

# NUEVO MÉTODO AUTOMÁTICO DE FILTRADO OCULAR EN SEÑALES EEG ESPONTÁNEAS BASADO EN ANÁLISIS DE COMPONENTES INDEPENDIENTES

S. Romero<sup>1,2</sup>, M.A. Mañanas<sup>1</sup>, J. Riba<sup>2</sup>, A. Morte<sup>2</sup>, S. Giménez<sup>2</sup>, S. Clos<sup>2</sup>, M.J. Barbanoj<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Dep. ESAIL, UPC, Barcelona email: sromerol@hsp.santpau.es

<sup>2</sup>Centre d'Investigació de Medicaments, Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Dep. Farmacologia i Terapèutica, UAB, Barcelona email: mbarbanoj@santpau.es

## Resumen

Los artefactos electroencefalográficos asociados con los movimientos oculares representan una fuente potencial de error en el análisis e interpretación de la influencia de fármacos y en el diagnóstico de trastornos neurológicos. En el presente estudio se propone un nuevo método automático para el filtrado de artefactos basado en el Análisis de Componentes Independientes (ICA). La identificación automática de artefactos está basada en el dominio frecuencial y en aspectos topográficos de las componentes independientes. Se realiza un estudio comparativo entre ICA y el método considerado el 'gold standard' basado en regresión lineal. Este último método no tiene en cuenta la contaminación mutua entre las actividades EEG y electrooculográfica, reduciendo no sólo los movimientos oculares sino también actividad cerebral de interés, principalmente en los electrodos situados a nivel anterior. Esta limitación es superada por ICA, mostrando la eficiencia de este nuevo método en un estudio farmacológico doble ciego, controlado con placebo y cruzado con voluntarios sanos.

**Palabras clave:** EEG, ICA, artefactos oculares, regresión lineal

## 1. INTRODUCCIÓN

El análisis cuantitativo y la interpretación del electroencefalograma (EEG) humano representa un método válido en la neuropsicofarmacología clínica como instrumento de clasificación para evaluar objetivamente la biodisponibilidad de un fármaco en el cerebro humano [1]. El método más ampliamente utilizado en la evaluación de la influencia de fármacos y en el diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas y neurológicas está basado en los cambios obtenidos en algunas variables espectrales del EEG. En los estudios de fármaco-EEG existen cuatro bandas espectrales de interés clínico: delta (1.3-3.5 Hz), theta (3.5-7.5 Hz), alfa (7.5-13 Hz) y beta (13-30 Hz). No existe consenso absoluto

respecto a los límites exactos de estos ritmos frecuenciales y muchos autores los subdividen en más bandas.

Las benzodiazepinas son el tratamiento farmacológico más utilizado en los trastornos de ansiedad. Los efectos que las benzodiazepinas producen en estas bandas de EEG son bien conocidos (aumento de las actividades delta y beta, y disminución de la potencia alfa-1 definido entre 7.5 y 10.5 Hz) [2].

Es conocido que la actividad extracortical contribuye de forma notable en los registros EEG. El electrooculograma (EOG), la actividad muscular y el electrocardiograma son las fuentes biológicas no corticales más importantes [3]. Un punto crítico de especial importancia en el procesado de los datos EEG es el tratamiento preciso de estos artefactos que contaminan las señales de EEG y que podrían llevar a resultados y conclusiones erróneos. El artefacto más relevante corresponde al movimiento ocular. Éste genera un campo de corriente alterna de gran amplitud, que puede ser registrado por los electrodos cercanos a los ojos cuando el globo rota sobre su eje. En general, la reducción de los artefactos es preferible al rechazo de los mismos, ya que no existe pérdida de datos cuando hay un número limitado de ellos, o cuando los movimientos oculares ocurren frecuentemente [4].

El método mayormente utilizado para minimizar los artefactos de movimientos oculares está basado en el análisis de regresión en el dominio temporal o frecuencial, sustrayendo de la señal EEG una parte de la contribución del EOG debida a la propagación de la actividad eléctrica del ojo a las señales EEG. Los métodos de regresión dependen del registro de un buen canal de regresión, y comparten una debilidad inherente que consiste en la propagación bidireccional entre los movimientos del ojo y las señales EEG. De esta manera, siempre que se realice la reducción del artefacto por métodos de regresión, la información cerebral relevante contenida en los canales EOG será también excluida del EEG corregido [5].

Otras aproximaciones basadas en la descomposición lineal de las señales EEG y EOG en componentes independientes intentan resolver las limitaciones de los métodos de regresión. Estos otros algoritmos identifican las componentes artefactuales, y reconstruyen las señales de EEG sin artefactos. Uno de estos métodos es el Análisis de Componentes Independientes (ICA), que fue desarrollada en el contexto de la Separación Ciega de Fuentes con el objetivo de obtener componentes fuente que sean aproximadamente independientes. ICA proporciona un método para la reducción de artefactos donde no es necesario ni un modelo preciso del proceso que genera los artefactos, ni de la observación específica de segmentos que contengan principalmente el artefacto [6].

El objetivo del presente estudio consiste en describir un método automático de filtrado de artefactos basado en ICA con especial énfasis en sus ventajas en relación con los métodos de regresión en estudios de fármaco-EEG.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Señales, protocolo y medicación

Doce voluntarios sanos, seis hombres y seis mujeres, de edades comprendidas entre los 20 y 32 años (edad media 23.75 años) participaron en un estudio doble ciego, controlado con placebo, dosis crecientes y cruzado. Se administró una dosis oral única de alprazolam (0.25, 0.5 y 1 mg) en orden balanceado. Las sesiones experimentales estuvieron separadas por un período de lavado de una semana. No se permitió la toma de drogas psicoactivas durante las dos semanas previas al inicio del estudio.

Se realizó un registro vigilia-controlada de EEG con los ojos cerrados de 3 minutos de duración antes (PRE), así como a 30min, 45min, 1 hora, 1h30min y 2h30min después de la toma de medicación (8 de la mañana). Durante los registros espontáneos de EEG en vigilia-controlada, el investigador intenta mantener a los voluntarios alerta, siendo despertados con estimulación acústica tan pronto como los patrones de somnolencia aparecen en el EEG. Además del EOG vertical y horizontal, 19 canales de EEG (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 y O2 referenciados al promediado de los mastoides, siguiendo el sistema internacional 10-20) fueron registrados con una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

### 2.2. Métodos de filtrado

#### 2.2.1. Análisis de regresión

El método descrito en [7] para la reducción de artefactos oculares por regresión está basado en dos apartados. En la primera parte se utilizan factores de regresión generales para la reducción de EOG y umbrales ponderados para el rechazo de artefactos con el objetivo de validar los factores de regresión individuales ( $\alpha$  para el EOG vertical, VEOG, y  $\beta$  para el EOG horizontal, HEOG). Se asume que las señales EEG registradas ( $EEG_{cruda}$ ) son una superposición lineal e invariante en el tiempo de diferentes fuentes:

$$EEG_{corr} = EEG_{raw} - \alpha \cdot VEOG - \beta \cdot HEOG \quad (1)$$

En el segundo apartado se aplica la reducción de los artefactos EOG mediante el uso de estos factores de regresión individuales y de umbrales restrictivos para el rechazo de artefactos con el objetivo de seleccionar épocas libres de artefactos.

#### 2.2.2. Análisis de Componentes Independientes

ICA es una técnica estadística de procesamiento de señal cuyo objetivo consiste en expresar un conjunto de variables aleatorias con una combinación lineal de variables estadísticamente independientes. Una manera de formular la problemática de ICA es mediante la estimación paramétrica del siguiente modelo de generación de datos:

$$x = As \quad (2)$$

donde  $x$  es una matriz compuesta por  $n$  vectores fila,  $s$  es una matriz compuesta por  $m$  vectores fila que se asumen mutuamente independientes, y  $A$  es una matriz  $m \times n$  que debe ser estimada. En otras palabras, existen mezclas  $x_i$  de algunas señales fuentes  $s_j$  llamadas componentes independientes (CI). No se conoce nada respecto las fuentes  $s_j$  ni del proceso de mezcla  $A$ . El objetivo consiste en estimar las fuentes originales [6].

Recientemente, se han introducido diferentes principios y algoritmos para la resolución de ICA. Debido a que las fuentes son señales temporales, el algoritmo seleccionado en este estudio es un método que utiliza estructura temporal llamado *Algorithm for Multiple Unknown Signals Extraction (AMUSE)* [6]. De hecho, AMUSE es un algoritmo que aplica estadísticos de segundo orden para la obtención de las CI. Se desarrolló para superar las dificultades que

presentan algunos algoritmos de identificación ciega basados en estadísticos de cuarto orden cuando las fuentes son gaussianas.

En (2), las filas de la matriz de observación  $x$  son las señales EEG y EOG crudas registradas en los diferentes electrodos. Las filas de la matriz de salida  $u=Wx$  corresponden a las fuentes estimadas (activaciones temporales de las CI), y las columnas de la matriz inversa  $W^{-1}$  proporcionan los pesos de la proyección de las respectivas componentes en los diferentes electrodos. La topografía cerebral de la CI permite examinar la evidencia de su origen biológico y determinar si la CI está relacionada con un artefacto ocular. Después de detectar que la CI corresponde a interferencia EOG, las señales EEG corregidas pueden ser calculadas a partir de las componentes restantes mediante la anulación de las filas correspondientes de la matriz  $u$ .

La identificación automática de artefactos está basada en aspectos frecuenciales y de topografía cerebral de las CI. Los criterios para extraer una CI relacionada con un artefacto de movimiento ocular son definidos empíricamente mediante:

- 1) La potencia relativa de la CI en la banda frecuencial delta debe superar un valor elevado de porcentaje.
- 2) El peso de la proyección (normalizado al máximo) de la CI sobre los electrodos de EOG deben ser superiores a un umbral.
- 3) Los pesos de la proyección de la CI en los electrodos de EEG deben seguir un gradiente dependiente de la naturaleza del artefacto (si corresponde a un movimiento vertical:  $F_p > F > C > P > O$ ; o a un movimiento horizontal:  $F > C > P > O$ ).
- 4) El máximo de los pesos de la proyección en los electrodos de EEG debe ser superior a un umbral, que depende si el artefacto corresponde a un movimiento vertical u horizontal. Esta condición se aplica para validar el mismo algoritmo automático en el futuro con señales EEG de sueño, y no considerar los complejos K y las ondas lentas como artefactos de EOG.

### 2.3. Análisis espectral y estadístico

Se realiza el análisis espectral en segmentos de 5 segundos libres de artefactos. Se calcula la función Densidad Espectral de Potencia (DEP) mediante el periodograma usando una ventana Hanning. Se promedian las funciones DEP de todas las épocas de

EEG libres de artefactos para los diferentes tiempos de registro del experimento. A partir de las funciones DEP promediadas, se calculan diferentes variables: potencia absoluta total, potencias absolutas y relativas en las distintas 8 bandas espectrales (delta [1.3-3.5 Hz], theta [3.5-7.5 Hz], alfa1 [7.5-10.5 Hz], alfa2 [10.5-13 Hz], beta1 [13-16 Hz], beta2 [16-20 Hz], beta3 [20-25 Hz] y beta4 [25-30 Hz]).

Los registros de EEG se analizan estadísticamente de acuerdo con las directrices del IPEG (Grupo Internacional de Fármaco-EEG) en diseño estadístico y análisis de ensayos dinámicos con fármacos. De forma breve, se realizan tests descriptivos basados en la hipótesis nula de igualdad de los efectos de dos tratamientos en los diferentes tiempos de observación, y en los distintos electrodos y variables. También se calculan los mapas cerebrales topográficos de los cambios inducidos por el fármaco en comparación con los ocasionados por placebo, basados en test de t con el objetivo de mostrar los efectos del fármaco en cada una de las 17 variables espectrales.

## 3. RESULTADOS

La descomposición ICA se efectúa en épocas de EEG de 5 segundos mediante el uso del algoritmo AMUSE de la toolbox ICALAB v2.1 de Matlab [10]. Como ejemplo, la Figura 1 muestra una época de 5 segundos correspondientes a señales de EEG y EOG antes y después de los procesos de filtrado (regresión e ICA) para la reducción de la actividad ocular. Debido a que los factores de propagación son elevados en los electrodos situados a nivel anterior, la aproximación de la eliminación de los artefactos mediante el método de regresión suprime una gran cantidad de actividad neurológica común a las señales EEG y EOG, como puede apreciarse en las señales corregidas de Fp1 y F7.

La influencia de la reducción de los artefactos oculares por ICA en comparación con el método de regresión es evaluada mediante las funciones DEP medias a diferentes tiempos de observación en registros con dosis de placebo y fármaco. La Figura 2 muestra, a título de ejemplo, las funciones DEP media obtenidas en los electrodos Fp1, F7 y O1 una hora después de la administración de alprazolam (tiempo esperado para el máximo efecto), antes y después de aplicar los métodos de filtrado de regresión e ICA. La eliminación de artefactos por regresión no sólo reduce las componentes frecuenciales oculares sino que también elimina importante actividad cerebral, principalmente en los electrodos situados a nivel anterior.

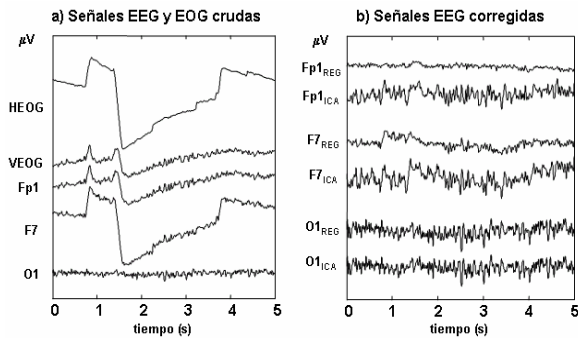


Figura 1: a) Segmento de 5 segundos correspondiente a señales EEG y EOG crudas. b) Señales EEG libres de artefactos EOG filtradas por regresión e ICA.

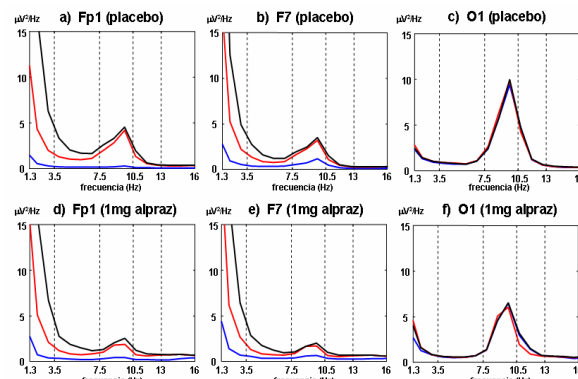


Figura 2: Funciones DEP promedio en el efecto máximo del alprazolam (1h tras la administración): señales EEG crudas (negro), tras filtrado ICA (rojo), tras filtrado por regresión lineal (azul). Las líneas verticales discontinuas separan bandas frecuenciales.

Los mapas topográficos cerebrales de los cambios inducidos por alprazolam comparados con las alteraciones provocadas por placebo basados en test de t son analizados con el objetivo de evaluar el

efecto del fármaco en las 17 variables de EEG. Los mapas topográficos de los cambios de fármaco-EEG después de 1 hora de la toma de medicación se presentan a título ejemplo para los dos métodos de filtrado estudiados en la Figura 3. La potencia relativa delta aumenta en mayor número de electrodos con el filtrado por ICA, obteniéndose mapas similares entre ambos métodos para las otras bandas frecuenciales.

Las diferencias estadísticas para algunas variables absolutas comparando los métodos de regresión e ICA se muestran en la Figura 4. El método de filtrado basado en ICA conserva mayor actividad cerebral en los electrodos anteriores que el análisis por regresión.

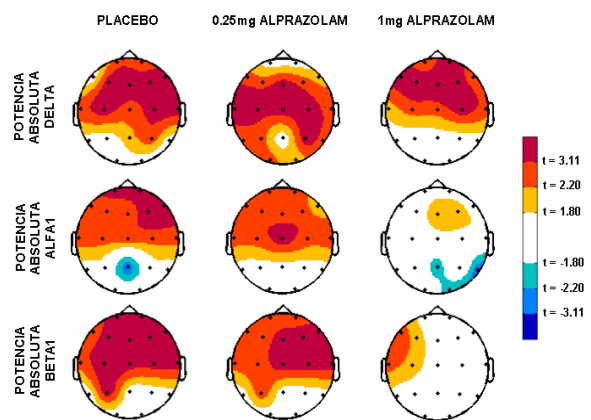


Figura 4: Mapas de probabilidad significativa mostrando las diferencias entre los métodos de filtrado de regresión e ICA en las potencias absolutas de las bandas delta, alfa1 y beta1 a 1 hora tras la administración de placebo, de 0.25 y 1mg de alprazolam. Para la descripción técnica de los mapas y la explicación de la escala de colores ver la Fig. 3.

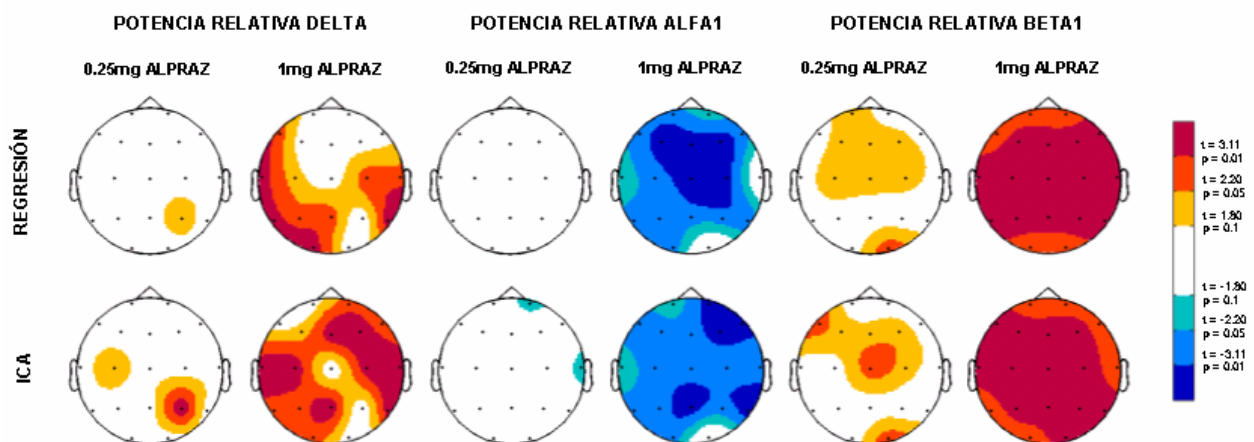


Figura 3: Mapas topográficos de los cambios de fármaco-EEG en las potencias relativas de las bandas delta, alfa1 y beta1 tras la administración de 0.25 y 1mg de alprazolam comparados con placebo a 1 hora tras la administración vs los valores basales para el filtrado por regresión lineal (arriba) y el filtrado por ICA (abajo). La escala de siete colores representa los cambios inducidos por el fármaco basados en valores de t expresado en valores p. La posición de los electrodos viene indicada por puntos negros.

#### 4. DISCUSIÓN

Los potenciales oculares son un claro inconveniente en los estudios sobre la influencia de fármacos basados en el análisis cuantitativo del EEG humano, debido a que las funciones DEP de EEG y EOG se solapan en frecuencia.

En este estudio, se aplica un método automático de reducción de artefactos oculares basado en ICA con el objetivo de evaluar la contaminación bidireccional entre las señales EEG y EOG. Esta contaminación mutua entre señales EEG y EOG no es tenida en cuenta por el método de reducción de artefactos basado en regresión lineal y considerado como el 'gold estándar' en los ensayos de fármaco-EEG.

Los resultados temporales y frecuenciales indican que ICA conserva mayor actividad cerebral que la regresión lineal al descomponer señales EEG reales. Por otra parte, se obtienen resultados similares para ambos métodos de filtrado en los mapas topográficos de los cambios inducidos por alprazolam en comparación con los de placebo, excepto para la potencia relativa de la banda delta con un incremento en mayor número de electrodos con ICA que con regresión.

Este bajo nivel de impacto de los métodos en la influencia de los fármacos puede ser debido al tipo de diseño usado en los estudios de fármaco-EEG con voluntarios sanos, basados en comparaciones entre tiempos y sujetos. Sin embargo, se podrían obtener resultados distintos si por ejemplo hubiera diferencias en la actividad de EOG debidas al efecto del fármaco.

Los mapas de probabilidad significativa de las diferencias entre ambos métodos revelan mayor actividad cerebral en los electrodos situados a nivel frontal en las señales corregidas mediante ICA. Este resultado es coherente con la distribución cerebral de los potenciales eléctricos generados por el ojo. Además, al filtrar las señales EEG mediante el método de regresión, una elevada cantidad de actividad cerebral es sustraída con la actividad ocular a nivel anterior.

ICA parece ser un método general aplicable y efectivo para eliminar artefactos oculares de registros de EEG espontáneo ya que separa simultáneamente las actividades de EEG y los artefactos en diferentes componentes independientes basadas en la estadística de las señales registradas, sin necesidad de canales de referencia limpios. De esta forma, se evita el problema de la contaminación mutua entre artefactos e información útil.

#### 5. REFERENCIAS

- [1] B. Saletu, P. Anderer, K. Kinsperger and J. Grünberger, (1987) "Topographic brain mapping of EEG in neuropsychopharmacology - Part II. Clinical applications (pharmaco EEG imaging)", *Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology*, vol. 9(6), pp 385-408.
- [2] M.J. Barbanoj, P. Anderer, R.M. Antonijoan, J. Torrent, B Saletu and F. Jané, (1994) "Topographic pharmaco-EEG mapping of increasing doses of buspirone and its comparison with diazepam", *Human Psychopharmacology*, vol 9, pp. 101-109.
- [3] S. Romero, M.A. Mañanas, S. Clos, S. Jiménez, M.J. Barbanoj, (2003) "Reduction of EEG artifacts by ICA in different sep stages", *Proc. Conf. IEEE-EMBS*, pp. 2675-2678.
- [4] J.S. Barlow, (1986) "Artifact processing (rejection and minimization) in EEG data processing" in *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, Ed. by Lopes da Silva, Storm van Leeuwen, Rémond. Elsevier, vol. 2, pp. 15-62.
- [5] T-P Jung, S. Makeig, C. Humphries, T-W Lee, M.J. Mckeown, V. Iragui, T.J. Sejnowski, (2000) "Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation", *Psychophysiology*, vol. 37, pp. 163-178.
- [6] A. Hyvärinen, J. Karhunen, E. Oja, (2001) *Independent Component Analysis*, John Wiley&Sons.
- [7] P. Anderer, H.V. Semlitsch, B. Saletu and M.J. Barbanoj, (1992) "Artifact processing in topographic of electroencephalographic activity in neuropsychopharmacology", *Psychiatry Research*, 45, pp. 79-93.
- [8] G. Ferber, K. Abt, K. Fichte and R. Luthringer, (1999) "IPEG guideline on statistical design and analysis for pharmacodynamic trials. International Pharmaco-EEG group", *Neuropsychobiology*, vol. 39, pp. 92-100.
- [9] A. Cichocki, S. Amari, K. Siwek, T. Tanaka et al., (2003) *ICALAB Toolbox for Signal Processing*.  
<http://www.bsp.brain.riken.go.jp/ICALAB/>