

# Estudi de la connectivitat cerebral durant la vigília prolongada

Marta Alcalá, Joan F. Alonso, <sup>(1)</sup>Sandra Giménez,  
Sergio Romero, Miguel A. Mañanas.

*Departament ESAII, Centre de Recerca en Enginyeria Biomèdica, Escola Universitària d'Enginyeria Tècnica Industrial de Barcelona, Universitat Politècnica de Catalunya*

<sup>(1)</sup> *Centre d'Investigació de Medicaments, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.*

## Resum

En aquest estudi s'avaluen els efectes de la privació de son sobre el senyals electroencefalogràfics de voluntaris sans mitjançant la transferència d'entropia (TE), una tècnica no paramètrica que permet detectar dependències direccionals entre variables. Els resultats obtinguts concorden amb la potència en la banda  $\theta$ , un marcador reconegut relacionat amb la pressió de son.

Els màxims efectes de la privació de son es produeixen després de 24 hores sense dormir, període en el qual es produeixen increments de TE localitzats en la regió anterior del cap, mentre que es produeixen disminucions que afecten tot el crani.

El valor mitjà d'aquestes disminucions mostra una correlació alta amb la potència theta, de manera que es pot considerar un marcador fiable de la pressió de son, alhora que aporta informació sobre la localització dels canvis produïts i indica una disminució global de la transferència d'informació entre zones.

**Paraules Clau:** privació de son, transferència d'entropia, electroencefalografia.

## Abstract

This study assesses the effects of sleep deprivation on electroencephalographic signals of healthy volunteers by means of transfer entropy (TE), a non-parametric technique that allows the detection of directional relationships between variables. The obtained results match those of  $\theta$ -band spectral power, which is an accepted marker related to sleep pressure.

The maximum effects of sleep deprivation are observed after 24 hours without sleeping, and TE increases are obtained on the anterior region of the scalp, whereas decreases are also obtained and are widespread over the head.

The average of TE decreases shows high correlation with  $\theta$ -power and can be considered a reliable marker of sleep pressure, gives insight about localization of changes and points towards a global reduction of information transfer among cerebral areas.

**Keywords:** sleep deprivation, transfer entropy, electroencephalography.

## 1. Introducció

En circumstàncies normals, el cicle de son-vigília es repeteix en períodes de 24 hores, 8 de son i 16 de vigília. Aquest ritme, denominat circadià, està controlat pel nucli supraquiasmàtic de l'hipotàlem.

Totes les particularitats del cicle de son-vigília estan relacionades bé amb els mecanismes circadians, bé amb mecanismes homeostàtics que regulen la necessitat de dormir, o amb ambdós tipus alhora.

Tradicionalment, els efectes de la privació de son han estat estudiats mitjançant l'anàlisi espectral dels senyals electroencefalogràfics, i un dels marcadors acceptats de la pressió de son és la potència a la banda  $\theta$  (3,5 a 7,5 Hz). El càlcul de la transferència d'entropia (TE) en senyals EEG suposa un pas més en l'estudi de la vigília prolongada perquè es tracta d'una mesura de connectivitat capaç de detectar relacions direccionals entre variables.

## 2. Metodologia

### 2.1. Base de dades

La base de dades fou enregistrada a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, i consta de registres de 3 minuts d'electroencefalografia (EEG) i electrooculografia (EOG), 19 i 2 canals respectivament, seguint l'estàndard internacional 10/20. Els senyals van ésser adquirits utilitzant una freqüència de mostreig de 250 Hz i una etapa de filtratge analògic passa-banda entre 0,1 i 45 Hz. Posteriorment es van remostrejar els senyals a una freqüència de 100 Hz per al seu emmagatzematge i estudi posterior.

Un total de 18 voluntaris van participar en l'estudi, en el qual es van realitzar registres cada 2 hores, començant a les 8 del matí, fins a completar un total de 36 hores sense dormir (8 de la tarda del dia següent).

### 2.2. Preprocessament dels senyals

En primer lloc, els senyals EEG van ésser filtrats per eliminar els artefactes oculars utilitzant la informació dels canals EOG. Per a la reducció dels artefactes oculars s'utilitzà un algorisme automàtic basat en separació cega de fonts implementat mitjançant l'algorisme SOBI [1]. Un cop aplicada aquesta reducció, es va avaluar la presència d'artefactes residuals o altres artefactes tenint en compte les següents condicions [2]:

- Amplitud màxima superior a  $\pm 150\mu\text{V}$ .
- Potència absoluta a la banda freqüencial de 35 a 45 Hz superior a  $50\mu\text{V}^2$  a les derivacions frontó-polar, frontal i temporal; i superior  $25\mu\text{V}^2$  a la resta de derivacions.
- Relació de potència absoluta entre les bandes  $\alpha$  y  $\delta$  menor que un llinar variable en funció de l'amplitud del canal EEG y de l'activitat  $\alpha$  present al senyal.

Finalment, es va filtrar el senyal amb un filtre de Chebyshev invers d'ordre 16, passa-banda entre 0,5 i 35 Hz, utilitzant un filtratge digital de doble passada per eliminar les distorsions de fase.

### 2.2. Càlcul de la potència $\theta$ i la transferència d'entropia

La potència a la banda  $\theta$  es va estimar mitjançant el càlcul de la potència absoluta i obtenint-ne la variació relativa respecte a l'instant inicial, és a dir, dividint la potència obtinguda per la inicial i restant-li la unitat, de manera que el valor basal fos nul.

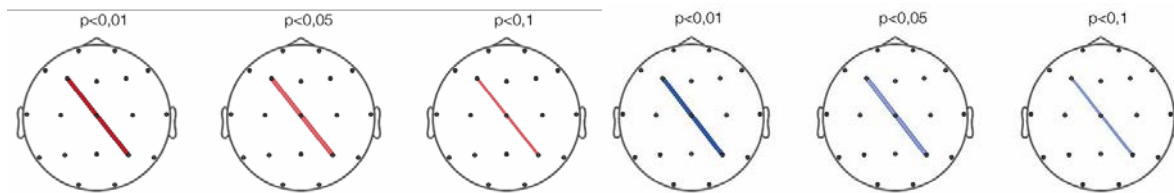
La transferència d'entropia és una mesura derivada de la teoria de la informació que quantifica la informació transferida entre dos variables mitjançant l'equació següent:

$$T_{X \rightarrow Y} = \sum_{x_n, y_n} p(x_{n+1}, x_n, y_n) \log \left( \frac{p(x_{n+1} | x_n, y_n)}{p(x_{n+1} | x_n)} \right) \quad (1)$$

on  $x_n$  i  $y_n$  indiquen les mostres actuals de dos senyals X i Y, i  $p(\cdot)$  indica la funció de distribució de probabilitat. Como es pot observar, es tracta d'una mesura asimètrica i per tant  $T_{X \rightarrow Y} \neq T_{Y \rightarrow X}$ . L'estimació de les funcions de densitat de probabilitat de cada senyal es va realitzar mitjançant el càlcul d'histogrames tenint en compte el que s'anomena *equiquantal binning*, de manera que es maximitza el càlcul de l'entropia individual de cada senyal (però no les entropies conjuntes) i fa més robust el càlcul de la TE [4]. Aquesta fórmula fou aplicada per a cadascuna de les 342 parelles d'elèctrodes possibles, per a cada instant de registre, i per a cada voluntari de l'estudi.

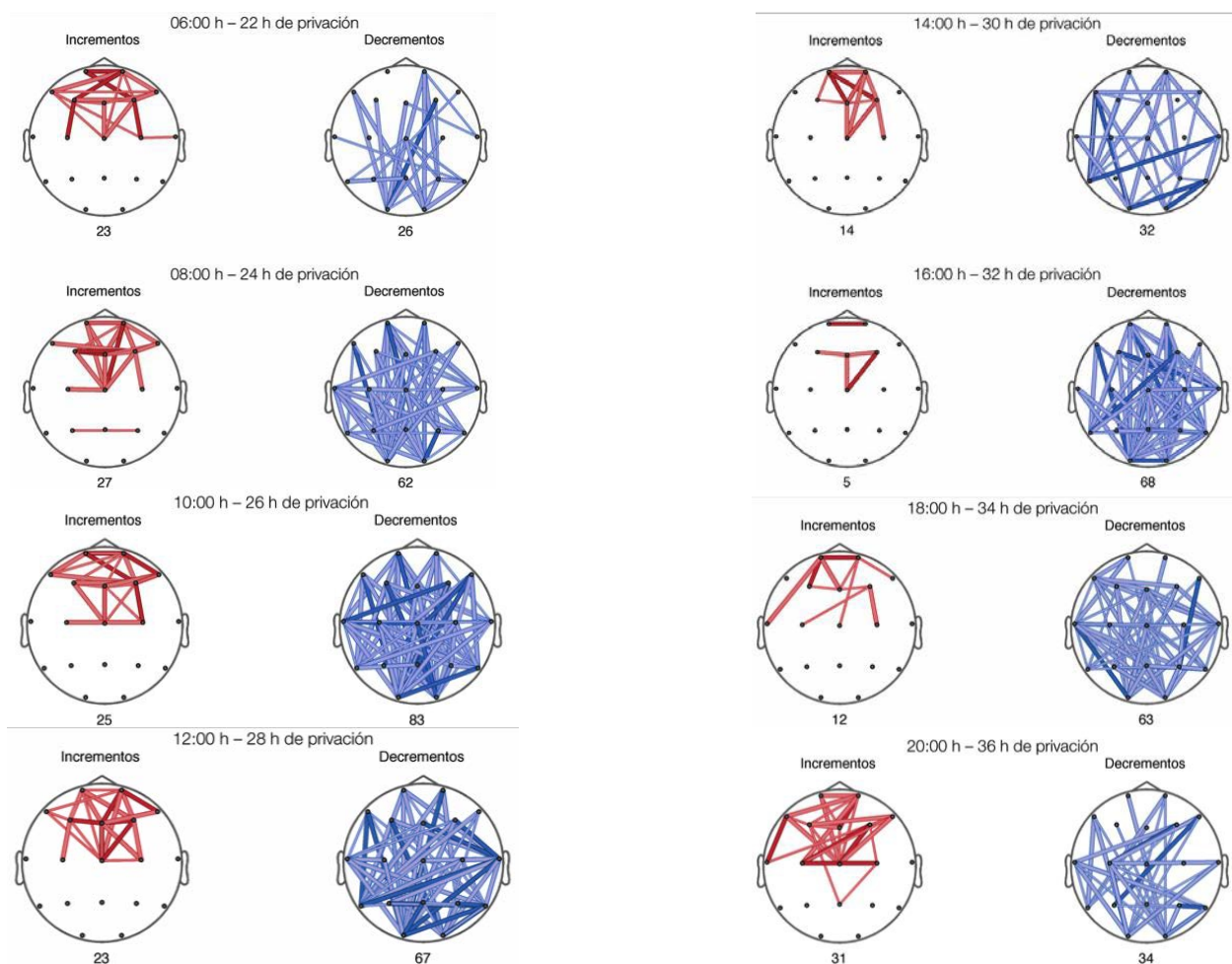
### 2.3. Anàlisi estadística

Per estudiar quins canvis significatius produeix la privació de son es va utilitzar el test dels rangs amb signe de Wilcoxon per comparar els valors de TE obtinguts en cadascun dels instants amb els del registre basal.



**Figura 1.** Exemples de mapes de connectivitat.

Els resultats obtinguts es presenten esquemàticament mitjançant mapes de connectivitat, que són representacions dels elèctrodes sobre el cap que mostren les diferències estadísticament significatives mitjançant línies que connecten els elèctrodes involucrats. Tant la tonalitat del color, com la seva intensitat i el gruix de la línia ens indiquen la significació estadística del canvi obtingut. Un color fred indica disminució, mentre que un color càlid indica increment. Una línia prima s'associa a un p-valor de 0,1, una gruixuda a un p-valor de 0,05, i una gruixuda i intensa a un p-valor de 0,01 (vegeu la Figura 1).



**Figura 2.** Mapes de connectivitat corresponents als instants entre 22 i 36 hores de privació de son. Sota cada mapa s'indica el nombre de diferències significatives que conté (se separen els increments i les disminucions per facilitar la visualització). Tots els mapes van resultar significatius d'acord amb el llinar establert mitjançant el criteri binomial (increments + disminucions > 44)

Com que el nombre de comparacions que es duen a terme es elevat, és necessària la utilització d'una correcció per a comparacions múltiples. Per això es va calcular un llindar basat en el teorema binomial [5] d'acord amb el qual, i tenint en compte una significació estadística de 0,1 per a cada prova individual (parella d'elèctrodes) i una de 0,05 per a considerar significatiu (i no fruit de l'atzar) un mapa complet, és necessari un nombre de línies superior a 44.

### 3. Resultats

L'estudi de la potència  $\theta$  va permetre observar que els majors efectes de la vigília prolongada es produïren entre les 10 i les 12 hores del dia següent, és a dir, passades 24 hores des de l'inici de l'experiment. Per aquest motiu els resultats que es presenten mostren els mapes a partir de les 22 hores de privació de son (Figura 2).

Els mapes mostren increments significatius de TE principalment a nivell anterior del crani, mentre que les disminucions es troben distribuïdes de manera uniforme sobre tot el cap. Aquest fet es correspon amb l'increment de la pressió de son reflectit a la potència  $\theta$ . Aquest fet indica que, en general, les connexions cerebrals mesurades per la TE es debiliten com a conseqüència de la vigília prolongada, tot i que es produeixen increments locals a la zona anterior.

### 4. Discussió i conclusions

L'aplicació de la transferència d'entropia (TE) a senyals electroencefalogràfics (EEG) és innovadora i la seva utilització en privació de son no ha estat documentada prèviament. El seu estudi ha permès observar com les connexions cerebrals es debiliten a nivell global, especialment entre zones distants del cervell. Al mateix temps, es produeixen alguns increments en l'activitat local de la zona anterior. Tots els canvis observats apareixen quan els efectes de la privació de son són màxims, d'acord amb el que indica el marcador acceptat que és la potència en la banda  $\theta$ , a partir de les 24 hores després de l'inici de l'experiment.

Les disminucions de TE es poden correlacionar amb l'evolució de la potència  $\theta$ , de manera que podria establir-se un nou marcador de la pressió de son que a més proporciona la localització dels canvis produïts a nivell de transferència d'informació entre senyals EEG. Aquestes disminucions podrien explicar-se pels canvis talem-corticals que es produeixen entre la transició de vigília a son i que marquen els ritmes corticals. Pel que fa als increments, la seva zona d'aparició coincideix amb la dels ritmes  $\theta$ , i per tant, si aquests indiquen la pressió de son, és raonable pensar que la seva influència creixi a mesura que passem més hores desperts.

Per últim, cal destacar que s'ha d'estudiar encara tot el potencial de la transferència d'entropia per detectar canvis en la connectivitat cerebral, per exemple per desplaçaments temporals diferents de la unitat, tenint en compte quins retards poden ésser rellevants per a l'estudi de diferents estats del cervell, com ara la privació de son.

### 5. Referències

1. S. Romero, M. A. Mañanas, M. J. Barbanoj, *Comput Biol Med*, **Vol.**(38), pp 348–360, (2008).
2. P. Anderer, H. V. Semlitsch, B. Saletu, M. J. Barbanoj. *Psychiatry Res*, **Vol.**(45), pp. 79–93, (1992).
3. L. A. Finelli, H. Baumann, A. A. Borbély, P. Achermann. *Neuroscience*, **Vol.**(101), pp 523–29, (2000).
4. Vejmelka M, Palus M. *Phys Rev E*, **Vol.**(77), 026214, (2008).
5. E. M. Cross, W. W. Chaffin. *Educ Psychol Meas*, **Vol.**(42), pp. 25–34, (1982).

### 6. Agraïments

Aquest treball ha estat finançat parcialment pel MINECO (ref. DPI 2011-22680).

