



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial

Estudio comparativo de técnicas de localización de fuentes
corticales (MNE, sLoreta y eLoreta) a partir de registros
continuos de EEG en reposo empleando modelos
anatómicos realistas

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Ingeniería Biomédica

AUTOR/A: Quirant Agulló, Francisco Javier

Tutor/a: Ye Lin, Yiyao

Cotutor/a: Guijarro Estelles, Enrique Domingo

Cotutor/a externo: GIMENEZ APARISI, GUILLEM

CURSO ACADÉMICO: 2022/2023

Resumen

El presente Trabajo de Fin de Master surge de la necesidad de obtener biomarcadores sólidos para evaluar el deterioro cognitivo y motor en pacientes de Parkinson mediante el uso de la electroencefalografía (EEG). Investigaciones previas han señalado ciertas alteraciones de la activación cerebral y funciones sensoriomotoras, visuoespaciales y cognitivas incluso en etapas iniciales de la enfermedad. El EEG como técnica no invasiva permite capturar la conectividad entre regiones cerebrales con alta resolución temporal y un costo menor frente a otros métodos. Presenta sin embargo algunas limitaciones en la resolución espacial debido al efecto del volumen conductor. El uso de la localización de fuentes corticales se presenta como una herramienta adicional para reducir el efecto del volumen conductor, aunque la solución obtenida no es única. El objetivo del trabajo es determinar la técnica más adecuada para la localización de fuentes en registros continuos de EEG en reposo, para lo cual se han empleado señales simuladas mediante modelos anatómicos realistas. Se han comparado distintas técnicas de localización tales como la Estimación de norma mínima (MNE), Tomografía electromagnética de baja resolución estandarizada (sLORETA) y Tomografía electromagnética de baja resolución exacta (eLORETA) ejecutadas mediante dos librerías de software para MatLab distintas (Fieldtrip y Brainstorm). Comparando sus resultados mediante métricas de error de localización y dispersión espacial se ha determinado que eLORETA ejecutado en fieldtrip es el método con menor error tanto de localización como de dispersión para registros de ensayo único, lo que lo convierte en una opción viable para el estudio de registros en reposo. MNE y sLORETA ejecutados en fieldtrip empeoran notablemente su rendimiento al introducir ruido en las señales mientras que en brainstorm son capaces de realizar estimaciones correctamente aunque con mayor dispersión incluso en casos ideales.

Palabras clave: Electroencefalografía; Localización de fuentes corticales; sLORETA; eLORETA; MNE; Parkinson

Abstract

This Master Thesis arises from the need to obtain solid biomarkers to assess cognitive and motor impairment in Parkinson's disease patients using electroencephalography (EEG). Previous research has pointed out certain alterations in brain activation and sensorimotor, visuospatial and cognitive functions even in early stages of the disease. EEG as a non-invasive technique allows capturing connectivity between brain regions with high temporal resolution and lower cost compared to other methods. However, it has some limitations in spatial resolution due to the effect of the conductor volume. The use of cortical source imaging presents itself as an additional tool to reduce the effect of the conductor volume, although the solution obtained is not unique. The aim of this work is to determine the most suitable technique for source imaging in continuous EEG recordings at rest, using signals simulated by means of realistic anatomical models. Different localization techniques such as Minimum Norm Estimation (MNE), Standardized Low Resolution Electromagnetic Tomography (sLORETA) and exact Low Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA) executed using two different MatLab software libraries (Fieldtrip and Brainstorm) have been compared. Through comparison of their results using location and spatial dispersion error metrics, it has been determined that eLORETA executed in fieldtrip is the method with the lowest error in both location and dispersion for single-trial records, making it a viable option for the study of records at rest. MNE and sLORETA executed in fieldtrip significantly worsen their performance when noise is introduced in the signals while in brainstorm they are able to estimate correctly although with higher dispersion even in ideal cases.

Keywords: Electroencephalography; Localization of cortical sources; sLORETA; eLORETA; MNE; Parkinson's disease;

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a mis padres
y a mi pareja por todo el apoyo
durante la realización de este trabajo.

Índice general

Índice de figuras	vi
Índice de tablas	vii
I Memoria	1
1 Introducción	2
1.1 Historia del EEG	2
1.2 EEG en la actualidad	3
1.3 Aplicaciones clínicas del EEG	8
1.4 Localización de fuentes	10
2 Objetivos	17
3 Materiales y Métodos	18
3.1 Consideraciones del Problema Directo	18
3.2 Métodos de estimación empleados	18
3.3 Generación de datos	18
3.4 Ruido	19
3.5 Evaluación de los resultados	19
3.6 Caso Real	24
4 Resultados	25
4.1 Simulaciones	25
4.2 Caso Real	30
5 Conclusiones	30
Bibliografía	34
II Presupuesto	1
1 Necesidad del presupuesto	2
2 Contenido del presupuesto	2

Índice de figuras

1.1	Grabaciones de Berger	3
1.2	Mecanismo de obtención del espectro de una señal	4
1.3	Mecanismo de obtención del espectro de una señal	5
1.4	Pasos en el cálculo de fuentes a partir de EEG	11
1.5	Fuentes del EEG	12
1.6	Modelo BEM	13
3.1	Matriz de resolución empírica	21
3.2	PSF vs CTF	22
3.3	Visualización de las métricas	23
3.4	Diagrama del proceso	23
4.1	Comparativa matrices de resolución	26
4.2	Histogramas SNR Inf	27
4.3	Gráfico lineal Mediana vs SNR	28
4.4	Actividad cortical hem. dcho. caso real	31
4.5	Actividad cortical hem. izdo. caso real	32

Índice de tablas

1.1	Componentes frecuenciales del EEG	7
1.2	Ratios de conductividad	14
4.1	Mediana y Rango intercuartilico para los distintos métodos de calculo de inversa y ratios de ruido calculados en brainstorm. Unidades en cm.	29
4.2	Mediana y Rango intercuartilico para los distintos métodos de calculo de inversa y ratios de ruido calculados en fieldtrip. Unidades en cm.	29
2.1	Desglose del costo del proyecto.	2

I | Memoria

1 Introducción

1.1 Historia del EEG

Los conocimientos sobre anatomía, fisiología y fisiopatología humanas han ido aumentando a lo largo de los años hasta alcanzar una profundidad nunca antes vista. Hoy en día somos capaces de comprender ciertas funciones corporales incluso a nivel molecular y cómo aplicar algunos de estos mecanismos para el tratamiento de diversas patologías. A lo largo del s. XIX se realizaron numerosos experimentos en animales en el ámbito de la neurología, comenzando a medir corrientes eléctricas en el cortex cerebral, donde tendríamos el primer registro de lo que más tarde se conocería como Electroencefalograma, presentado por primera vez por Richard Caton en la British Medical Association (Caton, 1875)(Caton, 1877). Mientras investigaba la presencia de potenciales evocados al estimular sensorialmente a un animal, se dio cuenta de que la actividad basal no era constante, por el contrario esta oscilaba siempre y cuando el sujeto se encontrase vivo. Unos años más tarde y de forma independiente, Adolf Beck en Cracovia realizaría experimentos similares tratando de registrar señales para potenciales evocados y la actividad basal (Beck, 1890)(Beck, 1891). En las décadas siguientes numerosos investigadores emplearon esta tecnología para profundizar en la comprensión de la fisiología cerebral. Uno de los primeros campos o patologías estudiadas con estos ensayos iniciales sería la epilepsia. Médicos e investigadores como el ruso Pavel Yurevich Kaufman observaron cambios anormales en la actividad basal durante ataques inducidos en perros mediante corrientes aplicadas directamente al cerebro (Kaufmann, 1912). Kaufman confirmó a su vez la existencia de la actividad basal espontánea, paralizando a los animales durante los experimentos refutó los argumentos de Gotch y Horsley (Gotch F., 1891) sobre la naturaleza muscular de la actividad eléctrica registrada y demostró así su naturaleza neuronal.

El primero en acuñar el término *Electroencefalograma* como tal fue el psiquiatra alemán Hans Berger (1873-1941), que logró replicar los anteriores experimentos en pacientes humanos. En sus publicaciones, describe con detalle los ensayos, incluyendo el posicionamiento óptimo de los electrodos para lograr señales de gran amplitud y libres de artefactos. En su primera publicación (Berger, 1929) y viendo el potencial de la técnica, plantea una serie de cuestiones que trataría de responder a lo largo de su carrera: ¿Cambia el EEG con la estimulación sensorial? ¿Qué diferencias hay entre los estados de vigilia y sueño o bajo los efectos de la anestesia? ¿Es posible demostrar la influencia de la actividad mental en el EEG? ¿Puede proporcionar un método objetivo para diagnosticar estados cerebrales clínicos?

De igual forma Berger discriminaba entre dos tipos de ondas en los registros de EEG. Distinguía entre una señal de "*primer orden y gran amplitud*" (Berger, 1929) con una frecuencia de entre 8 y 11 Hz, que llamaría alfa en 1930 (Berger, 1930), y otras ondas de menor amplitud y mayor frecuencia (hasta 125 Hz, (Berger, 1936)) que llamaría beta. Las ondas alfa presentaban mayor interés para Berger, ya que parecían estar modu-

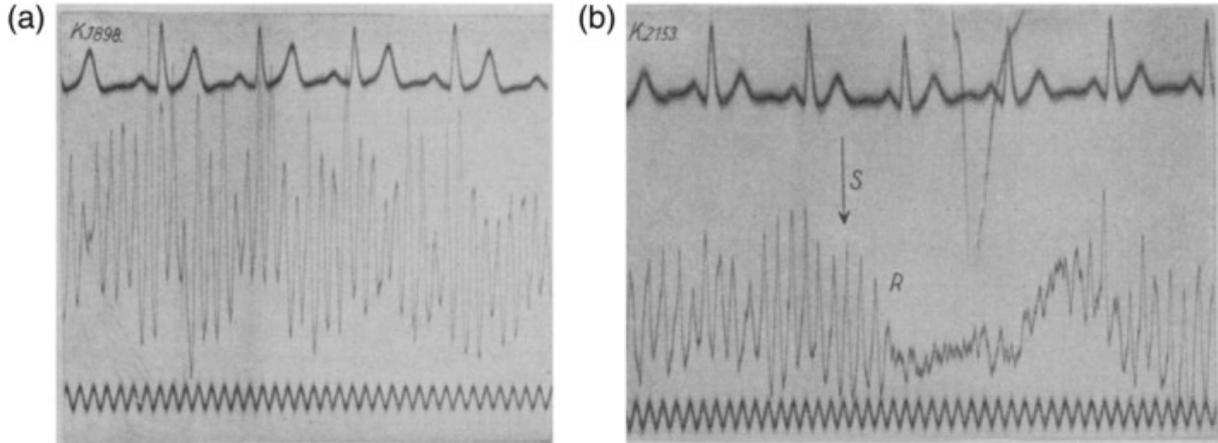


Figura 1.1: Ejemplos de grabaciones de Hans Berger de un familiar y un paciente. a) Figura 3 en (Berger, 1935): "*J.B., 14 años*". Como en sus trabajos anteriores, el electrocardiograma se representa en el trazo superior, y un trazo temporal que de 1/10 s se muestra debajo. El trazo central es el EEG, aquí registrado utilizando electrodos de aguja con cloruro de plata en un montaje bipolar en frente y occipucio. b) Figura 4 en (Berger, 1935): "*M.M., hombre de 33 años. Gran brecha en el cráneo desde la región frontal izquierda hasta la región parietal*". Aquí, el EEG se registró epiduralmente utilizando electrodos de aguja de cloruro de plata colocados a 4,5 cm de distancia dentro de la brecha en el cráneo. En el momento marcado con la flecha y S, se introdujo brevemente una aguja en el dedo índice izquierdo del paciente. R indica la extinción posterior de alfa. (Quigley, 2021)

ladas a través de la estimulación sensorial y la atención, en la figura 1.1 podemos ver dos de los registros publicados por Berger. Describe en (Berger, 1929) como es sencillo medir dicho tipo de ondas en sujetos relajados en una habitación tranquila y con los ojos cerrados; en el momento en el que los abrían dicha actividad se veía perturbada.

Por la misma época Albert Grass mejoraría el instrumental con un preamplificador de, inicialmente, tres canales y mas tarde de diez, con un mecanismo que recogería las mediciones en rollos de papel fotográfico. El mismo Albert Grass junto con Frederic Gibbs describe un método para obtener el espectro de frecuencia de un EEG de forma que "*la información sea más útil y concisa, permitiendo ver cambios en el EEG que de otra manera no serían aparentes*" (Grass & Gibbs, 1938), en la figura 1.2 se ilustra el método propuesto para obtener el espectro de frecuencia. Estas mejoras en la técnica y el análisis sentarían las bases para lo que es la ciencia moderna del EEG.

1.2 EEG en la actualidad

Hoy por hoy y gracias al desarrollo de la electrónica digital y la computación, los registros de EEG se componen de un número cada vez mayor de electrodos, desde los 21 recomendados por la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica (ACNS por sus siglas en inglés) (Sinha & al., 2016), hasta disposiciones de 256 electrodos de los EEG de alta resolución (Hedrich & al., 2017) (Brodbeck & al., 2011). Las disposiciones más habituales sin embargo son aquellas basadas en el sistema internacional 10-20 (Sinha & al.,

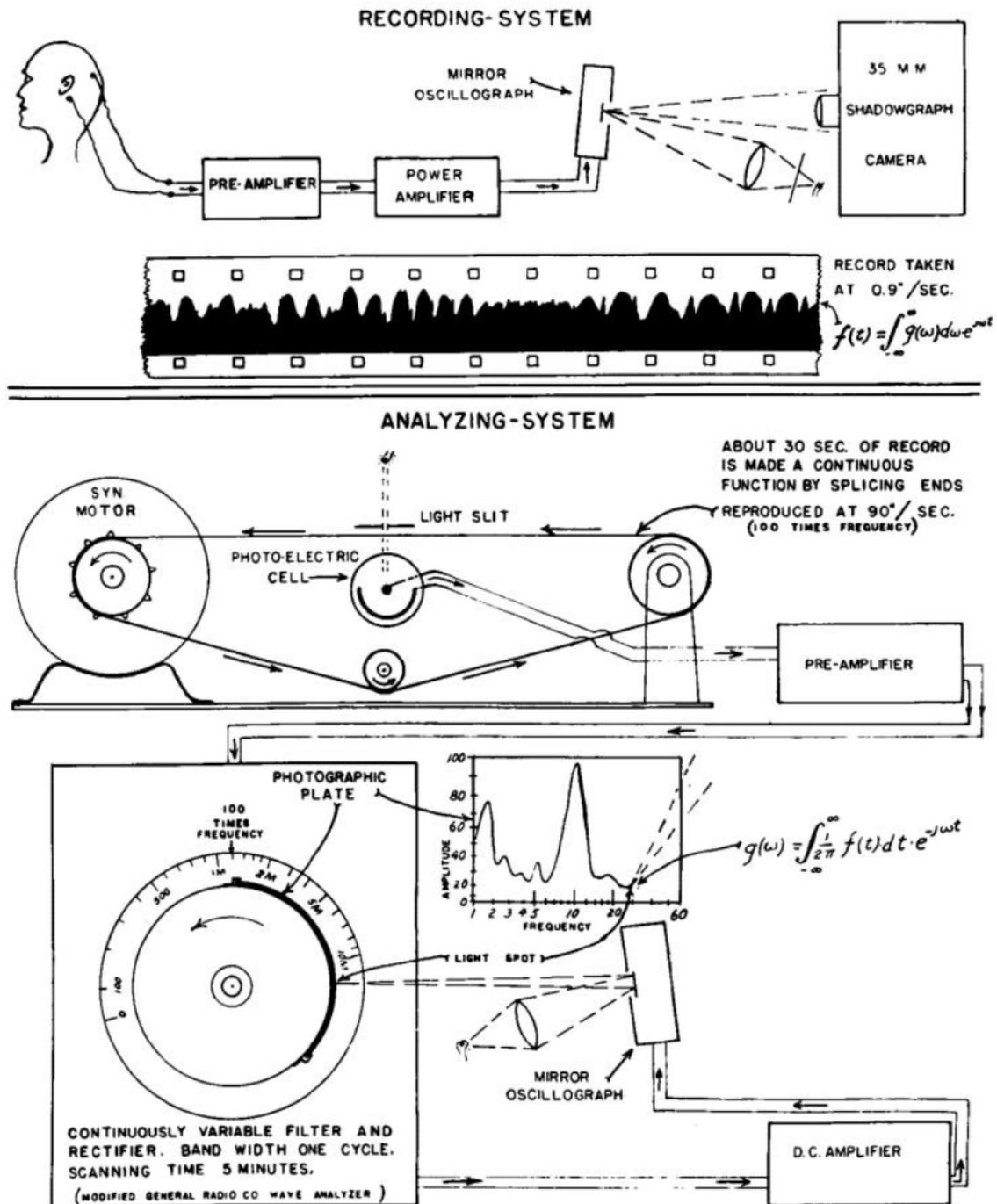


FIG. 1

Figura 1.2: Esquema del funcionamiento del mecanismo para la obtención del espectro de Fourier de un EEG. Según la publicación original: "La técnica es la siguiente: Se toma un oscilograma representativo como un gráfico de sombras en una película de 35 mm. y posteriormente se convierte en una función continua mediante el empalme de la película para formar una cinta sin fin. La cinta se hace girar entre una fuente de luz transversal y una célula fotoeléctrica que reproduce el electroencefalograma original (Fig. 1). La señal resultante se hace pasar por un filtro analógico variable de gran nitidez. La velocidad de la cinta y la velocidad del mecanismo de barrido de frecuencias es tal que el EEG a analizar como una función repetitiva en el sistema. Tras ser rectificadora, la salida del filtro se conecta a un galvanómetro que automáticamente registra la amplitud de cada componente frecuencial en un papel de coordenadas sensibilizado." (Grass & Gibbs, 1938).

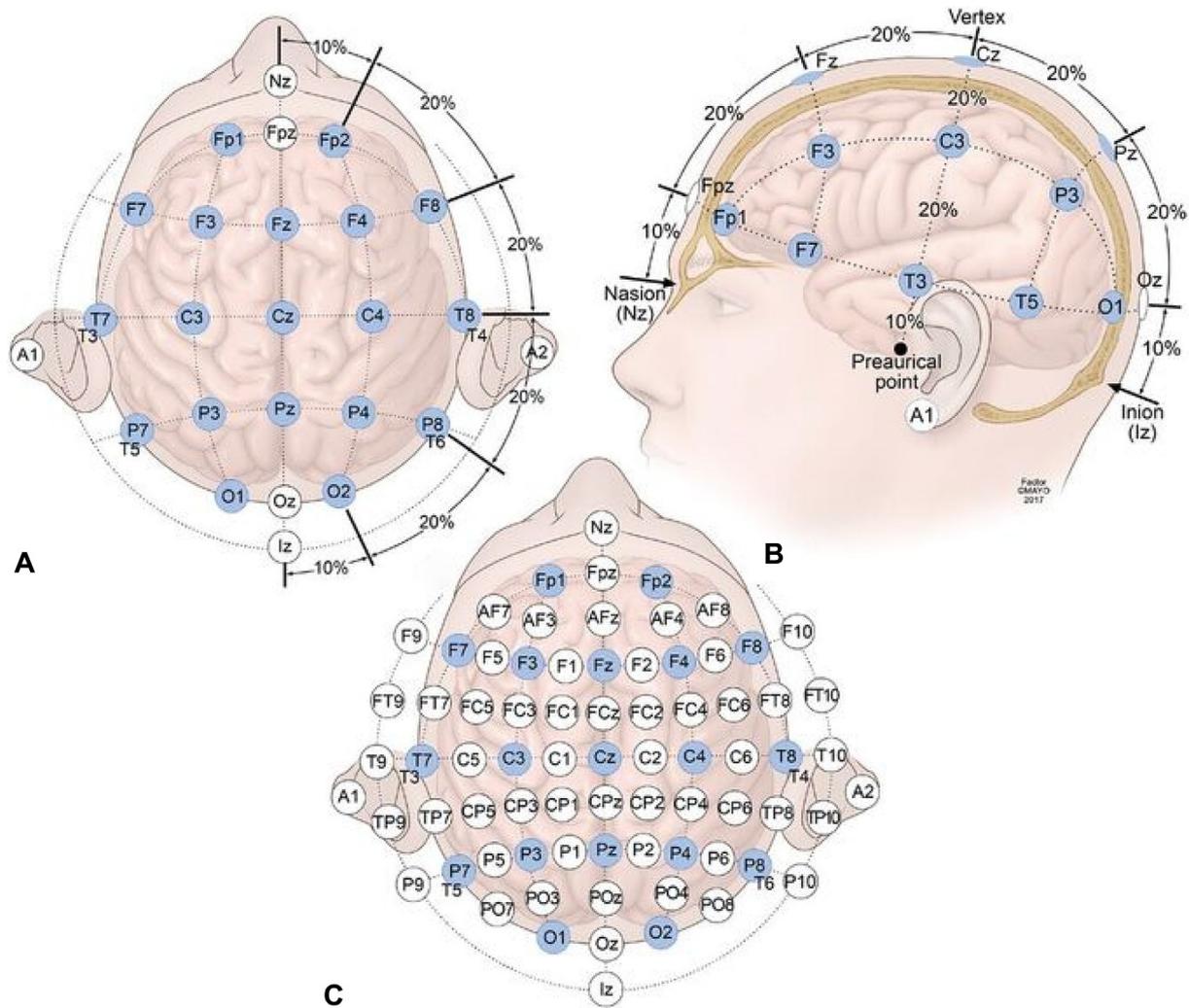


Figura 1.3: El sistema Internacional 10-20 visto desde (A) la parte superior y (B) lateral izquierdo : A, lóbulo de la oreja; C, central; F, frontal; FP, frontal polar; O, occipital; P, parietal. (C) El sistema 10-10 con círculos azules que indican las posiciones del sistema original 10-20, y círculos blancos que indican las posiciones adicionales introducidas en la ampliación 10-10. (Feyissa & Tatum, 2019).

2016), este sistema emplea localizaciones estándar localizadas en intervalos del 10-20 %, ilustrado en la figura 1.3, con nombres según la región: las letras indican sobre qué lóbulo cerebral están ubicados (e.g. F=frontal, T=temporal, P=parietal y O=occipital). Los números impares y pares se asocian a los laterales izquierdo y derecho respectivamente, los que contienen "z" están ubicados en la línea media que une la parte anterior con la posterior del cráneo. Los electrodos con A hacen referencia a los ubicados en los lóbulos auriculares o el proceso mastoideo. Para mejorar y eliminar otras fuentes de señal bioeléctrica/ruido se suele registrar en paralelo el electrocardiograma (ECG), la respiración y la actividad muscular (Feyissa & Tatum, 2019).

Siendo el potencial una medida diferencial, es necesario emplear una referencia para poder registrar las señales en los distintos electrodos. Configuraciones habituales emplean como referencia el electrodo Cz en el vértice del cráneo, el proceso mastoideo/lóbulo

auricular ipsilateral o la referencia promedio (obtenida como la media ponderada de todos los electrodos).

A la hora de estudiar los registros de EEG, se suele realizar una descomposición de los mismos en distintas bandas de frecuencia que se asocian a ciertos procesos fisiológicos. De igual forma anomalías presentes en estas mismas bandas pueden ser relacionadas con ciertas patologías. La tabla [1.1](#) resume estas componentes frecuenciales y las mencionadas asociaciones.

Ritmo	Frecuencia	Fisiológico (normal)	Patológico
Infralento (DC-shift)	0-0.5 Hz	Artefacto de sudor y transpiración	Ritmo interictal e ictal con convulsiones
Delta	0.5 -<4 Hz	Fase 2 y sueño de ondas lentas; Acumulación con hiperventilación	Grado grave de encefalopatía difusa o focal; patrón ictal con convulsiones del lóbulo temporal de inicio neocortical
Theta	4-<8 Hz	Somnolencia; Variantes benignas (RTTD, wicket waves); Transitorios agudos occipitales positivos (sueño)	Grado leve a moderado de encefalopatía difusa o focal; patrón ictal con convulsiones del lóbulo temporal mesial; coma theta
Alfa	8-13Hz	Ritmo dominante posterior ; Ritmo Mu	Ritmo ictal en convulsiones temporales y extratemporales; coma alfa
Beta	13-30Hz	Somnolencia y sueño ligero Efecto de la medicación (benzodiazepinas)	Ritmo de ruptura; ritmo ictal asociado a convulsiones tónicas; como actividad rápida paroxística generalizada en LGS
Gamma	30-80Hz	Movimiento motor voluntario Dependiente de la tarea (habla y motor)	Ritmo ictal con convulsiones (se observa sobre todo durante el registro intracraneal)
Oscilaciones de Alta frecuencia	>80Hz	Procesamiento cognitivo	Localizar la zona epileptógena cuando se acompañan de picos y ondas agudas
Ondulaciones (Ripples)	80-250Hz	Consolidación de la memoria episódica	Zona de inicio ictal
Ondulaciones rápidas (Fast Ripples)	250-500Hz	Adquisición de información sensorial	Tumor cerebral (Posible relación no confirmada)

Tabla 1.1: Tabla extraída de (Feyissa & Tatum, 2019).

1.3 *Aplicaciones clínicas del EEG*

Epilepsia

Como se ha comentado en el apartado de Historia, una de las primeras patologías estudiadas mediante EEG ha sido la epilepsia. Los registros pueden ayudar a obtener un diagnóstico preciso y clasificación del tipo concreto de epilepsia (Fisher & al., 2017) permitiendo así la elección de la terapia óptima. En (Feyissa & Tatum, 2019) encontramos un resumen del papel del EEG en el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en forma de listado.

Diagnóstico:

- Diagnóstico diferencial de los episodios neurológicos paroxísticos (crisis).
- Distinción entre un trastorno convulsivo focal y generalizado (clasificación).
- Diagnóstico de los síndromes epilépticos y predicción del pronóstico.
- Reconocimiento de la fotosensibilidad (factores desencadenantes).
- Identificación de las epilepsias refractarias.

Tratamiento:

- Evaluación del riesgo de recurrencia tras una crisis no provocada.
- Selección del tratamiento antiepiléptico.
- Probabilidad de recaída de la crisis si se retira la medicación.
- Identificación de las epilepsias remediables quirúrgicamente.
- Determinación de la probabilidad de recaída tras la retirada de la medicación.
- Predicción de la recurrencia de las crisis tras la retirada de la medicación post-cirugía.
- Investigación del deterioro cognitivo.
- Detección del estado no convulsivo y cuantificación de las convulsiones.

Tumores cerebrales

Pueden observarse ciertas anomalías en los registros de EEG en tumores cerebrales según el estadio del paciente durante la exploración. Los cambios observados se deben principalmente a alteraciones en el parénquima cerebral limítrofe, ya que el tejido tumoral es eléctricamente silencioso. Por esta razón, la localización EEG puede inducir a error, la lateralización suele ser fiable (van Dellen & al., 2013). Los registros de EEG con tumores cerebrales incluyen actividad lenta focal o generalizada, atenuación focal de la actividad de fondo y descargas epileptiformes interictales (IED por sus siglas en inglés), aunque usualmente el EEG es normal (Raymond & al., 1995)(Politsky, 2017). Aunque estos patrones de EEG no son específicos de la patología tumoral, existen algunas correlaciones generales. Los tumores extraaxiales de crecimiento lento producen las alteraciones más leves del EEG, mientras que los tumores los glioblastomas, causan las anomalías más marcadas. Las IEDs y las convulsiones se observan con mayor frecuencia en los tumores de crecimiento lento. En un paciente con tumor cerebral y un ataque epiléptico, la correlación es alta. Una historia detallada de convulsiones y un EEG epileptiforme pueden bastar para establecer una conexión entre el tumor y el episodio epiléptico (Feyissa & Tatum, 2019).

Enfermedades neurodegenerativas

Se han propuesto diversos usos del EEG para la obtención de biomarcadores para distintas enfermedades neurodegenerativas. En el caso del Parkinson se ha propuesto el uso del EEG cuantitativo (qEEG) para obtener dichos biomarcadores (Klassen & al., 2011). El qEEG se basa en la digitalización del EEG y su análisis mediante métodos matemáticos y estadísticos (Nuwer, 1997). Sujetos con una frecuencia del ritmo de fondo (*background rhythm frequency*) menor presentaban una mayor incidencia (x13) de demencia con aquellos con un valor superior. Sin embargo aquellos con una actividad mayor a en la banda Theta presentaban si bien menor (x3), un aumento significativo de la incidencia de la enfermedad. Además, el registro qEEG puede ayudar a diferenciar entre la EA y la demencia con cuerpos de Lewy en las primeras fases, ya que las anomalías características pueden preceder a la aparición de síntomas clínicos (Bonanni & al., 2008)(Feyissa & Tatum, 2019).

En el caso del Alzheimer se han propuesto de igual forma ciertos biomarcadores que pueden llegar a ayudar a diferenciar entre sujetos sanos y aquellos con deterioro cognitivo amnésico leve y Alzheimer (Jiao & al., 2023). Al combinar biomarcadores obtenidos a partir del análisis del líquido cefalorraquídeo, fenotipo APOE y biomarcadores del EEG se obtiene una precisión del 70 % a la hora de clasificar a sujetos con la patología.

1.4 *Localización de fuentes*

Uno de los puntos de interés actuales dentro del mundo del EEG es la localización de fuentes. Desde los orígenes y tras demostrar la naturaleza cortical de las señales medidas a nivel de cuero cabelludo (Kaufmann, 1912) se ha inferido sobre qué regiones del cerebro son las responsables de las mismas. Inicialmente esta aproximación era rudimentaria y estaba limitada por la cantidad de electrodos y su disposición, habitualmente en el plano sagital, la mayoría de estudios no consideraban el origen concreto de las señales en el cortex. Mary A. B. Brazier en su publicación de 1949 (Brazier, 1949) propone el uso de electrodos adicionales en el plano frontal para mejorar la resolución espacial del EEG, comenta también como las señales medidas son muy similares a las que se obtendrían de un dipolo de corriente situado en el interior del volumen craneal. Ya entonces se hace mención de uno de los problemas a la hora de interpretar las mediciones e inferir en cualquier tipo de localización, el efecto del volumen conductor.

Dos posibles fuentes de señal, modeladas como dipolos de corriente, se verán superpuestas en las mediciones dada la naturaleza conductora de los tejidos. Al aumentar el número de electrodos podemos elaborar un mapa topográfico en un momento determinado del potencial presente en el cuero cabelludo, si suponemos que únicamente una región cerebral se encuentra activa en un instante determinado es relativamente simple hallar su origen. Por el contrario, si varias regiones se encuentran activas simultáneamente la señal obtenida será de mayor complejidad e inferir que regiones se encuentran activas y cuando no será un problema trivial debido a la superposición y distorsión de las distintas fuentes debido al mencionado volumen conductor. Esta es la principal limitación del EEG, pese a poseer una gran resolución temporal (limitada por la frecuencia de muestreo empleada (Gevins & al., 1999)) su resolución espacial se ve limitada por este efecto. Otro factor que influye en la resolución espacial del EEG sería la disposición de los electrodos empleados, cuantos más electrodos y menor distancia haya entre ellos mejor será la resolución del mapa de potencial registrado. Diversas publicaciones han estimado el número óptimo de electrodos (Michel & al., 2004)(Lantz & al., 2003) tratando de minimizar el error espacial en diversos supuestos. Otro problema del EEG es la dependencia de la referencia empleada, como se ha explicado anteriormente, al tratarse de un mapa de potencial, es necesario emplear una referencia frente a la que obtener los registros. Esto genera variaciones en las señales obtenidas dependiendo de la referencia empleada y puede introducir cierto sesgo en la interpretación de las mismas (Nunez & Srinivasan, 2006).

Un mapa del potencial registrado a nivel de cuero cabelludo es en esencia un sumatorio del conjunto de fuentes activo en un instante de tiempo determinado. Dependiendo de la naturaleza del estudio en cuestión y el propósito del mismo esto puede ser más que suficiente, sin embargo si lo que se pretende es conocer con cierto nivel de precisión la actividad de regiones cerebrales concretas estas mediciones pueden ser insuficientes. Ciertas aplicaciones como la localización de focos epilépticos (Plummer & al., 2008)(Lantz & al., 2003) o el análisis de conectividad de regiones cerebrales (Michel & Murray, 2012)(Xie & al., 2022) requieren mayor detalle y la localización de fuentes ofrece una perspectiva interesante en este aspecto. El objetivo es calcular la distribución

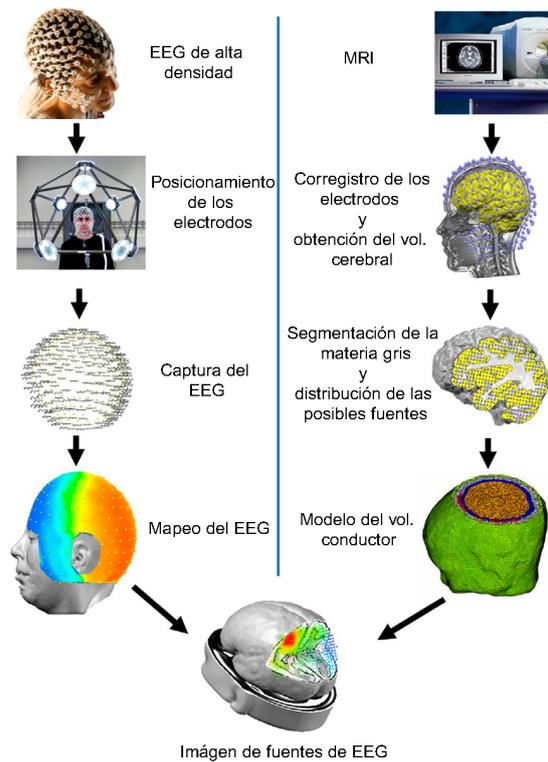


Figura 1.4: Diagrama del proceso actual del análisis de fuentes de EEG. EEG de alta densidad (256 canales en la imagen) es tomado con alta densidad temporal. Se evalúan las posiciones exactas de los electrodos (con un sistema de fotogrametría de EGI Inc. por ejemplo). El mapa de potenciales a nivel de cuero cabelludo se reconstruye a partir de las señales de EEG para cada instante. Se evalúa la resonancia magnética estructural del sujeto. Los electrodos se coregistran con la superficie de la cabeza. El cerebro es segmentado y las posibles ubicaciones de la solución se distribuyen en la materia gris. A continuación, se aplica una solución inversa distribuida al mapa de EEG utilizando el modelo de conducción de volumen individual reconstruido a partir del MRI (Michel & He, 2019).

de fuentes a partir de los potenciales medidos en el EEG, a esto se le conoce como el problema inverso. Al trabajar en el dominio de las fuentes, el volumen conductor es eliminado así como el efecto de la referencia, ya que tenemos dipolos de corriente. Esto es al menos en la teoría, en la práctica surgen otros problemas derivados de la resolución del mencionado problema inverso.

Para acotar y resolver el problema son necesarias una serie de suposiciones o restricciones que limiten las posibles soluciones ya que para un número relativamente pequeño de puntos de medición tenemos una combinación infinita de posibles fuentes ($n \ll p$) donde n es el número de electrodos y p las posibles fuentes. Esto provoca que haya una infinita combinación de posibles fuentes como origen de los potenciales observados a nivel de cuero cabelludo. A través de diversas restricciones se aísla una de estas soluciones buscando la optimizan de diversas maneras. La localización de fuentes podría dividirse en dos grandes bloques o grupos de restricciones que buscan resolver esto, un diagrama a grandes rasgos del proceso típico puede observarse en la figura 1.4.

El Problema Directo

El primer elemento o conjunto de elementos es conocido como el problema directo (*Forward Problem*). En este primer paso se aunarán la anatomía y los parámetros en los que se basará la localización de fuentes. Podría considerarse como el conjunto de restricciones fisiológico-anatómicas a considerar.

Las señales medidas a nivel de cuero cabelludo en un EEG son, principalmente, el resultado de la actividad coordinada de grupos de neuronas piramidales (figura 1.5). Cuando un grupo de neuronas lo suficientemente numeroso se coordina, la suma de potenciales post-sinápticos se recoge como una diferencia de potencial en los electrodos (Schomer & Lopes da Silva, 2017) (Feyissa & Tatum, 2019).

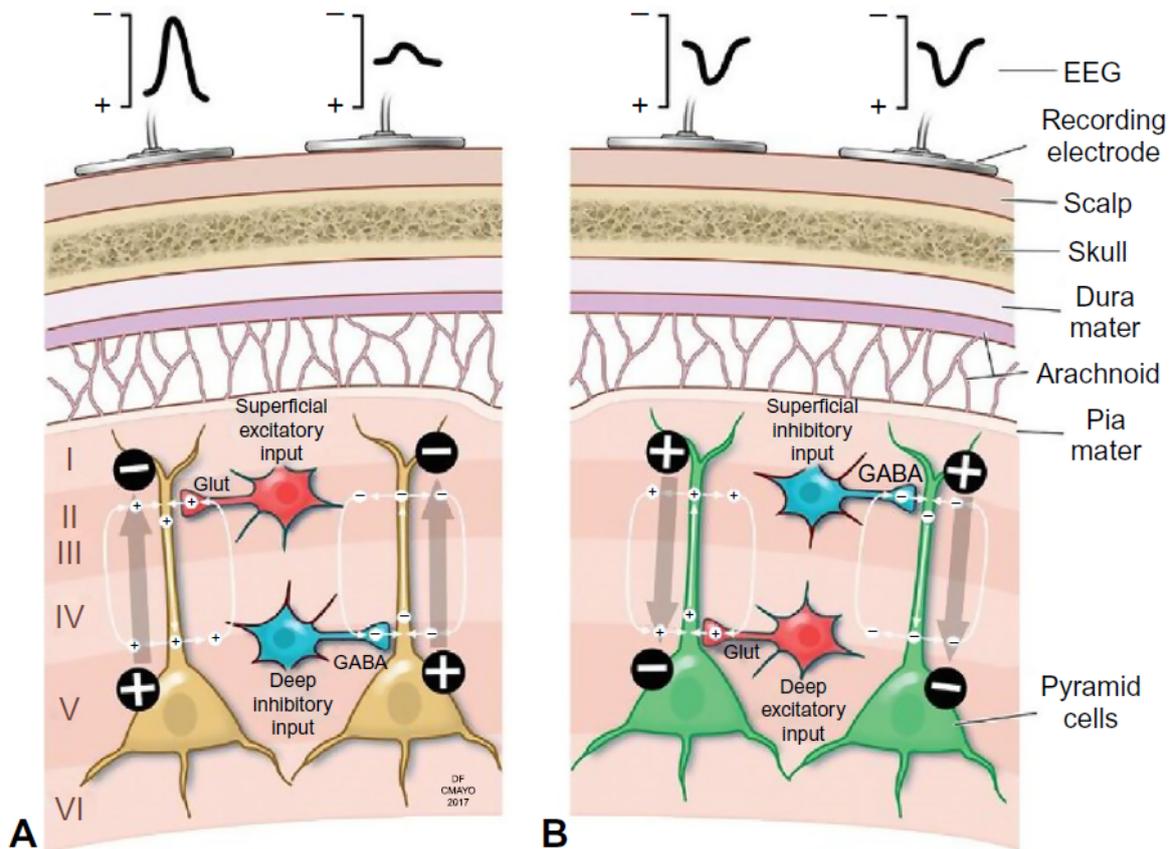


Figura 1.5: Ilustración de las fuentes del EEG. Las deflexiones negativas (hacia arriba) se deben a entradas excitatorias superficiales (A, extremo izquierdo) o entradas inhibitorias profundas (A, extremo derecho) en las neuronas piramidales. o inhibitorias profundas (A, extremo derecho) a las neuronas piramidales. Las deflexiones positivas (hacia abajo) se deben a entradas excitatorias profundas (B, extremo izquierdo) o inhibitorias superficiales (B, extremo derecho) a las neuronas piramidales. La amplitud de la onda EEG depende de la distancia entre la fuente (neuronas piramidales) y el cuero cabelludo y del gradiente electroquímico de los portadores de carga. GABA, ácido gamma-amino butírico; Glut, glutamato. (Feyissa & Tatum, 2019).

Algebraicamente hablando consideraremos una posible fuente como un dipolo de corriente con un momento dipolar $d = de_d$ (de magnitud d y dirección e_d) localizado en el punto r_{dip} . De igual forma tendremos en un momento determinado para un punto r en la superficie del cuero cabelludo un potencial $v(r)$. Así pues si resolvemos la ecuación de Poisson obtendríamos $v(r) = \sum_{i=1}^p g(r, r_{dip}, d_i) = \sum_{i=1}^p g(r, r_{dip}, e_{d_i}) d_i$. El potencial se mide con respecto a otro electrodo o con una referencia promedio. Si lo expresamos en forma

matricial tendríamos:

$$\begin{bmatrix} v(r_1) \\ \vdots \\ v(r_n) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g_{r_1, r_{dip_1}, e_{d_1}} & \cdots & g_{r_1, r_{dip_p}, e_{d_p}} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g_{r_n, r_{dip_1}, e_{d_1}} & \cdots & g_{r_n, r_{dip_p}, e_{d_p}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} d(r_{dip_1}) \\ \vdots \\ d(r_{dip_p}) \end{bmatrix} \quad (1.1)$$

donde, una vez más, p es el número de dipolos y n el número de electrodos/sensores en la superficie del cuero cabelludo (Hallez & al., 2007) (Malmivuo & Plonsey, 1995). De una forma más simple tendríamos:

$$V = GD + N \quad (1.2)$$

V se correspondería pues con la actividad a nivel de EEG, D sería la actividad a nivel de fuente, G sería lo que se conoce como matriz de forma o leadfield matrix en la literatura, finalmente N sería el término para el ruido. Si consideramos ya no un instante puntual en el tiempo si no señales durante un intervalo T la formulación sería la misma, cambiarían los tamaños de las matrices V y D a $n \times T$ y $p \times T$ respectivamente.

Así pues entre cualquier grupo de neuronas activo en un instante determinado (nuestras fuentes) y cualquiera de los sensores empleados para la captura de un EEG hay una serie de tejidos y elementos anatómicos que afectarán a la propagación del potencial como puedan ser el cerebro, el líquido cefaloraquídeo, el cráneo y el cuero cabelludo. Si conocemos las conductividades de estos elementos y las consideramos de forma adecuada, a partir de la ecuación de Poisson podremos obtener los potenciales en cada uno de nuestros electrodos para una fuente determinada (Malmivuo & Plonsey, 1995).

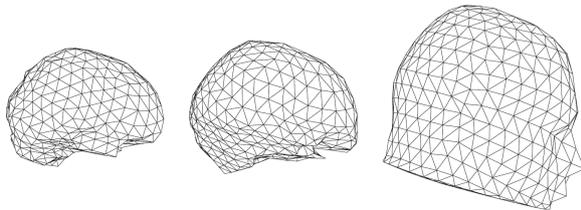


Figura 1.6: Ejemplo del mallado de una cabeza humana utilizada en BEM. Superficies trianguladas del cerebro, cráneo y cuero cabelludo utilizadas en el modelo BEM. Las superficies indican las distintas interfaces de de la cabeza humana: aire-cuero cabelludo, cuero cabelludo-cráneo y cráneo-cerebro. (Hallez & al., 2007).

considera ya la geometría de los distintos tejidos como mallados triangulares (vease la figura 1.6) asumiendo su homogeneidad e isotropismo eléctricos, particularmente las interfaces entre ellos, para estudiar cómo las corrientes se transmiten entre las posibles fuentes y los sensores colocados en el cuero cabelludo. Cálculos realizados mediante el Método de Elementos Finitos (conocido por las siglas inglesas FEM (Lee & al., 2009)) añaden mayor precisión considerando la anisotropía de los tejidos, aunque por otro lado aumentan considerablemente el coste computacional. Más restricciones fisiológicas

En los primeros trabajos partían del supuesto de que en un momento determinado hay una única fuente en activo, se aproximaba el cráneo humano en una esfera y la conductividad dentro del volumen del cerebro era considerada como homogénea. De aquí se pasaría a considerar las diferentes conductividades entre tejidos en un nuevo modelo de esferas concéntricas y más tarde la mejora del modelo de conducción a uno más anatómico (Hämäläinen & Sarvas, 1989) junto con el Boundary Elements Method (BEM) (He & al., 1987). Este método

σ_{br}/σ_{sk}	Referencia
80	(David Cohen, 1983) (Rush & Driscoll, 1968)
15	(Oostendorp & al., 2000)
20	(Lai & al., 2005)
8	(Hoekema & al., 2003)

Tabla 1.2: Ratios de conductividad (σ_{br}/σ_{sk}) entre tejido blando y cráneo.

van siendo introducidas con los años gracias a los nuevos métodos de imagen médica como el Magneto-encefalograma (MEG), la tomografía de emisión de positrones (PET) y la Resonancia Magnética y Resonancia Magnética Funcional (MR o MRI y fMRI). En (Dale & Sereno, 1993) se propone una metodología para aunar la información de estas nuevas técnicas y mejorar así la calidad del resultado.

Uno de los elementos anatómicos que más reducen la resolución espacial a la hora de estimar las fuentes es el cráneo. Al poseer una conductividad menor que el resto de tejidos blandos actuará de una forma similar a una pantalla translúcida frente a una fuente puntual de luz. El grosor junto con la conductividad son las variables claves, lo ideal sería poder medir para cada sujeto la conductividad particular dada la variabilidad entre sujetos, al no ser esto una opción realmente viable se recurre a valores obtenidos en ciertos ensayos (David Cohen, 1983) (Oostendorp & al., 2000) (Lai & al., 2005) (Hoekema & al., 2003). A la hora de resolver el problema directo mediante modelos BEM, más que las conductividades específicas per se lo realmente importante es el ratio entre los tejidos blandos (se suele asumir idéntica conductividad entre cerebro y piel/cuero cabelludo) y cráneo. A lo largo de los años se han realizado distintos estudios y mediciones para obtener estos valores, ofreciendo diversos valores como podemos ver en la tabla 1.2.

Esta información junto con la geometría anatómica (la conductividad + la geometría de la anatomía se conocen en la literatura como *headmodel*), la disposición concreta de los electrodos y las posibles ubicaciones de las fuentes son los distintos bloques empleados en el cálculo de G , esta matriz modela como se transmiten las señales desde el espacio de fuentes a nivel de EEG. El resultado final constaría de un modelo matemático de como se propagan los potenciales eléctricos para una fuente concreta hasta cada uno de los electrodos del ensayo en cuestión.

El Problema Inverso

Si el problema directo modelaba los potenciales eléctricos del cerebro a los electrodos el problema inverso será el que nos indicará qué fuentes se hallan activas en un momento determinado para las señales recogidas en el EEG. El problema inverso es más complejo

que el directo ya que matemáticamente es un problema compatible indeterminado, el número de variables conocidas es mucho menor al número de soluciones ($n \ll p$). Siguiendo la notación matemática del apartado anterior, si el problema directo se resume en la fórmula 1.2 el problema directo vendría expresado por:

$$\hat{D} = KV \tag{1.3}$$

donde \hat{D} sería la estimación de la actividad a nivel fuente a través del Kernel inverso K . El problema inverso se centrará pues en la construcción de dicha matriz o kernel K tratando de optimizarlo de diversas maneras. Los primeros métodos consideraban un único dipolo o un número finito y reducido de ellos activos en un momento específico. Con métodos de optimización no lineales se puede obtener una aproximación de las posibles fuentes (Scherg & Von Cramon, 1985). Los factores que limitarán el número de posibles dipolos serán el número de electrodos/sensores y la complejidad del algoritmo en cuestión. Algunos de los métodos bajo esta categoría serían los métodos MUSIC (Moshier & Leahy, 1999) y BESA (Scherg & Von Cramon, 1985). Como se puede deducir, el supuesto de un número relativamente reducido de fuentes si bien acota enormemente las soluciones posibles (es su propósito al fin y al cabo) tendrá un sesgo importante a la hora de estimar las regiones cerebrales activas, igualmente si se sobreestima el número de las mismas.

Con el tiempo métodos más avanzados de cálculo de fuentes han ido surgiendo y la tendencia ha sido el considerar distribuciones de fuentes más que dipolos puntuales, i.e. regiones cerebrales activas. El número de posibles dipolos o fuentes ya no es una restricción al problema y se considera un número elevado de los mismos (>5000) en posiciones fijas (comúnmente llamado *sourcespace* o *sourcemodel*). Empleando información anatómica del MRI del sujeto y tras una segmentación se suele limitar este *sourcespace* a la materia gris o córtex cerebral. Uno de los primeros métodos o algoritmos dentro de esta categoría sería el *Minimum Norm Estimate* (MN o MNE en la literatura (Hämäläinen & Ilmoniemi, 1994)). La restricción propuesta en esta solución es que la distribución de corriente en todos los puntos tiene una energía mínima (minimizando el error cuadrático, es decir, la norma L2) y que la solución directa de esta distribución explica óptimamente los datos medidos. Esta restricción tiene la desventaja de favorecer fuentes superficiales y no considerar posibles fuentes en estructuras más profundas. Varias variantes han sido consideradas para minimizar este sesgo (Wang & al., 1992), (De Peralta-Menendez & Gonzalez-Andino, 1998), (Dale & al., 2000).

Empleando el MNE como base y añadiendo otras restricciones surgen otros métodos de estimación. Uno de ellos es la popular *Low Resolution Electromagnetic Tomography* (LORETA en la literatura (Pascual-Marqui & al., 1994)). Este método tiene como restricción adicional minimizar el laplaciano de las fuentes, obteniendo una distribución "suavizada" (baja resolución) de la actividad en 3D. Otro supuesto sobre las fuentes cerebrales que emplea como restricción es que la densidad de corriente en cualquier lugar del cortex es muy similar a la densidad de corriente media de la región colindante. Esta hipótesis es la base del método LORETA, que si bien obtiene un error de localización reducido, pierde resolución en el proceso. De igual forma con el tiempo han surgido variantes que buscan mejorar el resultado del método, algunas de ellas son sLO-

RETA (*standardized LORETA* (Pascual-Marqui, 2002)), eLORETA (*exact LORETA* (Pascual-Marqui & al., 2011)), LAURA (*Local Auto-Regressive Averages* (Grave de Peralta Menendez & al., 2004)) o VARETA (*Variable Resolution Electromagnetic Tomography* (Fernández-Bouzas & al., 2004)). Una de las más empleadas es sLORETA, que se basa en el supuesto de la estandarización de la densidad de corriente, aplicando una regularización espacio-temporal en el proceso cuyo efecto ya se ha estudiado en varias publicaciones (Becker, Albera, Comon, Gribonval & al., 2014)(Becker, Albera, Comon, Haardt & al., 2014). eLORETA en cambio se centra en minimizar el error de localización en fuentes profundas. El error de localización tanto en sLORETA como en eLORETA es menor que en LORETA (siendo teóricamente 0), pero la resolución espacial sigue siendo su mayor desventaja (Jatoi & al., 2014). Los métodos basados en MNE suelen categorizarse como métodos de fuentes distribuidas, ya que no incluyen restricciones estrictas de localización de una región frente a otra y se considera que la actividad se encuentra distribuida en el espacio de posibles fuentes.

Otros métodos comúnmente empleados en la literatura serían los conocidos como *Beamforming*. La metodología aquí es diferente, los distintos métodos de *beamforming* lo que hacen es elaborar un filtro adaptativo para una serie de localizaciones dentro de una Región de Interés (ROI) minimizando la varianza del dipolo para cada localización. Esto permite obtener un filtro que permitirá estimar las señales a nivel de fuente. Comparte con MNE la problemática de la baja resolución espacial. Hay diversas maneras de aplicar *beamforming*, algunos de los métodos comunes en la literatura serán LCMV (*Linearly Constrained Minimum Variance* (Van Veen & Buckley, 1988),(Van Veen & al., 1997)), DICS (*Dynamic Imaging of Coherent Sources* (Gross & al., 2001)) and SAM (*Synthetic Aperture Magnetometry* (Robinson & Vrba, 1999)). El uso de las técnicas de *beamforming* suele aplicarse al estudio de potenciales evocados ya que aumenta el SNR mediante el preprocesado y el uso de promediado entre ensayos. En registros de un solo ensayo o *trial* suelen emplearse sin embargo los métodos de fuentes distribuidas.

A la hora de aplicar estos y otros métodos de estimación de fuentes se suele recurrir a librerías de software (*toolboxes*) que contienen ya su implementación como funciones. Dentro de MatLab las más comunes serían las *toolboxes* de Fieldtrip (Oostenveld & al., 2010) y Brainstorm (Tadel & al., 2011) junto con el paquete para python de MNE-python (Gramfort & al., 2013). Cada una de estas *toolboxes* contienen la implementación de diversos métodos de cálculo tanto de problema inverso como directo así como otras funcionalidades como el preprocesado de EEG. Se ha visto en la literatura que a pesar de emplear el mismo método o algoritmo para calcular el problema inverso, la implementación exacta de los mismos en las distintas *toolboxes* va a terminar ofreciendo distintos resultados (Jaiswal & al., 2020) (Westner & al., 2022).

Como hemos dicho MNE es la base principal la cual mejoran otros métodos. MNE calcula la matriz de transformación inversa K mediante:

$$K_{MNE} = G^T(GG^T + \lambda^2 C)^{-1} \quad (1.4)$$

Donde C será la matriz de covarianza del ruido (estimada durante el proceso) y λ será el parámetro de regularización de Tikhonov. MNE es el método más directo pero tie-

ne algunas desventajas, tiende a sobreestimar fuentes superficiales frente a profundas. Para corregir esto y mejorar los resultados, algunos métodos multiplican K por una matriz diagonal W tal que $K_* = WK_{MNE}$. Este es el caso por ejemplo de sLORETA, que considera:

$$W_{sLORETA_{i,i}}^2 = \frac{1}{diag_i(K_{MNE}(GG^T + \lambda^2C)K_{MNE}^T)} \quad (1.5)$$

eLORETA en cambio opta por una opción distinta:

$$K_{eLORETA} = D^{-1}G^T(GD^{-1}G^T + \lambda^2C)^{-1} \quad (1.6)$$

donde D es una matriz diagonal de elementos d_i calculados resolviendo de forma iterativa el sistema no lineal planteado por:

$$d_i = \sqrt{G_{:,i}^T(GD^{-1}G^T + \lambda^2C)^{-1}G_{:,i}} \quad (1.7)$$

eLORETA se plantea así como la búsqueda de una ponderación de profundidad (*depth weighting* en la literatura) óptima que resulte en errores de localización minimizados para datos libres de ruido. Así pues los tres métodos son considerados como lineales ya que pueden expresarse en la forma expuesta en la ec. 1.3. MNE y eLORETA presentarán resultados en unidades de corriente (Am) mientras que sLORETA transforma los datos en un valor estadístico sin dimensión.

2 Objetivos

En el presente trabajo se pretende evaluar espacialmente la reconstrucción de fuentes corticales a partir de señales de EEG simuladas. Las estimaciones se realizarán a partir del software MatLab, versión R2021b, empleando dos *toolboxes*, Fieldtrip (Oostenveld & al., 2010) versión 20230118 y Brainstorm (Tadel & al., 2011) versión 3.230810. Se buscará:

- Comparar implementación del mismo método entre ambas *toolboxes*.
- Comparar los resultados entre distintos métodos de estimación.
- Estudiar como afecta el ruido a la estimación.
- Aplicar el proceso con señales reales.

3 Materiales y Métodos

3.1 Consideraciones del Problema Directo

En el presente trabajo el cálculo de la matriz de forma G se ha realizado a través de la toolbox de Brainstorm para MatLab. Específicamente se ha empleado el modelo anatómico ICBM152 empleado por defecto (Fonov & al., 2009) con 15002 elementos o vértices de la superficie como *sourcemodel*. Se ha optado por un modelo BEM que emplea el ratio de conductividad más ampliamente empleado ($\sigma_{br}/\sigma_{sk} = 80$) por ser el más limitante de los valores propuestos en la literatura. A su vez se ha empleado la referencia promedio para el estudio de las señales.

3.2 Métodos de estimación empleados

En el presente trabajo se ha optado por realizar la comparativa de MNE y sLORETA entre las *toolboxes* de Fieldtrip y Brainstorm para MatLab. Estos resultados han sido comparados a su vez con eLORETA implementado en Fieldtrip, que se presenta en principio como una mejora/alternativa a sLORETA.

3.3 Generación de datos

Para poder comparar los resultados de los distintos métodos de estimación del problema inverso hacen falta datos de EEG para poder aplicar estos algoritmos. Se ha optado por partir de registros a nivel de fuente simulados, para así poder controlar la ubicación exacta y poder realizar una mejor evaluación.

Se ha obtenido una señal de onda alfa en MatLab filtrando una señal de ruido blanco con 500 Hz de periodo y 1000 muestras con un filtro pasa-banda. Esta señal se ha introducido en la *toolbox* de brainstorm donde empleando la división de Schaefer (Schaefer & al., 2018) en $n_p = 200$ parches superficiales se ha asignado a los puntos del *sourcemodel* pertenecientes a cada uno de estos parches corticales en 200 ensayos distintos que, mediante el modelo directo calculado por brainstorm, se proyectan a nivel de cuero cabelludo. Para la simulación se ha considerado una orientación perpendicular al córtex por simplicidad. Se ha optado por una distribución de 64 electrodos, de esta manera se podrá evaluar si con un número relativamente reducido de sensores se pueden obtener resultados fiables. Esto resulta en 200 ensayos o grabaciones de EEG de 64 canales, cada una correspondiéndose a la actividad de una región distinta del córtex cerebral. De esta manera se reduce el coste computacional ya que en vez de generar un registro distinto para cada elemento o punto en el *sourcemodel*, activamos varios en una misma ocasión, como los parches no se superponen, se consideran todos los elementos del *sour-*

cemodel con un menor número de datos.

Una vez están listas las señales de EEG estas son empleadas junto con el modelo directo previamente calculado para estimar las fuentes activas.

3.4 *Ruido*

Para estudiar como reacciona cada uno de los métodos de estimación al ruido se ha optado por añadir ruido blanco gaussiano en distintas proporciones (el término n en la ecuación 1.2) a las señales resultantes de EEG. Se han empleado los siguientes ratios de Señal/Ruido (SNR) en dB: 10, 3, 0.5, 0.000001. Las señales registradas en un proceso normal serían filtradas y acondicionadas para optimizar el resultado antes de ser usadas para la estimación de fuentes. Como se busca observar como reaccionan los distintos métodos o como de tolerantes son a distintos niveles de ruido, no se ha aplicado ningún tipo de pre-procesado a las mismas.

Como se ha comentado en el apartado del Problema inverso, en los distintos métodos hay un termino empleado para regular el factor ruido, el parámetro de regularización λ . Esta variable aumenta o disminuye según el ruido estimado durante el proceso, a mayor ruido mayor deberá ser su valor y la solución presentará mayor dispersión. Hay diversos métodos de optimización a la hora de estimar este parámetro (Grech & al., 2008), en este trabajo se ha optado por una opción simple (Samuelsson & al., 2021), empleada ya por defecto en brainstorm que considera $\lambda = \frac{1}{SNR}$.

3.5 *Evaluación de los resultados*

Para poder evaluar las distintas estimaciones entre sí, se ha recurrido al método empleado en dos artículos (Samuelsson & al., 2021)(Hauk & al., 2022) a través de la matriz de resolución y dos métricas derivadas de la misma.

Si se considera el conjunto de medición del EEG y estimación de fuentes como una lente mediante la cual se observa la actividad cerebral, la matriz de resolución es lo que describe la distorsión provocada por esta lente. Esta matriz es una herramienta establecida ya para la caracterización de la resolución espacial de estimaciones lineales (Menke, 1984), describe la relación entre D y \hat{D} mostrando como de cerca o lejos se encuentra la estimación del caso real.

La lógica que subyace a la construcción de la matriz de resolución es la siguiente: Sabemos que nuestros datos medidos son el resultado del problema directo para la distribución de la fuente y la estimación lineal de la fuente es el resultado del problema inverso aplicado a los datos medidos. Si combinamos la solución directa y el estimador inverso en una transformación, se convierte directamente la verdadera distribución desconoci-

da de la fuente en su estimación. Idealmente, esta transformación debería ser la matriz identidad, es decir, la estimación debería ser exactamente la verdadera distribución de la fuente. Es bien sabido que no es posible lograr esto para modelos realistas debido a las limitaciones físicas y matemáticas fundamentales del problema inverso, pero sí puede indicar el nivel de aproximación. La matriz de resolución analítica se calcula según combinación de las ecuaciones 1.2 1.3:

$$\hat{D} = KV = K(GD + N) = KGD + KN = RD + KN \quad (3.1)$$

La matriz R de tamaño $p \times p$ ofrece la relación entre las fuentes reales y las estimadas para métodos de estimación lineales, con la salvedad del operador del ruido. Esta versión analítica, según se comenta en (Samuelsson & al., 2021), debido a ese último término de ruido no incluido en R no es capaz de evaluar la robustez de un método frente al ruido. En dicha publicación proponen así el uso de la matriz de resolución empírica \hat{R} , que cumple el mismo propósito que la analítica pero de forma distinta. La matriz empírica se deriva directamente de los resultados de la estimación y tiene un tamaño igual al número de parches o regiones en los que se ha dividido la superficie cortical $n_p \times n_p$. Los distintos elementos de la matriz vienen dados por la expresión:

$$\hat{R}_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^{n_{D_i}} \hat{x}_{(D_j),k}}{n_{D_i}} \quad (3.2)$$

donde $\hat{x}_{(D_j)}$ es la potencia estimada normalizada entre 0 y 1 cuando el parche j se encuentra activo para la fuente $k \in D_i$. n_{D_i} es el número de dipolos/fuentes contenidas en el parche D_i . En otras palabras, en la columna $\hat{R}_{i,:}$ tendremos la actividad media para cada parche j cuando el parche i se encuentra activo (figura 3.1).

Un detalle interesante es la distinción entre la interpretación de las distintas filas y columnas de la matriz de resolución explicado en (Hauk & al., 2022), las columnas de la matriz de resolución se conocen como *Point Spread Function* (PSF) y caracterizan como la activación de una fuente (o parche en el presente caso) afecta al resto de fuentes. De igual forma las filas son conocidas como *Cross Talk Function* (CTF) y caracterizan como el resto de dipolos/parches afectan a uno en concreto, representado de forma gráfica en la figura 3.2.

A partir de esta matriz \hat{R} se han obtenido dos métricas distintas tanto para el PSF como para el CTF. La primera de ellas es el Error de localización (PLE por sus siglas en inglés), viene dado por la expresión:

$$PLE = \sqrt{(r_i^s - r_i^p)^2} \quad (3.3)$$

donde r_i^p es la localización del pico de actividad del PSF/CTF para el parche i y r_i^s es la verdadera localización del parche i . Para las ubicaciones de los parches en las distintas métricas se ha empleado la localización del elemento del parche más cercano al centro de gravedad del mismo en la superficie esférica inflada del hemisferio (Samuelsson & al., 2021). En la ecuación 3.3 el índice $i \in p$ viene dado por:

$$i = \underset{k}{\operatorname{argmin}} \left(\left[\|r'_{cg} - r'_k\|_2 \right]_{k \in D} \right) \quad (3.4)$$

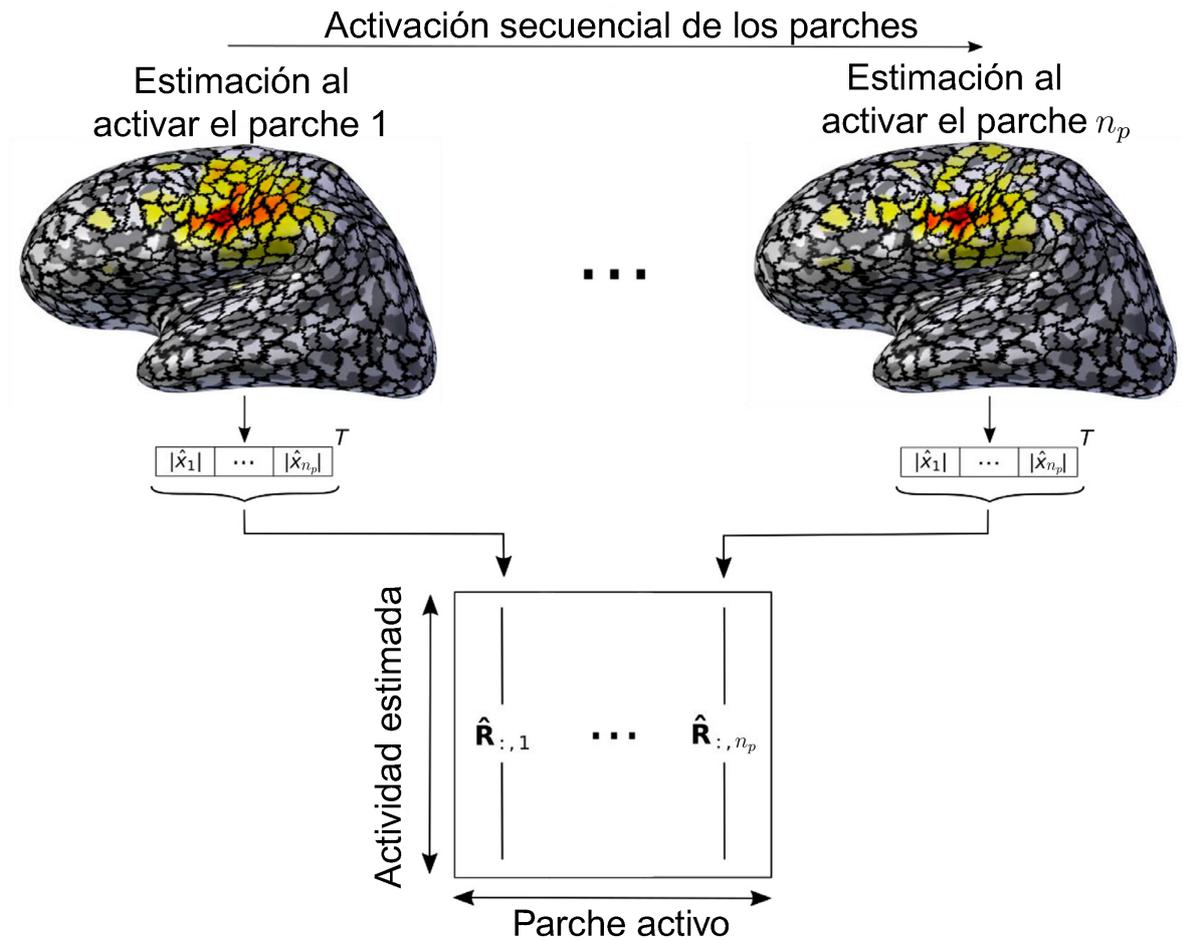


Figura 3.1: Diagrama conceptual de la construcción de la matriz de resolución empírica. Cada entrada \hat{R}_{ij} es la media de todas las amplitudes de los dipolos en el parche i a lo largo del tiempo durante la activación del parche j . (Samuelsson & al., 2021)

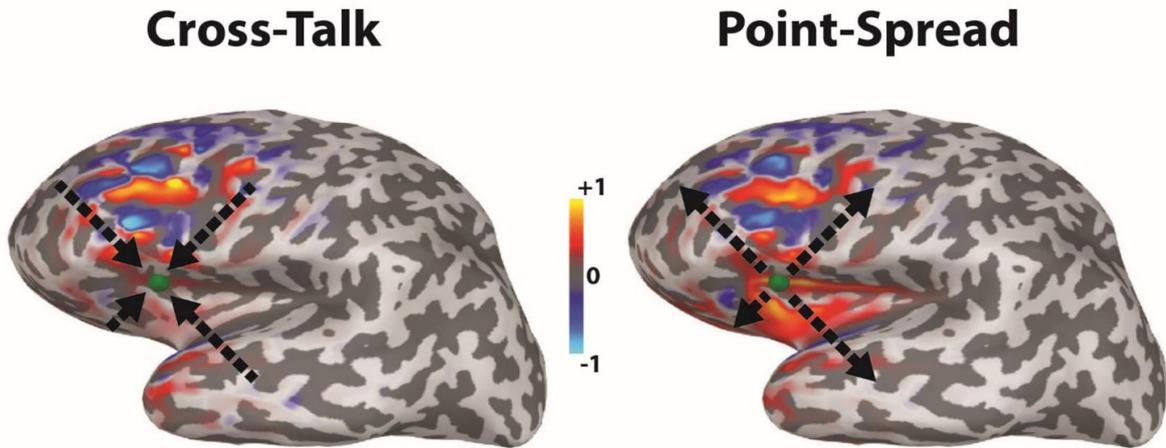


Figura 3.2: Ilustración del *Point Spread Function* y el *Cross Talk Function* (PSF, CTF). Las CTF muestran cómo la estimación lineal de una fuente puntual se vería afectada por otras fuentes de intensidad unitaria (izquierda), y las PSF muestran cómo la actividad de una fuente puntual de intensidad unitaria se propagaría a otras fuentes (derecha). Las CTF y las PSF son las filas y columnas de la matriz de resolución, respectivamente. La CTF y la PSF se calcularon para dipolos con orientaciones fijas perpendiculares a la superficie cortical en ubicaciones indicadas por un pequeño círculo verde y se escalaron a sus extremos individuales. Los colores rojos reflejan la dirección hacia fuera de la corteza y los azules hacia dentro. La imagen forma parte de (Hauk & al., 2022) y no se corresponde directamente con los resultados del presente trabajo.

donde r'_k denota la posición de la fuente k perteneciente al parche D en la superficie esférica y

$$r'_{cg} = \frac{\sum_{k \in D} r'_k}{|D|} \quad (3.5)$$

es el centro de gravedad, o media, de las posiciones de todas las fuentes contenidas en el parche D en la superficie esférica.

La segunda métrica es la dispersión espacial (SD) que viene dada por la expresión:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_p} (a_j (r_i^p - r_j))^2}{\sum_{j=1}^{n_p} (a_j)^2}} \quad (3.6)$$

donde a_j es la intensidad del parche j y r_j su localización. Con ambas métricas podremos modelar cuanta distancia hay entre nuestra estimación y el caso real y cual es la dispersión de la solución propuesta, si representáramos los supuestos de un PLE y un SD elevados podríamos observar algo similar a lo obtenido en la figura 3.3. En la figura 3.4 tenemos un diagrama de alto nivel sintetizando los distintos elementos del procedimiento empleado.

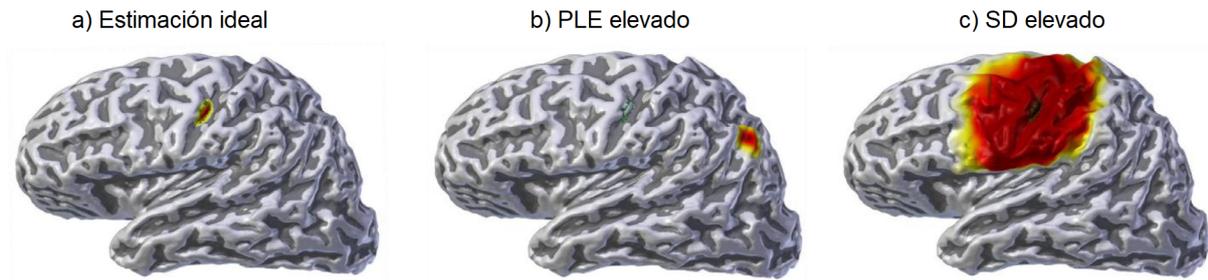


Figura 3.3: Visualización de las métricas de resolución espacial, el contorno amarillo delimita el parche activado: a) estimación de fuente ideal; b) estimación de fuente con gran error de localización (cuantificado como PLE elevado); c) estimación de fuente con gran dispersión espacial (SD elevado). (Samuelsson & al., 2021).

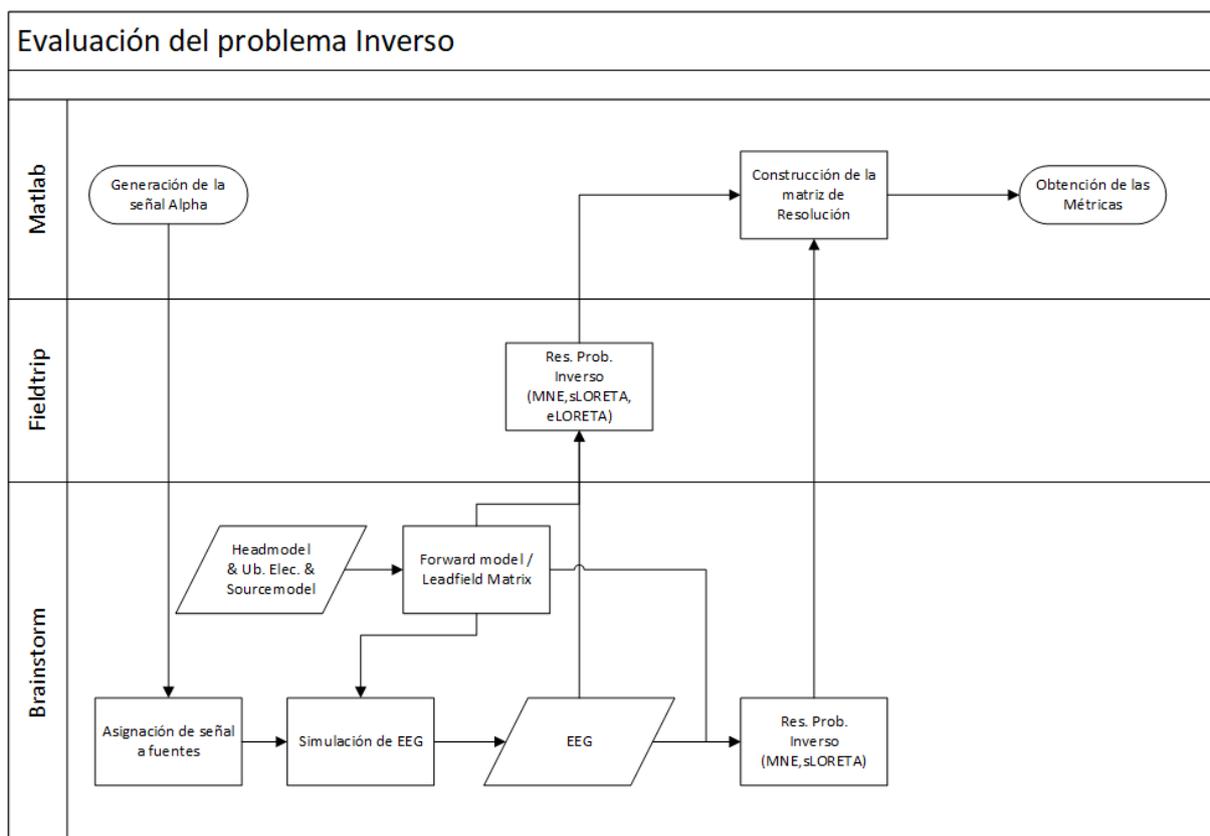


Figura 3.4: Diagrama de alto nivel del procedimiento seguido en el presente trabajo.

3.6 *Caso Real*

Se ha realizado a su vez un ensayo final empleando señales reales para comprobar la efectividad del método y como prueba de visualización final. Las señales empleadas provienen de la base de datos de (Railo & al., 2020). En dicho estudio se sometió a distintos sujetos, tanto sanos como con inicios de Parkinson, a estímulos auditivos a los que debían responder con volumen y tono similares.

Se ha empleado la señal de un paciente sano durante uno de los estímulos. La señal es idéntica a los casos simulados, con periodo de 500 Hz y 64 canales de EEG. El modelo directo empleado es el mismo que durante las simulaciones así como el proceso empleado mediante las *toolboxes* estudiadas. Para más detalles sobre la naturaleza de las señales remitirse a la publicación original.

4 Resultados

4.1 Simulaciones

Como se ha visto en la sección anterior, el primer elemento que se obtiene a la hora de evaluar los distintos métodos es la matriz de resolución empírica. Dicha matriz representa la diferencia entre la estimación y la realidad, cuanto más próxima esté de la matriz identidad, mejor será el resultado. En la figura 4.1 podemos observar estas matrices para los distintos métodos de estimación y proporciones de ruido.

Puede observarse claramente una tendencia predecible a ver un mayor número de regiones activas conforme crece la proporción de ruido. De igual forma la clara presencia de una estructura diagonal marcada en sLORETA para brainstorm (BS) y eLORETA en fieldtrip (FT) independientemente del SNR. En sLORETA FT en el caso ideal sucede lo mismo pero al aumentar el SNR va perdiendo algo de la mencionada diagonalidad. Esto se debe a la característica innata de estos métodos de presentar un PLE teórico de 0. Sin embargo tanto con MNE como con sLORETA ejecutados en FT salta a la vista que la introducción de ruido los hace comportarse de forma un tanto distinta al resto de las soluciones.

Las métricas calculadas ofrecen algo más de detalle al respecto. Si visualizamos el caso ideal (SNR Inf) como histogramas, podremos ver como se comportan los distintos métodos frente a señales limpias. Si revisamos la figura 4.2 se observa a priori una diferencia entre brainstorm y fieldtrip, para los métodos comunes fieldtrip presenta una dispersión menor aunque la estimación de sLORETA en brainstorm tiene un resultado algo mejor. En los métodos LORETA tenemos ese característico pico de 0 error de localización aunque si hay ciertos valores superiores aunque escasos. MNE siendo el método origen y sin las mejoras de estimación resulta el más desfavorable. En la figura 4.3 se observa claramente la evolución de las métricas al aumentar progresivamente el nivel de ruido en la señal. Aquí resulta igualmente evidente lo que se ha comentado previamente con las matrices de resolución en fieldtrip para sLORETA y MNE. Al introducir ruido sLORETA pierde ese PLE 0 tan característico y que debería mantener. Resulta mas claro en el rango intercuartilico, en las tablas 4.1 y 4.2 se recogen los valores de mediana y rango intercuartilico para todos los supuestos estudiados. Si revisamos los valores correspondientes a sLORETA para fieldrip vemos enseguida como el rango aumenta enormemente para los SNR de 10, 3 y 0.5. De forma contra intuitiva tanto el PLE como el SD bajan para la señal de peor calidad.

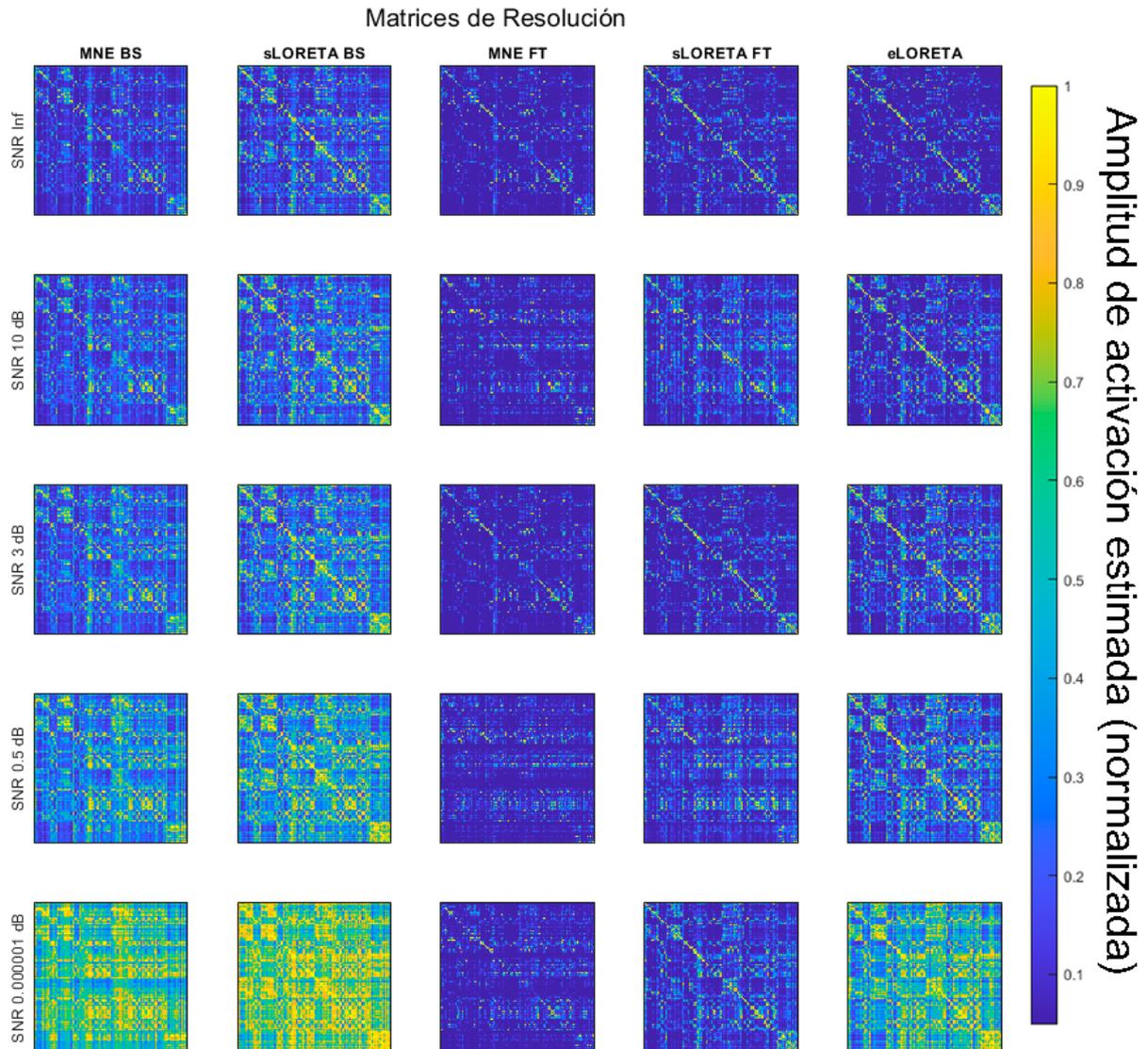


Figura 4.1: Comparativa de las distintas matrices de resolución empíricas. En las columnas se encuentran los distintos métodos de estimación, a la izquierda los calculados a través de brainstorm (BS) y a la derecha aquellos calculados mediante fieldtrip (FT). Ordenados en filas tenemos los distintos ratios de Señal/ruido (SNR) ordenados de mayor calidad de la señal a menor.

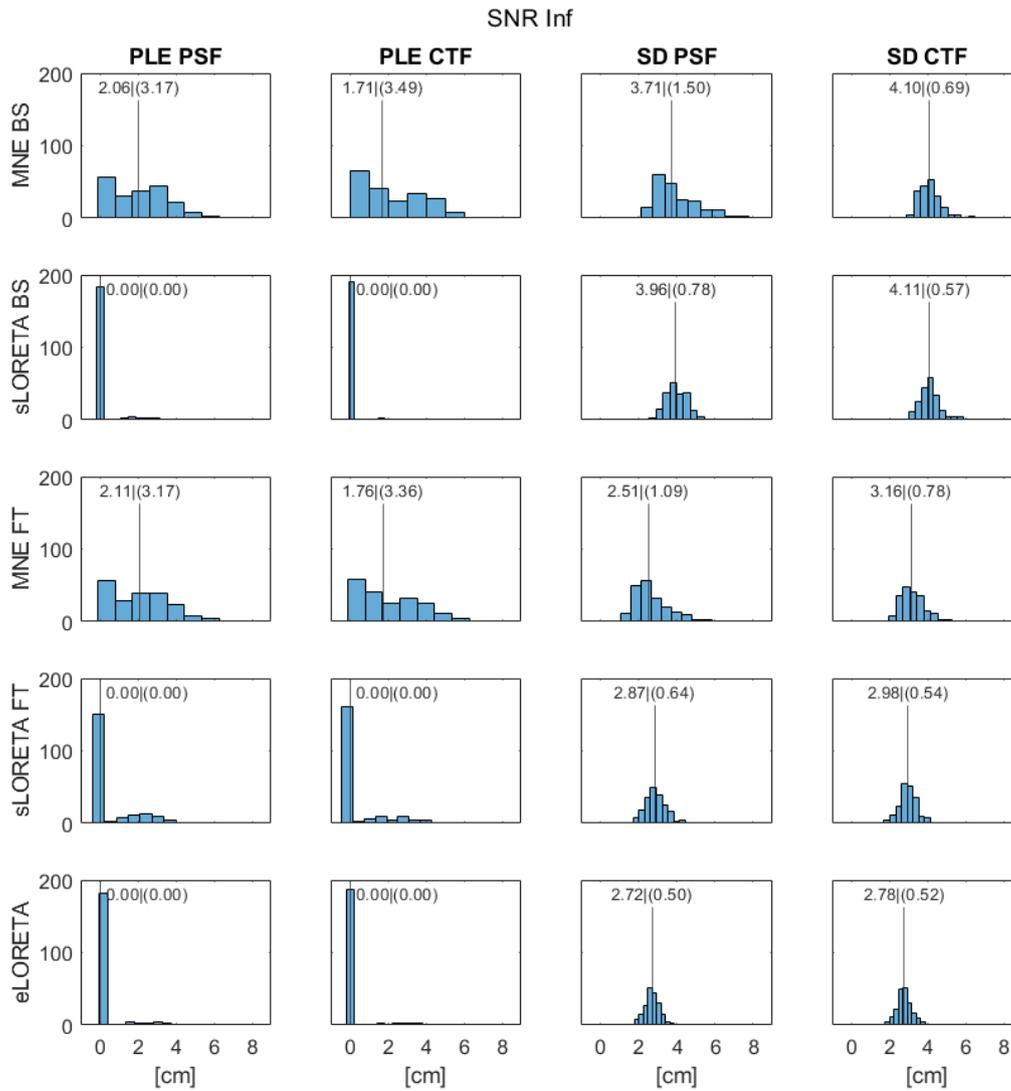


Figura 4.2: Representación en forma de histograma de las métricas calculadas para las señales limpias de ruido. En columnas las distintas métricas, en filas los distintos métodos de estimación. Las unidades en los histogramas están en cm, la línea vertical marca la mediana, representada junto a la misma y con el rango intercuartílico entre paréntesis.

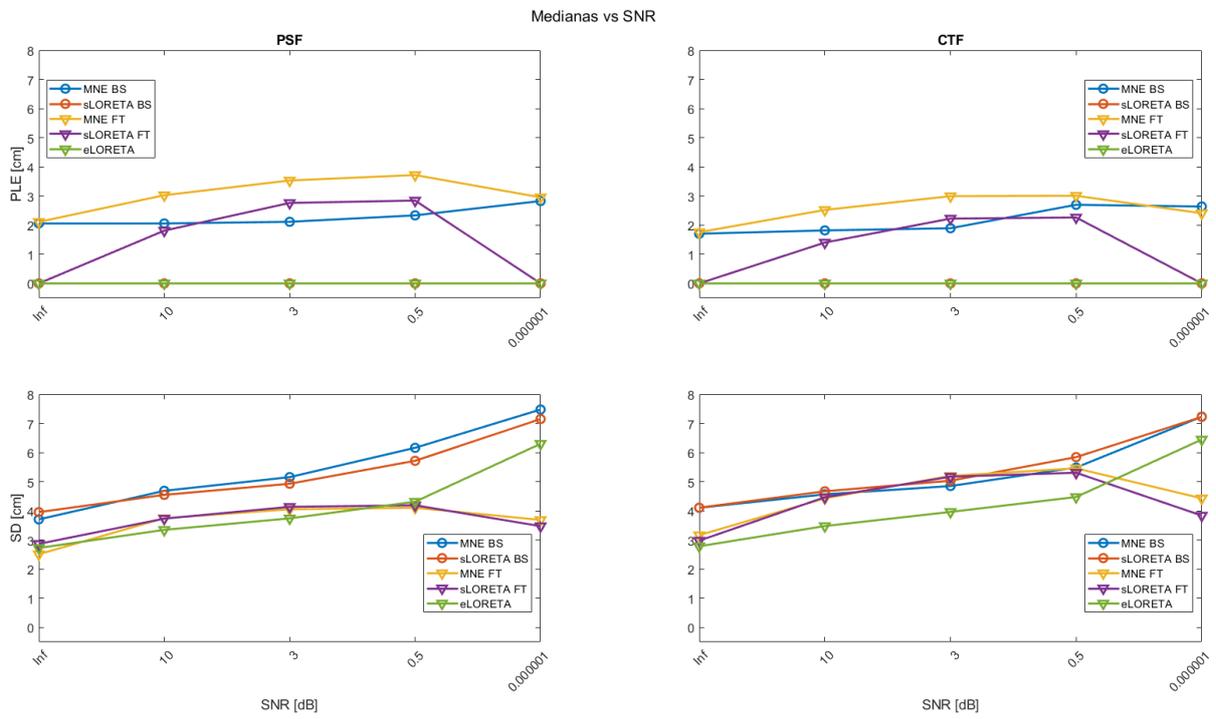


Figura 4.3: Comparativa de la mediana de las distintas métricas frente a las distintas proporciones de ruido. Tenemos en las filas las métricas PLE y SD y en las columnas las funciones de PSF y CTF.

	MNE BS						sLORETA BS					
	PSF		CTF		PSF		CTF		PSF		CTF	
	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm
SNR Inf	2.06 (3.17)	3.71 (1.50)	1.71 (3.49)	4.10 (0.69)	0.00 (0.00)	3.96 (0.78)	0.00 (0.00)	4.11 (0.57)	0.00 (0.00)	3.96 (0.78)	0.00 (0.00)	4.11 (0.57)
SNR 10 dB	2.06 (3.20)	4.69 (1.33)	1.82 (3.18)	4.56 (0.79)	0.00 (0.00)	4.55 (0.57)	0.00 (0.00)	4.67 (0.62)	0.00 (0.00)	4.55 (0.57)	0.00 (0.00)	4.67 (0.62)
SNR 3 dB	2.11 (3.19)	5.16 (1.36)	1.89 (2.56)	4.85 (0.79)	0.00 (0.00)	4.93 (0.63)	0.00 (0.00)	5.03 (0.64)	0.00 (0.00)	4.93 (0.63)	0.00 (0.00)	5.03 (0.64)
SNR 0,5 dB	2.33 (3.36)	6.16 (1.25)	2.70 (2.52)	5.48 (1.21)	0.00 (0.00)	5.72 (0.83)	0.00 (0.00)	5.84 (0.80)	0.00 (0.00)	5.72 (0.83)	0.00 (0.00)	5.84 (0.80)
SNR 1e-6 dB	2.83 (2.61)	7.48 (0.96)	2.64 (2.64)	7.23 (1.61)	0.00 (0.00)	7.15 (1.21)	0.00 (0.00)	7.22 (1.15)	0.00 (0.00)	7.15 (1.21)	0.00 (0.00)	7.22 (1.15)

Tabla 4.1: Mediana y Rango intercuartilico para los distintos métodos de calculo de inversa y ratios de ruido calculados en brainstorm. Unidades en cm.

	MNE FT						sLORETA FT						eLORETA							
	PSF		CTF		PSF		CTF		PSF		CTF		PSF		CTF		PSF		CTF	
	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	PLE <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm	SD <i>mdn</i> / (<i>iqr</i>) cm
SNR Inf	2.11 (3.17)	2.51 (1.09)	1.76 (3.36)	3.16 (0.78)	0.00 (0.00)	2.87 (0.64)	0.00 (0.00)	2.98 (0.54)	0.00 (0.00)	2.72 (0.50)	0.00 (0.00)	2.78 (0.52)	0.00 (0.00)	2.72 (0.50)	0.00 (0.00)	2.78 (0.52)	0.00 (0.00)	2.72 (0.50)	0.00 (0.00)	2.78 (0.52)
SNR 10 dB	3.03 (3.43)	3.75 (2.33)	2.52 (2.36)	4.43 (1.11)	1.81 (3.46)	3.73 (2.20)	1.40 (2.74)	4.46 (1.01)	1.81 (3.46)	3.73 (2.20)	1.40 (2.74)	4.46 (1.01)	1.81 (3.46)	3.73 (2.20)	1.40 (2.74)	4.46 (1.01)	1.81 (3.46)	3.73 (2.20)	1.40 (2.74)	4.46 (1.01)
SNR 3 dB	3.53 (3.05)	4.05 (2.55)	2.99 (2.26)	5.20 (1.62)	2.76 (4.38)	4.14 (2.22)	2.22 (2.79)	5.17 (1.10)	2.76 (4.38)	4.14 (2.22)	2.22 (2.79)	5.17 (1.10)	2.76 (4.38)	4.14 (2.22)	2.22 (2.79)	5.17 (1.10)	2.76 (4.38)	4.14 (2.22)	2.22 (2.79)	5.17 (1.10)
SNR 0,5 dB	3.72 (3.10)	4.11 (2.57)	3.01 (2.35)	5.46 (1.60)	2.84 (4.00)	4.19 (2.22)	2.26 (2.52)	5.31 (1.17)	2.84 (4.00)	4.19 (2.22)	2.26 (2.52)	5.31 (1.17)	2.84 (4.00)	4.19 (2.22)	2.26 (2.52)	5.31 (1.17)	2.84 (4.00)	4.19 (2.22)	2.26 (2.52)	5.31 (1.17)
SNR 1e-6 dB	2.95 (3.40)	3.69 (2.24)	2.41 (2.16)	4.43 (1.14)	0.00 (1.31)	3.47 (0.98)	0.00 (0.47)	3.84 (0.72)	0.00 (1.31)	3.47 (0.98)	0.00 (0.47)	3.84 (0.72)	0.00 (1.31)	3.47 (0.98)	0.00 (0.47)	3.84 (0.72)	0.00 (1.31)	3.47 (0.98)	0.00 (0.47)	3.84 (0.72)

Tabla 4.2: Mediana y Rango intercuartilico para los distintos métodos de calculo de inversa y ratios de ruido calculados en fieldtrip. Unidades en cm.

4.2 Caso Real

Siguiendo con la metodología expuesta se ha ejecutado eLORETA sobre un registro real y representado la actividad a nivel de fuente como un mapa de calor. El sujeto recibe un estímulo auditivo en $t=0$, ≈ 80 ms más tarde, figura 4.4b, se puede observar claramente la reacción de dicho estímulo durante la activación de la región auditiva primaria y secundaria (Giro de Heschl y Giro parietal Inferior respectivamente (Winkler & al., 2013)) en el hemisferio derecho. Mas tarde, en $t=214$ tenemos el P200 como un pico de actividad mayor al anterior, destacando toda la región parietal.

Si observamos ahora en la figura 4.5, podemos observar cierta asimetría y mayor complejidad en la actividad reconstruida para la misma región. El pico de actividad en $t=40$ ms presenta una amplitud comparable al P200 posterior. Esta diferencia entre hemisferios puede deberse a diversos motivos entre los que podríamos encontrar:

- Un error introducido durante el proceso
- Diferencias en el nivel de audición entre el oído dcho. e izdo.
- Respuesta lateralizada frente a los estímulos auditivos

Una limitación a tener en cuenta en estudios con sujetos es el error añadido por la variabilidad entre estos. Al emplear un modelo anatómico genérico y pese a la estandarización del posicionamiento de los sensores, la localización de la actividad a nivel de fuentes puede sufrir una disminución de la precisión de la solución. Esto puede evitarse empleando la anatomía del sujeto mediante imágenes de MRI y corrigiendo el emplazamiento de los electrodos.

5 Conclusiones

En el presente trabajo se ha estudiado y comparado MNE y sLORETA como métodos de estimación del problema inverso en fuentes del EEG entre dos *toolboxes* distintas, *brainstorm* y *fieldtrip*. Se ha añadido a la comparativa eLORETA como alternativa a sLORETA ejecutado en *fieldtrip*.

Si comparamos entre *toolboxes*, *brainstorm* presenta por lo general una mayor dispersión, tanto para el PSF como para el CTF, si bien en PLE es comparable. eLORETA presenta por lo general menor error, tanto de dispersión como de localización, en los supuestos estudiados. MNE y sLORETA presentan una dispersión mayor a eLORETA y sLORETA FT en el caso ideal pero resultan sin embargo más fiables en BS que sus homólogos de FT para señales con ruido presente, a quienes el ruido afecta de forma notable.

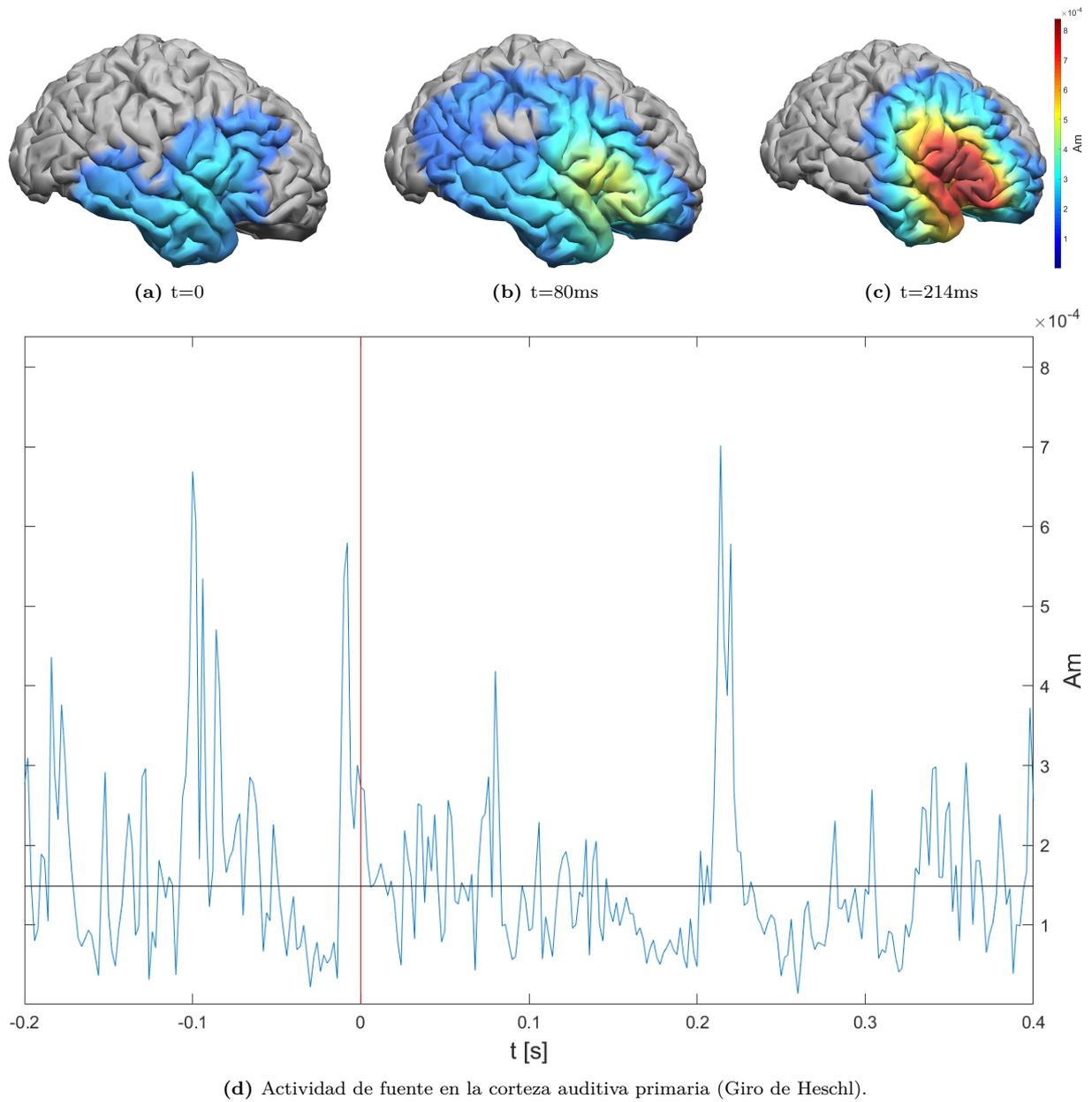


Figura 4.4: Actividad cortical del hemisferio derecho tras estímulo auditivo. Representación del instante inicial así como de los dos picos relevantes tras el mismo.

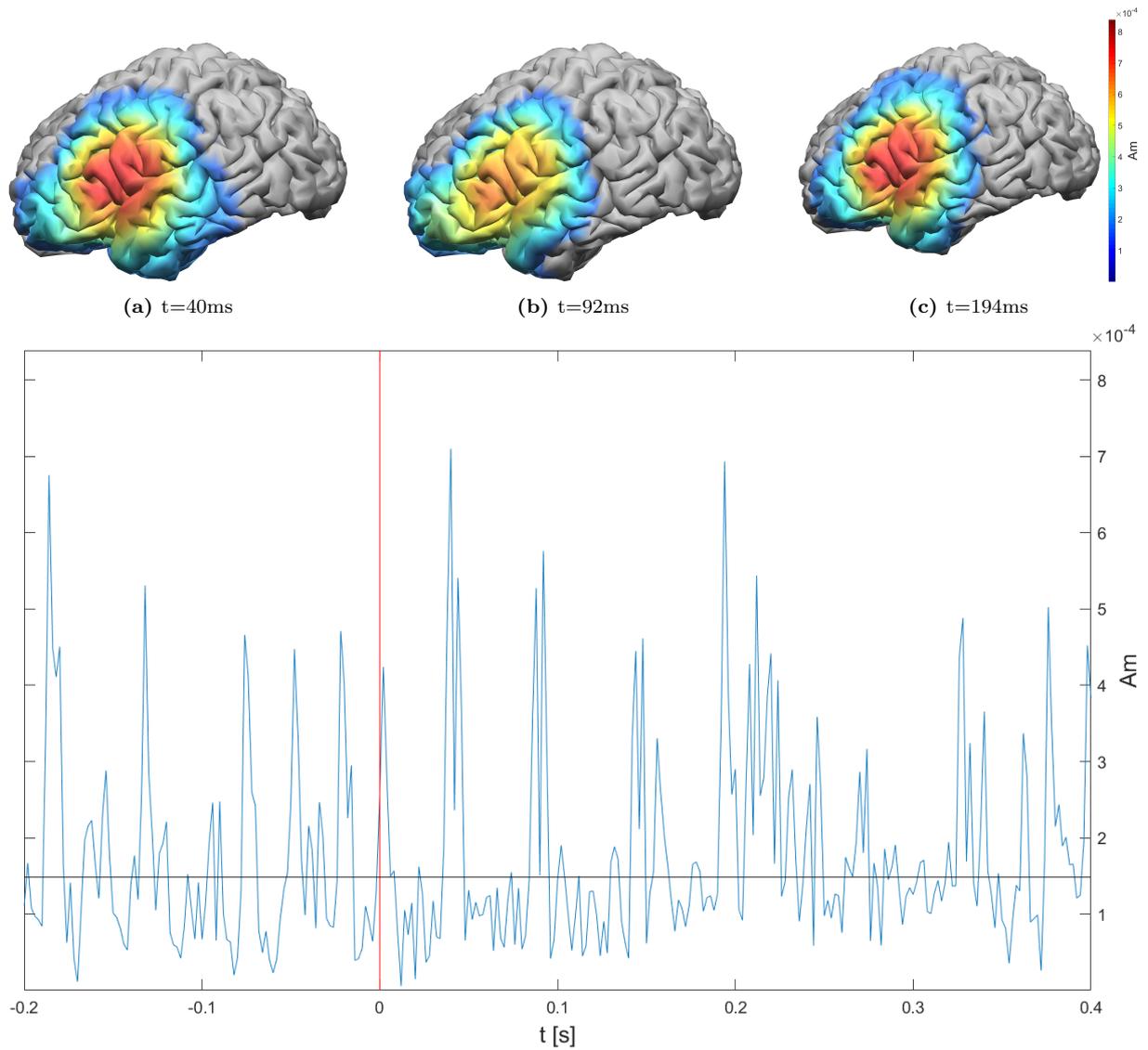


Figura 4.5: Actividad cortical del hemisferio izquierdo tras estímulo auditivo. Representación del instante inicial así como de los dos picos relevantes tras el mismo.

En líneas generales se observa un desempeño bastante positivo de los distintos métodos, con errores de localización y dispersión alineados con los obtenidos en la literatura. Esto demuestra que el uso de sensores de EEG, hoy en día disponibles en multitud de formatos, es suficiente para realizar estudios y desarrollar aplicaciones que requieran localizar las regiones cerebrales activas con relativa precisión.

El estudio de señales a nivel de fuente abre numerosas posibilidades a la hora de estudiar el funcionamiento del cerebro. Esto puede resultar de utilidad de encontrar biomarcadores para evaluar el desarrollo de diversas patologías trabajando con la información a un nivel más cercano a las fuentes cerebrales minimizando la interferencia del volumen conductor.

Bibliografia

- Beck, A. (1890). Die Bestimmung der Localisation der Gehirn-und Rückenmarkfunctionen vermittelst der electrischen Erscheinungen. *Centralbl. Physiol.*, 4, 473-476.
- Beck, A. (1891). Oznaczenie lokalizacyi u mozgu i rdzeniu za pomoca zjawisk elektrycznych. (Determination of localization in the brain and spinal cord by means of electrical phenomena. *Univ. Jagiellonski, Kraków*.
- Becker, H., Albera, L., Comon, P., Haardt, M., Birot, G., Wendling, F., Gavaret, M., Nar, C. G., & Merlet, I. (2014). EEG extended source localization: tensor-based vs. conventional methods. *Neuroimage*, 96, 143-157.
- Becker, H., Albera, L., Comon, P., Gribonval, R., & Merlet, I. (2014). Fast, variation-based methods for the analysis of extended brain sources. *2014 22nd European Signal Processing Conference (EUSIPCO)*, 41-45. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14719662>
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Berger, H. (1930). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen II. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 40, 160-179.
- Berger, H. (1935). Das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Naturwissenschaften*, 23, 121-124. <https://doi.org/10.1007/BF01496966>
- Berger, H. (1936). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. XI Mitteilung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 104, 678-689. <https://doi.org/10.1007/BF01814250>
- Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., & Onofri, M. (2008). EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain*, 131 (Pt 3), 690-705.
- Brazier, M. A. (1949). The electrical fields at the surface of the head during sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(1), 195-204. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90176-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90176-5)
- Brodbeck, V., Spinelli, L., Lascano, A. M., Wissmeier, M., Vargas, M.-I., Vulliemoz, S., Pollo, C., Schaller, K., Michel, C. M., & Seeck, M. (2011). Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*, 134(10), 2887-2897. <https://doi.org/10.1093/brain/awr243>
- Caton, R. (1875). The Electric Currents of the Brain. *British Medical Journal*, 2, 278.
- Caton, R. (1877). Interim report on investigation of the electric currents of the brain. *British Medical Journal*, (1), 62.
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci*, 5(2), 162-176.

- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D., & Halgren, E. (2000). Dynamic Statistical Parametric Mapping: Combining fMRI and MEG for High-Resolution Imaging of Cortical Activity. *Neuron*, *26*(1), 55-67. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81138-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81138-1)
- David Cohen, B. C. (1983). Demonstration of useful differences between magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *56*(1), 38-51. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694\(83\)90005-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0013-4694(83)90005-6)
- De Peralta-Menendez, R., & Gonzalez-Andino, S. (1998). A critical analysis of linear inverse solutions to the neuroelectromagnetic inverse problem. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *45*(4), 440-448. <https://doi.org/10.1109/10.664200>
- Fernández-Bouzas, A., Fernández, T., Ricardo-Garcell, J., & Santiago, E. (2004). Variable resolution electromagnetic tomography (VARETA) in evaluation of compression of cerebral arteries due to deep midline brain lesions. *Archives of Medical Research*, *35*(3), 225-230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2004.02.003>
- Feyissa, A. M., & Tatum, W. O. (2019). Adult EEG. En *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects* (pp. 103-124). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00007-2>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., é, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M., & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, *58*(4), 531-542.
- Fonov, V., Evans, A., McKinstry, R., Almlí, C., & Collins, D. (2009). Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood [Organization for Human Brain Mapping 2009 Annual Meeting]. *NeuroImage*, *47*, S102. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5)
- Gevins, A., Smith, M. E., McEvoy, L. K., Leong, H., Le, J., & Gevins, A. (1999). Electroencephalographic imaging of higher brain function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *354*(1387), 1125-1133.
- Gotch F., H. V. (1891). Über den Gebrauch der Elektrizität für die Lokalisierung der Erregungsercheinungen im Centralnervensystem. *Zbl Physiol*, *4*, 649?651.
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Goj, R., Jas, M., Brooks, T., Parkkonen, L., & Hämäläinen, M. S. (2013). MEG and EEG Data Analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience*, *7*(267), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267>
- Grass, A. M., & Gibbs, F. A. (1938). A Fourier transform of electroencephalogram. *Journal of Neurophysiology*, *1*(6), 521-526. <https://doi.org/10.1152/jn.1938.1.6.521>
- Grave de Peralta Menendez, R., Murray, M. M., Michel, C. M., Martuzzi, R., & Gonzalez Andino, S. L. (2004). Electrical neuroimaging based on biophysical constraints. *NeuroImage*, *21*(2), 527-539. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.051>
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Zervakis, M., Xanthopoulos, P., Sakkalis, V., & Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse

- problem in EEG source analysis. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-5-25>
- Gross, J., Kujala, J., Hämäläinen, M., Timmermann, L., Schnitzler, A., & Salmelin, R. (2001). Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 694-699. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.694>
- Hallez, H., Vanrumste, B., Grech, R., Muscat, J., De Clercq, W., Vergult, A., DÁsseler, Y., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Van Huffel, S., & Lemahieu, I. (2007). Review on solving the forward problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil*, 4, 46.
- Hämäläinen, M. S., & Ilmoniemi, R. J. (1994). Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput*, 32(1), 35-42. <https://doi.org/10.1007/BF02512476>
- Hämäläinen, M. S., & Sarvas, J. (1989). Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE Trans Biomed Eng*, 36(2), 165-171.
- Hauk, O., Stenroos, M., & Treder, M. S. (2022). Towards an objective evaluation of EEG/MEG source estimation methods – The linear approach. *NeuroImage*, 255, 119177. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119177>
- He, B., Musha, T., Okamoto, Y., Homma, S., Nakajima, Y., & Sato, T. (1987). Electric Dipole Tracing in the Brain by Means of the Boundary Element Method and Its Accuracy. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-34* (6), 406-414. <https://doi.org/10.1109/TBME.1987.326056>
- Hedrich, T., Pellegrino, G., Kobayashi, E., Lina, J. M., & Grova, C. (2017). Comparison of the spatial resolution of source imaging techniques in high-density EEG and MEG. *Neuroimage*, 157, 531-544.
- Hoekema, R., Wieneke, G. H., Leijten, F. S., van Veelen, C. W., van Rijen, P. C., Huiskamp, G. J., Ansems, J., & van Huffelen, A. C. (2003). Measurement of the conductivity of skull, temporarily removed during epilepsy surgery. *Brain Topogr*, 16(1), 29-38. <https://doi.org/10.1023/a:1025606415858>
- Jaiswal, A., Nenonen, J., Stenroos, M., Gramfort, A., Dalal, S. S., Westner, B. U., Litvak, V., Mosher, J. C., Schoffelen, J.-M., Witton, C., Oostenveld, R., & Parkkonen, L. (2020). Comparison of beamformer implementations for MEG source localization. *NeuroImage*, 216, 116797. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116797>
- Jatoi, M. A., Kamel, N., Malik, A. S., & Faye, I. (2014). EEG based brain source localization comparison of sLORETA and eLORETA. *Australas Phys Eng Sci Med*, 37(4), 713-721.
- Jiao, B., Li, R., Zhou, H., Qing, K., Liu, H., Pan, H., Lei, Y., Fu, W., Wang, X., Xiao, X., Liu, X., Yang, Q., Liao, X., Zhou, Y., Fang, L., Dong, Y., Yang, Y., Jiang, H., Huang, S., & Shen, L. (2023). Neural biomarker diagnosis and prediction to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using EEG technology. *Alzheimer's Research & Therapy*, 15(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01181-1>
- Kaufmann, P. Y. (1912). Electrical phenomena in cerebral cortex (In Russian). *ObzPsihiatr Nev Eksp Psikhol*, 7, 403-424.

- Klassen, B. T., Hentz, J. G., Shill, H. A., Driver-Dunckley, E., Evidente, V. G., Sabagh, M. N., Adler, C. H., & Caviness, J. N. (2011). Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*, *77*(2), 118-124.
- Lai, Y., van Drongelen, W., Ding, L., Hecox, K., Towle, V., Frim, D., & He, B. (2005). Estimation of in vivo human brain-to-skull conductivity ratio from simultaneous extra- and intra-cranial electrical potential recordings. *Clinical Neurophysiology*, *116*(2), 456-465. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.08.017>
- Lantz, G., Grave de Peralta, R., Spinelli, L., Seeck, M., & Michel, C. M. (2003). Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol*, *114*(1), 63-69.
- Lee, W. H., Liu, Z., Mueller, B. A., Lim, K., & He, B. (2009). Influence of white matter anisotropic conductivity on EEG source localization: Comparison to fMRI in human primary visual cortex. *Clinical Neurophysiology*, *120*(12), 2071-2081. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.09.007>
- Malmivuo, J., & Plonsey, R. (1995). *Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195058239.001.0001>
- Menke, W. (1984). *Geophysical Data Analysis: Discrete Inverse Theory*.
- Michel, C. M., Lantz, G., Spinelli, L., De Peralta, R. G., Landis, T., & Seeck, M. (2004). 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol*, *21*(2), 71-83.
- Michel, C. M., & He, B. (2019). EEG source localization. En *Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects* (pp. 85-101). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64032-1.00006-0>
- Michel, C. M., & Murray, M. M. (2012). Towards the utilization of EEG as a brain imaging tool [NEUROIMAGING: THEN, NOW AND THE FUTURE]. *NeuroImage*, *61*(2), 371-385. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.039>
- Mosher, J., & Leahy, R. (1999). Source localization using recursively applied and projected (RAP) MUSIC. *IEEE Transactions on Signal Processing*, *47*(2), 332-340. <https://doi.org/10.1109/78.740118>
- Nunez, P. L., & Srinivasan, R. (2006). *Electric Fields of the Brain: The neurophysics of EEG*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195050387.001.0001>
- Nuwer, M. (1997). Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology*, *49*(1), 277-292.
- Oostendorp, T., Delbeke, J., & Stegeman, D. (2000). The conductivity of the human skull: results of in vivo and in vitro measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *47*(11), 1487-1492. <https://doi.org/10.1109/TBME.2000.880100>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2010). FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>

- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24 Suppl D, 5-12.
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koukkou, M., Kochi, K., Anderer, P., Saletu, B., Tanaka, H., Hirata, K., John, E. R., Prichep, L., Biscay-Lirio, R., & Kinoshita, T. (2011). Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*, 369(1952), 3768-3784. <https://doi.org/10.1098/rsta.2011.0081>
- Pascual-Marqui, R., Michel, C., & Lehmann, D. (1994). Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*, 18(1), 49-65. [https://doi.org/10.1016/0167-8760\(84\)90014-X](https://doi.org/10.1016/0167-8760(84)90014-X)
- Plummer, C., Harvey, A. S., & Cook, M. (2008). EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia*, 49(2), 201-218.
- Politsky, J. M. (2017). Brain Tumor-Related Epilepsy: a Current Review of the Etiologic Basis and Diagnostic and Treatment Approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 17(9), 70.
- Quigley, C. (2021). Forgotten rhythms? Revisiting the first evidence for rhythms in cognition. *European Journal of Neuroscience*, 55(11-12), 3266-3276. <https://doi.org/10.1111/ejn.15450>
- Railo, H., Nokelainen, N., Savolainen, S., & Kaasinen, V. (2020). Deficits in monitoring self-produced speech in Parkinson's disease. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/823674>
- Raymond, A. A., Fish, D. R., Sisodiya, S. M., Alsanjari, N., Stevens, J. M., & Shorvon, S. D. (1995). Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*, 118 (Pt 3), 629-660.
- Robinson, S., & Vrba, J. (1999). Functional neuroimaging by Synthetic Aperture Magnetometry (SAM). *Recent Advances in Biomagnetism, Tohoku University Press, Sendai*, 302-305.
- Rush, S., & Driscoll, D. A. (1968). Current distribution in the brain from surface electrodes. *Anesth Analg*, 47(6), 717-723.
- Samuelsson, J. G., Peled, N., Mamashli, F., Ahveninen, J., & Hämäläinen, M. S. (2021). Spatial fidelity of MEG/EEG source estimates: A general evaluation approach. *NeuroImage*, 224, 117430. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117430>
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X. N., Holmes, A. J., Eickhoff, S. B., & Yeo, B. T. T. (2018). Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cereb Cortex*, 28(9), 3095-3114.
- Scherg, M., & Von Cramon, D. (1985). A new interpretation of the generators of BAEP waves I?V: Results of a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 62(4), 290-299. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(85\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0168-5597(85)90006-1)

- Schomer, D. L., & Lopes da Silva, F. H. (2017). *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780190228484.001.0001>
- Sinha, S. R., Sullivan, L., Sabau, D., San-Juan, D., Dombrowski, K. E., Halford, J. J., Hani, A. J., Drislane, F. W., & Stecker, M. M. (2016). American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*, 33(4), 303-307.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 879716. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- van Dellen, E., Hillebrand, A., Douw, L., Heimans, J., Reijneveld, J., & Stam, C. (2013). Local polymorphic delta activity in cortical lesions causes global decreases in functional connectivity. *NeuroImage*, 83, 524-532. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.009>
- Van Veen, B., & Buckley, K. (1988). Beamforming: a versatile approach to spatial filtering. *IEEE ASSP Magazine*, 5(2), 4-24. <https://doi.org/10.1109/53.665>
- Van Veen, B., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., & Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 44(9), 867-880. <https://doi.org/10.1109/10.623056>
- Wang, J.-Z., Williamson, S., & Kaufman, L. (1992). Magnetic source images determined by a lead-field analysis: the unique minimum-norm least-squares estimation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 39(7), 665-675. <https://doi.org/10.1109/10.142641>
- Westner, B. U., Dalal, S. S., Gramfort, A., Litvak, V., Mosher, J. C., Oostenveld, R., & Schoffelen, J.-M. (2022). A unified view on beamformers for M/EEG source reconstruction. *NeuroImage*, 246, 118789. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118789>
- Winkler, I., Denham, S., & Escera, C. (2013). Auditory Event-related Potentials (D. Jaeger & R. Jung, Eds.), 1-29. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7320-6_99-1
- Xie, W., Toll, R. T., & Nelson, C. A. (2022). EEG functional connectivity analysis in the source space. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 56, 101119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101119>

II | Presupuesto

1 Necesidad del presupuesto

Para poder inicial cualquier tipo de proyecto, independientemente del ámbito del mismo, es necesario realizar un presupuesto del mismo. De esta manera se realiza una previsión de los gastos ocasionados por el mismo y puede valorarse si la ejecución del mismo es provechosa desde el punto de vista económico o no.

En el presente trabajo, tratándose de un Trabajo de fin de Máster, este presupuesto es una aproximación a posteriori del coste aproximado de las actividades realizadas durante la ejecución. Se presenta así como un ejercicio preparativo para un caso real de defender un proyecto.

2 Contenido del presupuesto

El presupuesto siguiente contiene una valoración aproximada de los elementos necesarios para la ejecución del mismo. Al tratarse de un proyecto de simulación además de emplear librerías de uso gratuito, el presupuesto resultante es simple.

Para los gastos materiales (Hardware y Software) se ha empleado un factor de amortización. Dado que estos elementos se emplean para fines ajenos al presente trabajo es necesario valorar proporcionalmente su uso. El importe final vendrá dado por la expresión:

$$Coste(\text{sin impuestos}) = \frac{\text{periodo de uso}}{\text{periodo amortizable}} * Precio(\text{sin impuestos}) \quad (2.1)$$

Para el factor de amortización se ha empleado el tiempo en semanas, considerando la duración de la semana en 40h, resultando en una duración del proyecto de 7.5 semanas, y un año como 52 semanas.

Item	Unidades	Cantidad	Precio/Ud	Factor de amortización	Precio
<i>Software</i>					
Licencia Académica MatLab	Licencia	1	262,00 €	7.5/52	37,78 €
<i>Hardware</i>					
MSI GF75 Thin 10UE-017XES	Ud	1	964,60 €	7.5/260	27,80 €
<i>Personal</i>					
Ing. Biomédico	Horas	300		13,00 €	3.900,00 €
Dedicación tutores	Horas	15		13,00 €	195,00 €
Total (sin impuestos)					4.160,58 €

Tabla 2.1: Desglose del costo del proyecto.