral de las personas afectadas. Este resultado coincide con el de estudios previos y están en consonancia con la teoría que sugiere una pérdida de la complejidad fisiológica debido a las enfermedades [23]. Por ejemplo, Gómez *et al.* [8] [9] detectó un aumento en la regularidad de la actividad cerebral en niños con el mismo trastorno y Fernández *et al.* [24] también detectó un descenso de la complejidad.

La DFH ha permitido discriminar entre sujetos de control y pacientes con TDAH, alcanzando valores destacados de precisión (88.89%) en la región posterior. En trabajos previos, el uso de otros métodos de análisis no lineal y curvas ROC ha reportado rendimientos de clasificación semejantes. Fernández *et al.* [24] logró una precisión máxima ligeramente mayor (93%) empleando la complejidad Lempel-Ziv. Mediante el uso de medidas de entropía, Gómez *et al.* logró la máxima precisión (82.14%) también en la región posterior [8], mientras que en otro estudio se logró en las regiones anterior y lateral derecha [9]. Otros autores han empleado registros EEG con el mismo propósito. Por ejemplo, Kovatchev *et al.* [25] desarrolló un índice de consistencia para discriminar entre pacientes TDAH y sujetos de control con un 88% de precisión en niños y un 67% en niñas.

Nuestros resultados sugieren que el análisis de registros MEG puede servir de ayuda en el diagnóstico del trastorno. Sin embargo, este estudio cuenta con una serie de limitaciones a considerar. La muestra poblacional empleada es muy limitada (27 niños en total). Repetir el estudio con una muestra mayor daría más consistencia y generalidad a los resultados obtenidos. Además, en este estudio, todos los pacientes eran del sub-tipo combinado del trastorno. Desarrollar el mismo estudio para otros sub-tipos o diferenciando entre niños y niñas, como en [25], podría ser otro enfoque a valorar.

En resumen, este estudio permite concluir que la actividad cerebral espontánea de pacientes con TDAH es menos compleja que en sujetos de control. Esto ha facilitado discriminar entre ambos grupos, destacando los valores de precisión y AROC alcanzados en la región posterior.

Agradecimientos

Este estudio ha sido financiado por el proyecto TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER y por el Proyecto Cero 2011 de la Fundación General CSIC, la Obra Social de la Caixa y el CSIC.

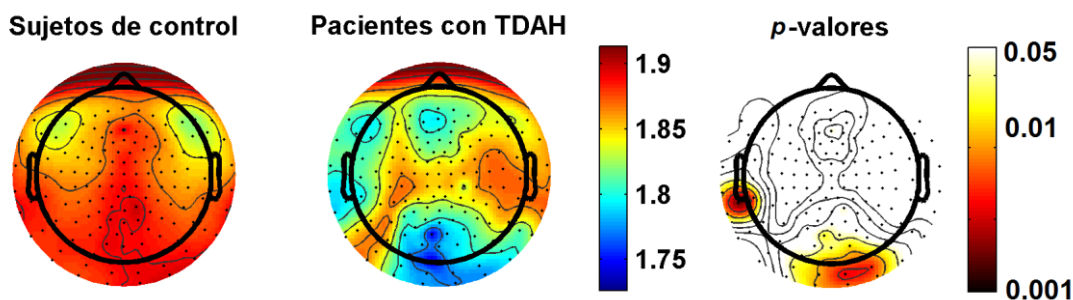


Figura 1. Mapas topográficos de la superficie craneal.

Referencias

- [1] Bierderman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*, vol 366, n° 9481, 2005, pp 237-46.
- [2] Bierderman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry*, vol 57, n° 11, 2005, pp 1215-20.
- [3] Barkley RA. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: a handbook for diagnosis and treatment. A Division of Guilford Publications INC, 1990 (ISBN: 159385210X).
- [4] Miranda A, Jarque S, Soriano M. Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polémicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención. *Revista de Neurología*, vol 28, sup 2, 1999, pp S 182-S 188.
- [5] Maestú C, Gómez-Utrero E, Piñeiro R, Sola RG. Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Revista de Neurología*, vol 28, n° 11, 1999, pp 1077-90.
- [6] Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lousnasmaa, OV. Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, vol 65, n° 2, 1993, pp 413-27.
- [7] Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, vol 114, n° 2, 2003, pp 171-83.
- [8] Gómez C, Poza J, García M, Fernández A, Hornero R. Regularity analysis of spontaneous MEG activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Actas del XXXIII Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Boston, 2011, pp 1765-8.
- [9] Gómez C, Poza J, Fernández A, Bachiller A, Gómez J, Hornero R. Entropy analysis of MEG background activity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Actas del XXXV Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Osaka, 2013, pp 5057-60.
- [10] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association, 4th Edition, Washington, 1994.
- [11] Conners CK; Spanish Conners' Parent Rating Scales-Revised. Multi-Health Systems Inc; Norh Tonawanda, NY, 2000.
- [12] Mandelbrot BB. How long is the coast of Britain? Statistical selfsimilarity and fractional dimension. *Science*, vol 156, 1967, pp 636-8.
- [13] Maragos P, Sun F-K. Measuring the fractal dimension of signals: morphological covers and iterative optimization. *IEEE Transactions on Signal Processing*, vol 41, n° 1, 1993, pp 108-21.
- [14] Accardo A, Affinito M, Carrozzi M, Fouquet F. Use of the fractal dimension for the analysis of electroencephalographic time series. *Biological Cybernetics*, vol 77, n° 5, 1997, pp 339-50.
- [15] Higuchi T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D*, vol 31, n° 2, 1988, pp 277-83.
- [16] Katz MJ. Fractals and the analysis of waveforms. *Computer in Biology and Medicine*, vol 18, n° 3, 1988, pp 145-56.
- [17] Gómez C, Mediavilla A, Hornero R, Abásolo D, Fernández A. Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients. *Medical Engineering & Physics*, vol 31, n° 3, 2009, pp 306-13.
- [18] Esteller R, Vachtsevanos G, Echaz J, Litt B. A comparison of waveform fractal dimension algorithms. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, vol 48, n° 2, 2001, pp 177-83.
- [19] Phillips PCB, Perron P. Testing for a unit root in time series regression. *Biometrika*, vol 75, n° 2, 1988, pp 335-46.
- [20] Doyle TLA, Dugan EL, Humphries B, Newton RU. Discriminating between elderly and Young using a fractal dimension analysis of centre of pressure. *International Journal of Medical Science*, vol 1, n° 1, 2004, pp 11-20.
- [21] Nichols TE y Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, vol 15, n°1, 2002, pp 1-25.
- [22] Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, vol 29, n° 4, 1993, pp 561-77.
- [23] Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA. What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? *Neurobiology of Aging*, vol 23, n° 1, 2002, pp 23-6.
- [24] Fernández A, Quintero J, Hornero R, Zuluaga P, Navas M, Gómez C, *et al.* Complexity analysis of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic implications. *Biological Psychiatry*, vol 65, n° 7, 2009, pp 571-7.
- [25] Kovatchev B, Cox D, Hill R, Reeve R, Robeva R, Loboschewski T. A psychophysiological marker of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)-defining the EEG consistency index. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, vol 26, n° 2, 2001, pp 127-40.