

MÉTRICAS DE NEUROPLASTICIDAD BASADAS EN INTERFACES CEREBRO-MÁQUINA

Fernando Trincado Alonso

Unidad de Biomecánica y ayudas técnicas. Hospital de Paraplégicos de Toledo. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). E-mail: ftrincado@sescam.jccm.es

Eduardo López-Larraz

Departamento de Informática e Ingeniería de Sistemas. Universidad de Zaragoza
Instituto de Investigación en Ingeniería de Sistemas. Universidad de Zaragoza. E-mail: edulop@unizar.es

Ángel Gil-Agudo

Unidad de Biomecánica y ayudas técnicas. Hospital de Paraplégicos de Toledo. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). E-mail: amgila@sescam.jccm.es

Resumen

En este estudio, se han analizado las señales EEG obtenidas en 4 pacientes con lesión medular incompleta (ASIA B o C) durante una terapia combinando BMI con estimulación eléctrica funcional (EEF) y feedback de realidad virtual (RV), para obtener métricas de conectividad funcional, basadas en la causalidad de Granger, con el objetivo de evaluar si la terapia realmente está promoviendo procesos de neuroplasticidad. Se presentan resultados preliminares con el objetivo de evaluar la aplicabilidad de algoritmos de cálculo de conectividad funcional en el contexto de sistemas BMI orientados a la rehabilitación.

Palabras Clave: interfaces cerebro-máquina, estimulación eléctrica funcional, Granger causalidad, neuroplasticidad, lesión medular, realidad virtual

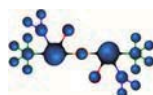
1 INTRODUCCIÓN

El potencial de los interfaces cerebro-máquina (BMI por sus siglas en inglés, Brain-Machine Interface) como herramienta rehabilitadora es cada vez más visible y sus capacidades están siendo aprovechadas en diferentes estudios recientes. Una de estas posibles aplicaciones es el desarrollo de terapias controladas directamente por la intención del paciente a través de sus señales EEG. En diferentes estudios se han utilizado estas señales se han utilizado para controlar ortesis robóticas, o estimuladores eléctricos, con el fin de facilitar el movimiento de pacientes con lesión medular, o con parálisis provocada por un Accidente Cerebro-

Vascular [9, 12, 15]. En todos estos casos, se han obtenido mediante estas terapias resultados positivos en cuanto a mejoras en la funcionalidad de los pacientes.

Se habla en algunos estudios [14] de que la sincronización entre intención y estímulo que permiten los BMIs puede facilitar la reconexión de neuronas dañadas basándose en la teoría del aprendizaje Hebbiano [3]. Sin embargo, a día de hoy, no existe evidencia suficiente de que estas terapias realmente promuevan neuroplasticidad. Algunos estudios mediante resonancia magnética funcional han demostrado que efectivamente se producen cambios en la intensidad y en el área de las zonas activadas cuando se realiza imaginación de movimiento tras la realización de una serie de sesiones basadas en BMIs. Sin embargo, no necesariamente este tipo de cambios pueden atribuirse a procesos neuroplásticos, y no siempre reflejan que el paciente esté mejorando en su funcionalidad. Es por ello que se están intentando encontrar otro tipo de métricas que se relacionen más directamente con procesos regenerativos del sistema nervioso. Todas ellas se basan en la idea de que el cerebro tiende a organizar sus conexiones de la forma más eficaz posible, y por tanto la conectividad funcional puede representar un indicador más fiable de regeneración o degeneración cerebral. De hecho, algunas de estas métricas ya se han relacionado en algunos estudios con la edad o con el deterioro cognitivo provocado por enfermedades como el Alzheimer [13].

En este estudio, se han analizado las señales EEG obtenidas en 4 pacientes con lesión medular incompleta (ASIA B o C) durante una terapia combinando BMI con estimulación eléctrica funcional (EEF) y feedback de realidad virtual (RV), con el objetivo de evaluar si la terapia realmente está promoviendo procesos de neuroplasticidad. Se



presentan resultados preliminares con el objetivo de evaluar la aplicabilidad de algoritmos de cálculo de conectividad funcional en el contexto de sistemas BMI orientados a la rehabilitación.

2 MÉTODOS

2.1 DISEÑO EXPERIMENTAL

Hemos llevado a cabo un estudio con 4 pacientes con lesión medular incompleta (ASIA B, C o D [8]), que realizaron 5 sesiones de terapia. Utilizaron su intención de movimiento para activar un movimiento de agarre con el EEF, mientras recibían simultáneamente una respuesta visual de un cierre de la mano virtual. Se diseñó un sistema para esta intervención, que comprende un BMI que decodifica la intención del paciente en tiempo real y activa los otros 2 subsistemas de forma simultánea: EEF y RV. La RV se mostraba en la pantalla al mismo tiempo que se generaba el agarre. Consistía en una mano virtual abierta que se cerraba cuando se detectaba la intención motora del paciente.

2.2 PACIENTES

Los pacientes fueron reclutados en un hospital especializado en Lesión Medular y los experimentos fueron aprobados por el Comité de Ética local. Tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión: (1) Lesión medular clasificada como ASIA B, C o D, a nivel cervical; (2) tener una funcionalidad limitada de la mano, conseguir 3 o menos en la escala Manual Muscle Testing (MMT) [4]; (3) edad entre 16 y 75 años; (4) respuesta muscular a la estimulación eléctrica; (5) espasticidad menor de 3 en la Escala de Ashworth modificada [1]; y (6) sin antecedentes de osteoporosis o enfermedades cardiorrespiratorias.

Cuatro pacientes con lesión medular fueron reclutados para este estudio. La información de los pacientes se resume en la Tabla 1. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

Todos los pacientes llevaron a cabo una evaluación clínica antes y después del estudio, consistente en la escala SCIM (Spinal Cord Independence Measure)[6], una escala que mide el grado de independencia de personas con lesión medular, cuyo rango va de 0 a 100.

Tabla 1: Información clínica y demográfica de los pacientes

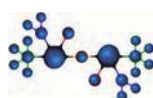
Sujetos	Edad	Meses desde la lesión	ASIA	Nivel de lesión	Género
S1	71	4	C	C5	Hombre
S2	38	10	C	C5	Hombre
S3	36	7	B	C6/C7	Hombre
S4	55	4	D	C5	Hombre

2.3 INTERVENCIÓN

Los experimentos se llevaron a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki. El protocolo experimental consistió en 5 sesiones, con una duración aproximada de una hora cada una. Cada sesión se realizó en un día diferente, completando las 5 sesiones dentro de un intervalo de tiempo máximo de 10 días. El protocolo se ha diseñado de tal manera que se requiere que el paciente se mueva en cada "trial", con el fin de maximizar el tiempo de la terapia y para evitar falsos positivos. Todos los pacientes estaban llevando a cabo todos los días una hora de terapia ocupacional simultáneamente con el estudio, entrenando actividades de la vida diaria con diferentes objetos.

Durante las sesiones experimentales, los pacientes estaban sentados en sus sillas de ruedas, frente a una pantalla de computadora, y con los electrodos FES colocados en uno de sus brazos. Las sesiones consistieron en bloques de "screening" y bloques de "feedback". En la primera sesión, se pidió a los pacientes que realizaran 4 bloques de "screening" y 2 bloques de "feedback", mientras que en las 4 sesiones restantes se les pidió realizar 2 bloques de "screening" y 4 bloques de "feedback". Los bloques de "screening" se realizaron para adquirir datos para la calibración del BMI, mientras que los bloques de "feedback" comprendían la terapia propiamente dicha.

Durante los bloques de "screening", las palabras "descanso" y "movimiento" se indicaron alternativamente a los pacientes a través de la pantalla del ordenador. Se les pidió descansar o llevar a cabo el intento de movimiento (IM) de la mano seleccionada para la terapia, siguiendo las indicaciones que aparecían en la pantalla. El período de "descanso" duraba al azar entre 4 y 7 segundos, y



el intervalo de "movimiento" duraba 3 segundos. Estos bloques consistían en 20 "trials" sin "feedback".

Para los bloques de "feedback", los pacientes también fueron colocados en frente de una pantalla en la que se visualizaba la mano virtual, y los electrodos de EEF fueron colocados en el brazo seleccionado por el personal clínico. Los bloques de "feedback" consistieron en 20 repeticiones cada una, en las que los sujetos realizaban intención de movimiento (IM), recibiendo 2 segundos de EEF y "feedback" virtual cuando el sistema detectaba correctamente el intento. Cada repetición comenzaba con 10 segundos de descanso, seguidos de 3 segundos de IM. Si el BMI detectaba la intención de movimiento en el intervalo de IM, el paciente era estimulado, de lo contrario se pasaba a la siguiente repetición.

2.4 CAUSALIDAD DE GRANGER

Con el objetivo de estudiar si la terapia diseñada en combinación de las 3 tecnologías anteriormente mencionadas: interfaces cerebro-máquina, estimulación eléctrica funcional y realidad virtual, tienen algún efecto neuroplástico en los pacientes, se ha calculado la causalidad de Granger entre los diferentes canales de EEG a lo largo de las diferentes sesiones para cada paciente. Esta magnitud establece el grado de causalidad direccional entre señales, dando una idea del grado de conectividad funcional que existe entre diferentes regiones del cerebro. Fue el ganador del Premio Nobel de Clive Granger quien dio una formulación matemática de este concepto [7], con el argumento de que cuando "x" está influyendo "y", si se agregan valores pasados de x (t) a la regresión de y (t), se obtendrá una mejora en la predicción. Para el modelo autorregresivo univariado (AR), tenemos:

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{x,k} x(n-k) + u_x(n) \quad (1)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p a_{y,k} y(n-k) + u_y(n)$$

donde "a" son los parámetros del modelo (coeficientes generalmente estimados por el método de mínimos cuadrados), "p" es el orden del modelo AR y u son los residuos asociados al modelo. Aquí, la predicción de cada señal (x e y) se realiza sólo por su propio pasado (de ahora en adelante representado por \bar{x} e \bar{y}). Las varianzas de los residuos se denotan por:

$$V_{x|\bar{x}} = \text{var}(u_x) \quad (2)$$

$$V_{y|\bar{y}} = \text{var}(u_y)$$

Mientras que para el modelo AR bivariado tenemos:

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{x|x,k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{x|y,k} y(n-k) + u_{xy}(n) \quad (3)$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p a_{y|x,k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{y|y,k} y(n-k) + u_{yx}(n)$$

Donde los residuos ahora dependen de los valores pasados de ambas señales y sus varianzas son:

$$V_{x|\bar{x},\bar{y}} = \text{var}(u_{xy}) \quad (4)$$

$$V_{y|\bar{x},\bar{y}} = \text{var}(u_{yx})$$

donde var() es la varianza en el tiempo y $x|x,y$ es la predicción de x (t) por las últimas muestras de valores de x (t) e y (t).

Por lo tanto, la causalidad de Granger (GC) desde y a x (prediciendo x a partir de y) es:

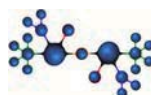
$$GC_{y \rightarrow x} = \ln \left(\frac{V_{x|\bar{x}}}{V_{x|\bar{x},\bar{y}}} \right) \quad (5)$$

Para realizar el cálculo de la causalidad de Granger, se ha utilizado la toolbox Hermes de Matlab® [10], junto con otras funciones desarrolladas sobre Matlab®.

3. RESULTADOS

Se ha calculado la causalidad de Granger, utilizando un modelo autorregresivo de orden 10, para cada uno de los pacientes en las 5 sesiones de "screening" que ha realizado cada uno de ellos, previas a las sesiones de "feedback". El motivo de calcularlo en las sesiones de "screening" y no en las de "feedback" es porque las primeras están menos contaminadas por ruido eléctrico que las segundas, debido a que, en las sesiones de "feedback", se administra al paciente estimulación eléctrica, que afecta al registro de EEG. Dentro de los bloques de "screening", se han escogido solamente los intervalos de "movimiento", es decir, los 3 segundos tras la aparición de la palabra "movimiento", durante los cuales el paciente está realizando intención motora.

Los 32 electrodos utilizados para el cálculo han sido AFz, FC3, FCz, FC4, C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, FP1, FP2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1 y O2 (de acuerdo al sistema internacional 10/10).



El procedimiento para el cálculo ha consistido en los siguientes pasos:

- 1) Se escogen 2 bloques de “screening” por cada una de las sesiones, descartando aquellos bloques en los que, tras inspección visual de las señales, se observaba mayor ruido
- 2) Se calcula la causalidad Granger por pares de electrodos en los 32 canales.
- 3) Se calcula en cada bloque el número de pares de canales que superan un umbral de causalidad Granger de 0.8. Este valor se ha escogido en base a un trabajo previo [16]. Se considera que los pares de canales que superan este umbral están conectados entre sí. Hay que recordar que la causalidad Granger es direccional, por tanto que un canal A sea Granger causal a B no implica que B sea Granger causal a A.
- 4) Se calcula el promedio y desviación estándar del número de canales conectados mediante causalidad de Granger de los 2 bloques mencionados.
- 5) Se repite este procedimiento para cada sujeto y para cada sesión. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Promedio y desviación estándar por sesión

	SESIÓN 1	SESIÓN 2	SESIÓN 3	SESIÓN 4	SESIÓN 5
S1	62 ± 8,49	66,5 ± 7,78	101,5 ± 10,61	50 ± 12,73	58,5 ± 0,71
S2	248 ± 11,31	110,5 ± 2,12	114,5 ± 19,09	149 ± 31,11	143,5 ± 13,44
S3	101 ± 19,8	108,5 ± 6,36	72 ± 4,24	43 ± 26,87	47 ± 2,83
S4	55,5 ± 16,26	80,5 ± 21,92	206,5 ± 6,36	90,5 ± 9,19	54 ± 9,9

y sujeto del número de canales conectados mediante causalidad de Granger

No se han encontrado correlaciones significativas entre los valores de conectividad encontrados y las puntuaciones de las escalas clínicas de los pacientes. Tampoco existen correlaciones significativas entre los valores de conectividad y la tasa de acierto del BMI obtenida en cada una de las sesiones de “feedback”.

En cuanto a los resultados de las escalas clínicas, que pueden verse en la tabla 3, 3 de los 4 pacientes mejoraron en el ítem Movilidad de la escala SCIM.

Tabla 3: Valores para cada sujeto del ítem Movilidad de la escala SCIM inicial (antes de la intervención) y final (después de la intervención)

	S1	S2	S3	S4

SCIM Movilidad inicial (máx. 40)	3	5	5	5
SCIM Movilidad final (máx. 40)	5	3	7	12

4. DISCUSIÓN

En este trabajo, se han analizado las señales EEG obtenidas en 4 pacientes con lesión medular incompleta (ASIA B o C) durante una terapia combinando BMI con estimulación eléctrica funcional (EEF) y “feedback” de realidad virtual (RV), para evaluar diferentes métricas de conectividad funcional, con el objetivo de evaluar si la terapia realmente está promoviendo procesos de neuroplasticidad.

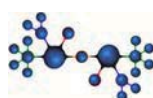
Los resultados preliminares obtenidos de causalidad de Granger no mostraron correlación con las mejorías a nivel clínico ni con la tasa de acierto de cada paciente en el uso del BMI. Este algoritmo había sido previamente utilizado en estudios previos relacionados con la variación de la conectividad asociada a enfermedades neurodegenerativas, demostrando correlacionar con el deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer [5] o en otros trastornos como el autismo [2].

Es posible que, el hecho de que se haya calculado para todos los canales de EEG, y no para un subconjunto de canales más específico, pueda estar enmascarando unos resultados que se relacionen con procesos de neuroplasticidad. Para futuros estudios, se plantea la necesidad de estudiar, para cada sujeto, qué canales del EEG están más implicados en la tarea de intento de movimiento de la mano, y aplicar el algoritmo de causalidad Granger sólo a estos canales. Siguiendo un razonamiento similar, podrían mejorar los resultados si se realiza un filtrado previo para poder analizar la causalidad de Granger por bandas de frecuencia, analizando de manera más específica las frecuencias involucradas en la tarea de intento de movimiento de la mano.

En cuanto a los resultados de las escalas clínicas, 3 de 4 pacientes mejoraron su movilidad según la escala SCIM. Aunque los resultados son prometedores, al no existir grupo control no es posible determinar si las mejoras son debidas a esta intervención o a otros factores

5. CONCLUSIONES

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en el que se han obtenido métricas de conectividad funcional mediante el uso de un sistema BMI con pacientes. Los resultados preliminares de causalidad Granger mostrados en este estudio no mostraron correlación las mejorías a nivel clínico ni con la tasa de acierto de cada paciente en el uso del BMI. Sin embargo, los datos obtenidos permiten seguir



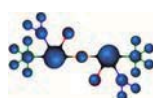
avanzando en el estudio, ofreciendo la posibilidad de estudiar otros algoritmos, como la parte imaginaria de la coherencia [11], que quizás sí reflejen esta correlación. Para futuros estudios, se planteará la evaluación de diferentes algoritmos.

Agradecimientos

Agradecemos al Ministerio de Economía y Competitividad su financiación mediante los proyectos HYPER-CSD2009-00067 CONSOLIDER-INGENIO 2010, DPI2011-25892, DGA-FSE (grupo T04)], en el contexto de los cuales se ha realizado este estudio.

Referencias

- [1] Bohannon, R.W. and Smith, M.B. 1987. Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. *Phys Ther.* 67, (1987), 206–207.
- [2] Coben, R., Mohammad-Rezazadeh, I. and Cannon, R.L. 2014. Using quantitative and analytic EEG methods in the understanding of connectivity in autism spectrum disorders: a theory of mixed over- and under-connectivity. *Frontiers in human neuroscience.* 8, February (Jan. 2014), 45.
- [3] Daly, J.J. and Wolpaw, J.R. 2008. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation. *The Lancet. Neurology.* 7, 11 (Nov. 2008), 1032–43.
- [4] Daniels, B. and Worthingbam, C. 1974. Muscle Testing, Techniques of Manual Examination. *Ame J Phys Med Rehab.* 53, 5 (1974), 241.
- [5] Dauwels, J., Vialatte, F., Musha, T. and Cichocki, a 2010. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer’s disease based on EEG. *NeuroImage.* 49, 1 (Jan. 2010), 668–93.
- [6] Fekete, C., Eriks-Hoogland, I., Baumberger, M., Catz, A., Itzkovich, M., Lüthi, H., Post, M.W.M., Von Elm, E., Wyss, A. and Brinkhof, M.W.G. 2013. Development and validation of a self-report version of the Spinal Cord Independence Measure (SCIM III). *Spinal cord.* 51, 1 (Jan. 2013), 40–7.
- [7] Granger, C.W.J. and Aug, N. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods.
- [8] Marino, R., Barros, T., Biering-Sorensen, F., Burns, S., Donovan, W., Graves, D., Haak, M., Hudson, L. and Priebe, M. 2003. International Standards for Neurological Classifications of Spinal Cord Injury. *J Spinal Cord Med.* 26 (S1), (2003), S50–S56.
- [9] Mukaino, M., Ono, T., Shindo, K., Fujiwara, T., Ota, T., Kimura, A., Liu, M. and Ushiba, J. 2014. Efficacy of brain-computer interface-driven neuromuscular electrical stimulation for chronic paresis after stroke. *J Rehab Med.* 46, 4 (Apr. 2014), 378–82.
- [10] Niso, G., Bruña, R., Pereda, E., Gutiérrez, R., Bajo, R., Maestú, F. and del-Pozo, F. 2013. HERMES: Towards an Integrated Toolbox to Characterize Functional and Effective Brain Connectivity. *Neuroinformatics.* 11, 4 (Jun. 2013), 405–434.
- [11] Nolte, G., Bai, O., Wheaton, L., Mari, Z., Vorbach, S. and Hallett, M. 2004. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* 115, 10 (Oct. 2004), 2292–307.
- [12] Ramos-Murguialday, A., Broetz, D., Rea, M., Yilmaz, Ö., Brasil, F.L., Liberati, G., Marco, R., Garcia-cossio, E., Vyziotis, A., Cho, W., Cohen, L.G. and Birbaumer, N. 2013. Brain-Machine-Interface in Chronic Stroke Rehabilitation: A Controlled Study. *Ann Neurol.* 74, (2013), 100–108.
- [13] Stam, C.J., Jones, B.F., Nolte, G., Breakspear, M. and Scheltens, P. 2007. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer’s disease. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991).* 17, 1 (Jan. 2007), 92–9.
- [14] Takahashi, M., Takeda, K., Otaka, Y., Osu, R., Hanakawa, T., Gouko, M. and Ito, K. 2012. Event related desynchronization-modulated functional electrical stimulation system for stroke rehabilitation: a feasibility study. *J Neuroeng Rehab.* 9, 1 (Jan. 2012), 56.
- [15] Young, B.M., Williams, J. and Prabhakaran, V. 2014. BCI-FES: could a new rehabilitation device hold fresh promise for stroke patients? *Expert review of medical devices.* (Jul. 2014), 1–3.



- [16] Youssofzadeh, V., Zanotto, D., Stegall, P., Naeem, M., Wong-, K., Agrawal, S.K. and Prasad, G. 2014. Directed neural connectivity changes in robot-assisted gait training : A partial Granger causality analysis. (2014), 6361–6364.

