

Inferencia de redes cerebrales funcionales implicadas en la atención

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE

Rodrigo Lagos¹, Bioquímico

Cristóbal Möenne², Doctorado en Ciencias de la Computación

Diego Cosmelli³, Profesor Asociado

¹FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

²ESCUELA DE INGENIERIA, DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN

³ESCUELA DE PSICOLOGÍA

RESUMEN

En esta investigación se obtuvieron registros electroencefalográficos para dos tareas de atención distintas: atención externa y atención interna. A partir de estos registros se obtuvieron las redes cerebrales funcionales entre electrodos. Se encontraron diferencias significativas en las propiedades topológicas de densidad de conectividad, coeficiente de agrupamiento y camino promedio. Esto sugiere que existe un mecanismo neuronal diferencial para ambas condiciones atencionales.

INTRODUCCIÓN

Una característica fundamental del sistema nervioso central es su capacidad de integrar las funciones de grupos de neuronas especializadas para, así, producir una experiencia total y coherente [1,2]. Para poder estudiar esta dinámica funcional en humanos, y su relación con distintos procesos cognitivos, es necesario usar técnicas no invasivas tales como el **electroencefalograma (EEG)** [1,3].

El EEG permite registrar los cambios de voltaje a nivel de cuero cabelludo producido por la sumatoria espacial y temporal de potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios [3-5]. A partir de estos registros, se puede estimar la red cerebral funcional subyacente, a nivel de cuero cabelludo, mediante el

cálculo de sincronía de fase entre pares de electrodos [1] y caracterizar esta red, mediante sus propiedades topológicas [6]. Las propiedades topológicas permiten dar cuenta de las relaciones estructurales entre los componentes de la red, a nivel local y global [6].

Por otra parte, la atención puede ser entendida como una serie de estrategias utilizadas por el individuo para controlar el flujo de información en el sistema nervioso central, ya que le permite seleccionar ciertos estímulos frente a otros [7]. Ésta puede ser clasificada, según su blanco, como externa o interna. La atención externa ocurre cuando el estímulo atendido proviene de los órganos sensoriales, mientras que la atención interna, cuando el estímulo atendido proviene de la memoria, del estado emocional o de estímulos propioceptivos [8]. A pesar de la importancia de la atención interna para el control de procesos cognitivos, ha sido poco estudiada en comparación con la atención externa [7,8].

Para afrontar esta problemática se pretende realizar un estudio comparativo entre una tarea de atención externa y una tarea de atención interna, inferir las redes cerebrales subyacentes y comparar las redes inferidas en base a sus propiedades topológicas. Se espera encontrar diferencias significativas entre ambos procesos atencionales a este nivel descriptivo.

METODOLOGÍA

Tareas atencionales

Para esta investigación se seleccionaron 18 participantes (8 de los cuales fueron mujeres, todos de edades entre 20 y 26 años y sin historial de enfermedades psiquiátricas). A ellos se les registró el EEG mientras ejecutaban las tareas atencionales. Éstas se llevaron a cabo mediante un paradigma “pista estímulo”. Este paradigma consiste en “advertir” al participante mediante una “pista” de que, en un breve período de tiempo, aparecerá en la pantalla, un estímulo relevante para efectuar una tarea. De esta forma, el participante tiene el tiempo necesario para prepararse.

El período de tiempo entre la “pista” y el estímulo es variable, para así evitar un efecto de aprendizaje.

Se realizaron 225 repeticiones de ambas tareas (ensayos), iniciados por los mismos participantes, quienes fueron instruidos para que, en la condición de atención interna, generaran una palabra que contuviera las dos consonantes presentadas en la pantalla, juntas y en el orden indicado. Por ejemplo, si las consonantes presentadas eran ‘r’ ‘b’ la palabra “Árbol” se consideraría respuesta correcta, en cambio “Rabino” se consideraría incorrecta. En la condición externa, los participantes fueron instruidos para ignorar las consonantes y que reconocieran el instante en que un estímulo visual tenue y breve se apareciera en la pantalla (cambio leve de contraste).

Registros electroencefalográficos

Los registros electroencefalográficos se realizaron con 64 electrodos, colocados sobre el cuero cabelludo de los participantes, mediante el equipo Biosemi Active Two, con sistema 10-20 extendido y una frecuencia de muestreo de 2048 Hz. Además, se registraron el electrocardiograma y el electroculograma, para facilitar el rechazo de artefactos producidos por la actividad eléctrica del corazón y los movimientos oculares. Los registros se sometieron a rechazo de artefactos y se remuestrearon a una frecuencia de 512 Hz. Sólo se analizaron los ensayos con respuestas correctas. 5 participantes se descartaron del análisis por no contar con suficientes ensayos por condición (sobre 20). El segmento del ensayo que se analizó corresponde a 1 segundo desde que se presenta el estímulo. Para que el análisis fuera balanceado, por participante, cuando existían más ensayos de una condición frente a la otra, se realizó un remuestreo aleatorio para dejar ambas condiciones con el mismo número de ensayos.

Filtrado

Un requisito fundamental para poder determinar, de forma correcta, la sincronía de fase entre señales electroencefalográficas es que sean filtradas en un rango relativamente estrecho de frecuencias [1,9]. Para ello se utilizó un filtro butterworth de orden 2 y de ancho ± 1.5 Hz en torno al peak alfa definido por participante [11]. El filtro se diseñó usando la función butter de MatLab® R2008, la cual creó un filtro pasabanda con los requisitos especificados. Para aplicar el filtro sobre las señales se usó la función filtfilt, la cual genera la señal filtrada usando los parámetros generados con la función butter, aplicándose dos veces en sentidos opuestos, para no cambiar la fase de la señal al filtrarse.

Cálculo de valores de sincronía de fase

La señal analítica se obtuvo mediante la función hilbert de MatLab® R2008a. A partir de ésta, mediante la función angle, se calculó la fase instantánea para cada electrodo. Finalmente, la sincronía de fase entre pares de electrodos se calculó usando una rutina de MatLab® R2008a programada para ello. Para más detalles ver “Principio Científico”.

Modelo nulo e inferencia de redes

Para seleccionar los valores de sincronía que eran significativos para cada ensayo, por participante, se construyó una distribución nula de valores de sincronía de fase por cada par de electrodos. Esta distribución consiste en los valores de sincronía calculados entre registros, que pertenecen a distintos ensayos, seleccionados al azar 100 veces. De esta forma, los valores de sincronía nulos serán independientes de la tarea. El valor de sincronía se consideró significativo si estaba fuera de la distribución nula. Cuando el valor de sincronía era significativo para un par de electrodos, dentro del ensayo, se le asignó un valor de 1, en caso contrario, 0. Al promediar estos valores, a través de los ensayos, se obtuvo el valor de conectividad estimado entre el par de electrodos, definiéndose una red pesada para cada participante por condición.

Propiedades topológicas

Las propiedades topológicas son una serie de medidas que permiten cuantificar las características estructurales globales y locales de una red. Las propiedades topológicas calculadas para las redes inferidas fueron: densidad de conectividad, coeficiente de agrupamiento y camino promedio. Éstas se calcularon usando funciones del Brain Connectivity Toolbox (<http://www.brain-connectivity-toolbox.net/>) programadas en MatLab® R2008a [11].

La densidad de conectividad es una relación entre la conectividad total de la red inferida en comparación con una red completamente conexa [11], dada por la Ecuación 1 para un red pesada.

$$(1) \quad d = \frac{\sum S_i}{n(n-1)}$$

Donde:

n : Número de nodos

S_i : Peso del nodo

El coeficiente de agrupamiento indica cuántos nodos forman grupos con sus vecinos cercanos [11,12]. De esta manera, puede dar cuenta del nivel de interacción local que se da entre los componentes contiguos de la red [11,12]. En el caso de una red pesada está dado por la Ecuación 2:

$$(5) \quad C_i = \frac{2}{k_i(k_i-1)} \sum_j^n \sum_k^n (W_{ij} W_{ik} W_{kj})^{1/3}$$

Donde:

k_i : Grado del nodo i

W_{ij} : Peso de la conexión entre el nodo i y el nodo j

El camino promedio, como su nombre lo indica, es la distancia promedio que separa al nodo del resto de nodos, es decir, por cuántos enlaces es necesario pasar para llegar de un nodo a cualquier otro [11,12]. Así, puede dar cuenta del nivel de integración global de los componentes a la red. Para una red pesada está dado por la Ecuación 3:

$$(3) \quad L = \frac{1}{n} \sum_i^n \sum_j^n \frac{d_{ij} W_{ij}^{-1}}{n-1}$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se muestran las redes cerebrales funcionales promedio para ambas condiciones. Sin embargo, debido a su alta conectividad, se optó por mostrar sólo los enlaces con el 10% superior de peso. En la Figura 2 las propiedades topológicas calculadas para ambas condiciones, muestra que la densidad de conectividad, el coeficiente de agrupamiento y el camino promedio son mayores en la condición de atención interna.

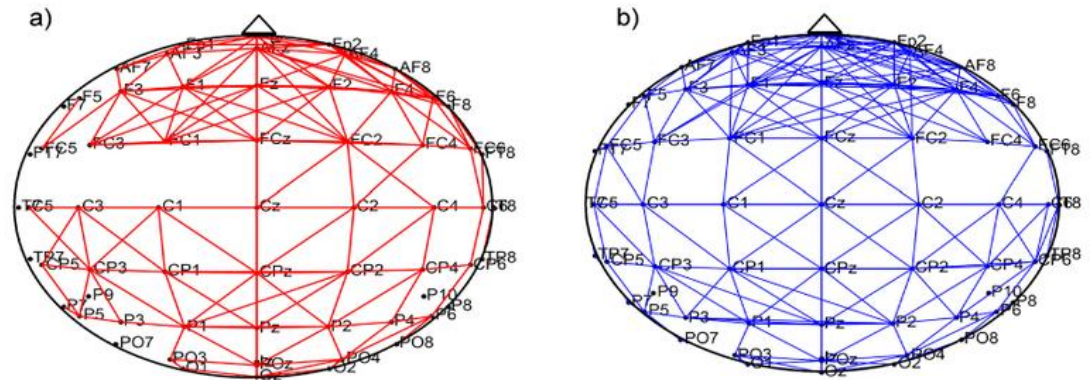


Figura 1: Redes cerebrales funcionales promedio para ambas tareas atencionales. Debido a la alta conectividad, no se pudieron representar las redes sobre el cuero cabelludo, por lo cual sólo se muestran los enlaces correspondientes al 10% superior para ambas condiciones: a) atención interna, b) atención externa.

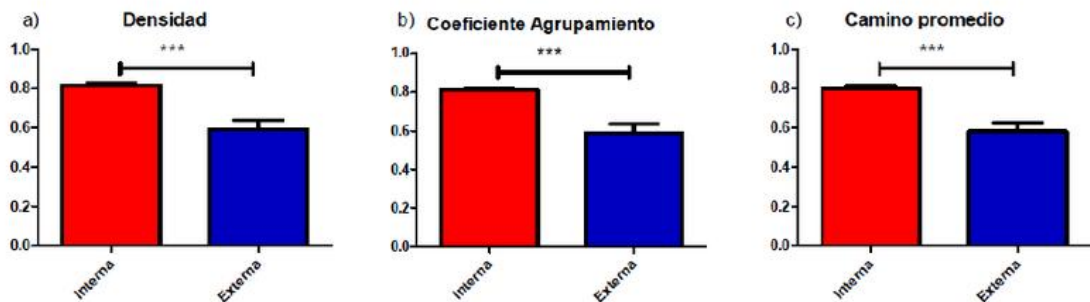


Figura 2: Propiedades topológicas: a) densidad de conectividad, b) coeficiente de agrupamiento, c) camino promedio. (***) $P < 0.0001$, prueba t pareada).

Como se observa en la Figura 2, las propiedades topológicas de las redes inferidas para ambas condiciones son distintas. Esto estaría sugiriendo la existencia de un mecanismo neuronal diferente entre ambos procesos atencionales. Sin embargo, una importante limitación que posee esta investigación, está dada por la técnica electroencefalográfica, ya que no permite conocer el origen de la señal, debido al bajo volumen de conducción del cráneo y el cuero cabelludo [3]. De esta forma no se puede afirmar con absoluta seguridad que los valores de sincronía de fase medidos para un par de electrodos en una condición correspondan al mismo fenómeno medido en la otra condición experimental. Este problema se puede solucionar mediante un análisis de fuente, para así identificar el origen de la señal, con lo que la comparación entre condiciones mejoraría [3].

CONCLUSIONES

A partir de los análisis realizados en esta investigación, se puede afirmar que, al comparar la atención externa con la atención interna, existen diferencias importantes en su dinámica funcional a nivel de cuero cabelludo, para el rango alfa definido por individuo. Esto, debido a que se detectaron diferencias significativas en las propiedades topológicas: densidad de conectividad, coeficiente de agrupamiento y camino promedio para las redes funcionales subyacentes a nivel de cuero cabelludo, estimadas en ambas condiciones experimentales. Estas diferencias observadas en las propiedades topológicas, permiten dar cuenta de un contraste, tanto a nivel local como global, entre ambas tareas atencionales. Esta evidencia sugiere que ambos procesos tendrían un sustrato biológico diferente. Sin embargo, dada las limitaciones de la técnica electroencefalográfica, para confirmar esto es necesario hacer un análisis de fuente, que permita determinar qué estructuras cerebrales participan en ambos procesos y poder realizar una comparación a nivel anatómico y/o fisiológico.

De esta forma, se plantea que el utilizar sincronía de fase para inferir la red cerebral funcional subyacente a nivel de cuero cabelludo y analizar sus propiedades topológicas podría permitir (complementado con otras técnicas no invasivas) caracterizar, diferenciar y estimar el sustrato biológico de diversos procesos cognitivos, mejorando el entendimiento de la dinámica funcional de los mismos.

PRINCIPIO CIENTÍFICO UTILIZADO

Se ha postulado que, si dos señales electrofisiológicas poseen alto valor de sincronía de fase, estarían relacionadas funcionalmente [1]. Para calcular el valor de sincronía de fase entre dos señales [1,9], primero es necesario expresar cada una de éstas en su forma analítica. (Ecuación 4, a continuación). La señal analítica describe a la señal como un vector que rota en el plano complejo. La forma analítica de las señales electroencefalográficas se calculó usando la función hilbert de MatLab® R2008a.

$$4) \quad w(t) = s(t) + jH[s(t)]$$

Donde:

j : Unidad imaginaria

$H[\]$ = Transformada de Hilbert

La transformada de Hilbert está definida como:

$$(5) \quad H[s(t)] = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{s(\tau)}{t - \tau} d\tau$$

Luego, a partir de la señal analítica se calcula la fase instantánea de la señal. Ecuación 6 que corresponde al ángulo del vector con respecto al eje real en función del tiempo. Para esto se ocupó la función angle de MatLab® R2008a.

$$(6) \quad \phi(t) = \tan^{-1} \frac{H[s(t)]}{s(t)}$$

Finalmente, a partir de las fases instantáneas de ambas señales, se calcula el valor de sincronía de fase (Ecuación 7).

$$7) \quad Sy_{1-2} = \left| \frac{1}{N} \sum_0^N \exp(j[\phi_1(t_i) - \phi_2(t_i)]) \right|$$

De esta forma, si la diferencia entre los valores de fase instantánea es constante durante el tiempo, el valor de sincronía será de 1, por contrario si no es constante, el valor de sincronía tenderá a cero.

GLOSARIO

Artefacto: Error en el registro del EEG (o cualquier otra técnica electrofisiológica) que se origina a partir de una fuente eléctrica no deseada, tal como los músculos o el corazón.

Electrocardiograma (ECG): Técnica electrofisiológica no invasiva. Consiste en colocar tres electrodos sobre el tórax. Permite medir la actividad eléctrica del corazón, de la cual se puede deducir su comportamiento. Se utilizó en esta investigación para descartar los artefactos producidos por actividad eléctrica del corazón.

Electroculograma (EOG): Técnica electrofisiológica no invasiva. Permite registrar la actividad eléctrica de los músculos oculares, con lo cual se pueden rastrear los movimientos oculares. Se utilizó en esta investigación para descartar los artefactos producidos por actividad de los movimientos oculares, en especial los pestañeos.

Electroencefalograma (EEG): Técnica electrofisiológica no invasiva. Consiste en colocar electrodos en el cuero cabelludo del participante, usando gel salino para aumentar la conductancia. Permite medir la diferencia de voltaje a nivel de cuero cabelludo causada por la actividad neuronal.

Grado de un Nodo: Número de enlaces que posee el nodo.

Peso de un Nodo: Sumatoria del peso de todos los enlaces que posee el nodo.

Potenciales Sinápticos: Las neuronas se comunican entre ellas mediante un mecanismo llamado sinapsis. Este mecanismo induce un cambio de potencial de membrana en la neurona que recibe la sinapsis (neurona postsináptica), lo que ocurre mediante el ingreso de un ión desde el medio extracelular al intracelular.

Redes Pesadas: Una red es una representación de un sistema mediante sus componentes (nodos) y sus interacciones (enlaces). Cuando un enlace especifica la intensidad de la interacción se está en presencia de una red pesada. En caso contrario, es una red sin peso.

AGRADECIMIENTOS

A Dr. Vladimír López y Dr. Eugenio Rodríguez, por estar siempre disponibles para recibir consultas y compartir ideas.
A Constanza Baquedano, por el apoyo científico y moral.
A Proyecto FONDECYT N° 1090612, por financiar esta investigación.

REFERENCIAS

1. VARELA F, LACHAUX J.P, RODRÍGUEZ E., MARTINERIE J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nature Reviews Neuroscience* 2(4), pp.229-39, 2001.
2. TONONI G., EDELMAN G.M. Consciousness and complexity: *Science* 282(5395), pp.1846-51, 1998.
3. PIZZAGALLI D.A. Electroencephalography and High-Density Electrophysiological Source Localization. En: Cacioppo J.T, Tassinari L.G., Berntson G.G. *Handbook of Psychophysiology*, Cambridge, Cambridge university press, pp 54-84, 2007.
4. LOPES DA SILVA, F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 79(2), pp.81-93, 1991.
5. KIRSCHSTEIN T., KOHLING R. What is the source of the EEG?, *Clinical EEG and neuroscience official journal*, 40(3) pp. 146-9, 2009.
6. BULLMORE E., SPORNS O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*. 10(3), pp. 186-98, 2009.
7. McDOWD J.M. An overview of attention: behavior and brain. *Journal of neurologic physical therapy JNPT*. 31(3), pp. 98-103, 2007.
8. CHUN M.M., GOLOMB J.D., TURK-BROWNE N.B. A taxonomy of external and internal attention. *Annual Review of Psychology*:62(1), pp. 73-101, 2011.
9. CHÁVEZ M., BESSERVE M., ADAM C, MARTINERIE J. Towards a proper estimation of phase synchronization from time series. *Journal of Neuroscience Methods*. 154(1-2), pp. 149-60, 2006.
10. KLIMESCH W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 29(2-3), pp. 169-95, 1999.
11. RUBINOV M., SPORNS O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. 52(3), pp.1059-69, 2010.
12. BARRAT A., BARTHÉLEMY M, PASTOR-SATORRAS R., VESPIGNANI A. The architecture of complex weighted networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(11), pp. 3747-52, 2004.

EQUIPO DE INVESTIGADORES

- 1 Rodrigo Lagos
- 2 Cristóbal Möenne
- 3 Profesor Diego Cosmelli

