



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA

DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN AUTOMÁTICA DEL POTENCIAL EVOCADO  
COGNITIVO P300 EN TRIALS INDIVIDUALES EN REGISTROS DE NIÑOS DE 10  
AÑOS EN UN ESTUDIO GO/NOGO

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA  
MENCIÓN ELÉCTRICA

MEMORIA PARA OPTAR AL TITULO DE INGENIERO CIVIL ELECTRICISTA

**CRISTIAN ANDRÉS MORALES CARRASCO**

PROFESOR GUÍA:  
PABLO ESTEVEZ VALENCIA

PROFESOR CO-GUÍA:  
CLAUDIO M. HELD BARRANDEGUY

MIEMBROS DE LA COMISIÓN:  
CLAUDIO PEREZ FLORES  
CECILIA ALGARIN CRESPO

SANTIAGO DE CHILE

2020

RESUMEN DE LA TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS DE  
LA INGENIERIA, MENCIÓN ELÉCTRICA Y AL TITULO DE INGENIERO CIVIL  
ELECTRICISTA

POR: CRISTIAN ANDRES MORALES  
CARRASCO

FECHA: OCTUBRE 2020

PROF. GUIA: DR. PABLO ESTEVEZ  
VALENCIA

PROF. CO-GUIA: DR CLAUDIO HELD  
BARRANDEGUY

DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN AUTOMÁTICA DEL POTENCIAL EVOCADO  
COGNITIVO P300 EN TRIALS INDIVIDUALES EN REGISTROS DE NIÑOS DE 10  
AÑOS EN UN ESTUDIO GO/NOGO

Se presenta un sistema que realiza la detección y caracterización automática del potencial evocado P300 en trials individuales, en registros adquiridos con el paradigma Go/Nogo en niños sanos de 10 años. Se construyó una base de datos a partir del marcado experto de 36 registros de una prueba Go/Nogo con la que se entrenó y midió el desempeño del sistema. El sistema recibe un trial individual y opera en seis etapas: preprocesamiento, generación de ondas candidatas, extracción de características y filtrado de ondas, las que operan secuencialmente. El preprocesamiento reduce el ruido EEG. Luego se generan ondas candidatas. A cada onda candidata se calculan sus características. Las etapas de filtrado descartan ondas candidatas aplicando, umbrales por cada característica, herramientas de aprendizaje máquinas y finalmente utilizando información del contexto del trial individual. La salida del sistema es la onda candidata que sobrevive a las etapas de filtrado y es la onda P300. El desempeño del sistema propuesto es comparable a otros sistemas descritos en la literatura reciente. Se logró una sensibilidad de 63,8%, una especificidad de 64,4% y una exactitud de 64,3% en el conjunto de prueba.

“... No sólo le costaba comprender que el símbolo genérico *perro* abarcara tantos individuos dispares de diversos tamaños y diversa forma; le molestaba que el perro de las tres y catorce (visto de perfil) tuviera el mismo nombre que el perro de las tres y cuarto (visto de frente) ...”

“Funes el Memorioso”, Jorge Luis Borges, Ficciones.

“...Vea usted, señora, yo he seguido el curso del florecimiento de la rosa. Estos pétalos rojos salen del cáliz como las llamas de una hoguera pequeñita. ¿Y es posible separar una llama y conservarla ardiendo? El cáliz se adelgaza y se funde insensiblemente en el largo pedúnculo, y éste, a su vez, penetra en la rama, sin que nadie pueda precisar cuando termina el uno y comienza la otra. He visto que el tronco empalidece poco a poco al internarse en el suelo, y que las raíces están unidas a la tierra por el agua que sube ... Desde entonces no sale una flor de mi jardín. Y a todo el que me visita le digo: ¿Cuándo dejarás de entusiasmarte con los hechos aislados? Si eres capaz de limitar alguno, anda y corta allí donde comienza a florecer la rosa...”

“Donde comienza a florecer la Rosa”, Pedro Prado

Dedicado a mi Madre, mi Padre y mi Compañera

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia completa por todo su apoyo, paciencia y comprensión. Especialmente, a mi madre Ana Luisa Carrasco Gonzalez (QPD) y mi padre Benjamín Morales Arias, fundamentales. Mi compañera Daniela Comesaña Pino por darme fuerza. Mis hermanos Mauricio y Rene, mis sobrinos Sofía y Vicente, mis hermanas por adopción Gisela Molina, Yonelly Miranda y Fabiana y Viviana Comesaña, mis tías Irene, Margarita, Martita, Marta, Norma (QPD), Rosita y Anita, mis primas Fernanda, Valentina y Lorena, tío Jorge Cerpa. A mis abuelos Adriana y Hugo (QPD). Gracias por su cariño y soporte. L@s quiero.

A mis amig@s, especialmente a María Guidi, Silvia Carradori, Marlene Fernández, Manuel Mata, Pablo Gálvez, Miguel Bravo, Max Bravo, Gianluca Iori, Andrés Barrera, Sergio Varela, Javier Troncoso, Denis Aldridge, Álvaro González, Gabriel Orellana M, Felipe y Francisco Bórquez F., Cristian Zumelzu, Claudio Abarca (QPD), Marcos Vera M.(QPD), Max Munro, Pedro Chávez, Francisco Bartolomé, César Valenzuela y Claudio Pareja. L@s quiero y admiro. Gracias por sentarse a conversar.

A los profesores del programa, Claudio Held B., Pablo Estévez y Claudio Pérez. En especial al profe Claudio Held B., por todo el apoyo, paciencia y dedicación.

A quienes fueron y son funcionarias del departamento de eléctrica, Eliana Monardes, Bernardita Pezoa, Jessica Herrera, y Loreto Soto. Especialmente a Loreto Soto, asistente de coordinación del postgrado, por toda su ayuda para terminar este proceso.

A mis amig@s y compañer@s de laboratorio por su generosidad y amistad. Leonardo y Javier Causa M., Cristobal Morales, Eliseo Araya, Gabriel Orellana, Leonardo Cament, Luis Castillo, Francisco “Chubo” Galdames, Daniel Schulz, Carlos Navarro, Juan Tapia, Sebastian Ulloa, Maria Jose Briceño, Carlos Aravena, Pablo Vera, Pablo Huijse, Pablo Huentelemu, Felipe Valdés, Jorge Vergara, Alonso Astroza, Jacob Saravia, Juan Pablo Pérez, Togo Arredondo y Leonel Medina. Especialmente a Leo Causa por su constante apoyo y amistad.

A las y los que son y fueron integrantes del laboratorio de Sueño y Neurobiología Funcional del INTA, Miriam Dinamarca, Jeanette Valderrama, Soledad Regease, Carmen Gloria Martínez, Margarita Hernández, Oliver Rojas, Kathleen Leiva, Valeria Olmedo, Marcelo Garrido, Rodrigo Chamorro, Samuel Durán, Hector Pedrero, Osvaldo Vargas, Eulogio Valdés, Dra. Sussanne Reyes, Dra Cecilia Algarín y Dr. Patricio Peirano. Me recibieron en el laboratorio e integraron a su cotidianeidad, me aguantaron y dieron su apoyo.

A Alexandra Elbakyan por su esfuerzo para democratizar el acceso a la ciencia.

A los centros de atención psicológica CCAPS de NJIT y de la Universidad de Santiago de Chile. Por proveer un espacio necesario.

A los proyectos FONDECYT regulares número 1120319 adjudicado al profesor Claudio Held Barrandeguy y al número 1110513 adjudicado al Dr. Patricio Peirano Campos.

# TABLA DE CONTENIDO

Tabla de Contenidos .....	v
Índice de Tablas .....	vii
Índice de Figuras .....	ix
Listado de Abreviaciones .....	xvii
1 Introducción.....	1
1.1. Motivación .....	1
1.2. Hipótesis .....	2
1.3. Objetivos .....	2
1.3.1. Generales .....	2
1.3.2. Específicos .....	2
1.4. Marco Teórico .....	2
1.4.1. Importancia del hierro en el desarrollo físico y cognitivo .....	2
1.4.2. Funciones Ejecutivas .....	3
1.4.3. Actividad Cerebral .....	4
1.4.4. Electroencefalografía (EEG) .....	5
1.5. Discusión acerca del uso de promedios en ERP .....	19
1.6. Estado del arte en la detección P300 en trials individuales.....	21
2 Metodología .....	25
2.1. Participantes y Registros.....	25
2.2. Adquisición de registros .....	25
2.3. Paradigma de estimulación Go/Nogo.....	26
2.4. Preprocesamiento .....	28
2.4.1. Filtrado en frecuencia de la señal .....	28
2.4.2. Remuestreo del trial individual.....	29
2.5. Herramienta de visualización de trials.....	29
2.6. Preparación de la Base de Datos.....	31
2.7. Sistema Propuesto .....	36
2.7.1. Preprocesamiento del EEG .....	37
2.7.2. Generación de ondas Candidatas .....	37
2.7.3. Extracción de Características .....	39
2.7.4. Filtrado por características .....	42
2.7.5. Clasificador basado en Aprendizaje de Máquinas .....	46

2.7.6.	Filtro de contexto .....	57
2.7.7.	Herramienta de Navegación de Trials individuales.....	58
3	Resultados .....	60
3.1.	Evaluación de Desempeño .....	60
3.1.1.	Indicadores de Desempeño .....	61
3.2.	Resultados por etapas .....	62
3.2.1.	Filtrado por características .....	62
3.2.2.	Clasificador basado en aprendizaje de máquinas .....	63
3.2.3.	Filtro de contexto .....	66
3.3.	Desempeño del sistema completo .....	67
3.4.	Análisis de Resultados .....	68
3.4.1.	Ejemplos de detecciones .....	68
3.5.	Comparación de resultados con otros métodos .....	75
4	Discusión y Conclusiones .....	78
4.1.1.	Oddball versus Go/Nogo .....	78
4.1.2.	Extracción de Características .....	79
4.1.3.	Detección de patrones electrofisiológicos en base a conocimiento experto 79	
4.1.4.	Validación independiente, correlación con medidas comportamentales.....	80
4.1.5.	Clasificación con herramientas de aprendizaje de maquinas .....	80
4.2.	Conclusiones.....	81
	Bibliografía .....	82
	Anexo .....	91
	Trials individuales con marca experta.....	91
	Trials individuales sin marca experta .....	100
	Trials individuales sin marca experta y onda detectada.....	107

## Índice de Tablas

	Pagina	
Tabla 2.1	Intervalos definidos con criterios expertos para la selección de los candidatos que se someterán a las etapas siguientes de clasificación	42
Tabla 2.2	Umbrales inferiores y Superiores de las características utilizadas en esta etapa de clasificador. Se presenta además las tasas de candidatas descartadas por cada límite establecido. Estos valores son obtenidos en el conjunto de entrenamiento.	44
Tabla 2.3	Determinación de los intervalos de las características consideradas en la etapa de clasificación lineal. Se presentan los porcentajes de rechazo de candidatos P300 como noP300 al establecer <u>2 intervalos distintos</u> . En el conjunto de <b>entrenamiento</b> . Sen: Sensibilidad. Esp: Especificidad	45
Tabla 3.1	Matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la etapa de <u>filtro lineal</u> del sistema utilizando un umbral $D=0,6$ . Se indican además el desempeño para los conjuntos de Validación y Prueba.	63
Tabla 3.2	Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la etapa de <u>clasificador SVM</u> del sistema contrastado con las marcas expertas. Se indican además los indicadores de desempeño para cada conjunto de la base de datos.	64
Tabla 3.3	Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales sólo de la subetapa de <u>clasificador SOM</u> . Se presentan además los indicadores de desempeño para cada conjunto de la base de datos. Los umbrales para la asignación de clases a las neuronas es que el valor de ranking en la neurona debe ser estrictamente mayor que el umbral. Debido a la baja cantidad de ejemplos de ondas P300 respecto a las ondas candidatas que no fueron etiquetadas, este criterio entrega gran importancia a las ondas marcadas. Con este criterio, para que una neurona sea etiquetada como P300 basta con que tenga un ejemplo asociado a una onda candidata P300.	65
Tabla 3.4	Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la subetapa de <u>clasificador SOM</u> . Se presentan los indicadores de desempeño para cada conjunto de la base de datos. El	66

	<p>criterio de asignación de clases a las neuronas con el método de Ranking <math>P300_i \geq nP300_i</math> para la i-ésima neurona.</p>	
Tabla 3.5	<p>Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la etapa de <u>filtro de contexto</u> del sistema contrastado con las marcas expertas. Se de desempeño para cada conjunto de la base de datos, independientemente de las etapas anteriores de detección.</p>	67
Tabla 3.6	<p>Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales del sistema completo. Umbral D=0,6; SVM y SOM con criterio de ranking. En el conjunto de prueba, de los 54 FDN, 19 son del tipo 1 y 35 del tipo 2.</p>	68
Tabla 3.7	<p>Comparación de resultados con otros métodos publicados de detección de P300 en trials individuales. No todos los autores reportan los indicadores que se presentan en este trabajo. En caso de que se podían calcular con la información disponible, se incluyen también esos índices. Sen: Sensibilidad. Esp: Especificidad. Exac: Exactitud. Pre: Precisión. TFN: Tasa de falsos negativos.</p>	77

# Índice de Figuras

	Pagina
Figura 1.1	6
Esquema de adquisición de actividad electrofisiológica del encéfalo utilizando electroencefalografía (EEG). A) Representación del encéfalo humano y sus estructuras. B) Representación de la estructura neuronal, se ven las dendritas, el axón y el cuerpo neuronal de 2 neuronas. Se presenta además la dirección de transmisión del potencial de acción. La densidad neuronal es en promedio $10^5$ por $\text{mm}^2$ . C) Se presenta un ejemplo de 4 segundos de registro EEG y un gráfico de la distribución de la potencia espectral en el registro EEG. Imagen adaptada de [21].	
Figura 1.2	7
Un participante de 10 años, preparado para un registro de EEG en el laboratorio de Sueño y Neurofisiología del INTA. Las posiciones del arreglo de 32 electrodos están fijadas en un casco, y su disposición corresponde a la norma 10/20 Jaspers et al. [25]. En el ojo derecho del participante se registra la actividad ocular utilizando EOG.	
Figura 1.3	9
Descripción de la norma 10-20 según Jaspers et al. [25] . A) La norma 10-20 requiere ubicar las posiciones del nasion, el inion y los vértices pre-auriculares, la distancia nasion-inion se divide en porcentajes generando segmentos de 10, 20, 20, 20, 20 y 10 %. Similarmente entre los vértices pre-auriculares izquierdo y derecho. B) Cada segmento resultante de la segmentación del cráneo define la ubicación de grupos de electrodos, por ejemplo en la proyección anterior posterior, nasion hacia el inion, en la curva del 10% desde el nasion, se disponen los electrodos frontales, y medidos desde el inion se disponen los electrodos occipitales, C) Vista superior de la distribución de electrodos en el cuero cabelludo para registro de EEG en un arreglo de baja y alta densidad de electrodos. La norma 10-20 sirve para ubicar 32 electrodos, pero ha sido adaptado para poder ubicar hasta 256 electrodos.	
Figura 1.4	15
: a) Potencial evocado P300 como respuesta a dos estímulos diferentes, uno de baja frecuencia de aparición (curva azul en el gráfico) y otro con mayor frecuencia de aparición (curva verde en el gráfico). Las imágenes inferiores representan la topografía del ERP P300 en su peak de voltaje a los 400 [ms]. En b) se presenta la respuesta de voltaje distribuidos en el cuero cabelludo	

para los estímulos poco frecuentes siendo los colores cálidos un mayor voltaje y los colores fríos, un menor voltaje. En c) se presenta la respuesta de voltaje distribuidos en el cuero cabelludo para los estímulos frecuentes. Imagen tomada de [41].

- Figura 1.5 El “Speller“ (Deletreador) es una aplicación muy utilizada del paradigma Oddball en herramientas de interfaz cerebro-computador (BCI). El objetivo de la herramienta es identificar lo que el sujeto está observando en pantalla. El sujeto que se somete a la prueba observa una pantalla con un tablero de caracteres (letras del alfabeto español en este caso) y debe fijar la mirada y atención en uno. En el tablero se ilumina secuencialmente una fila o una columna. Esto produce una serie de estímulos irrelevantes para el sujeto, y en algunas ocasiones, se ilumina una fila o columna que incluye el carácter que está observando. Al iluminarse el carácter de interés del sujeto, en este caso la letra “O”, se evoca la onda P300. Esta es una versión adaptada del “speller” original, en que los tiempos que dura el estímulo es de 100 ms, esto se hace con el fin de aumentar el número de trials por minuto y con esto la tasa de transferencia de datos. Imagen tomada de [47]. 16
- Figura 1.6 El paradigma Go/Nogo presenta 2 tipos de estímulos, el Go, que requiere una respuesta comportamental por parte del participante y que además tiene mayor frecuencia de aparición y el estímulo tipo Nogo, que requiere que el participante se abstenga de ejecutar la respuesta comportamental habitual. En el caso de esta imagen, el paradigma es visual. El participante observa una serie de estímulos visuales que se presentan en la pantalla. Estos estímulos son del tipo Go o Nogo. Se indica también como 1500 [ms] el tiempo de duración del trial en que se presenta el estímulo y se espera que el participante decida si ejecuta o no la respuesta comportamental. El tiempo entre trials es generalmente variable, pudiendo durar entre 100 [ms] a 2[s], Imagen basada en [47]. 17
- Figura 1.7 Descripción del paradigma SSVEP aplicado a una herramienta tipo “Speller” (Deletreador) para el uso en BCI. a) El teclado que se presenta en pantalla al usuario de la herramienta. b) las frecuencias utilizadas por cada uno de los caracteres presentes en el teclado. c) la señal EEG registrada en un canal parietal. d) Distribución de voltaje en el cuero cabelludo durante un trial individual. Se pueden ver la frecuencia fundamental de 10.6 [Hz] y 3 armónicos. e) Espectro de frecuencia en un canal parietal. Imágenes 19

tomadas y adaptadas de [54]. Los autores publicaron la base de datos utilizada en su estudio.

- Figura 2.1 Esquema del montaje del experimento en que se presentan los estímulos visuales se registra la actividad EEG. El participante se ubica frente al monitor que se usa para presentar el estímulo visual. En el caso de este estudio se requiere una respuesta comportamental de cada participante, por lo que se dispone una botonera. El equipo EEG consiste en un arreglo de electrodos montados en el cuero cabelludo. La actividad electrofisiológica se amplifica y filtra en frecuencia, posteriormente se digitaliza con un conversor análogo-digital (ADC) y se almacena en memoria. Adaptado de Luck 2014 [38]. 26
- Figura 2.2 Secuencia de estimulación utilizada en la prueba Go/Nogo de este estudio. Se indican los tiempos en que se presenta el estímulo visual. Un trial es el intervalo de tiempo que incluye a un estímulo, y transcurre desde 100 ms anteriores a la aparición del estímulo hasta 1500 ms posteriores a la aparición del estímulo. En la figura se indica el tiempo inter-estímulo ( $T_{ie}$ ) que es el tiempo transcurrido entre el fin de un trial y el inicio del siguiente, lo que no está a escala en la figura. 27
- Figura 2.3 Procedimiento general de extracción de segmentos temporales desde un registro continuo de EEG. A) Por cada trial individual se extrae un segmento temporal de actividad EEG. Imagen adaptada de Luck [38]. En el caso de los registros utilizados en este trabajo, no se cuenta con adquisición continua del EEG. B) La segmentación se realiza previo al almacenamiento en memoria. 28
- Figura 2.4 Señal original de trial de EEG en verde y señal filtrada en rojo. Se aplica este filtro Butterworth [0,5 15,0] [Hz], ya que se sabe que el espectro de la onda buscada presenta mayor potencia en el rango descrito. 29
- Figura 2.5 Herramienta de visualización de la actividad EEG en trials individuales, desarrollada en Matlab para este trabajo. Permite navegar a través de los registros de cada participante, seleccionando los canales que se desea visualizar con las dos opciones de referenciado. El lado izquierdo de la pantalla representa los canales del EEG seleccionados para ser mostrados, tanto topográficamente (parte superior izquierda) como por su nombre (parte inferior izquierda) El lado derecho de la pantalla incluye dos gráficos, en la ventana superior derecha se presentan

los canales seleccionados para visualización. El canal EOG se presenta en una ventana independiente (inferior derecha), con la opción de graficarla en la misma ventana de de los canales EEG (superior derecha). Las 2 ventanas de gráficos permiten modificar las escalas de amplitud por medio del ajuste de las barras deslizantes laterales. En esta figura se presenta la lectura EEG para el trial individual # 1. Se selecciona el canal Pz en la ventana “Canales disponibles” (inferior izquierda) y se visualiza en la ventana “canales seleccionados” (superior derecha). También se puede ver en la ventana “Canal” la información del canal EOG del trial individual.

- Figura 2.6 Herramienta de visualización de la actividad EEG en trials individuales, la misma que se muestra en la figura 2.5. En esta figura se visualizan en la ventana “Canales seleccionados” un grupo de canales parietales (P3, Pz, P4), occipitales (O1 y O2) y Cz. Además, se agrega el canal EOG en la ventana “Canales Seleccionados” para explicitar la diferencia en la escala de voltaje de las señales. 31
- Figura 2.7 Herramienta de interfaz gráfica de usuario para realizar el marcado experto: La herramienta permite que el usuario marque los puntos de inicio, peak y fin de la onda P300. Además, el usuario puede especificar un criterio de certeza a sus marcas, es decir cuan seguro está que se trate de una P300 bien identificada, en el cuadro a la derecha de la visualización de la onda. En la imagen se puede ver la marca experta de los puntos de inicio, peak y fin de la onda P300 en el primer trial individual del registro. Se realiza en el canal Pz, que es la curva azul oscuro. La curva celeste es el promedio de los trials del mismo bloque y condición del trial individual observado. En el ejemplo, el experto identificó el tiempo de la P300 y su amplitud, y posteriormente realizó la marca. La señal promedio no es de mucha ayuda en este caso. La imagen de una oreja en la esquina superior derecha indica al usuario que en la muestra hay contaminación de electrodos mastoides. La contaminación se define como una diferencia mayor a 20uV entre las lecturas de los electrodos mastoides durante el trial individual. En este caso se sugiere que el experto revise los canales de mastoides para evaluar si la posible contaminación se encuentra en la ventana de observación. 34

Figura 2.8	Ejemplo de P300 marcada por un experto, definida por sus tiempos de inicio y fin en el trial individual. Esta es una imagen de referencia.	35
Figura 2.9	Esquema del sistema de detección de P300. Se muestran las 6 etapas secuencial que lo conforman. El sistema recibe una serie de tiempo de trial individual y retorna los tiempos de inicio y fin de la onda P300 detectada. En caso de no detectarla, el sistema lo indica.	37
Figura 2.10	Generación de ondas candidatas. Una onda candidata es una serie de tiempo que transcurre entre dos mínimos locales dentro del intervalo entre 200 y 800ms desde el inicio del estímulo. Como criterio de selección se establece que una onda candidata válida no puede tener un mínimo local que cruce la recta que define el par de mínimos locales que la delimitan. Así, las ondas b) y c) son ondas seleccionadas, mientras que a) y d) no lo son.	38
Figura 2.11	características de tiempo inicial, tiempo final, frecuencia, Amplitud peak a peak. y pendiente de la onda	40
Figura 2.12	a) La energía total de la onda se calcula como la suma del cuadrado de la diferencia de voltaje entre la onda y la recta interpolada. b ) La onda se divide en 5 segmentos de igual duración. Se calcula la energía de cada uno de los segmentos por separado, de la misma forma anterior.	41
Figura 2.13	Ejemplo de característica de Corte intermedio. Se diseño esta característica para describir las ondas candidatas que tengan peak negativos de gran amplitud dentro de la onda. Estos mínimos locales ocurrir por la presencia de componentes de mayor frecuencia.	41
Figura 2.14	Función de distribución acumulada (CDF) para las marcas P300 (en azul) y las ondas candidatas (en rojo) del conjunto de entrenamiento. A) <u>Tiempo de inicio</u> ". B) <u>Tiempo de fin</u> . C) <u>Pendiente</u> . D) <u>Altura</u> . E) <u>Frecuencia</u> .	43
Figura 2.15	Curva ROC de la subetapa b "clasificador lineal" del filtro por características. La figura presenta los resultados de aplicar los umbrales D a los conjuntos de entrenamiento y validación.	46
Figura 2.16	Se presenta como ejemplo la estimación de la función de densidad de probabilidad para una variable aleatoria con distribución conocida. A) Muestra aleatoria con distribución normal de media 0 y desviación estándar 1. B) Grafico de la función de densidad de probabilidad (pdf) estimada de	48

forma no paramétrica a partir de la muestra aleatoria. El valor de probabilidad para la variable aleatoria se utiliza posteriormente en el sistema de clasificación para las características seleccionadas.

- Figura 2.17 Imagen representativa de operación de una máquina de soporte vectorial en un plano de dos dimensiones. El algoritmo escoge vectores ejemplos, llamados vectores de soporte, de la base de entrenamiento como elementos de referencia para crear un hiperplano de separación entre clases. En la figura, los vectores de soporte están identificados como círculos y cruces enmarcadas con un cuadrado gris. Imagen tomada de [87]. 49
- Figura 2.18 a) neuronas que contienen ondas candidatas que corresponden a ondas P300 marcadas. b) neuronas que contienen ondas candidatas que no corresponden a ondas P300 marcadas. Se puede ver una clusterización de las ondas correspondientes a P300, mientras que hay una gran dispersión en el mapa de las ondas candidatas que no corresponden a una onda P300 marcada. 52
- Figura 2.19 Distribución de pesos por características en la grilla completa de neuronas de salida del SOM. La escala de color indica los pesos asociados a cada característica en cada neurona, donde negro es cero, y amarillo es uno. 53
- Figura 2.20 Curva ROC del SOM en los conjuntos de entrenamiento (curva azul) y validación (curva verde). La sensibilidad indica el porcentaje de ondas P300 marcadas que sobreviven a esta sub-etapa de clasificación, mientras que [1-Especificidad] indica el porcentaje de ondas candidatas que no fueron marcadas pero que son detectadas como ondas P300 por esta sub-etapa. 55
- Figura 2.21 Curva ROC del SOM en los conjuntos de entrenamiento (curva azul) y validación (curva verde). La sensibilidad indica el porcentaje de ondas P300 marcadas que sobreviven esta sub-etapa de clasificación, mientras que 1-Especificidad indica el porcentaje de ondas candidatas que no fueron marcadas pero que son detectadas como ondas P300 por esta sub-etapa. Se presentan los resultados del criterio 2 de ranking, que considera tanto clasificaciones P300 como nP300 (los puntos azules y verdes) superpuesto a las curvas resultantes de aplicar criterio 1 de P300 (puntos conectados con líneas continuas). 56

Figura 2.22	Neuronas asociadas a las clases P300 (a) y noP300 (b) con el criterio método de ranking. Se obtienen 54 neuronas en la clase P300, y 46 en la clase nP300. [[El número 1 indica las celdas asociadas a una P300 mientras que el numero 0 indica una neurona noP300.	57
Figura 2.23	El mecanismo de decisión de la etapa de clasificación de contexto está basado en el mapa de salida del SOM. A la etapa entran las ondas candidatas sobrevivientes con sus respectivos valores de participación, $P300_i$ y $nP300_i$ de las neuronas en las que fueron clasificadas en el mapa SOM. En caso de haber empate en el valor de participación en la clase P300, se aplican una serie de criterios basados en conocimiento experto para escoger la onda que se detecta como P300.	58
Figura 2.24	Herramienta de navegación de trials individuales. El usuario debe cargar el registro EEG completo de un participante registrado durante una prueba Go/Nogo. Una vez cargado, el usuario puede hacer el marcado de hasta 20 ondas por trial y observar los valores de sus características en la tabla dentro de la interfaz. En caso de existir una marca experta en el trial la herramienta de visualización dibuja la marca como una onda verde superpuesta al registro EEG del trial individual. Dibuja también la salida del sistema de clasificación aplicado al trial individual y las dibuja como signos “+” negros entre los tiempos de inicio y fin de la onda detectada. En caso de que el participante presione el botón, se dibuja un bloque celeste entre los tiempos de reacción del participante. Dibuja también la actividad EOG como una línea gris. El registro EEG en el trial individual preprocesado se presenta como una línea azul. El registro filtrado en la banda [3,5;5] [Hz] se dibuja como una curva verde. El promedio de los segmentos EEG de los trials de la misma condición del trial observado como una línea magenta y filtrada en la banda [3,5;5] [Hz] como una línea discontinua negra.	59
Figura 3.1	Criterio de intersección temporal para evaluar el desempeño del sistema. Para que una onda detectada por el sistema sea considerada como un acierto, esta debe tener una intersección temporal mayor o igual al 90%.	61
Figura 3.2	Ejemplo de Verdadero Positivo del conjunto de entrenamiento. El sistema muestra la onda P300 detectada (segmento marcado con símbolos “+” color negro) sobre el trial individual (línea azul), y también la marca del experto, cuando la hay (segmento verde sobre	69

trial individual). Además, la señal del trial individual filtrado en la banda [3,5;5][Hz] (línea negra segmentada), el promedio de los trials del mismo bloque del trial individual observado (línea magenta) y esa señal filtrada en la banda [3,5;5][Hz] (línea verde continua). Simultáneamente muestra el canal EOG (línea gris), y la detección que el sistema hace en ese canal del parpadeo y movimientos oculares (líneas rojas segmentadas verticales). Finalmente, el intervalo del tiempo de reacción del paciente, cuando ocurre (bloque celeste). En este ejemplo la onda marcada por el experto y por el sistema de detección coinciden, con un 100% de traslape.

- |            |   |    |
|------------|---|----|
| Figura 3.3 | Ejemplo de Falso Positivo del conjunto de entrenamiento. Onda detectada por el sistema de detección, pero no marcada por el experto. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2. | 70 |
| Figura 3.4 | Ejemplo de Falso Negativo tipo 2. Conjunto de entrenamiento. Onda marcada por el experto y no detectada por el sistema de detección. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2. | 72 |
| Figura 3.5 | Ejemplo de Falso Positivo del conjunto de entrenamiento. El sistema de detección marcó una P300, pero no hay marca del experto. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.      | 73 |
| Figura 3.6 | Ejemplo de Verdadero Negativo del conjunto de entrenamiento. Trial sin onda marcada por el experto ni detección del sistema. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.         | 74 |
| Figura 3.7 | Ejemplo de Verdadero Negativo del conjunto de prueba. Trial sin onda marcada por el experto ni detección por el sistema. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.             | 75 |

## LISTADO DE ABREVIACIONES

**ABR:** Auditory Brainstem Response (respuesta auditiva del tronco encefálico)

**BCI:** Brain Computer Interfaces (Interfaz Cerebro Computador)

**BD :** Base de Datos

**cm :** Centímetros.

**CDF:** Cumulative Distribution Function (Función de distribución acumulada)

**EEG.** Electroencefalograma .

**EMG :** Electromiograma

**EMCP :** Eye Movement Correction Procedure (Procedimiento de corrección de movimiento ocular)

**EOG:** Electrooculograma

**ERS:** Event related synchronization (Sincronización relacionada a eventos)

**ERP:** Event Related Potential (Potencial relacionado a eventos )

**ERD:** Event related Desynchronization (Desincronización relacionada a eventos)

**FIDA:** Former Iron Deficiency Anemia (Previamente con anemia por deficiencia de Hierro)

**fMRI:** Functional Magnetic Resonance Imaging (Imágenes de resonancia magnética funcional)

**fNIRS:** Functional Near Infrared Spectroscopy (Espectroscopia funcional infraroja cercana) .

**FP :** Falso Positivo

**FN:** Falso Negativo

**F<sub>s</sub>:** Frecuencia de Muestreo

**GUI:** Graphic User Interface (Interfaz gráfica de usuario)

**Hz :** Hertz. Unidad de medida de frecuencia

**ICA:** Independent Component Analysis (Análisis de componentes independientes)

**IIR:** Infinite Impulse Response (Respuesta infinita al impulso)

**INTA:** Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile

**IRB:** Institutional Review Board (Comité de ética insititucional)

**ITR :** Information transfer rate (Tasa de transferencia de la información)

**kHz :** KiloHertz : 1000 Hertz

**kOhm :** kiloOhm. Medida de impedancia eléctrica: 1000 Ohms

**MCI:** Mild Cognitive Impairment (Deterioro cognitivo leve)

**MRI:** Magnetic Resonance Imaging (Imágenes de resonancia magnética)

**ms:** milisegundo

**μV :** micro Volt

**PDF:** Probalility Density Function (Función de densidad de Probabilidad)

**RF :** Radio Frecuencia

**ROC :** Receiver Operating Characteristic (Característica operative del receptor)

**SOM:** Self Organizing Map (Mapa autorganizativo)

**SSVEP:** Steady State Visual Evoked Potential (Potenciales de estado estable evocados visualmente)

**SVM:** Support Vector Machines (Máquinas de soporte vectorial)

**Tie:** Tiempo inter-estímulo.

**Pre:** Precisión

**TVP:** Tasa de verdaderos positivos

**TFN:** Tasa de falsos negativos

**V :** Volt

**VN:** Verdadero Negativo

**VP:** Verdadero Positivo

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1. Motivación

El déficit de hierro es una condición presente entre el 20 y 25% de los niños del mundo, siendo aún mayor en países en vías de desarrollo y grupos en desventaja económica en países desarrollados, como la población latina y afroamericana en USA [1]. En caso de cronicidad o mayor severidad puede producir anemia, que es un bajo número de células rojas o bajo nivel de hemoglobina. Hay evidencia que individuos con deficiencia de hierro en la infancia temprana pueden presentar condiciones cognitivas desfavorables respecto a niños que no presentan el déficit. Esta condición puede mantenerse en el largo plazo afectando incluso su comportamiento [2]. Una de las líneas investigativas del Laboratorio de Sueño y Neurobiología Funcional del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), de la Universidad de Chile, consiste en medir el impacto cognitivo durante el desarrollo de los individuos, que produce el déficit de hierro en la infancia temprana [3].

Una característica del desarrollo en la adolescencia es el desarrollo de las funciones ejecutivas, en particular la capacidad individual de tomar decisiones. En neuropsicología, la prueba Go/Nogo es un paradigma de investigación para estudiar la capacidad individual de inhibición motora [3]. Esta prueba consiste en presentar estímulos Go y Nogo al participante. Los estímulos Go requieren una respuesta comportamental del individuo, como presionar un botón, distinta a la requerida para los estímulos Nogo. El número de casos Go es mayor que los Nogo, fomentando la habituación de los participantes a la respuesta comportamental asociada. Ante un estímulo Nogo, cada participante debe inhibir la respuesta habitual y proceder con la respuesta que corresponde. La respuesta comportamental ante un estímulo Go puede ser el presionar un botón, y no hacerlo en el caso de un estímulo Nogo. Esta respuesta que permite medir la capacidad de inhibición de impulsos de cada individuo. Simultáneamente se registra la actividad cortico-cerebral por medio de distintas técnicas no invasivas como electroencefalograma (EEG), imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) o espectroscopia funcional infrarroja cercana (fNIRS) entre otras.

La prueba Go/Nogo permite evocar y cuantificar potenciales evocados, específicamente la componente u onda P300. La P300 es una respuesta electrofisiológica medida con EEG que se asocia a la toma de decisiones y resolución de conflicto. Se mide para estudiar el desarrollo procesos cerebrales/cognitivos de alto nivel, específicamente las funciones ejecutivas. En el estudio realizado por Algarin et al [3], utilizaron la prueba Go/Nogo en un grupo de niños de 10 años y reportaron que quienes presentaron la condición de deficiencia de hierro en su infancia temprana (grupo FIDA, former iron deficiency anemia por sus siglas en inglés) presentan una respuesta comportamental, el tiempo de reacción, más lenta y presentaron un mayor número de respuestas incorrectas respecto de los niños que no presentaron la condición (grupo control). También reportaron que los niños del grupo FIDA presentan respuesta electrofisiológica, la onda P300, de menor amplitud, y mayor latencia que la observada en los casos de niños del grupo control.

Los registros de EEG integran información de la actividad cerebral que está relacionada al fenómeno cognitivo o comportamental de interés, además de actividad electrofisiológica no relacionada que agrega ruido a la lectura. La forma tradicional de detección y medición del potencial evocado P300 dentro de este contexto ruidoso, es realizar un promedio de las respuestas de numerosos estímulos presentados. Este promediado aumenta la razón señal a ruido de la señal P300 así construida, al atenuar el ruido que aporta la actividad de base presente en la señal EEG, suponiendo una invariabilidad de las características de la P300 entre estímulos. La amplitud de la P300 es la variación de voltaje respecto a la actividad eléctrica anterior al estímulo. Hay grupos que proponen que la amplitud de la P300 puede estar modulada por cambios en la latencia durante la prueba más que por una respuesta eléctrica de menor voltaje. Responder esta pregunta utilizando el promedio de numerosos estímulos es complejo, pues la variabilidad entre estímulos desaparece una vez realizado el promedio. Lograr la detección de la P300 ante estímulos individuales permitiría estudiar la variabilidad de sus características tanto a nivel individual como grupal.

## **1.2. Hipótesis**

La P300 puede ser detectada y caracterizada en trials individuales. Esta detección puede ser automatizada emulando el criterio experto.

## **1.3. Objetivos**

### **1.3.1. Generales**

Desarrollar un sistema de clasificación automática de la P300 en trials individuales, en registros de EEG de niños de 10 años que realizaron la prueba Go/Nogo con estimulación visual, basado en información de marcas de la P300 realizadas por un experto neurofisiólogo.

### **1.3.2. Específicos**

- 1) Establecer un protocolo que permita sistematizar el marcado experto de la onda P300 en trial individual.
- 2) Determinar y extraer automáticamente un conjunto de características relevantes de la P300 que permitan diferenciarla de la actividad base del EEG en el trial individual.
- 3) Definir e implementar un sistema automático de detección de la P300 en trial individual usando conocimiento experto.
- 4) Medir el desempeño del sistema de detección respecto de las marcas expertas en cada etapa del sistema clasificador y el sistema completo.

## **1.4. Marco Teórico**

### **1.4.1. Importancia del hierro en el desarrollo físico y cognitivo**

El hierro es un mineral fundamental para la función celular, el metabolismo, síntesis de ADN y proliferación celular [4]. Diversos procesos del sistema nervioso central dependen

de enzimas y proteínas que contienen hierro [2]. como por ejemplo, la función de los oligodendrocitos, que, junto con las células de Schwann, son las células que forman las vainas de mielina[5] en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico respectivamente. La vaina de mielina es la capa lipídica que recubre a la mayoría de los axones de neuronas extensas. Permite la rápida conducción del impulso eléctrico [6] y mantiene la salud del axón [7]. La producción de mielina en humanos se concentra durante los primeros años de vida [7]. Se ha visto que los efectos del déficit de hierro temprano en el desarrollo se mantienen en la adultez a pesar de suplementarse en la alimentación cuando se ha diagnosticado[2]. Los efectos en el largo plazo, incluyen alteración de la respuesta cognitiva, específicamente, el desempeño en tareas de alto nivel como por ejemplo la memoria de trabajo (la que nos permite retener información en el corto plazo), en la memoria de reconocimiento espacial, el procesamiento rápido de información visual y, en casos más severos de deficiencia, en el control de impulsos y toma de decisiones [8].

#### **1.4.2. Funciones Ejecutivas**

Durante la vigilia, regularmente nos movemos sin atender cada una de las acciones que realizamos. Sin embargo, existen momentos en que nos enfrentamos a problemas que nos exigen atención, como, por ejemplo, tomar una decisión. En este caso requerimos evaluar el contexto, proyectar las consecuencias de las acciones y comparar con experiencias, etc. Los procesos mentales que ocurren cuando desarrollamos tareas complejas se conocen como las funciones ejecutivas [9]. Estas se han agrupado en 3 áreas principales: control inhibitorio, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo. El control inhibitorio incluye el autocontrol o control comportamental y el control sobre las distracciones, que incluye la atención selectiva e inhibición cognitiva. La flexibilidad cognitiva o flexibilidad mental está relacionada con el pensamiento creativo. La memoria de trabajo consiste en trabajar con información que se retiene en memoria.

Es a partir de estas funciones ejecutivas que se realizan funciones cognitivas de aún más alto orden, como el razonamiento, la resolución de problemas y planeación. Se consideran entonces las funciones ejecutivas como habilidades esenciales para la salud física y mental, un adecuado desempeño escolar y el desarrollo cognitivo, social y psicológico. Por supuesto, el presentar una desventaja en el desarrollo de las funciones ejecutivas modula el esfuerzo personal y social requerido para compensar estas desventajas [10].

Se han propuesto diferentes pruebas que permiten estudiar algunas funciones ejecutivas. En el caso del control inhibitorio y memoria de trabajo, una de las más utilizadas es la prueba Go/Nogo [11]. Esta prueba ha probado entregar medidas confiables para la cuantificación del desempeño de los participantes en tareas de control inhibitorio y memoria de trabajo.

Distintos son los factores que pueden alterar el desarrollo de las funciones ejecutivas, uno de ellos puede ser la deficiencia de hierro en la infancia temprana o durante el desarrollo embrionario. Las disciplinas de neuroimágenes y neurofisiología nos permiten estudiar de forma no invasiva el funcionamiento de las regiones corticales y subcorticales relacionadas al control de las funciones ejecutivas. Las técnicas no invasivas que registran la actividad cerebral como EEG, fNIRS, fMRI, y MEG permiten, tanto en

humanos como en modelo animal, estudiar la localización y función de regiones cerebrales de interés. Por ejemplo, durante pruebas que requieren actualizar la memoria de trabajo, se ha visto que se activa una red distribuida de regiones corticales, la rama ventrolateral de la corteza prefrontal, corteza premotora lateral, sulco frontal del caudado superior, corteza parietal posterior [12]. Mientras que para pruebas de control inhibitorio se ha visto que se activan regiones de la sección anterior de la ínsula, giro medio frontal, lóbulo parietal inferior, precuneo y el giro frontal superior, los que en el caso de la prueba Go/Nogo se presentan principalmente en el hemisferio derecho[11].

### **1.4.3. Actividad Cerebral**

El cerebro es un órgano complejo que en promedio consume el 20% de la energía total que los humanos necesitamos para funcionar [13]. Las funciones del cerebro y su actividad son distintas cuando estamos en vigilia o en sueño. Durante la vigilia estamos constantemente realizando procesos sensitivos, motores y cognitivos. Mientras que cuando dormimos, hay periodos de gran actividad relacionada principalmente a procesos internos en el cerebro, como la consolidación de la memoria.

El cerebro está compuesto principalmente por la corteza cerebral, los ganglios de la base, el cerebelo, el hipocampo, el tálamo, el tronco encefálico y la materia blanca. Estructuras que a nivel celular están compuestas por dos tipos de células, nerviosas (neuronas) y gliales [14]. Las neuronas son las células responsables de la transmisión de información. Forman redes y se comunican entre ellas por canales eléctricos o químicos. Nos permiten percibir, mover músculos y procesar información. Por otra parte, las células gliales dan soporte estructural y funcional a las neuronas, manteniendo el medio extracelular para el intercambio químico entre neuronas, y generando las vainas de mielina que recubren los axones de las neuronas largas, entre otras funciones [15], [16].

Las neuronas son células especializadas que pueden establecer redes físicas y funcionales al comunicarse entre sí. Estructuralmente están compuestas por un cuerpo neuronal, dendritas y el axón. Las redes físicas entre neuronas se establecen en conexiones tipo dendrita-dendrita y axón-dendrita. La conexión entre neuronas se llama sinapsis y la comunicación se produce por canales que transmiten impulsos eléctricos o elementos químicos. El canal más frecuente es el químico, en el que la neurona presináptica libera una sustancia llamada neurotransmisor al espacio sináptico. Los neurotransmisores estimulan a receptores específicos en las dendritas de la neurona post sináptica. La recepción del neurotransmisor provoca un impulso eléctrico, llamado potencial de acción, que viaja a través del axón a los terminales neuronales que se conectan con otras neuronas [14]. El potencial de acción genera una diferencia de potencial eléctrico de  $70\mu\text{V}$  entre el interior y el exterior de la célula neuronal.

La actividad neuronal puede ser observada con variadas técnicas, cada una con ventajas y desventajas que las harán más o menos adecuadas de acuerdo con lo que se quiera medir. A grandes rasgos, las técnicas para medir la actividad neuronal cerebral se pueden separar en herramientas que registran actividad eléctrica y herramientas que miden actividad metabólica. Dentro de las técnicas que miden la actividad eléctrica están la electroencefalografía, la electrocorticografía y la magnetoencefalografía. La

electroencefalografía es una técnica no invasiva conocida hace más de 100 años, que ha mejorado sus capacidades continuamente. La electrocorticografía intracraneal es una técnica invasiva de lectura de la actividad eléctrica neuronal en regiones cerebrales específicas; es un método que requiere una cirugía. La magnetoencefalografía es una técnica no invasiva que mide variaciones en el campo magnético asociado a la actividad eléctrica neuronal.

Por otra parte, dentro de las herramientas que basan su funcionamiento en la actividad metabólica neuronal se pueden encontrar la espectroscopia infrarroja funcional (fNIRS) [17] y la señal BOLD (blood-oxygen-level-dependent, por sus siglas en inglés) obtenida con resonancia magnética funcional (fMRI). Ambas miden la tasa de consumo de oxígeno como una medida correlacionada con la actividad neuronal [18]. fNIRS es una técnica no invasiva que utiliza sensores ópticos superficiales, llamados “optodes”, para medir cambios en los niveles de oxigenación en regiones superficiales de la corteza cerebral. fMRI es una técnica derivada de MRI que permite medir cambios en las propiedades magnéticas de un volumen intracraneal. En fMRI existen distintos paradigmas para observar indirectamente la activación neuronal. Una de ellas es la señal BOLD que detecta principalmente cambios en las propiedades magnéticas de la hemoglobina asociadas a su oxigenación. La hemoglobina es una proteína rica en hierro, presente en los glóbulos rojos en la sangre. Cuando la hemoglobina se encuentra oxigenada, es diamagnética (es decir, repele campo magnético) y no altera el campo magnético local, mientras que cuando se encuentra desoxigenada es paramagnética (atrae campo magnético) y altera el campo magnético local [19][20]. Esta es una medida aproximada para estimar la activación neuronal, pues en las regiones cerebrales activas, aumenta la tasa metabólica y con esto, el consumo de oxígeno.

#### **1.4.4. Electroencefalografía (EEG)**

La electroencefalografía es una herramienta que registra la actividad electro-neurofisiológica cerebral desde el cuero cabelludo [21] [22] con una gran resolución temporal, ver figura 1.1. Registra las diferencias de potencial eléctrico inducidas por la generación y conducción de potenciales de acción de las neuronas en la corteza cerebral [21]. Es una técnica no invasiva pues no requiere hacer cirugía o sedar al sujeto en observación, tampoco lo inhabilita de sus funciones motoras, cognitivas o sensitivas. Durante el registro de EEG, que puede durar minutos u horas, el desplazamiento del sujeto queda restringido parcialmente, debido a los cables conectados entre el equipo EEG y el cuero cabelludo del participante. El EEG se utiliza tanto en práctica clínica como para fines de investigación. En clínica es utilizado frecuentemente en la detección y caracterización de eventos epilépticos[23]. En investigación se utiliza para registrar las respuestas cerebrales a estímulos o la actividad en estado de reposo o durante el sueño [24].

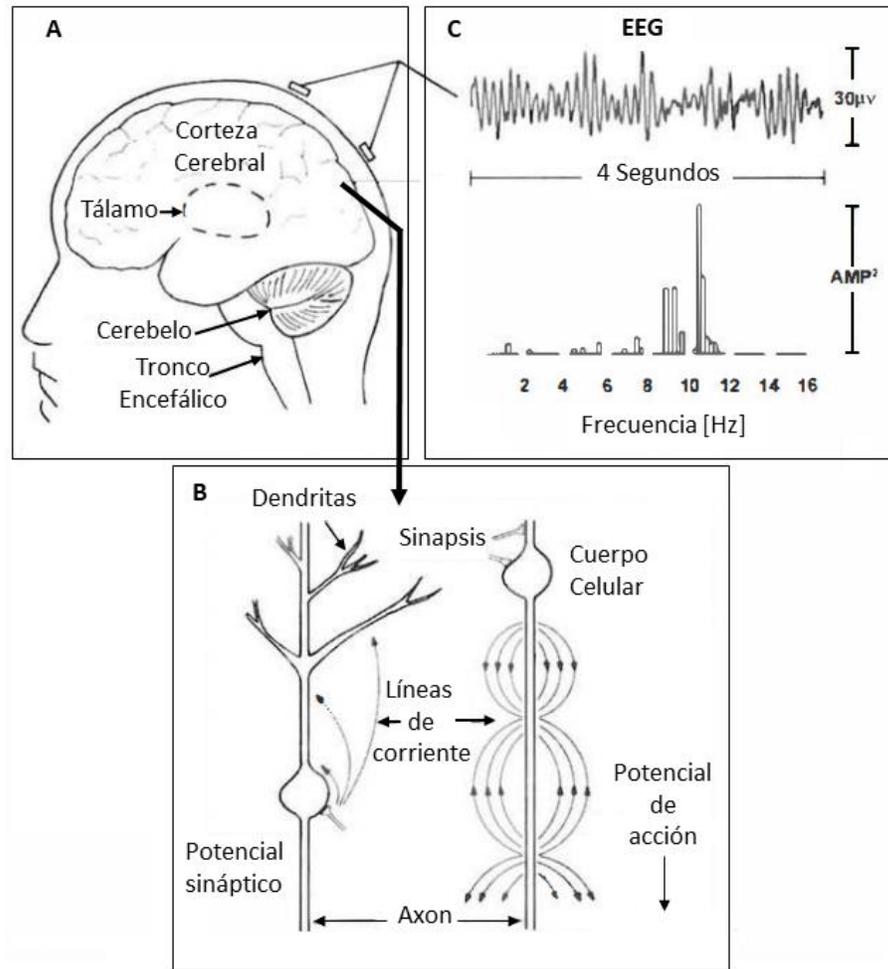


Figura 1.1: Esquema de adquisición de actividad electrofisiológica del encéfalo utilizando electroencefalografía (EEG). A) Representación del encéfalo humano y sus estructuras. B) Representación de la estructura neuronal, se ven las dendritas, el axón y el cuerpo neuronal de 2 neuronas. Se presenta además la dirección de transmisión del potencial de acción. La densidad neuronal es en promedio  $10^5$  por  $\text{mm}^2$ . C) Se presenta un ejemplo de 4 segundos de registro EEG y un gráfico de la distribución de la potencia espectral en el registro EEG. Imagen adaptada de [21].

El equipo EEG consiste en un arreglo de electrodos que se adosan al cuero cabelludo del paciente, ver figura 1.2., una etapa de amplificación de las señales, otra de filtrado que opera en el rango de frecuencias plausibles y remueve la componente de frecuencia de la línea eléctrica (50 Hz en Chile) y una etapa final de conversión análogo–digital para poder almacenar el registro en memoria digital.



Figura 1.2: Un participante de 10 años, preparado para un registro de EEG en el laboratorio de Sueño y Neurofisiología del INTA. Las posiciones del arreglo de 32 electrodos están fijadas en un casco, y su disposición corresponde a la norma 10/20 Jaspers et al. [25] . En el ojo derecho del participante se registra la actividad ocular utilizando EOG.

La actividad electrofisiológica, se mide como diferencia de voltaje en el cuero cabelludo utilizando los electrodos de EEG. La configuración de los electrodos en EEG puede ser monopolar o bipolar. La configuración monopolar consiste en medir la diferencia de voltaje respecto a una referencia eléctrica única para todos los electrodos. En la configuración bipolar, los electrodos se organizan en pares cercanos físicamente, la lectura de cada par se asocia a la región en la que están instalados. En ambas configuraciones se registra además una referencia eléctrica sin actividad neuronal, esta referencia generalmente está localizada en el hueso mastoides del cráneo (el hueso que se ubica inmediatamente detrás de la oreja, ver Figura 1.3), pudiendo ser registrados uno o los dos huesos mastoides.

Una vez adquirido el registro, se puede recalcular la diferencia de voltaje entre distintos pares electrodos para observar la actividad de distintas regiones de interés. Este proceso se llama referenciado. En Núñez [21] se describen algunos métodos para hacer el rereferenciado. El más común es el rereferenciado al promedio de los electrodos correspondientes a los huesos mastoides. Es un cálculo simple en que la actividad de un electrodo  $V_r = V - (M1+M2)/2$ , donde  $V$  es el registro de actividad EEG del electrodo de interés,  $V_r$  es el registro de actividad EEG del electrodo rereferenciado,  $M1$  y  $M2$  son los registros de actividad EEG los mastoides izquierdo y derecho.

La morfología craneal y cerebral varía entre los seres humanos, sin embargo las posiciones de los electrodos en el cuero cabelludo están definidas según la norma 10-20 Jaspers et al. [25], ver figura 1.3. La norma 10-20 busca estandarizar el posicionamiento de los electrodos para homologar resultados entre individuos, utilizando posiciones fijas de referencia. Estas posiciones son el Nasion, que es el punto medio entre los ojos por sobre el tabique nasal, el Inion, que es la proyección del hueso occipital en la base del cráneo y el vértice pre-auricular, que es una hendidura del hueso malar, justo anterior al cartílago trago, ver figura 1.3.

El registro de EEG digital es una serie de tiempo que se almacena en memoria. En un montaje experimental, típicamente se registran en paralelo uno o dos canales de movimientos oculares, llamado electroculografía (EOG). El EOG es útil porque los movimientos oculares son una fuente de ruido en el EEG. También se registran los tiempos en que ocurren eventos de interés como aplicación de estímulos y los tiempos en que ocurren las respuestas comportamentales, como por ejemplo la presión de teclas por parte del participante.

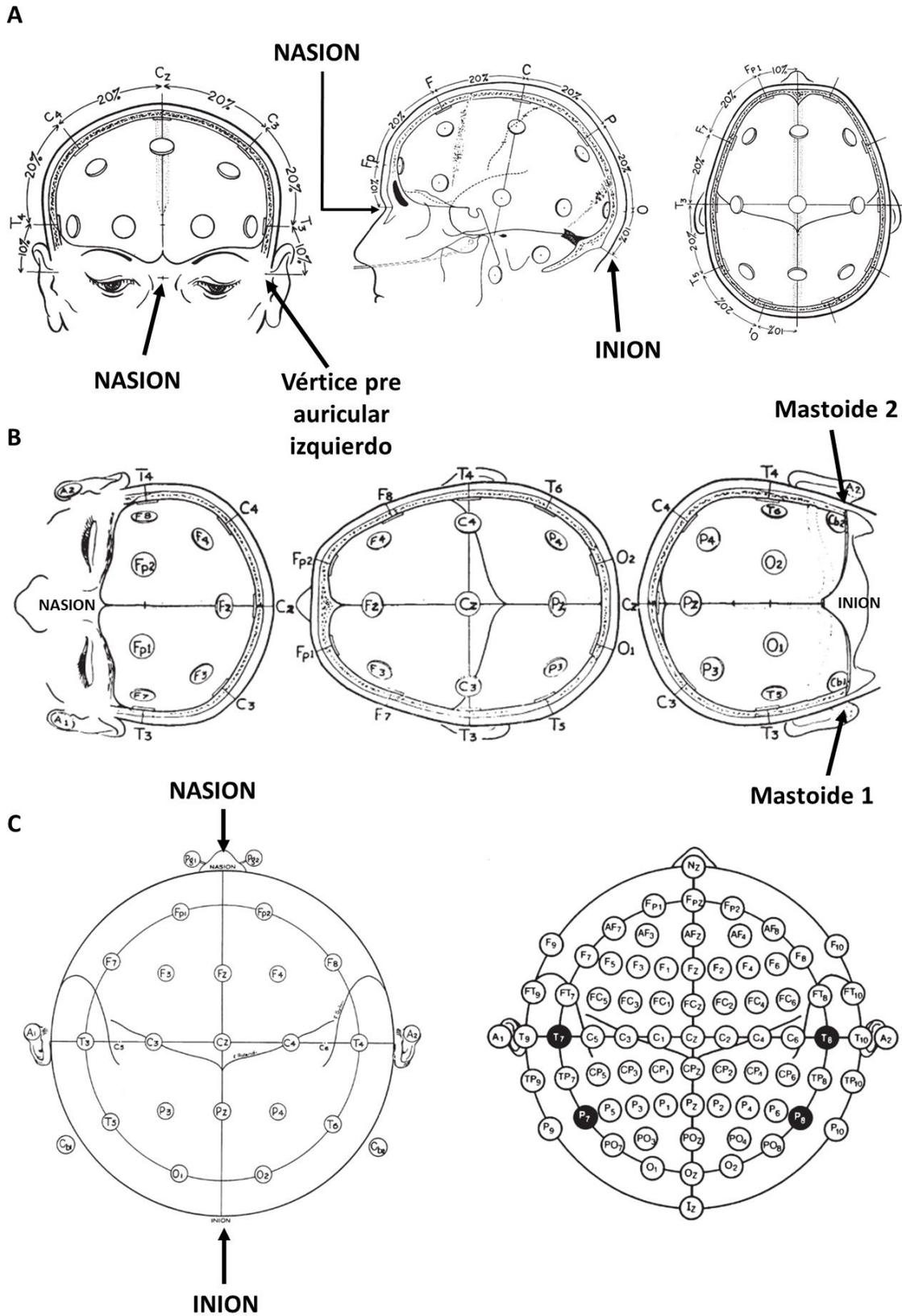


Figura 1.3 : Descripción de la norma 10-20 según Jaspers et al. [25]

Continuación Figura 1.3 : . A) La norma 10-20 requiere ubicar las posiciones del nasion, el inion y los vértices pre auriculares, la distancia nasion-inion se divide en porcentajes generando segmentos de 10, 20, 20, 20, 20 y 10 %. Similarmente entre los vértices pre-auriculares izquierdo y derecho. B) Cada segmento resultante de la segmentación del cráneo define la ubicación de grupos de electrodos, por ejemplo en la proyección anterior posterior, nasion hacia el inion, en la curva del 10% desde el nasion, se disponen los electrodos frontales, y medidos desde el inion se disponen los electrodos occipitales, C) Vista superior de la distribución de electrodos en el cuero cabelludo para registro de EEG en un arreglo de baja y alta densidad de electrodos. La norma 10-20 sirve para ubicar 32 electrodos, pero ha sido adaptado para poder ubicar hasta 256 electrodos.

#### *1.4.4.1. EEG en Vigilia*

En vigilia, la actividad electro-neurofisiológica se puede observar en directa relación con la actividad comportamental del sujeto en observación, lo que permite establecer una correspondencia entre estímulo-acción y actividad electro-neurofisiológica. Durante el registro EEG se observa actividad espontánea y actividad evocada. En general, en el actual estado del arte, no es posible establecer una relación de la actividad espontánea con procesos específicos. En cambio, en la actividad evocada es posible establecer una relación entre un estímulo o una respuesta comportamental y la actividad cerebral. Para cuantificar y poder estudiar la actividad electrofisiológica registrada con EEG, en general se caracteriza por las bandas de frecuencia en que se presenta y por su distribución topografía [21].

#### *Bandas de frecuencia fisiológicas*

En la literatura se ha descrito la actividad EEG en términos de bandas de frecuencia, que son: Delta (0,1 a 3,5 Hz), Theta (3,5 a 7,5 Hz), Alfa (7,5 a 13 Hz), Beta (13 a 30 Hz), Gamma (30 a 50 Hz) y oscilaciones rápidas y ultra rápidas sobre 50 Hz, Si bien existe un consenso generalizado respecto a los límites de cada banda, éstos pueden variar según el autor [21][26], [27][28] [29]. La banda Alfa presenta la mayor cantidad de energía durante la vigilia[29] y se asocia a estados de relajación, meditación y atención a una tarea que se esté desarrollando [30]. Junto con la banda beta, se han descrito como las únicas bandas de frecuencia que pueden responder a una estimulación, variando su amplitud o potencia espectral. Un aumento en la amplitud se llama “sincronización relacionada a eventos” (ERS) y una disminución se llama “desincronización relacionada a eventos” (ERD) [31].

#### *Actividad por zonas topográficas*

La actividad eléctrica encefálica se genera en la corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, hipocampo y cerebelo [14]. Estas estructuras forman complejas redes estructurales y funcionales altamente especializadas que procesan información masivamente en paralelo. La corteza cerebral es responsable de integrar los estímulos percibidos a través de los sentidos y de las funciones cognitivas, incluyendo entre sus funciones el control motor, la planificación, el aprendizaje con recompensa, etc. Una red

funcional de la corteza muy estudiada, tanto en modelo animal como en humanos, es la red visual.

Si bien el EEG no cuenta con una resolución espacial que permita encontrar directamente las fuentes de actividad electrofisiológica en la corteza cerebral, el estado del arte ofrece alternativas para interpretar los registros y hacer una estimación de la fuente. La ubicación de los electrodos sobre el cuero cabelludo se puede proyectar sobre las distintas zonas funcionales de la corteza cerebral. Haciendo una equivalencia con geografía, la localización en el estándar 10-20 se llama localización topográfica [32]. Como ejemplo de lo anterior, la localización topográfica de la corteza visual corresponde a la región parieto-occipital del montaje 10-20. La referencia de esta denominación topográfica son los canales que comienzan con P para parietal y O para occipital.

### Fuentes de ruido

Dentro de la actividad eléctrica registrada en un EEG, es importante establecer las posibles fuentes de contaminación que pueden afectar la lectura de las señales de interés. Es ruido toda actividad eléctrica que no corresponde a la actividad electro-neurofisiológica de interés y que puede interferir en su observación. Las fuentes de ruido pueden ser de carácter determinístico o aleatorio. Dentro de las de carácter determinístico relevantes están los parpadeos y movimientos oculares, desprendimiento de electrodos, actividad muscular y ruido de la señal eléctrica domiciliaria o industrial. El ruido aleatorio es de procedencia desconocida y en general se supone con distribución normal de media cero y desviación estándar unitaria.

#### **A) Parpadeos y movimientos oculares**

El movimiento de los párpados y de los globos oculares son eventos oculares que generan una diferencia de potencial que se transmite por la superficie de la piel y se observan en el registro EEG. Estas interferencias se registran con mayor intensidad en los electrodos frontales. Se observa como una diferencia de potencial de gran amplitud en comparación con la actividad EEG. Para manejar este “ruido” presente en el EEG, se registra la actividad de los movimientos oculares en un EOG, en forma simultánea al registro EEG. Existen algoritmos que remueven la actividad de eventos oculares del EEG. En 1983, Gratton et al [33] propusieron el algoritmo “Eye movement correction procedure” (EMCP) que detecta tanto la actividad de parpadeos como de movimientos oculares y corrige el registro EEG. Este método aún es un referente de los procedimientos de detección y filtrado de la contaminación del EEG por parpadeo y movimiento ocular, por su robustez y simplicidad. Actualmente hay mejoras sustanciales en la identificación y filtrado de actividad EOG. Existen herramientas que utilizan separación de fuentes ciegas (Blind Source Separation, BSS), en particular utilizando la localización de fuentes independientes ICA (Independent Component Analysis) [34], [35] para identificar la actividad ocular y removerla del registro EEG.

#### **B) Sudoración**

La sudoración puede provocar el desplazamiento y eventualmente el desprendimiento de electrodos del cuero cabelludo. Al inicio y al final de cada sesión de registro EEG se mide la impedancia de los electrodos respecto al electrodo de referencia. En condiciones ideales, se espera que la impedancia entre los electrodos no supere un rango indicado

por el fabricante, generalmente entre 5 a 40 [kOhm]. Esto pues la amplitud de las distintas bandas de frecuencia electrofisiológica pueden ser moduladas por la impedancia al superar este rango[36] [37]. Otro problema es el desprendimiento de electrodos que, de suceder, se ve actividad de gran amplitud y frecuencia.

### **C) Actividad muscular**

La actividad muscular también contamina la señal adquirida en el EEG. Es actividad de alta frecuencia (bandas beta y gama) y ocasionalmente de alta energía. Se puede observar en todos los canales EEG e incluso en las referencias mastoides.

#### *1.4.4.2. Potenciales evocados relacionados a eventos (ERP)*

Los potenciales evocados corresponden a actividad electrofisiológica que se correlaciona con la estimulación sensitiva o cognitiva durante la vigilia. Un ERP que se registra con EEG se define como una variación de voltaje en un tiempo y localización topográfica específica luego de aplicado un estímulo específico [38]. El estímulo puede ser visual, auditivo, táctil o incluso cognitivo.

Si bien los ERP han sido ampliamente estudiados, aun no es del todo conocido cuales regiones corticales y subcorticales participan cuando se producen los ERP. La regularidad temporal y la localización de las fuentes de la actividad cortical asociados a un ERP permiten cierto consenso para detectar y caracterizarlo. La regularidad temporal se asocia a la estacionariedad temporal del ERP, esto es, que siempre ocurre en un mismo rango de tiempo luego del estímulo (conserva su latencia). La estacionariedad espacial es que el ERP se registra consistentemente en la misma localización topográfica. Existen 3 condiciones que debe cumplir una variación de voltaje en el EEG para ser considerado como potencial evocado[38]:

- 1.- Debe ocurrir posterior a la presentación de un estímulo.
- 2.- Debe mostrar un importante peak positivo o negativo de voltaje, que debe ocurrir en una ventana de tiempo determinada después del estímulo.
- 3.- Debe ocurrir consistentemente en las mismas (una o más) localizaciones específicas.

Por ejemplo, los ERP auditivos más rápidos, llamados respuesta auditiva del tronco encefálico, ABR (Auditory Brainstem Response) se registran en la región temporal y ocurren en los primeros 10 [ms] posteriores a un estímulo auditivo. Los ERP de larga latencia ocurren en promedio entre los 100 [ms] ] y 700[ms] posteriores al estímulo [38].

#### Obtención convencional de un ERP

Una vez obtenido el registro de la actividad electroencefalográfica durante una prueba de potenciales evocados, se procesa el registro digitalizado EEG y obtienen los ERP. Se define un trial individual como el segmento temporal de duración fija sincronizado con el inicio de la presentación de un estímulo. La información de los tiempos de inicio y fin de cada uno de los trials individuales se almacena en memoria. Durante un trial individual ocurre un único estímulo y se registra la actividad EEG. La información de inicio y fin de

cada trial individual permite segmentar temporalmente el registro EEG en intervalos de duración fija. El inicio del trial en general es D [ms] (D puede ser 100) previos a la aparición del estímulo. Un registro tiene tantos trials individuales como estímulos se presenten al participante. El primer paso para la obtención de los ERP, es hacer una segmentación temporal del registro EEG donde el inicio y fin de cada segmento está definido por el trial individual. La duración de cada trial individual es fijo y se define en el diseño de la prueba [38]. En este trabajo, cuando se haga referencia a trial individual, se hace referencia al segmento de registro de actividad EEG asociado a un único estímulo. También en este trabajo, trial y trial individual son lo mismo.

Una vez segmentado temporalmente el registro EEG con los tiempos definidos por los trials individuales, con los objetivos de aumentar la razón señal a ruido (SNR) y procurar que los segmentos observados estén libres de artefactos (componentes de ruido provenientes de las herramientas aplicadas) o ruido, se debe hacer una limpieza del registro EEG y una selección de los trials individuales que se utilizarán en las siguientes etapas del procedimiento de obtención del ERP. En esta etapa en que se aplican filtros de frecuencia, descontaminación de actividad relacionada a movimientos oculares, descarte de trials contaminados que no puedan ser corregidos y de los trials en que el participante no cumpla con las condiciones de la prueba (por ejemplo, un trial donde presione un botón cuando no debía).

En la literatura de potenciales evocados, se supone que la respuesta electrofisiológica conserva sus características temporales y de voltaje y que las fuentes de variabilidad de la señal EEG son ruido que se debe eliminar. La ecuación 1.1 define la descomposición de ruido más señal (ERP) de interés para el trial individual i-esimo como:

$$EEG_i = \text{Ruido} + ERP_i. \quad (1.1)$$

Una vez realizados los pasos descritos anteriormente en esta sección, se asume que el ruido presente en cada trial individual tiene media cero y al promediarse con otros trials individuales su valor es cero, sobreviviendo únicamente el ERP. La obtención del ERP queda descrito por la ecuación 1.2 donde se promedia un número N de trials individuales. Con esto, el ruido se cancela, obteniéndose el ERP:

$$ERP = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N EEG_i \quad (1.2)$$

El promedio se realiza sincronizando temporalmente todos los N trials correspondientes a un mismo tipo de estímulo del estudio. Esta sincronización puede ser respecto al tiempo en que se presenta el estímulo (inicio del trial) o al tiempo en que se inicia la respuesta comportamental. Generalmente el tiempo inicial  $t=0[s]$  se sincroniza con el inicio del estímulo, esto se realiza especialmente con potenciales evocados de larga latencia, asociados a funciones cerebrales complejas. El registro EEG obtenido durante los 100 [ms] previos al tiempo 0 de referencia se utiliza como línea base para pesquisar el ERP y apoyar la extracción de características. La idea es asegurar que actividad de la línea base no está relacionada al estímulo que se presenta y define un voltaje de referencia para medir el ERP. Este tiempo de 100 [ms] se define en el diseño del experimento, y es el más común, sin embargo, hay estudios que consideran lapsos mayores.

Para estimar el número de trials necesarios para obtener un ERP con razón señal a ruido (SNR) suficientemente alta para poder distinguirlo adecuadamente, Luck [38] define la SNR como directamente proporcional a  $\sqrt{N}$  con N el número de trials que se incluyen en el promediado:

$$SNR = \frac{\text{Señal}}{\text{Ruido}} \sqrt{N}. \quad (1.3)$$

La relación 1.3 se considera como una regla aceptada en la literatura de ERP que usan promedios. En este caso, la señal corresponde a la amplitud del evento electrofisiológico de interés y ruido corresponde a la amplitud de la actividad eléctrica aleatoria, ambos en el trial individual. El número de trials necesarios para lograr un estudio lo suficientemente sensible dependerá además de la naturaleza del estímulo presentado y del ERP que se observe, pues no todos los ERP presentan la misma relación señal a ruido [39].

Una vez realizado el promediado, se tiene el ERP de interés por cada tipo de estímulo presentado en el estudio y se puede detectar y extraer las componentes de interés.

### Características de los ERP

Una vez detectados los ERP se pueden extraer sus características. Las características extraídas más comunes son:

- 1) Latencia: es el tiempo que transcurre entre la aplicación del estímulo y el peak de voltaje del ERP.
- 2) Amplitud: Es el valor de la diferencia de potencial respecto a la línea base del peak del ERP.

#### *1.4.4.3. La Componente ERP P300*

En 1965 Sutton, Braren, Zubin y John [40] utilizando estímulos auditivos y visuales encontraron que la amplitud del peak de un potencial evocado positivo que ocurre en torno a los 300 [ms] es mayor si el estímulo es inesperado, respecto a si el estímulo se puede predecir. Este resultado ha sido replicado por distintos grupos de investigación [41], figura 1.4. Este ERP fue nombrado P300 y actualmente también se conoce como P3 [38]. Posteriormente se ha discutido el motivo de variación de amplitud de este ERP, por ejemplo, Mars et al [42] proponen que la amplitud de la onda P300 es proporcional al grado de sorpresa de un estímulo, mientras que Kolossa et al [43] lo asocian al grado de expectativas del participante. El ERP P300 es un potencial evocado lento, por tener una latencia cercana a los 300 [ms] posteriores al estímulo. Es un ERP cognitivo por estar relacionado a una función ejecutiva y no al tipo de estímulo utilizado para evocarlo. En el ERP P300 se distinguen dos componentes distintos, P3a y P3b. El P3a es un ERP registrado en la región frontal, mientras que el P3b es un ERP localizado en la región parietal y de ocurrencia más tardía que la P3a. En general, cuando se hace referencia a la componente P300 en la literatura, se refiere a la onda P3b [38]. Actualmente hay consenso en que el ERP P3b se puede localizar en la región parietal de la corteza cerebral con mayor amplitud [44], ver figura 1.4 b).

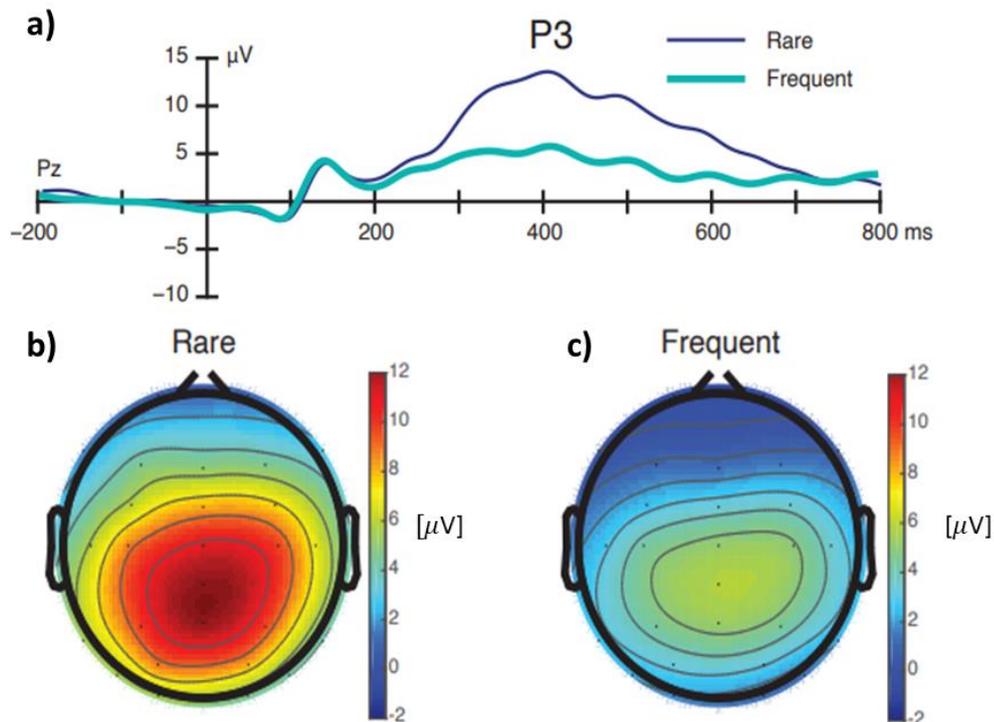


Figura 1.4: a) Potencial evocado P300 como respuesta a dos estímulos diferentes, uno de baja frecuencia de aparición (curva azul en el gráfico) y otro con mayor frecuencia de aparición (curva verde en el gráfico). Las imágenes inferiores representan la topografía del ERP P300 en su peak de voltaje a los 400 [ms]. En b) se presenta la respuesta de voltaje distribuidos en el cuero cabelludo para los estímulos poco frecuentes siendo los colores cálidos un mayor voltaje y los colores fríos, un menor voltaje. En c) se presenta la respuesta de voltaje distribuidos en el cuero cabelludo para los estímulos frecuentes. Imagen tomada de [41].

### Paradigma de estimulación

Los potenciales evocados permiten comparar entre sujetos las respuestas neurofisiológicas a procesos sensitivos y cognitivos. Existen distintos paradigmas que se utilizan para estudiar respuestas de las funciones ejecutivas. Entre otros, se encuentran los paradigmas Oddball y Go/Nogo. Cada uno busca estimular distintos procesos cognitivos y aplican distintos tipos de estímulos.

El paradigma Oddball consiste en pedir al participante esperar e identificar la ocurrencia de un estímulo conocido en una secuencia que incluye una gran cantidad de estímulos distractores, cada uno con una baja probabilidad de ocurrencia. Ha sido muy utilizado en interfaces cerebro-computador (BCI) por la variación significativa en amplitud que la onda P300 presenta al ocurrir el estímulo de interés. En general, se supone que la onda P300 no ocurre en los estímulos que no son de interés para el sujeto. Un ejemplo clásico de este paradigma es el “Speller” (Deletreador) [45], [46] que se usa en sistemas de escritura para personas con movilidad reducida o nula ver, figura 1.5, basada en [47].

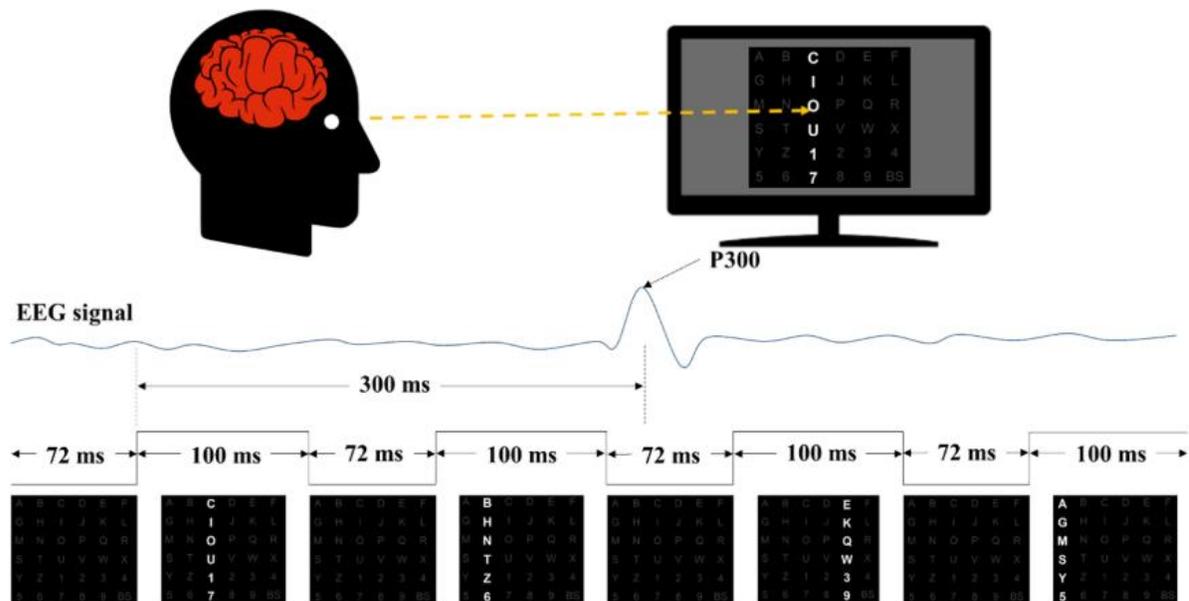


Figura 1.5: El “Speller” (Deletreador) es una aplicación muy utilizada del paradigma Oddball en herramientas de interfaz cerebro-computador (BCI). El objetivo de la herramienta es identificar lo que el sujeto está observando en pantalla. El sujeto que se somete a la prueba observa una pantalla con un tablero de caracteres (letras del alfabeto español en este caso) y debe fijar la mirada y atención en uno. En el tablero se ilumina secuencialmente una fila o una columna. Esto produce una serie de estímulos irrelevantes para el sujeto, y en algunas ocasiones, se ilumina una fila o columna que incluye el carácter que está observando. Al iluminarse el carácter de interés del sujeto, en este caso la letra “O”, se evoca la onda P300. Esta es una versión adaptada del “speller” original, en que los tiempos que dura el estímulo es de 100 ms, esto se hace con el fin de aumentar el número de trials por minuto y con esto la tasa de transferencia de datos. Imagen tomada de [47].

En el paradigma Go/NoGo se presentan estímulos sucesivos al participante, que requieren una respuesta comportamental positiva “Go” intercalados con otros que requieren una respuesta inhibitoria “Nogo” [48]. Este paradigma busca habituar al participante a realizar una acción que se abstenga de realizarla ante un estímulo inesperado. Se utiliza para estudiar las funciones ejecutivas del control inhibitorio, en particular el control de impulsos, ver Figura 1.6.

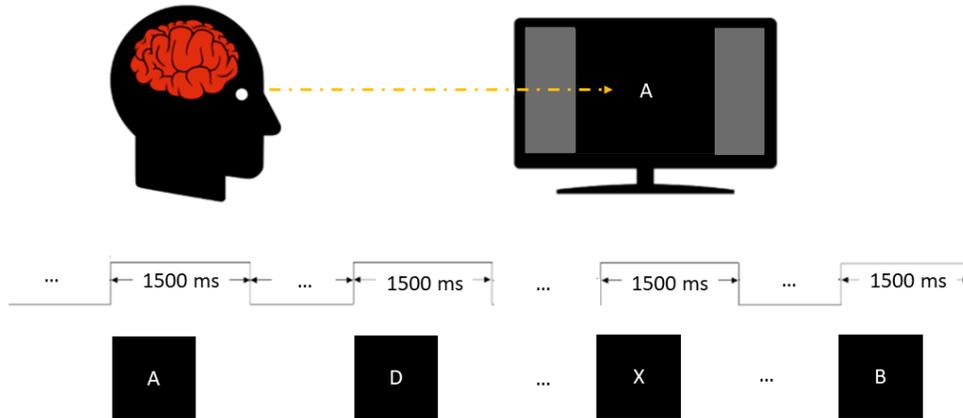


Figura 1.6: El paradigma Go/Nogo presenta 2 tipos de estímulos, el tipo Go, que tiene mayor frecuencia de aparición, y que requiere una acción por parte del participante y el estímulo tipo Nogo, que requiere que el participante se abstenga de ejecutar la respuesta comportamental habitual. En el caso de esta imagen, el paradigma es visual. El participante observa una serie de estímulos visuales que se presentan en la pantalla. Estos estímulos son del tipo Go o Nogo. Se indica también como 1500 [ms] el tiempo en que ocurre el estímulo más el tiempo en que se espera que el participante decida si ejecuta o no la respuesta comportamental. La duración del trial individual son los 1500[ms] mas 100[ms] previos a la aparición del estímulo. Generalmente, el tiempo que transcurre entre trials se define en un rango de valores posibles pudiendo ser entre 100 [ms] a 2[s], Imagen basada en [47].

### P300 en Go/Nogo

En un paradigma Go/Nogo, la ocurrencia de la P300 se relaciona con la resolución del conflicto sobre la clase de estímulo percibido y la toma de una decisión por parte del participante. En el estudio [3], Algarín et al. reportan que los participantes que tuvieron la condición FIDA presentan una P300 con menor amplitud que los participantes control. Hay evidencia que la amplitud de la componente P300 es mayor cuando se presenta un estímulo del tipo Nogo respecto a la amplitud de la P300 en los estímulos Go [49][41]. Además, existen diferencias de amplitud de la P300 según la localización topográfica en el cuero cabelludo entre los trials Go y los trials Nogo. Hay evidencia que la P300 de los trials Nogo se presenta con mayor amplitud en los electrodos de la región central frontal y más tardíamente [50] que la onda P300 de la condición Go. En el paradigma Go/Nogo, la onda P300 está relacionada con la habituación ante la repetición de un estímulo (Go) y, en el caso de un estímulo Nogo, a la inhibición de la respuesta habitual.

### Aplicación en clínica

Al ser un potencial evocado cognitivo, la P300 se ha propuesto para evaluar la evolución de enfermedades que afecten estructural y funcionalmente el sistema nervioso central. Se ha presentado evidencia que la amplitud de la componente P300 es un indicador sensible para el diagnóstico de esquizofrenia [51]. También se han realizado estudios que permitirían utilizar la P300 como un marcador de evolución del deterioro cognitivo leve (MCI) [52]. Sin embargo, su uso aún está limitado al ambiente de investigación, en

pequeños grupos de participantes [53], y faltan estudios en poblaciones más numerosas y diversas para poder llegar a utilizarlo como un biomarcador confiable.

#### Aplicación en Interfaces cerebro-computador (BCI)

Entre los paradigmas mencionados, el que se utiliza en BCI es el paradigma Oddball. Este paradigma ha resultado útil en aplicaciones para pacientes con movilidad reducida o nula. Sin embargo, tiene el problema que la comunicación con terceros es muy lenta, es decir, presentan bajas tasas de transferencia de información (ITR), debido a que requiere numerosos trials para obtener una respuesta confiable. El uso de la P300 en aplicaciones de BCI ha disminuido debido a la popularización del paradigma de estimulación basado en potenciales evocados de frecuencia fija (SSVEP, steady state evoked potentials por sus siglas en inglés). En el paradigma SSVEP se presenta al usuario con conjunto de estímulos visuales o auditivos, cada uno es modulado en intensidad (lumínica o auditiva) por una señal de entre 8 y 16 Hz de frecuencia, específica para cada estímulo [54], ver Figura 1.7

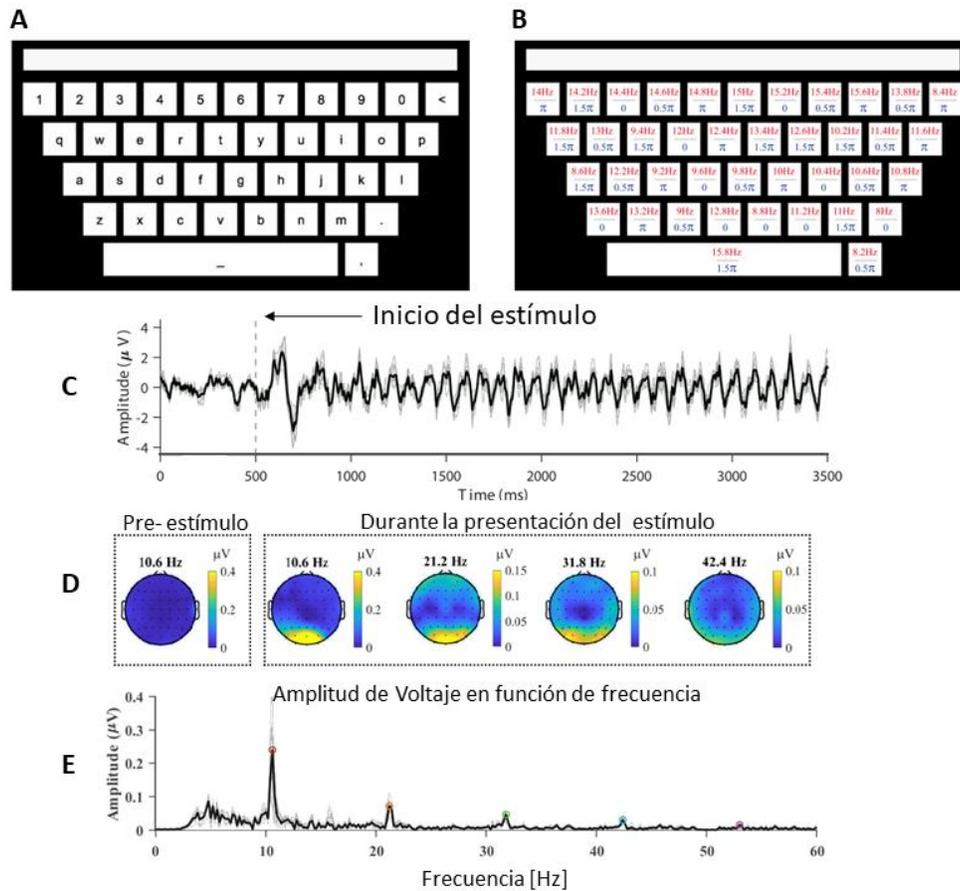


Figura 1.7: Descripción del paradigma SSVEP aplicado a una herramienta tipo “Speller” (Deletreador) para el uso en BCI. a) El teclado que se presenta en pantalla al usuario de la herramienta. b) las frecuencias utilizadas por cada uno de los caracteres presentes en el teclado. c) la señal EEG registrada en un canal parietal. d) Distribución de voltaje en el cuero cabelludo durante un trial individual. Se pueden ver la frecuencia fundamental de 10.6 [Hz] y 3 armónicos. e) Espectro de frecuencia en un canal parietal. Imágenes tomadas y adaptadas de [54]. Los autores publicaron la base de datos utilizada en su estudio.

El SSVEP, que no depende de la onda P300, ha resultado exitoso en aplicaciones de BCI al aumentar la ITR significativamente respecto a las aplicaciones basadas en P300 [55], [56].

## 1.5. Discusión acerca del uso de promedios en ERP

Hasta este punto, se ha descrito la obtención tradicional de los ERP utilizando el promedio de segmentos de la señal EEG de numerosos trials individuales. Desde los inicios de la técnica de ERP, se han hecho esfuerzos por detectar y caracterizar los ERP en el trial individual, prescindiendo del promedio. En general hay consenso sobre la información que se pierde en la realización de promedios y que se podría analizar haciendo la

detección en trials individuales. Al hacer la detección en trial individual, se podría estudiar fenómenos cognitivos como la adaptación perceptiva, y se podrían complementar los registros de EEG con otras técnicas de adquisición como fMRI y/o fNIRS[57].

Ratcliff et al. [58] estudiaron los trials individuales para detectar cuando un sujeto toma una decisión respecto de lo que está observando en pantalla. En el estudio se presentan imágenes pertenecientes a dos clases, caras o autos. El participante debe identificar la imagen que ve en pantalla de una estas clases. En cada trial, se le agrega ruido a cada imagen, lo que hace que el proceso de identificación por parte del participante tenga distinta dificultad. Los autores concluyen que la información del trial individual permite identificar correctamente la decisión que toma el participante, independiente de si coincide con el estímulo presentado. Respecto a la información disponible en cada trial, los autores describen 4 factores que pueden explicar la variabilidad de la señal en el trial individual: variabilidad del ERP dentro del trial, variación del ERP trial a trial ante un estímulo idéntico, variabilidad del ERP trial a trial desde que se presenta el estímulo hasta que el participante toma la decisión y variabilidad trial a trial de la actividad no relacionada al proceso de la toma de decisión. Los autores enfatizan la relevancia de identificar la variabilidad trial a trial de las componentes de la actividad electrofisiológica de interés que se relaciona a los procesos cognitivos y comportamentales.

Una fuente de variación puede deberse a que los ERP estén relacionadas con diferentes fuentes corticales generadoras. En particular para la onda P300 pueden ser distintas en función del proceso cognitivo que la esté evocando. Desde los inicios de la experimentación con EEG en 1930, Berger et al describieron que al estimular a un sujeto se evoca una respuesta que puede bloquear, sincronizar o desincronizar la actividad espontánea en la banda alfa [59]. Si bien el potencial P300 se ha descrito como una onda lenta, no tiene una característica específica de frecuencia en trial individual y se sabe que presenta actividad espectral en la banda delta y alfa [38]. En vigilia, la actividad alfa en los registros EEG es un fenómeno relevante y se ha relacionado con la atención y funciones ejecutivas [30], [60], [61], [31]. Se ha visto que la modulación de la actividad alfa está sincronizada temporalmente con la aplicación de un estímulo, y se conoce como desincronización relacionada a eventos (ERD) y la sincronización relacionada a eventos (ERS). Sin embargo, pesquisar los ERD y ERS en registros de ERP es complejo, pues requiere disponer registros de actividad EEG de algunos segundos previos a la estimulación [59] Los fenómenos de ERS y ERD modulan la actividad en las bandas delta y alfa, lo que puede a su vez producir una deflexión positiva en la señal EEG, como la onda P300. Pero al promediar trials individuales se dificulta la detección de la modulación en estas bandas de frecuencia pues su amplitud se atenúa.

Los ERP se han considerado como fenómenos temporalmente estacionarios, en el sentido que presentan una baja variabilidad en el tiempo de latencia luego de presentado el estímulo. Sin embargo, Kutas et al. [62] muestran que el potencial evocado P300 presenta una variabilidad temporal o "jitter" entre trials del mismo sujeto. Esto es que en los trials en que la P300 puede ser observada con claridad, se presenta con latencias distintas, sugiriéndose que no es una componente estacionaria. El desfase temporal de los peaks de la P300 entre trials tiene como consecuencia que se atenúa la amplitud de la P300 obtenida al promediar numerosos trials individuales, ya que, como los valores máximos de amplitud de la P300 no coinciden temporalmente, se promedian con valores de menor amplitud. La variabilidad inter trials se puede deber a componentes aleatorios

en la actividad EEG, como también a variaciones intrínsecas del proceso cognitivo en estudio [63].

También se ha planteado una no estacionariedad espacial de la onda P300 cuando varía el tiempo de reacción [44]. Sin embargo, para un mismo paradigma de estimulación, la estacionariedad espacial parece ser un supuesto más fuerte que la estacionariedad temporal. Los potenciales evocados se generan en localizaciones topográficas específicas, pero su localización mediante el registro EEG es compleja debido a la baja resolución espacial del EEG. Para resolver esto existen técnicas para la estimación de la localización de las fuentes. Específicamente, se han planteado dos estrategias, una es la solución al problema directo y la segunda es la solución al problema inverso [64]. La solución al problema directo busca determinar la localización de una fuente de actividad electrofisiológica en la corteza cerebral utilizando modelos de conducción eléctrica de la corteza cerebral y cuero cabelludo. Esta estimación se hace con los registros de EEG. La solución al problema inverso busca estimar la localización de las fuentes sin contar con un modelo de conducción eléctrica de los tejidos existentes entre la corteza cerebral y el cuero cabelludo. Es una estimación obtenida con los datos registrados por el EEG que asume que la actividad proveniente de una ubicación tiene propiedades estadísticas distintas a las provenientes de otras fuentes. Esta solución se ha planteado con técnicas de separación de fuentes ciegas (BSS), siendo Análisis de Componentes Independientes (ICA) la aproximación más utilizada [34], [61], [65]–[71]. Ambas estrategias proponen una solución para estimar la localización de la fuente de la actividad de interés.

El estudio de los promedios de potenciales evocados de trials individuales, no utiliza toda la información disponible en los registros de EEG. Existe evidencia que hay potenciales evocados que presentan gran variabilidad entre trials en sus características temporales. Hay evidencia de variabilidad menor en la localización de sus fuentes generadoras. Existen diversas herramientas disponibles para apoyar la localización de las fuentes generadoras de la actividad EEG. Estas herramientas apoyan la labor de detección y caracterización de la P300 al permitir restringir la región espacial de búsqueda y obtener la información de actividad electrofisiológica de regiones específicas que se esperan estén relacionadas con la generación de la P300. Lo anterior puede ser un apoyo para hacer una detección de la P300 en el trial individual.

## **1.6. Estado del arte en la detección P300 en trials individuales**

Existen múltiples aproximaciones para la detección en trial individual de la onda P300. Algunas consideran procedimientos de descontaminación (denoising) para diferenciar los potenciales evocados de la actividad EEG espontánea. Dentro de las herramientas más utilizadas se encuentran wavelets, moldes de ondas, análisis de componentes independientes (ICA) [72] y la detección del ERP utilizando análisis de fuentes independientes o análisis de componentes principales (principal component analysis, PCA). El PCA busca diferenciar el potencial evocado de la actividad base del EEG, utilizando la información estadística del ERP e información de la distribución topográfica. Sin embargo, al hacer la detección de la P300 por localización de fuentes se suponen conocidas sus características de morfología, duración y amplitud que como ya hemos visto, es un supuesto débil.

Al estudiar el estado del arte, es importante hacer la distinción entre los métodos que realizan la detección en trials individuales de la P300 utilizando el paradigma Oddball, de los que utilizan el paradigma Go/Nogo. El primero, al ser orientado a herramientas de BCI, buscan detectar los trials en que se presente un estímulo inesperado o de interés para el participante, y para esto buscan la onda P300, bajo el supuesto que se presenta con mayor amplitud en estímulos infrecuentes, respecto de trials de estímulos irrelevantes, que son los más frecuentes. Este supuesto no aplica necesariamente para el paradigma Go/Nogo, que no supone necesariamente una diferencia de amplitud tan amplia entre los trials de la condición Go y los trials de la condición Nogo.

Los primeros intentos para hacer una detección de la onda P300 en trials individuales fue para corregir el jitter entre trials. Ford et al. [73] con el objetivo de reducir el efecto de la variabilidad temporal de la P300 propusieron un método para corregir la latencia de la onda. Para esto, los autores hicieron la detección de la P300 en el trial individual y posterior corrección de latencia de la onda utilizando una semi-sinusoide de 2[Hz] como un molde y aplicando correlación con el registro EEG en el trial individual. La latencia de la onda P300 en el trial individual está dada por el intervalo entre el estímulo y el instante en que se detecta un peak positivo en una ventana de tiempo pequeña en torno a 300[ms], dentro del rango [280-600][ms]. Una vez detectado el peak de la P300 en el trial individual, los sincronizan temporalmente y los promedian. Esta aproximación se basa en 3 supuestos respecto a la onda P300: La P300 puede no ocurrir en algunos trials, puede presentar distinta amplitud en cada trial y su latencia difiere entre trials. El resultado del método es que la corrección de latencia de la P300 en los trials individuales, produce un aumento en la latencia y amplitud de la onda P300 obtenida con el promedio de los trials individuales. Se concluye que en efecto existen diferencias en las características de la P300 entre trials individuales, y también que la corrección de latencia aumenta la amplitud de la P300.

La aproximación de Ford et al. utiliza un molde de media sinusoide para la onda P300, pero otras aproximaciones utilizan moldes parabólicos, moldes espaciales, polinomios de alto orden, o wavelets para corregir la latencia [74][75]. En general, todas aplican los supuestos que la P300 es una deflexión positiva de baja frecuencia y baja variabilidad temporal/espacial, además de que tiene una morfología específica conocida que se obtiene del promedio. Otras aproximaciones hacen la detección espacio-temporal de la onda P300 ajustando simultáneamente parámetros de un modelo de estimación de la distribución topográfica y características de morfología y temporales de la P300 [76], [77]. En ambos trabajos los autores utilizaron un molde de onda basado en una función gamma de parámetros fijos y buscan validar que la detección sea correcta y no dependa del tipo de estímulo presentado. Para esto, correlacionan la amplitud de los ERP detectados con el método que proponen con los tiempos de reacción de la respuesta comportamental, también la latencia con los tiempos de reacción. Los autores reportan que los 4 sujetos que estudiaron presentaron correlaciones negativas significativas entre amplitud de las ERP detectadas y el tiempo de reacción.

La detección de un potencial evocado en trials individuales es complejo. Según Haig et al. [78] se puede lograr visualmente en un 40% de los trials, esto es, que la P300 en el trial individual presenta una morfología parecida a la de la P300 obtenida al promediar los trials individuales. Para detectar la P300 en el trial individual, primero filtraron la señal del EEG en la banda [0,1; 12,5] [Hz] y luego realizaron una búsqueda de los peaks

positivos. La componente P300 es el segundo peak positivo que ocurre después de los 110 [ms] y antes de los 600 [ms]. Encontraron que la variabilidad de la latencia de las componentes P300 es importante. Para los trials de interés los autores crearon una librería de moldes de ondas que utilizaron para caracterizar los distintos tipos de P300. Utilizando una librería de dos moldes de ondas, encontraron la P300 en un 81,6% de los trials. Esto podría significar que la onda P300 puede representarse en un gran porcentaje de los casos con 2 tipos de ondas, mientras que el porcentaje restante carece de un patrón común. Barthelemy [79] [80] (usando el paradigma Oddball) hace una estimación de la onda P300 en trials individuales simulando la señal y agregando ruido. Posteriormente utiliza descomposición estructurada basada en diccionarios (structured dictionary based decomposition) [79], que es un método para descomponer una señal en un diccionario de moldes creados a partir de ejemplos conocidos de la misma señal, para representar la onda y clasificar los trials de interés, logrando una tasa de clasificación cercana al 90%. Los métodos que utilizan aprendizaje de diccionarios [81], cuantización vectorial o generación de bibliotecas de ondas y moldes, permiten una interpretación posterior de la señal, siendo útil no solo para la clasificación de trials infrecuentes y frecuentes, sino para la aplicación clínica. Laskaris et al. [52] proponen un sistema de clasificación de pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI) en un paradigma Oddball. Los autores proponen una identificación de ERPs en trials individuales utilizando herramientas de cuantización vectorial y gas neuronal, creando moldes de las ondas en el trial individual, y logrando cerca del 90% de precisión en la clasificación de los participantes en el grupo paciente o control.

Usualmente en aplicaciones de aprendizaje de diccionarios, de generación de bibliotecas y de clasificación con aprendizaje de máquinas, se requieren bases de datos etiquetadas para realizar el entrenamiento, la validación y la prueba del sistema. En la gran mayoría de aplicaciones de detección de la P300 en trials individuales, al usar el paradigma Oddball, la clasificación exitosa se mide si el algoritmo puede predecir la ocurrencia de un estímulo de interés. Este supuesto no se aplica necesariamente al paradigma Go/Nogo. En esta revisión no se han encontrado otros trabajos que busquen determinar los instantes de inicio, peak y fin de la componente P300 en trials individuales. Existen aplicaciones de detección eventos de actividad electrofisiológica utilizando conocimiento experto. Causa et al. [24] presentan un algoritmo de detección de eventos Huso Sigma en actividad EEG en sueño. Estos eventos pueden aparecer en uno o más canales de EEG en etapas específicas del sueño y se caracterizan por tener una duración dentro de un rango definido y características espectrales y morfológicas específicas. Lawhern et al. [82] definen un evento como un intervalo de tiempo donde las propiedades de la señal cambian respecto a una señal base de referencia. Lawhern et al presentan "DETECT", un toolbox que realiza una detección de eventos individuales de interés que se pueden definir por medio de un marcado experto y posteriormente se identifican y clasifican con algoritmos de aprendizaje de máquinas. Los eventos se determinan por su instante de inicio y fin de actividad.

En otras aproximaciones, se han presentado herramientas de detección de la onda P300 aplicando Redes Neuronales (Neural Networks), usando una base de datos disponible públicamente, adquirida con el paradigma Oddball [83]. Los ERP se describen con sus características de latencia y amplitud, pero se ha visto que no son suficientes para lograr

detectar la P300 en un intervalo temporal breve y de actividad tan variable como la actividad espontánea EEG. Abootalebi [84], en un sistema de detección de mentiras, propone ampliar del espacio de características de la P300. Define un espacio de características de frecuencia y de morfología de la P300 utilizando transformada wavelet. Paquetes wavelet han sido ampliamente utilizado en vez del análisis espectral por FFT, ya que entregan una mejor resolución espectral en ventanas temporales breves como las que se espera ocurra la P300. Para extraer características de frecuencia, también ha sido utilizada la transformada de Hilbert y la variante de Hilbert-Huang, por entregar una medida de frecuencia instantánea.

El problema de la detección de la onda P300 en el trial individual no está completamente definido. Si bien existe una amplia variedad de herramientas y métodos en la literatura para realizar la detección y clasificación de ERPs en trials individuales, la variabilidad inter e intra sujetos junto con la alta variabilidad en la actividad de fondo en el EEG en vigilia hace que sea un problema abierto. Si la P300 es producida por variaciones de voltaje con forma de onda similar a la del promedio o si es generado por una sincronización o desincronización de actividad electrofisiológica oscilatoria, ERS/ERD, son hipótesis que se manejan y determinan las aproximaciones en la detección de la onda en trials individuales. El estado actual de poder de cálculo disponible y las herramientas técnicas de aprendizaje de máquinas, clusterización, cuantización vectorial junto a la creciente disponibilidad de bases de datos curadas con conocimiento experto, permiten implementar y probar herramientas novedosas en la detección del ERP P300 en trials individuales.

#### *1.6.1.1. Descripción del Problema*

En la identificación de la P300, debido a los criterios estrictos de descarte de trials, se rechaza un gran número de registros. La pesquisa de la onda P300 en el trial individual puede apoyar la detección de la P300 en cada sujeto de estudio con una menor cantidad de trials, además de abrir la posibilidad de estudiar cambios en las características de la P300 durante la prueba. En el capítulo 2 se presenta la metodología seguida para lograr la detección y caracterización de la onda P300 en trials individuales. Se presenta además el desempeño del sistema de detección comparado con marcas realizadas por el experto.

## 2 METODOLOGÍA

El trabajo que se presenta es una primera aproximación a la detección y caracterización de la onda P300 en niños en el trial individual. Es una tarea compleja en el sentido que en el trial individual predomina la actividad espontánea no relacionada al evento o actividad de fondo EEG. Este trabajo utiliza registros de potenciales evocados registrados previamente en el marco de un estudio cognitivo.

### 2.1. Participantes y Registros

Se reclutó un total de 35 participantes, niñas y niños de 10 años, para que asistieran a una sesión en el laboratorio de Sueño y Neurobiología del INTA. Los padres de los niños firmaron un consentimiento informado y los niños aceptaron participar. El estudio cumplió con los requisitos del comité de ética del INTA, de la Universidad de Chile, y del Institutional Review Board (IRB) de la Universidad de Michigan, USA.

### 2.2. Adquisición de registros

El laboratorio de Sueño y Neurobiología del INTA cuenta con una habitación especialmente habilitada para la adquisición de EEG en pacientes en vigilia. Esta sala incluye una jaula de Faraday que minimiza la contaminación eléctrica inducida por las líneas de energía eléctrica (ruido de 50Hz) y la actividad eléctrica de radiofrecuencias. Además, se encuentra aislada para disminuir la contaminación acústica y visual. La intensidad de luz ambiental dentro de la sala se controla con un regulador, manteniéndose en una baja de intensidad constante durante todo el estudio. La adquisición de registros de EEG se realizó en vigilia con el siguiente equipamiento: electrodos dispuestos en un gorro (Electro-Cap International, Eaton, OH, USA) de 32 canales monopolares bajo la norma 10/20 [25] referenciados eléctricamente al canal central Cz. Para medir la actividad ocular y de parpadeos se adquirió una electroculografía monocular en el ojo derecho, con un electrodo bipolar en el borde exterior del ojo. El hardware de amplificación para ambos registros fue un equipo Neurodata (Grass Instruments, West Warwick, RI, USA) [3]. La ganancia de EEG fue calibrada en 50000, mientras que la de EOG en 5000. El amplificador aplicó un filtrado analógico pasa-banda de la señal EEG en el rango [0,1;30] [Hz], además de un filtro rechaza-banda de banda estrecha, Notch, centrado en 50 [Hz] para filtrar la contaminación de la línea eléctrica. Las señales EEG y EOG fueron posteriormente digitalizadas con un conversor análogo-digital (National Instruments, Austin, TX, USA) de 12 bits con una frecuencia de muestreo de 200 [Hz]. En la figura 2.1 se muestra un esquema que representa los equipos que se utilizaron en la adquisición y la disposición del participante frente a la pantalla.

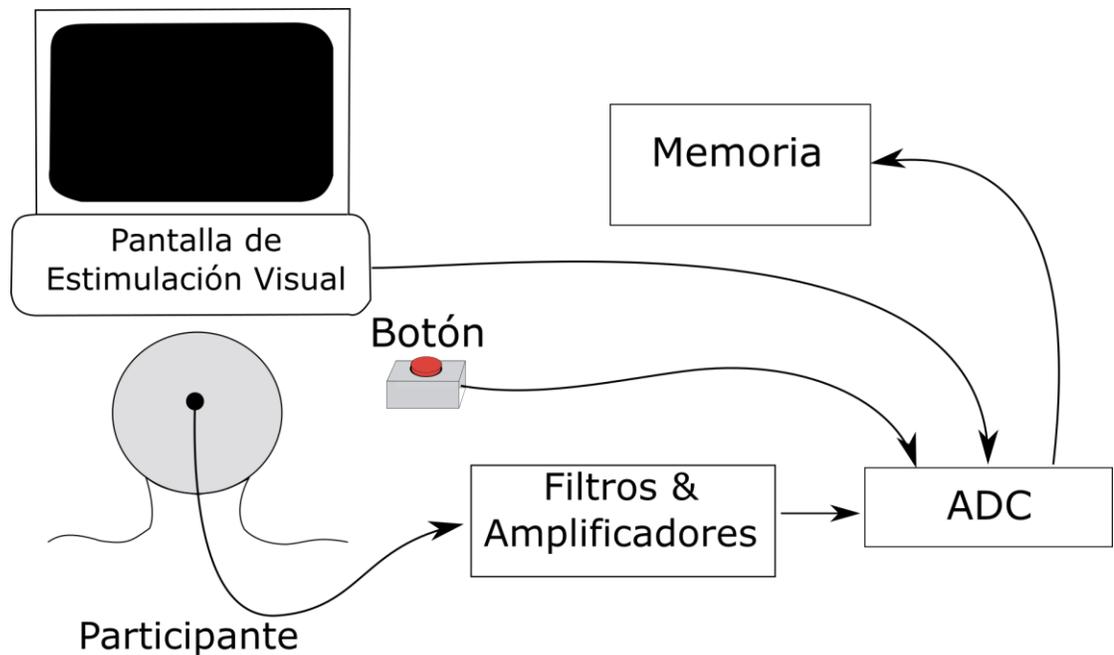


Figura 2.1: Esquema del montaje del experimento en que se presentan los estímulos visuales se registra la actividad EEG. El participante se ubica frente al monitor que se usa para presentar el estímulo visual. En el caso de este estudio se requiere una respuesta comportamental de cada participante, por lo que se dispone una botonera. El equipo EEG consiste en un arreglo de electrodos montados en el cuero cabelludo. La actividad electrofisiológica se amplifica y filtra en frecuencia, posteriormente se digitaliza con un conversor análogo-digital (ADC) y se almacena en memoria. Adaptado de Luck 2014 [38].

Cada sujeto se dispuso sentado a una distancia aproximada de 70 cm de un monitor CRT de 17 pulgadas. El asiento se reguló en altura para que los ojos del participante estuvieran alineados con el centro de la pantalla. El participante fue instruido para apretar un botón para responder a los estímulos de acuerdo con un protocolo, cuando fuese requerido. El participante estuvo acompañado en todo momento de un adulto vinculado al laboratorio, quien dirigió el registro.

El registro EEG se realizó simultáneamente con un paradigma cognitivo Go/Nogo.

### 2.3. Paradigma de estimulación Go/Nogo

El estudio con el paradigma Go/Nogo se realizó por medio de estimulación visual. La prueba Go/Nogo se divide en 2 bloques de estímulos visuales consecutivos. En el Bloque 1 se presentan 40 estímulos de la condición Go, en el Bloque 2 se presentan en total 80 estímulos, 40 Go y 40 Nogo. El orden de aparición de estímulos Go y Nogo en el bloque 2 se fijó previo al inicio del estudio, generándose 3 secuencias aleatorias, una de las cuales fue utilizada con cada participante. Un estímulo de la condición Go es cualquier letra del abecedario con excepción de la letra "X", la que a su vez es el único carácter de estímulo de la condición Nogo. La o el participante es instruida(o) para que presione el

botón tan rápido como le sea posible cuando vea un estímulo Go, y que no presione el botón cuando el estímulo sea Nogo.

Se definió un trial como el intervalo temporal de largo fijo en que se presenta un estímulo. Cada trial tiene una duración de 1600ms, distribuidos en 100ms de tiempo pre-estímulo, 500ms de presentación del estímulo visual y 1000ms de tiempo post-estímulo, como se describe en la figura 2.2. Para evitar la habituación del participante a los estímulos, el tiempo entre trials ( $T_{ie}$ ) fue aleatorio y podía tomar valores entre 500ms y 700ms. Durante el intervalo entre trials no se presenta estímulo visual alguno en la pantalla.

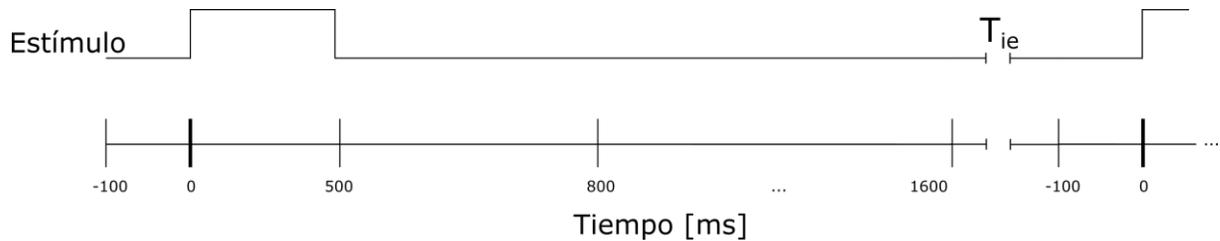


Figura 2.2: Secuencia de estimulación utilizada en la prueba Go/Nogo de este estudio. Se indican los tiempos en que se presenta el estímulo visual. Un trial es el intervalo de tiempo que incluye a un estímulo, y transcurre desde 100 ms anteriores a la aparición del estímulo hasta 1500 ms posteriores a la aparición del estímulo. En la figura se indica el tiempo inter-estímulo ( $T_{ie}$ ) que es el tiempo transcurrido entre el fin de un trial y el inicio del siguiente, lo que no está a escala en la figura.

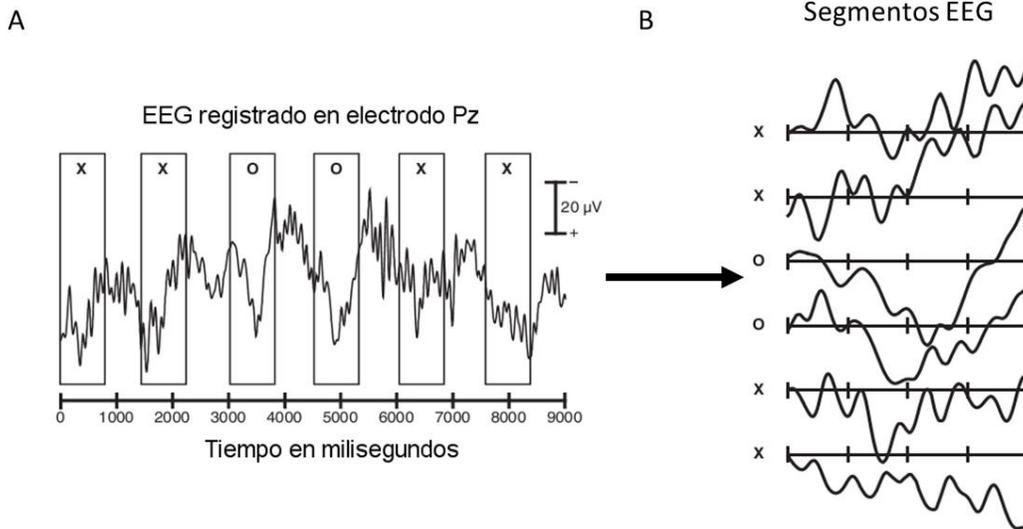


Figura 2.3: Procedimiento general de extracción de segmentos temporales desde un registro continuo de EEG. A) Por cada trial individual se extrae un segmento temporal de actividad EEG. Imagen adaptada de Luck [38]. En el caso de los registros utilizados en este trabajo, no se cuenta con adquisición continua del EEG. B) La segmentación se realiza previo al almacenamiento en memoria.

## 2.4. Preprocesamiento

Aun cuando el sistema de amplificación aplica un filtrado analógico pasa bandas entre 0,1 y 30 [Hz] a la señal EEG, es necesario aplicar filtros de frecuencia y de artefactos previo a realizar cualquier análisis en la señal EEG digital. Este procedimiento opera sobre las series de tiempo y aumenta la razón señal a ruido. También se realiza el re-referenciado a promedio de mastoides, ver página 7.

Las lecturas de todos los electrodos se re-referencian al promedio de mastoides utilizando la expresión 2.1 [21][38]:

$$C_{k,ref} = C_k - \frac{(M_1 + M_2)}{2}, \quad 2.1$$

en que  $C_{k,ref}$  es la lectura del electrodo k re-referenciado al promedio de mastoides,  $C_k$  es la lectura del canal k en la referencia original ( $C_z$  en el caso de este trabajo).  $M_1$  y  $M_2$  son las lecturas de los canales mastoides izquierdo y derecho, también respecto de la referencia original  $C_z$ .

### 2.4.1. Filtrado en frecuencia de la señal

Si bien se espera que la P300 tenga una componente relevante en la banda de frecuencia delta (mayor a 0,5 [Hz] y menor a 4 [Hz]), también está descrito que incluye actividad en la banda alfa (de 8,0 a 12,5 [Hz]) [38] [85]. En este trabajo se incorpora también la banda theta, intermedia entre las dos antes mencionadas. Para filtrar la señal

se utiliza un filtro IIR pasa-banda Butterworth de orden 6 en la banda [0,5 15,0] [Hz] y de desfase cero, utilizando la función “filtfilt” de MATLAB 2011a (MathWorks Company). En la figura 2.4 se presenta un ejemplo de un segmento EEG en un trial individual antes (curva verde) y después (curva roja) de aplicado el filtro de frecuencia descrito.

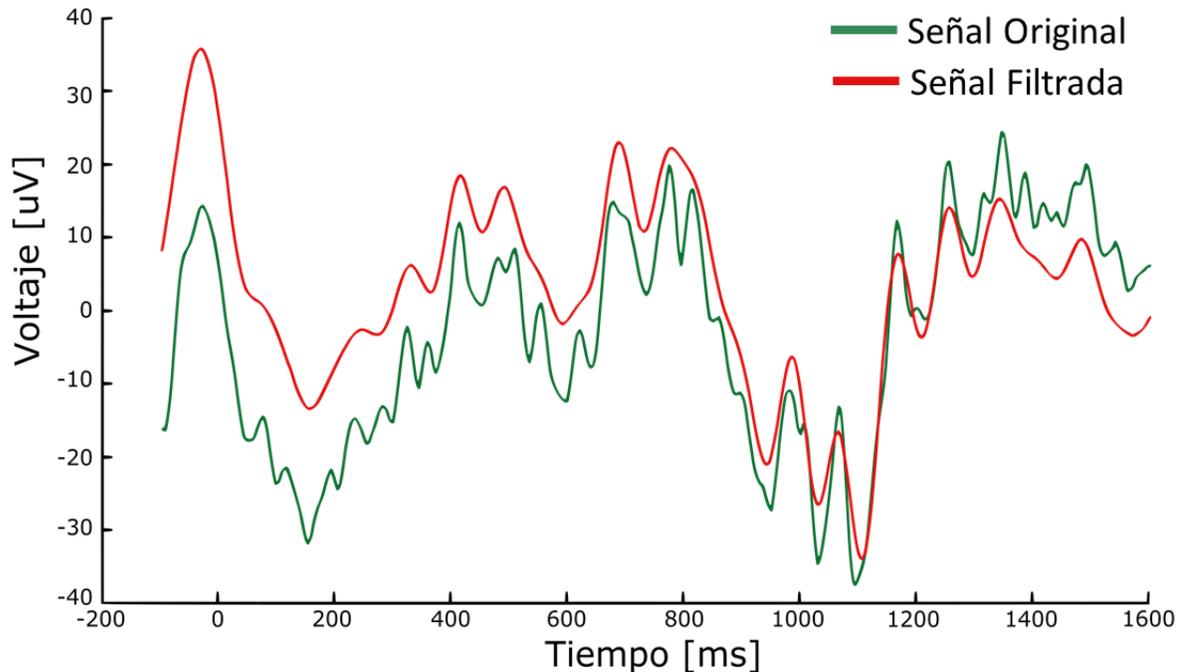


Figura 2.4: Señal original de trial de EEG en verde y señal filtrada en rojo. Se aplica este filtro Butterworth [0,5 15,0] [Hz], ya que se sabe que el espectro de la onda buscada presenta mayor potencia en el rango descrito.

#### 2.4.2. Remuestreo del trial individual

El sistema ha sido diseñado para operar con una frecuencia de muestreo de 200Hz. En caso de aplicar esta herramienta en registros EEG adquiridos con una frecuencia de muestreo distinta, es importante hacer un re-muestreo a 200Hz, ya sea submuestrear o interpolar la señal para alcanzar los 200 Hz. En cualquier caso, se recomienda hacer el filtrado pasa bandas nuevamente una vez re muestreada la señal.

### 2.5. Herramienta de visualización de trials

Para la visualización de los registros en trial individual se desarrolla un software en Matlab 2011a, ver figuras 2.5 y 2.6. Este software se utiliza en la exploración de los registros de potenciales evocados en trials individuales en los 32 canales con la norma 10-20. Permite visualizar simultáneamente los 32 canales registrados re-referenciados al promedio de mastoides o al canal Cz. Para visualizar los movimientos oculares sin afectar la escala de la visualización, el software permite ver el canal de EOG en forma independiente, ver

figura 2.5. La actividad EOG puede presentarse también en la ventana de “Canales seleccionados”, que es la superior, junto con las series de tiempo de los demás canales EEG, como se muestra en la figura 2.6.

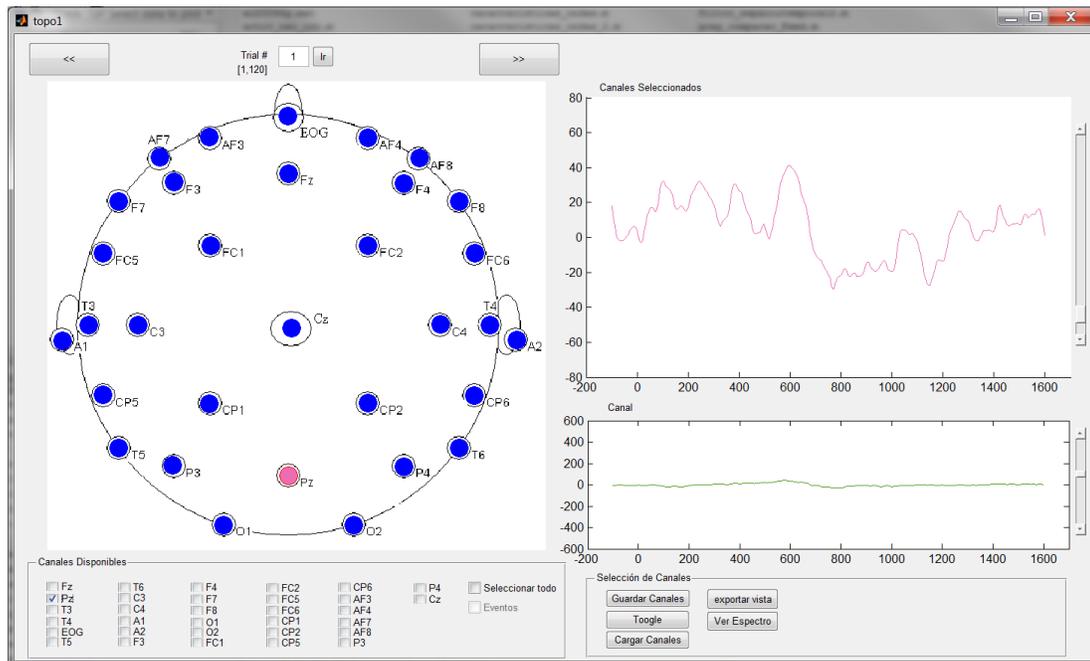


Figura 2.5: Herramienta de visualización de la actividad EEG en trials individuales, desarrollada en Matlab para este trabajo. Permite navegar a través de los registros de cada participante, seleccionando los canales que se desea visualizar con las dos opciones de referenciado. El lado izquierdo de la pantalla representa los canales del EEG seleccionados para ser mostrados, tanto topográficamente (parte superior izquierda) como por su nombre (parte inferior izquierda) El lado derecho de la pantalla incluye dos gráficos, en la ventana superior derecha se presentan los canales seleccionados para visualización. El canal EOG se presenta en una ventana independiente (inferior derecha), con la opción de graficarla en la misma ventana de de los canales EEG (superior derecha). Las 2 ventanas de gráficos permiten modificar las escalas de amplitud por medio del ajuste de las barras deslizantes laterales. En esta figura se presenta la lectura EEG para el trial individual # 1. Se selecciona el canal Pz en la ventana “Canales disponibles” (inferior izquierda) y se visualiza en la ventana “canales seleccionados” (superior derecha). También se puede ver en la ventana “Canal” la información del canal EOG del trial individual.

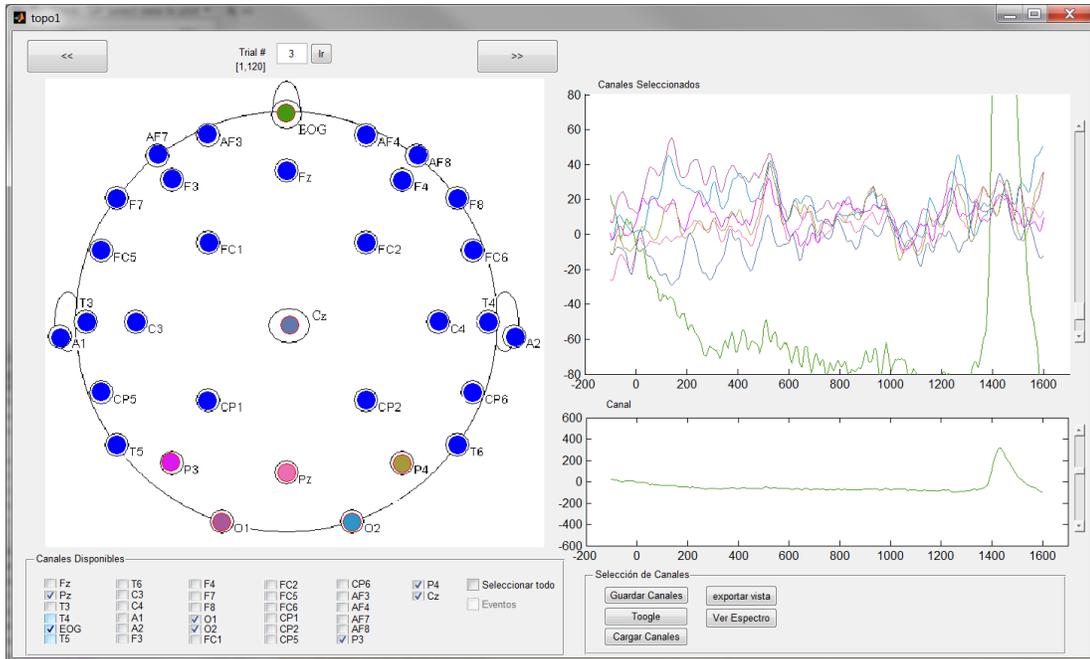


Figura 2.6: Herramienta de visualización de la actividad EEG en trials individuales, la misma que se muestra en la figura 2.5. En esta figura se visualizan en la ventana “Canales seleccionados” un grupo de canales parietales (P3, Pz, P4), occipitales (O1 y O2) y Cz. Además, se agrega el canal EOG en la ventana “Canales Seleccionados” para explicitar la diferencia en la escala de voltaje de las señales.

## 2.6. Preparación de la Base de Datos

Se explica el procedimiento que se siguió para preparar la base de datos utilizada en el desarrollo de este sistema. Esta base de datos se utilizó en la calibración de parámetros de cada etapa, del sistema completo y para evaluar su desempeño.

### 2.6.1.1. Selección de Trials

En esta sección se explican los criterios utilizados para rechazar los trials individuales que no fueron utilizados en las secciones posteriores.

Primero se validan los registros completos: En el caso de trials correspondientes a estímulos GO, el trial se considera correcto si la respuesta comportamental es correcta, esto es que el participante presione el botón entre 100 ms y 900 ms después del inicio de la presentación del estímulo. En el caso de los trials Nogo, se considera un trial y respuesta comportamental correcta si el participante no presiona el botón. El registro debe presentar al menos 10 respuestas comportamentales correctas en cada bloque por cada tipo de estímulo presente en el bloque. De no cumplirse los criterios anteriores se descarta el registro completo del participante de las etapas posteriores.

Dentro de los registros que cumplen con las condiciones anteriores, se analizan los trials individuales que cumplen con:

1. No tener contaminadas las referencias mastoides
2. Si presentan un parpadeo, debe ocurrir fuera de la ventana de observación.
3. No tener muestras con valores de voltaje saturados dentro de la ventana de observación.

A continuación, se detalla cada uno de los puntos anteriores.

1.- No tener contaminadas las referencias mastoides: Se rechazan los trials individuales en que la diferencia de voltaje instantánea entre los canales de referencia mastoides (izquierdo y derecho) supera los 20[ $\mu$ V] dentro de la ventana temporal de observación. No se rechazaron trials por este criterio.

2.- Si presentan un parpadeo, debe ocurrir fuera de la ventana de observación: Durante el estudio, se les pidió a los participantes que se abstengan de parpadear al realizar la respuesta comportamental (presionar el botón). Para la revisión del registro se usa la metodología de detección de parpadeos propuesta por Gratton [33] en su método “eye movement correction procedure” EMCP. El método inspecciona el canal EOG en busca de variaciones de voltaje mayores a 200 [ $\mu$ V] (lo que se considera un parpadeo) dentro de la ventana de tiempo entre 0 y 800 [ms]. Se rechazan los trials que presenten un parpadeo en la ventana de observación. Se observa que los participantes tienden a no parpadear en esta ventana. Además, se observa que la contaminación no es relevante en los canales parietales y occipitales. No se rechazaron trials por este criterio.

3.- No tener muestras con valores de voltaje saturados en la ventana de observación: los equipos de adquisición de EEG tienen la opción de limitar el rango de voltaje de la actividad que registran, estableciendo un umbral superior e inferior, que, de ser sobrepasados, la señal se satura en el límite definido. Para efectos de este trabajo, se escogieron registros que no presentan saturación de voltaje en ninguno de sus trials. No existen indicadores en los datos registrados por el equipo EEG que indiquen que las muestras fueron saturadas. Esta inspección del registro se realizó antes del re referenciado, esto es usando el canal Pz como referencia eléctrica de adquisición. Se descartan los trials que, en el tiempo de la ventana de observación, según cualquiera de las referenciaciones (canal Pz y ambos mastoides) presenten valores del máximo o mínimo permitido según los parámetros con que se configuro el equipo EEG al momento de la adquisición de los registros, [-100,100] [ $\mu$ V]. No se rechazaron trials por este criterio.

#### 2.6.1.2. *Marcado Experto*

Los trials individuales que cumplen con los criterios anteriores fueron presentados a un experto neurofisiólogo para que procediera a marcar las ondas P300 que identifiquen.

#### Herramienta de Marcado Experto

Se desarrolló una herramienta para facilitar y sistematizar el marcado experto de la onda P300 en trials individuales. La herramienta es una interfaz gráfica de usuario (GUI) que opera sobre MATLAB 2011a, ver la figura 2.7. Para proceder, el experto primero debe cargar un archivo de potenciales evocados, seleccionar el canal Pz y seleccionar la opción de re-referenciado, que se realiza según la expresión 2.1. En la pantalla se despliega el primer trial individual del archivo de potenciales evocados cargados, en una ventana de tiempo de duración fija de 800 [ms]. Para apoyar al usuario en la pesquisa de

la P300, en la ventana de visualización se presenta simultáneamente el trial individual y el promedio de los trials de la condición a la que pertenece el trial individual que se observa, Go en caso de que el trial sea del bloque 1, o puede ser Go o Nogo si el trial individual corresponde al bloque 2. Esto permite apoyar la identificación en ciertos casos poco claros.

El experto neurofisiólogo hace una inspección visual trial a trial del registro EEG y marca los puntos de inicio y fin de la onda P300 que puede identificar en cada trial individual, ver figura 2.7. En caso de que no pueda precisar los instantes de inicio, fin o ambos, la onda no se marca y el trial queda registrado como sin onda P300. Esto no significa que el trial no posea un potencial evocado P300 relacionado al estímulo, sino que no se pudo distinguir de la actividad electrofisiológica espontánea.

Una práctica común en la inspección experta del trial individual, y que se ha descrito en distintas aplicaciones de sistemas de marcado experto, es que el usuario revisa la información de contexto del trial para apoyarse en la toma de la decisión. Contexto en este caso es el registro EEG durante el tiempo previo al inicio del estímulo y posterior a la ventana de búsqueda de la P300. Con este fin, la herramienta permite al usuario desplazar la ventana temporal de observación hacia el tiempo pre-estímulo y hacia tiempos posteriores, conservando siempre la duración de 800[ms].

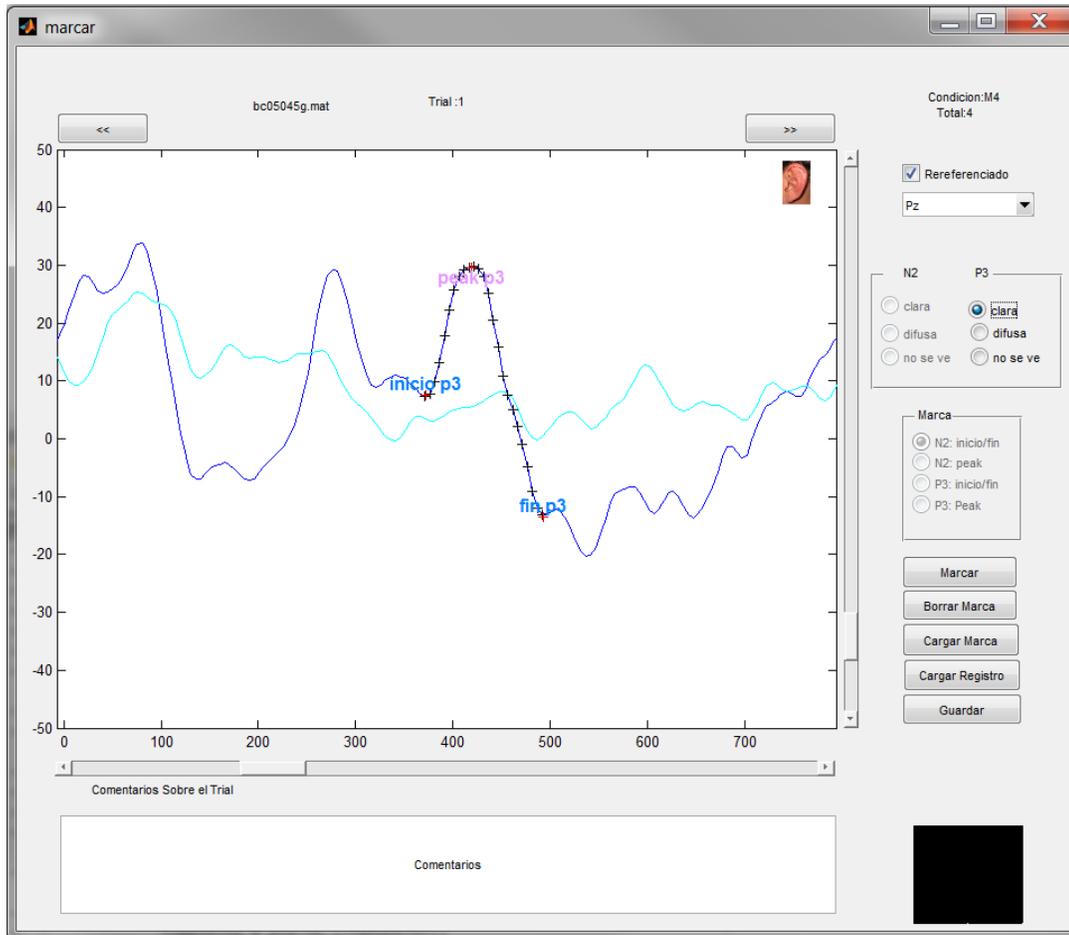


Figura 2.7: Herramienta de interfaz gráfica de usuario para realizar el marcado experto: La herramienta permite que el usuario marque los puntos de inicio, peak y fin de la onda P300. Además, el usuario puede especificar un criterio de certeza a sus marcas, es decir, cuán seguro está de que se trate de una P300 bien identificada, en el cuadro a la derecha de la visualización de la onda. En la imagen se puede ver la marca experta de los puntos de inicio, peak y fin de la onda P300 en el primer trial individual del registro. Se realiza en el canal Pz, que es la curva azul oscuro. La curva celeste es el promedio de los trials del mismo bloque y condición del trial individual observado. En el ejemplo, el experto identificó el tiempo de la P300 y su amplitud, y posteriormente realizó la marca. La señal promedio no es de mucha ayuda en este caso. La imagen de una oreja en la esquina superior derecha indica al usuario que en la muestra hay contaminación de electrodos mastoides. La contaminación se define como una diferencia mayor a 20uV entre las lecturas de los electrodos mastoides durante el trial individual. En este caso se sugiere que el experto revise los canales de mastoides para evaluar si la posible contaminación se encuentra en la ventana de observación.

En la figura 2.7 se puede ver un ejemplo de marca experta. Se marcan los tiempos de inicio, peak y de fin de una onda P300 en un trial individual. Durante el posterior desarrollo

del sistema, se descarta utilizar la marca del peak de la onda, porque el inicio y el fin se consideran descriptores suficientes para identificar adecuadamente la P300.

La herramienta de marcado reporta al experto la presencia de contaminación de electrodos de mastoides y de movimiento ocular para cada trial. La contaminación se define como una diferencia mayor a 20uV entre las lecturas de los electrodos mastoides durante el trial individual. En el caso de contaminación de electrodos mastoides, despliega una imagen de una oreja, como la que se ve en la figura 2.7. En el caso de detectar un parpadeo o movimiento ocular, despliega una imagen de un ojo en el extremo inferior derecho, donde se ve un cuadrado negro de la figura 2.7 (indica ausencia de tal contaminación). Ante la sospecha de contaminación por parpadeo, se puede revisar el canal EOG en la ventana de tiempo observada, para corroborar la ocurrencia de actividad ocular que pudiese contaminar la lectura del canal de interés y confundirse con un potencial evocado. Lo mismo cuando se detectan variaciones de voltaje de gran amplitud en un tiempo reducido, espigas de voltaje, las que generalmente se pueden deber a contaminación de los canales mastoides. En caso de ocurrir estas espigas, se puede visualizar en el registro EEG las referencias de mastoides para determinar si hay contaminación de estas referencias. Esta funcionalidad fue diseñada pensando en un uso robusto del sistema. Los registros utilizados en este trabajo fueron previamente evaluados y filtrados, descartando las fuentes de contaminación recién descritas.

La información de marcado realizada por el experto se almacena en un registro independiente del archivo de actividad EEG. El registro que contiene las marcas se puede editar con la Herramienta de Marcado Experto. El resultado del marcado experto se puede ver en la figura 2.8, donde se presentan como puntos rojos las marcas de inicio y fin de la P300 marcada (cuando ya se descartó incluir la marca de peak).

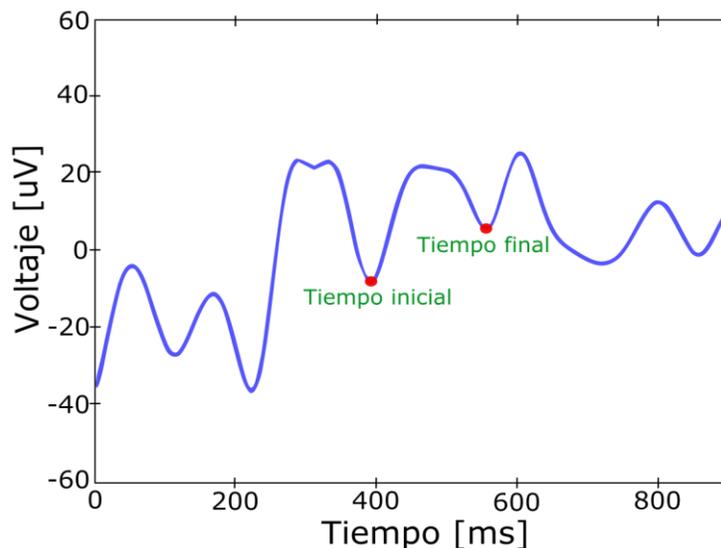


Figura 2.8: Ejemplo de P300 marcada por un experto, definida por sus tiempos de inicio y fin en el trial individual. Esta es una imagen de referencia.

### 2.6.1.3. Base de Datos

Como resultado de las revisiones del experto se obtienen 35 registros marcados, que incluyen un total de 4200 trials y 589 ondas P300 marcadas. Es decir, se identificaron ondas P300 en el 14% de los trials. Luego estos registros se dividieron en 3 conjuntos:

- 1) El conjunto de entrenamiento, que se utiliza para la calibración de parámetros del sistema de clasificación, incluye 2424 trials y 349 ondas P300, es decir, el 57,7% del total de trials.
- 2) El conjunto de validación incluye 687 trials y 91 ondas P300, que corresponden al 16,4% del total de trials.
- 3) El conjunto de prueba contiene 1089 trials y 149 ondas P300, que es el 25,9% restante del total de trials.

Esta distribución de la base de datos no se modifica posteriormente. En la sección Anexos se presentan algunos ejemplos de ondas marcadas.

## 2.7. Sistema Propuesto

En el presente trabajo se realiza la detección de la onda P300 en un canal individual de EEG. Hay evidencia en la literatura que señala que la onda P300 se observa con mayor intensidad en los canales parietales centrales, Pz en este caso, ver figura 2.5 [85] [38]. En la revisión de promedios de los ERP en los registros utilizados en este trabajo, se observó que el canal Pz es el que presenta una mayor amplitud de la onda P300, respecto a otros canales [3]. Se escogió la actividad EEG del canal Pz como la serie de tiempo que se pesquisa en el sistema de detección.

El sistema recibe la serie de tiempo correspondiente al registro EEG durante un trial individual en un canal, y resuelve la presencia de la onda P300 de acuerdo con criterios construidos a partir de la clasificación del experto. En caso de encontrar una onda P300 indica los tiempos de inicio y fin de la onda P300. Si no la encuentra, retorna el valor cero a la salida.

El proceso propuesto para la detección y caracterización de la P300 se divide en 6 etapas que operan secuencialmente:

- 1) preprocesamiento del segmento de registro EEG en el trial individual
- 2) generación de ondas candidatas
- 3) extracción de características de cada onda candidata
- 4) clasificación 1: filtrado de características en cada onda candidata
- 5) clasificación 2: aplicación de herramientas de aprendizaje de máquinas en cada onda candidata
- 6) clasificación 3: filtrado de contexto en cada onda candidata.

Las ondas candidatas descartadas en cualquier etapa de clasificación no son evaluadas en las etapas posteriores.

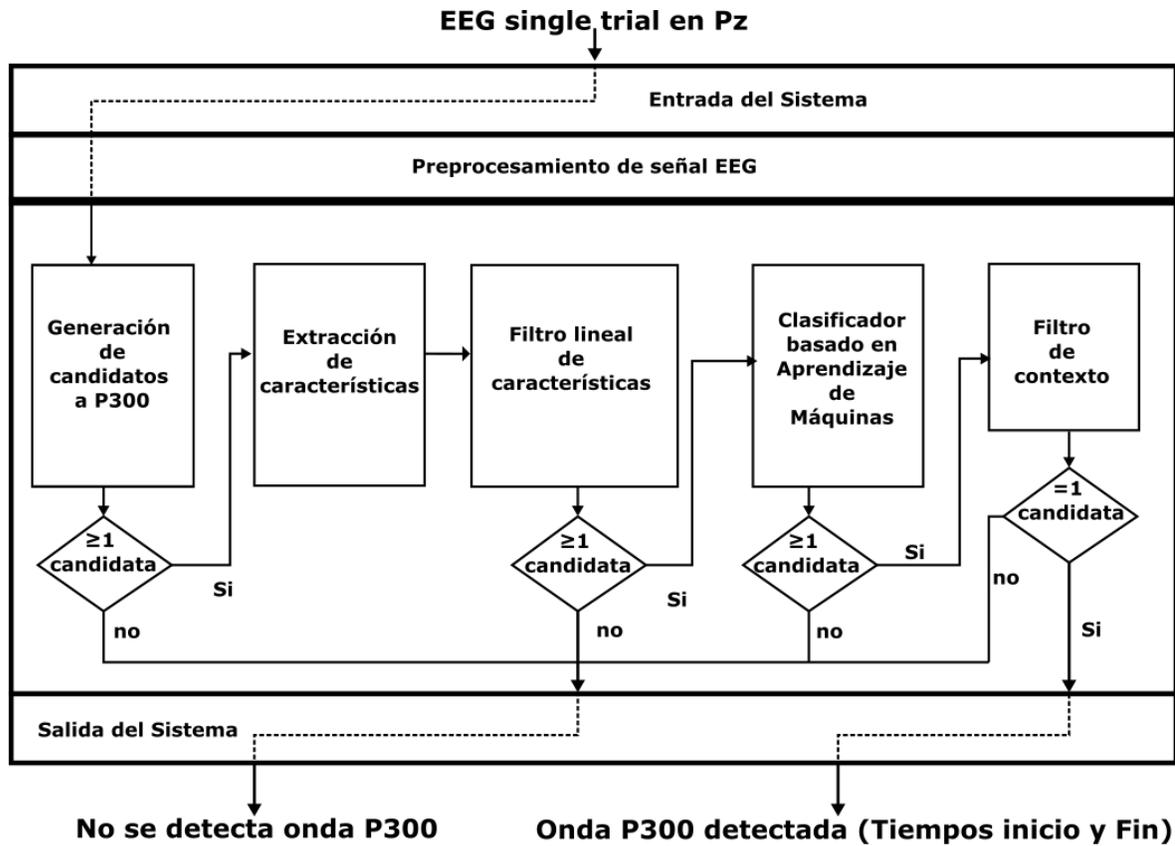


Figura 2.9: Esquema del sistema de detección de P300. Se muestran las 6 etapas secuencial que lo conforman. El sistema recibe una serie de tiempo de trial individual y retorna los tiempos de inicio y fin de la onda P300 detectada. En caso de no detectarla, el sistema lo indica.

El objetivo de la etapa de generación de ondas candidatas es establecer todas las ondas candidatas posibles. Todas las etapas siguientes son de descarte, utilizando diferentes criterios. La etapa de filtro de contexto incluye el criterio de entregar una o cero ondas candidatas por trial. La salida del sistema indica si se detectó o no una onda P300 en el trial.

### 2.7.1. Preprocesamiento del EEG

Corresponde al preprocesamiento descrito en la sección 2.4.

### 2.7.2. Generación de ondas Candidatas

Una vez preprocesado el segmento EEG correspondiente al trial individual, se genera un conjunto de ondas candidatas a P300 dentro de la ventana de observación. Una onda candidata es un segmento de señal EEG que puede ser una onda P300. Para efectos de este trabajo, se define una onda B como la actividad EEG en un intervalo de tiempo entre 2 mínimos locales de amplitud. Dos mínimos, identificados como inicio y fin de una onda

B, definen una dupla. En cada segmento de EEG existen tantas ondas B como una combinatoria de  $n$  sobre 2, donde  $n$  es el número de mínimos locales presentes en el segmento EEG observado:

$$\binom{n}{2} = \frac{n!}{2(n-2)!} = \frac{n(n-1)}{2}. \quad (2.2)$$

Así definidas, en presencia de ruido la cantidad de ondas B posibles aumenta debido al aumento del número de peaks de la señal. En el preprocesamiento de la señal se aplica un filtro pasa-banda en un rango de frecuencia de interés, lo que permite disminuir el número total de mínimos locales, y por tanto el número de ondas candidatas generadas por cada segmento observado. Este filtro es útil para evitar un exceso de ondas candidatas y por lo tanto evitar realizar comparaciones innecesarias. Las duplas se buscan en el intervalo temporal para P300 definido por criterio experto, es decir entre los 200 y 800[ms].

Como criterios de preselección se establecen una duración mínima y un criterio morfológico que debe cumplir una onda B para ser considerada una onda candidata. La duración mínima de la onda candidata es de 67[ms]. Para el criterio morfológico se define una recta entre los valores de la dupla. Luego, se descartan aquellas ondas B cuyo recorrido corta esta recta, es decir, que presenten un valor de voltaje menor al definido por la recta, como se ejemplifica en los casos a) y d) de la figura 2.10. Las ondas candidatas presentadas en los casos b) y c) de la figura 2.10 son ondas válidas. Las ondas B que cumplen con los criterios de preselección se convierten en “ondas candidatas”. Aplicando lo descrito, en el conjunto de entrenamiento se generaron en promedio 5 ondas candidatas por cada trial individual (rango entre 0 y 14 ondas candidatas) En total, se obtienen 12.140 ondas candidatas en el conjunto de entrenamiento., 3459 ondas candidatas en el conjunto de Validación, y 5315 ondas candidatas en el conjunto de Prueba.

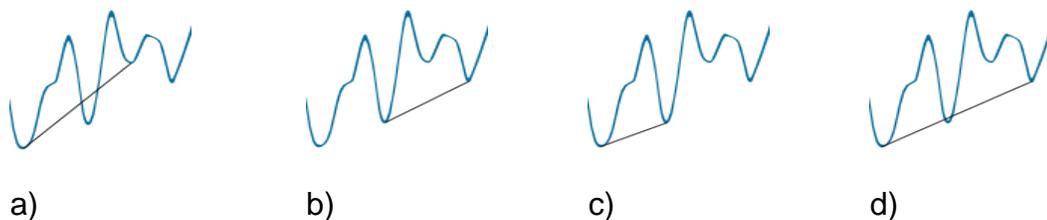


Figura 2.10: Generación de ondas candidatas. Una onda candidata es una serie de tiempo que transcurre entre dos mínimos locales dentro del intervalo entre 200 y 800ms desde el inicio del estímulo. Como criterio de selección se establece que una onda candidata válida no puede tener un mínimo local que cruce la recta que define el par de mínimos locales que la delimitan. Así, las ondas b) y c) son ondas seleccionadas, mientras que a) y d) no lo son.

La salida de esta etapa es un conjunto de ondas candidatas generadas en cada registro EEG correspondiente al trial individual que se ingresa al sistema.

### 2.7.3. Extracción de Características

A esta etapa ingresan las ondas candidatas generadas en la etapa previa. A cada onda candidata se le extraen características de tipo temporal, de energía y de morfológicas. Estas características se seleccionaron en base a la evidencia empírica dada por los ejemplos de ondas que marcaron los expertos. Se establecieron 16 características que pudieran ser de fácil comprensión para un neurofisiólogo sin experiencia en análisis de señales, para que en una etapa posterior el resultado de la clasificación realizada por el sistema automático pueda ser interpretado por el neurofisiólogo.

Las características que se extraen de cada onda candidata son: tiempo de inicio, tiempo de fin, duración, frecuencia, altura, pendiente de la onda, voltaje peak a peak de subida, voltaje peak a peak de bajada, energía total, energía relativa de 5 segmentos dentro de la onda, energía relativa y Corte intermedio. Se definen como sigue:

- 1) Tiempo de inicio: Corresponde al tiempo que determina el inicio de la onda candidata. Se mide en milisegundos [ms] respecto al inicio de la estimulación, y es un valor que ya viene fijado desde su creación. Ver figura 2.11.
- 2) Tiempo de fin: Corresponde al tiempo que determina el fin de la onda candidata. Se mide en milisegundos [ms] respecto al inicio de la estimulación, y es un valor que ya viene fijado desde su creación. Ver figura 2.11.
- 3) Duración: Es el tiempo que transcurre desde el inicio hasta el fin de la onda candidata medido en milisegundos ([ms]). Se calcula como la diferencia entre el tiempo de fin y el tiempo de inicio de la onda.
- 4) Frecuencia: Es el inverso del tiempo de duración de la onda candidata. Para el cálculo de esta característica se hace el cambio de escalas de [ms] a [s] de la duración. La frecuencia quedará en [ $s^{-1}$ ], es decir, [Hz].
- 5) Altura: Es la máxima diferencia de voltaje entre la onda candidata y la recta interpolada (une puntos de inicio y fin de la onda candidata). El punto dentro de la onda en que se mide la altura determina la posición temporal del peak de la onda. Ver figura 2.11.
- 6) Pendiente de la onda candidata: Es la pendiente de la recta interpolada. Se mide en grados [°].
- 7) Voltaje peak a peak de subida: Es la medida de diferencia de voltaje entre el punto de inicio y el peak de la onda candidata.
- 8) Voltaje peak a peak de bajada: Es la medida de diferencia de voltaje entre el peak y el punto de fin de la onda candidata.

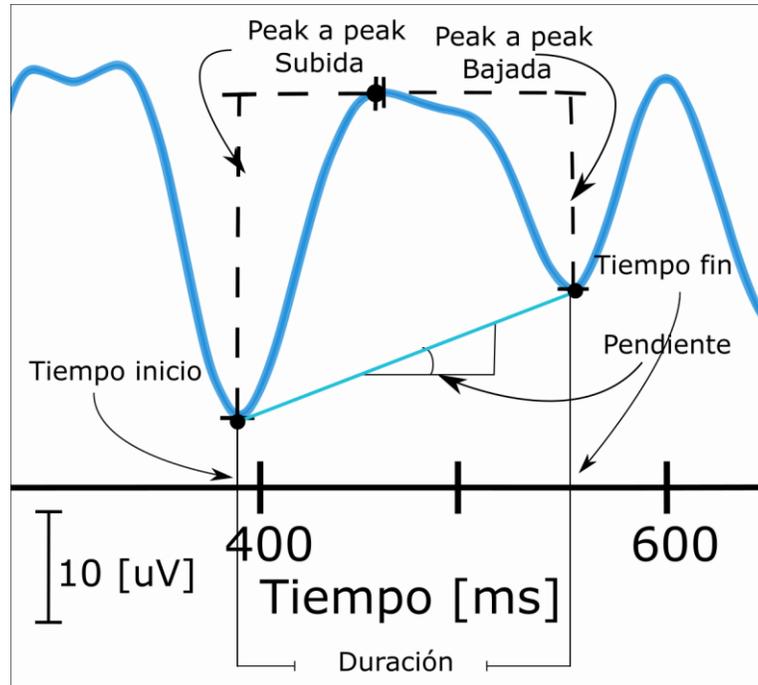


Figura 2.11 : características de tiempo inicial, tiempo final, frecuencia, Amplitud peak a peak. y pendiente de la onda

- 9) Energía total: la integral del valor cuadrado de voltaje de la onda candidata respecto a la recta interpolada. Ver figura 2.12.
- 10 a 14)  $E_i$  ( $i=1,2,3,4,5$ ): Energía relativa por secciones de la onda candidata. Se realiza una segmentación en 5 bloques de igual duración. Se calcula la energía de cada uno de estos segmentos como la integral del valor cuadrado de voltaje de cada segmento respecto a la recta interpolada y se divide por la energía total de la onda. Cada uno de estos valores corresponde a la energía relativa de un segmento. Son 5 características adimensionales. Ver figura 2.12.
- 15) Energía relativa: Es el cuociente entre la energía total de la onda candidata y la energía total de la señal en toda ventana de tiempo [200,800][ms] post-estímulo.

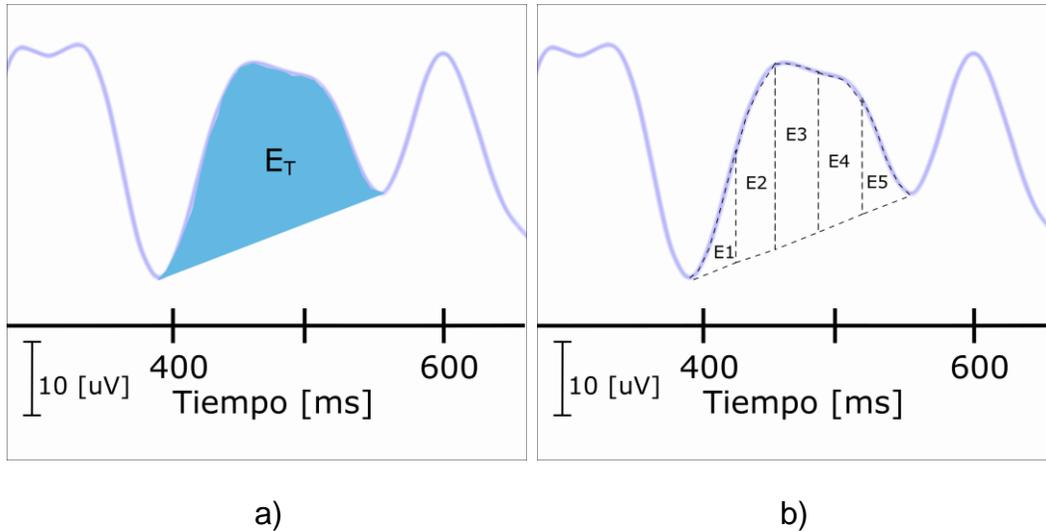


Figura 2.12: a) La energía total de la onda se calcula como la suma del cuadrado de la diferencia de voltaje entre la onda y la recta interpolada. b) La onda se divide en 5 segmentos de igual duración. Se calcula la energía de cada uno de los segmentos por separado, de la misma forma anterior.

16) Corte intermedio: Es el valor escalar resultante de dividir la diferencia de voltaje entre el peak positivo y peak negativo de la onda por el valor de voltaje de la altura de la onda, ver Figura 2.13.

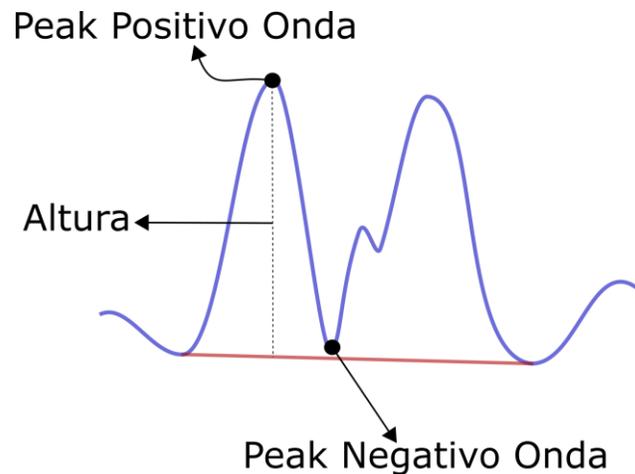


Figura 2.13: Ejemplo de característica de Corte intermedio. Se diseñó esta característica para describir las ondas candidatas que tengan peak negativos de gran amplitud dentro de la onda. Estos mínimos locales ocurren por la presencia de componentes de mayor frecuencia .

#### 2.7.4. Filtrado por características

Las características recién descritas se usan para iniciar el proceso de descarte de las características de las ondas candidatas deben caer dentro de rangos con umbrales definidos. Los umbrales utilizados se obtienen tanto del conocimiento experto como de las ondas P300 marcadas.

Este clasificador se separa en 2 sub-etapas independientes, que operan secuencialmente. La primera etapa realiza una selección de candidatos en base al conocimiento aportado por expertos. La segunda aplica un clasificador lineal, que obtiene sus parámetros de clasificación a partir de las marcas expertas disponibles en los conjuntos de entrenamiento y validación.

##### *Subetapa A: Conocimiento experto*

Durante el proceso de marcado experto se observó que el neurofisiólogo realizó una discriminación de las ondas observando 3 características: tiempo de inicio, tiempo de fin y frecuencia. Para cada característica se fijó un rango, de acuerdo con el experto, ver tabla 2.1. En cada onda candidata se evalúan estas 3 características, y una onda candidata sobrevive esta sub-etapa si cumple con los 3 rangos

Tabla 2.1: Intervalos definidos con criterios expertos validar ondas candidatas, que sobreviven para seguir a las etapas siguientes de clasificación.

	Límite inferior	Límite superior
Tiempo inicio [ms]	190	550
Tiempo fin [ms]	340	850
Frecuencia [Hz]	2,6	13,5

Las ondas candidatas sobrevivientes pasan a la subetapa b: Clasificador Lineal. En caso de no sobrevivir ninguna onda candidata, el sistema completo indica que no se encontró una onda P300 en el trial individual evaluado.

##### *Subetapa b: Clasificador Lineal*

Al igual que la sub-etapa anterior, ésta opera filtrando características en base a umbrales. Las características aquí evaluadas son tiempo de inicio, tiempo de fin, frecuencia, altura y pendiente de la onda. Se utilizan estas características ser simples y facilitar la posterior revisión de trials individuales por usuarios no expertos. Los umbrales superior e inferior de cada característica se definen utilizando la información de distribución de valores de las ondas P300 marcadas en los conjuntos de entrenamiento y validación de la base de datos.

Los umbrales se determinan en un proceso iterativo aplicado una característica a la vez. El proceso encuentra los valores de umbral inferior y superior para cada característica que finalmente se fijan para utilizar en el filtro.

Al iniciar el proceso iterativo se observa la función de distribución acumulada de las marcas P300 y las ondas candidatas del conjunto de entrenamiento, ver figura 2.14. Inicialmente se fija el rango de valores de acuerdo las marcas expertas del conjunto de entrenamiento, esto define los límites inferior y superior respectivamente. Se aumenta en un valor Delta el límite inferior y se sustrae un valor Delta al límite inferior. Se contabiliza la cantidad de marcas P300 y la cantidad de ondas candidatas no P300 que quedan fuera el rango, los falsos negativos (FN) y verdaderos negativos (VN) respectivamente, ver sección 3.1 tanto en el conjunto de entrenamiento y de validación. En la siguiente iteración, se aumenta el umbral inferior y se reduce el umbral superior en un valor delta pequeño y se miden nuevamente los FN y VN en ambos conjuntos. La iteración finaliza y se escogen los umbrales que maximicen la cantidad de ondas P300 que sobreviven el filtro y maximicen el número de ondas no P300 rechazadas del conjunto de entrenamiento a la vez que se mantenga una relación similar en el conjunto de validación.

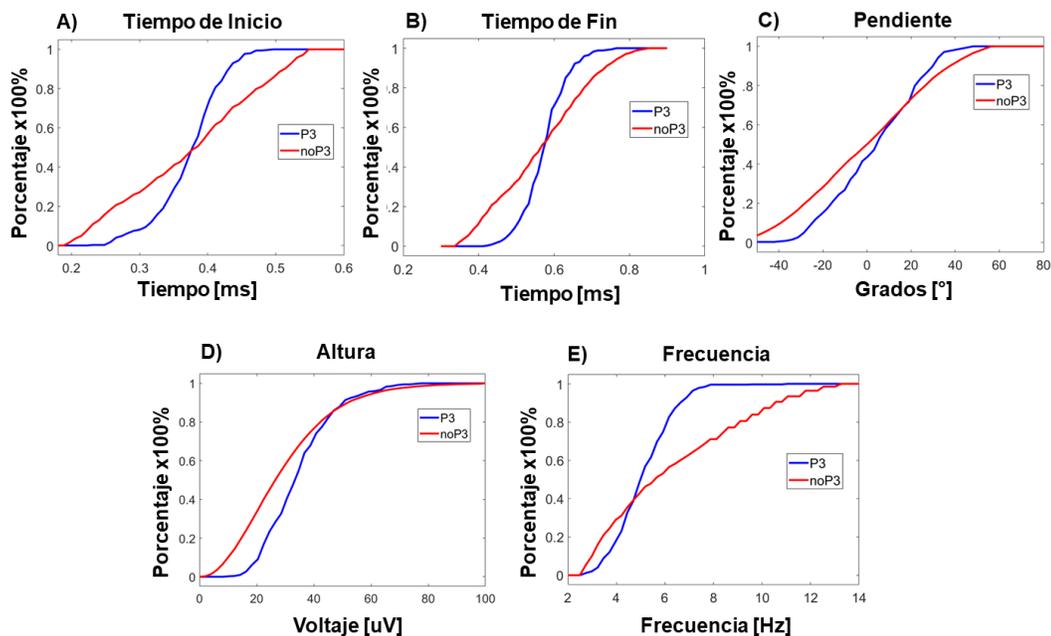


Figura 2.14: Función de distribución acumulada (CDF) para las marcas P300 (en azul) y las ondas candidatas (en rojo) del conjunto de entrenamiento. A) Tiempo de inicio. B) Tiempo de fin. C) Pendiente. D) Altura. E) Frecuencia.

El criterio de detención es que los umbrales se fijan cuando el desempeño en el conjunto de validación empeore respecto al conjunto de entrenamiento. En la tabla 2.2 se presentan los valores umbrales definidos y los porcentajes de ondas P300 y ondas candidatas rechazadas. Se presentan los porcentajes de rechazo por separado para el umbral inferior y superior de cada característica.

Tabla 2.2: Umbrales inferiores y superiores de las características utilizadas en esta etapa de clasificador. Se presentan además los porcentajes de candidatas descartadas por cada límite establecido. Estos valores son obtenidos en el conjunto de entrenamiento.

Característica	Umbral Inferior	Porcentaje de candidatas descartadas por umbral inferior		Umbral Superior	Porcentaje de candidatas descartadas por umbral superior	
		P300	noP300		P300	noP300
		%	%		%	%
Tiempo Inicio [ms]	270	4,5	21,0	440	5,6	28
Tiempo Fin [ms]	470	4,1	27,0	670	7	23,5
Frecuencia [Hz]	3	2	9,8	7,3	3	33
Altura [ $\mu$ V]	14,3	1,1	19,1	66	1,7	3,5
Pendiente [ $^{\circ}$ ]	-31,7	14,4	27,4	48,9	0	3,3

El desempeño en la clasificación de ondas candidatas por cada una de las características por separado se puede ver en las filas de la tabla 2.3. Para los umbrales seleccionados cada característica mantiene una alta sensibilidad (ver expresión 3.1 en el capítulo 3). Se observa una mayor variabilidad en la especificidad siendo el tiempo de inicio y la pendiente las de mayor y menor especificidad respectivamente.

Se evalúa la pertenencia de cada onda candidata al rango definido por los umbrales inferior y superior en la característica k-esima, resultando en un indicador binario  $B_k$ , donde  $B_k=0$  si onda candidata tiene su valor en la característica fuera del rango definido y  $B_k=1$  si está dentro del rango definido. Se define un indicador de pertenencia (D) como

$$D = \frac{1}{5} \sum_{k=1}^5 B_k \quad . \quad 2.3$$

El indicador D es una suma del número de características dentro de los rangos definidos que tiene la onda candidata. El indicador D tiene seis valores posibles, donde 0 significa que la onda tiene los 5 valores de características fuera de los rangos definidos. Un valor de  $D=1$  significa que la onda candidata tiene las 5 características dentro del rango definido. Los demás valores posibles de D son  $D=0,2$ ;  $D=0,4$ ;  $D=0,6$  y  $D=0,8$ .  $D=0,2$  es que la onda tiene 1 característica dentro del rango, cualquiera sea esta, y así con todas las combinaciones posibles. El valor del indicador D discrimina las ondas candidatas que se descartan en esta etapa. El punto de operación para D (que sólo puede ser uno de los seis posibles) se fija maximizando su desempeño con el conjunto de entrenamiento, sin que disminuya el desempeño en el conjunto de validación.

En la tala 2.3 se presentan los resultados de dos configuraciones de la etapa completa aplicando dos criterios de conjunción distintos. El desempeño de aplicar los demás 4

criterios de conjunción se pueden ver en la curva ROC de la figura 2.15. Para el criterio de conjunción  $D=1;$  la onda candidata cumple con estar dentro todos los rangos de características (100% de inclusión), el criterio  $D=0,8$  exige que la onda cumpla con estar fuera de los rangos en al menos 1 de las 5 características evaluadas.

Tabla 2.3: Determinación de los intervalos de las características consideradas en la etapa de clasificación lineal. Se presentan los porcentajes de rechazo de candidatos P300 como noP300 al establecer 2 intervalos distintos. En el conjunto de **entrenamiento**. Sen : Sensibilidad. Esp: Especificidad

Característica	Umbral inferior	Umbral superior	Total	
			Sen	Esp
			%	%
tiempo inicio [ms]	270	440	88,5	50,5
tiempo fin [ms]	470	670	90,5	48,7
Frecuencia [Hz]	3	7,3	94,6	43,6
Altura [uV]	14,3	66	97,4	20,5
Pendiente [°]	-31,7	48,9	98,6	18,9
Total	Cero características rechazadas (D=1)		77,4	85,4
	Con máximo1 característica rechazadas(D=0,8)		93,4	64,4

#### Clasificación dado un conjunto de características

La variación en los resultados que induce el parámetro D se puede ver en la curva ROC, figura 2.15, donde de izquierda a derecha se ve el desempeño del clasificador con  $D=1$  en el primer par de puntos a  $D=0,2$  en el borde superior derecho, pasando por  $D=0,8$ ;  $D=0,6$  y  $D=0,4$ .

### Punto de operación

Se calcula el desempeño para los 5 valores posibles de D. En la curva ROC, figura 2.15 se ve que la sensibilidad y especificidad en los conjuntos de entrenamiento y validación siguen una misma tendencia. Para el caso de conjunción  $D=0,8$ , se obtiene una sensibilidad de 93,4% y la especificidad de 64,4% en el conjunto de entrenamiento, ver Tabla 2.3.

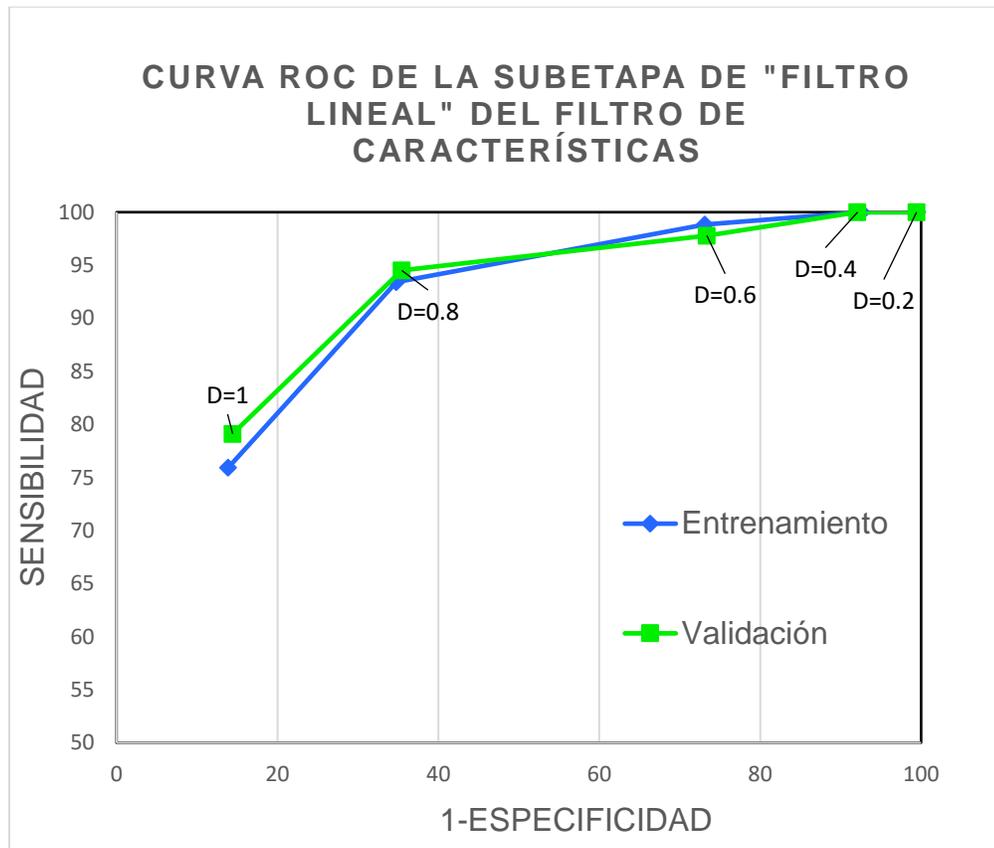


Figura 2.15: Curva ROC de la subetapa b “clasificador lineal” del filtro por características. La figura presenta los resultados de aplicar los umbrales D a los conjuntos de entrenamiento y validación.

Las ondas candidatas sobrevivientes pasan a la etapa siguiente de aprendizaje de máquinas. En caso de no sobrevivir ninguna onda candidata, el sistema completo indica que no se encontró una onda P300.

### **2.7.5. Clasificador basado en Aprendizaje de Máquinas**

Se propone el problema de detección de la onda P300 como es un problema de clasificación en un espacio multidimensional. Se aplican dos bloques independientes que operan secuencialmente: Un clasificador de máquinas de soporte vectorial (SVM) y un reductor de dimensionalidad basado en redes neuronales, específicamente en mapas autorganizativos (SOM).

### *Preprocesamiento: Saturación y Escalamiento de los Datos.*

Previo al entrenamiento de un sistema de aprendizaje de máquinas, es importante preprocesar los datos. Esto puede incluir una proyección del rango original de valores a un rango acotado para limitar los valores en el espacio de características y reducir el sesgo de una característica sobre otra en el entrenamiento, debido a diferencias en su orden de magnitud (es decir, normalizar los datos). También deben aplicarse técnicas de corrección del desbalance en el número de elementos de las distintas clases. Un problema usual en clasificación es que puede haber muchos más ejemplos de una clase que de otra. Una técnica que abarca tanto el preprocesamiento como el desbalance de la base de datos es modelar la distribución de probabilidad de la clase P300. Una vez modelada la distribución de probabilidad por cada característica, se pueden usar sus parámetros para estimar la probabilidad de pertenencia al rango de valores posibles.

En este trabajo, para el preprocesamiento se estima la distribución de probabilidad de las marcas de la clase P300. Esta estimación se realiza con las marcas del conjunto de entrenamiento. Para la estimación se utiliza el método no paramétrico para estimación de la función de distribución de probabilidad [86] (función “ksdensity” en Matlab2011a). Una vez estimada la distribución de las marcas P300 en el espacio de características, se hace el mapeo de sus valores a su valor de probabilidad. Estos valores de probabilidad por cada característica serán las entradas que alimentan las sub-etapas de esta etapa. Finalmente, para hacer la proyección de todas las ondas candidatas que ingresen al sistema en etapa de prueba, se almacenan los rangos en el que se hace la estimación de densidad de probabilidad y la función de densidad de probabilidad resultante calculadas en el conjunto de entrenamiento, ver figura 2.16.

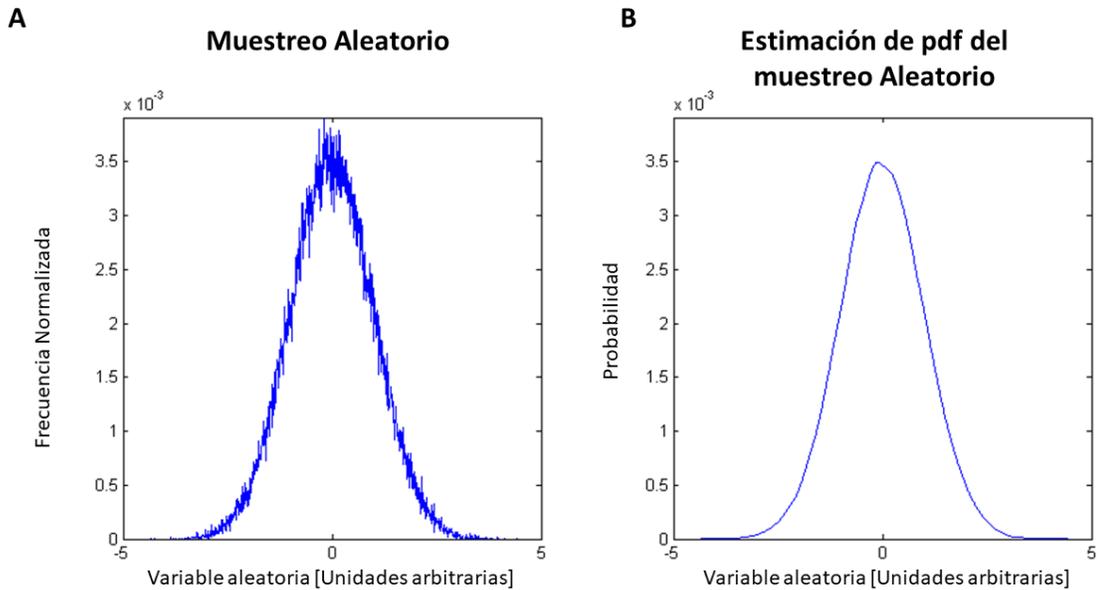


Figura 2.16: Se presenta como ejemplo la estimación de la función de densidad de probabilidad para una variable aleatoria con distribución conocida. A) Muestra aleatoria con distribución normal de media 0 y desviación estándar 1. B) Grafico de la función de densidad de probabilidad (pdf) estimada de forma no paramétrica a partir de la muestra aleatoria. El valor de probabilidad para la variable aleatoria se utiliza posteriormente en el sistema de clasificación para las características seleccionadas.

Las ondas candidatas con sus valores de características preprocesados alimentan las dos sub-etapas de clasificación. Cada una de estas etapas, que se describen a continuación, se diseñaron de modo de que puedan operar independientemente. Es decir, ambas reciben en la entrada las ondas candidatas con sus características preprocesadas y retornan las ondas candidatas sobrevivientes con sus características.

#### 2.7.5.1. Etapa 2.1: Clasificación con máquinas de soporte vectorial

Las máquinas de soporte vectorial (SVM) son herramientas de clasificación que identifican un plano de separación de dos clases en un espacio multidimensional. Para esto, aplican transformaciones no lineales al espacio de características usando kernels (funciones de base) para generar un plano de división entre las clases. Las máquinas de soporte vectorial son herramientas de aprendizaje de máquinas que han demostrado un muy buen desempeño en diversos problemas de clasificación de dos o más clases [87].

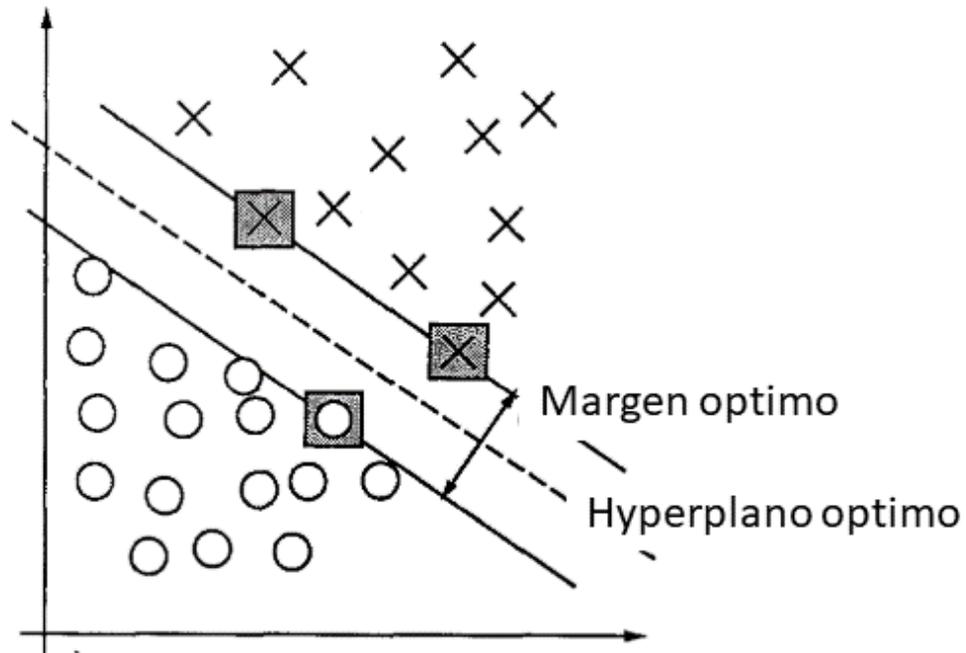


Figura 2.17: Imagen representativa de operación de una máquina de soporte vectorial en un plano de dos dimensiones. El algoritmo escoge vectores ejemplos, llamados vectores de soporte, de la base de entrenamiento como elementos de referencia para crear un hiperplano de separación entre clases. En la figura, los vectores de soporte están identificados como círculos y cruces enmarcadas con un cuadrado gris. Imagen tomada de [87].

Los parámetros libres en la SVM dependerán del tipo de kernel utilizado. En el caso de usar como kernel una función radial, el parámetro que se debe ajustar es el ancho del kernel. En este trabajo se utilizó un kernel lineal, que no requiere ningún parámetro libre. Se utilizaron un total de 14 características en esta sub-etapa de clasificación: Tiempo de inicio, Tiempo de fin, altura, energía, Energía relativa: E1, E2, E3, E4, E5, pendiente, P2p\_subida, P2p\_bajada y duración (ver descripción de características en sección 2.7.3). Durante el entrenamiento de la SVM, se evaluó el desempeño en los conjuntos de entrenamiento y validación.

Las ondas candidatas que no se rechazan en esta sub-etapa alimentan la sub-etapa siguiente. En caso que la onda candidata sea rechazada, el sistema completo retorna que no detecta una onda P300.

#### 2.7.5.2. Etapa 2.2: Clasificación con SOM

Esta subetapa recibe las ondas candidatas y sus características preprocesadas que sobreviven la subetapa anterior.

Originalmente el objetivo de SOM no es clasificar sino mapear un espacio multi-dimensional en uno reducido. La intención de este última sub-etapa es facilitar la

interpretación del sistema de clasificación, transformando el espacio de características original de las ondas candidatas a un espacio de menor dimensionalidad.

Los mapas autoorganizativos surgen como una herramienta de exploración y visualización de datos multidimensionales [88]. SOM produce un mapa de similitud conservando la topología de los datos, esto es, las relaciones de vecindad del dominio. Como herramienta de visualización permite observar en 2 dimensiones las posibles agrupaciones de los ejemplos que alimentan la herramienta. Lo anterior puede ser utilizado para hacer una clusterización de los ejemplos y seleccionar características relevantes. Esto a pesar de que el mecanismo que construye el mapeo de elementos son redes neuronales que operan de forma no supervisada, por lo que SOM no fue creado para operar como clasificador.

La intención de esta sub-etapa sigue la línea del trabajo de Haig et al [78], donde los autores buscaron identificar tipos de ondas P300. Se busca establecer un nivel de similitud o cercanía entre las ondas P300 marcadas y las ondas candidatas. Para esto se hace una cuantización de las clases de ondas P300 que se tienen y se proyectan sus características en un plano. En este trabajo se ajusta el SOM con ejemplos del conjunto de entrenamiento, es decir, se visualizan las características en un espacio de menor dimensionalidad de manera no supervisada y así se adapta este mapa para ser usado posteriormente para clasificar las ondas en P300 o no P300 [89].

Para estructurar el SOM como un clasificador se realizan los siguientes pasos:

1. Se entrena el mapa: Se crea una red neuronal aleatoria inicial de N neuronas a la salida y se entrena utilizando las ondas candidatas sobrevivientes hasta esta etapa y P300 marcadas en el conjunto de entrenamiento. La salida del mapa mantiene la topología de la distribución de características las ondas presentes en el conjunto de entrenamiento. El número N representa la granularidad del plano que se construye, debe ser suficientemente alto para permitir un espacio plausible de posibles soluciones al problema de clasificación de los distintos tipos de ondas candidatas P300 y "no P300". A priori no se sabe cuántos tipos de ondas hay, ni las características distintivas de éstos. Para este trabajo se utilizó una grilla de 10x10 (100 neuronas de salida).
2. Se asignan neuronas a las clases: Una vez entrenado el SOM con el conjunto de entrenamiento, cada una de las neuronas de la salida se asigna a una clase, P300 o noP300, en función de la relación de ondas P300 marcadas y ondas candidatas no marcadas como P300 asociadas a cada una. Esto resulta en un mapa donde cada neurona pertenece a una clase P300 o noP300.

### Características Utilizadas

Para entrenar el mapa se utilizan 12 características de las ondas candidatas: Altura, Corte intermedio, Energía relativa, E1, E2, E3, E4, E5, Pendiente, P2p subida, P2p bajada y Duración. La explicación de cada una de ellas se encuentra en la sección 2.7.3 "Extracción de características".

### Entrenamiento del Mapa Auto-organizativo

El entrenamiento se realiza con las ondas candidatas y marcas expertas que sobrevivieron a la clasificación en la etapa anterior. Se escogieron  $N=100$  neuronas de salida en una grilla de  $10 \times 10$ , por ser un número mayor al número de clases que se espera: al menos 2 clases, una o más clases P300 y una o más clases "no P300". En la red SOM se debe fijar además la métrica que utiliza para medir la distancia entre los elementos y el tipo de grilla de salida. En el caso de este trabajo se usa la distancia Euclidiana y grilla hexagonal. El mapa se entrenó en 1000 iteraciones.

Los mapas SOM, tienen como característica que conservan la topología del espacio de entrada en la grilla de salida, esto es que los candidatos que son más cercanos entre sí en el espacio de entrada también son cercanos en el espacio bidimensional cuantificado por las 100 neuronas.

En la figura 2.18 se puede ver la distribución de las ondas candidatas en el espacio de salida del mapa autoorganizativo. En la figura 2.18 a) se presentan las ondas que corresponden a las ondas marcadas por el experto, mientras que en la figura 2.18 b) se ven las ondas candidatas que no fueron marcadas por el experto. El valor indicado dentro de cada una de las celdas visibles en la figura 2.18 señala el número de ondas en cada neurona. Se puede ver que hay un cluster de neuronas que agrupan ondas P300. Por otra parte, se ve una distribución más homogénea en el mapa de las neuronas asociadas a ondas candidatas no marcadas. Las ondas candidatas no marcadas se presentan en neuronas que concentran ondas P300 marcadas, pero también en neuronas diferentes que tienen baja o nula presencia de ondas P300 marcadas.

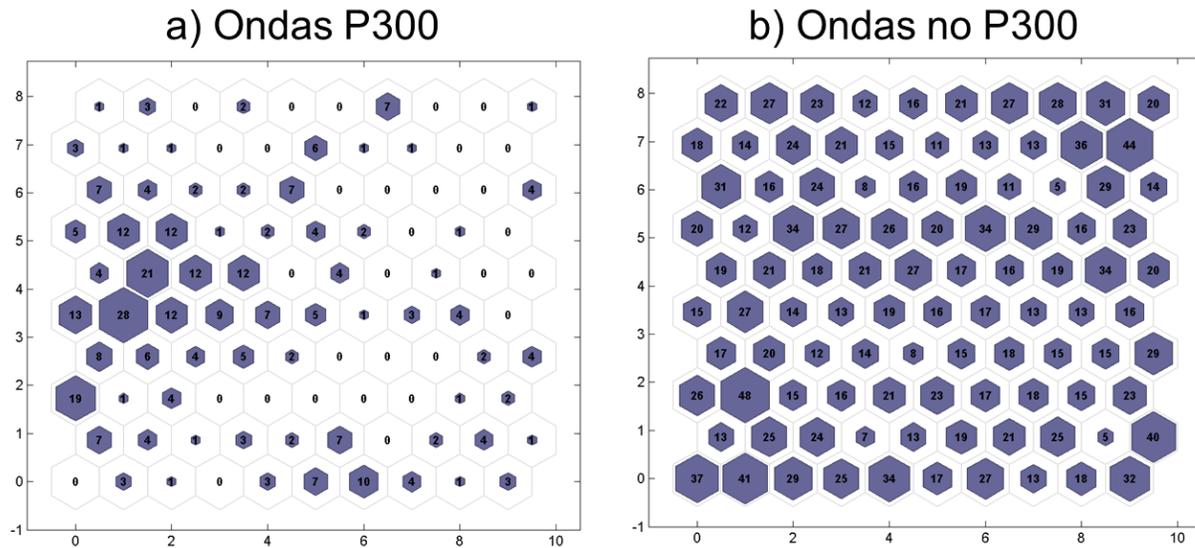


Figura 2.18: a) neuronas que contienen ondas candidatas que corresponden a ondas P300 marcadas. b) neuronas que contienen ondas candidatas que no corresponden a ondas P300 marcadas. Se puede ver una clusterización de las ondas correspondientes a P300, mientras que hay una gran dispersión en el mapa de las ondas candidatas que no corresponden a una onda P300 marcada.

Luego de realizar el entrenamiento no supervisado, el SOM calcula la distribución de pesos por características en la grilla de salida, ver figura 2.19. Si bien no se utilizó en este trabajo, es una funcionalidad de SOM, que permite ver la participación de cada característica en la grilla de salida. La escala de color indica los pesos asociados a cada característica en cada neurona, donde negro es cero, y amarillo es uno. Se puede asociar la distribución de las ondas P300 marcadas en las neuronas de grilla de salida y la distribución de relevancia de cada característica. Por ejemplo, las características E3 y Duración presentan un peso alto, celdas de color amarillo, en la región donde las neuronas concentran P300 marcadas y un peso bajo, celdas de tonos oscuros, en regiones de neuronas que concentran ondas candidatas no marcadas.

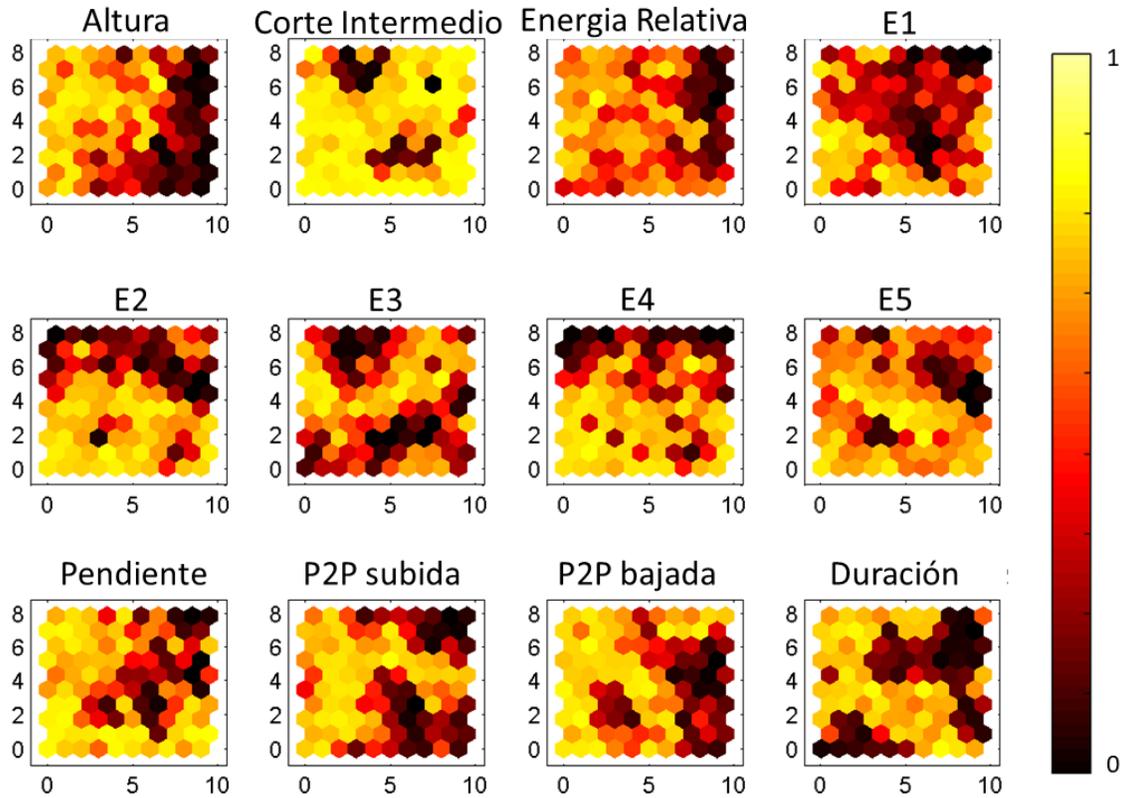


Figura 2.19: Distribución de pesos por características en la grilla completa de neuronas de salida del SOM. La escala de color indica los pesos asociados a cada característica en cada neurona, donde negro es cero, y amarillo es uno.

### Uso del mapa como clasificador

Para utilizar el mapa autoorganizativo como un clasificador, se asigna una de dos clases posibles a cada neurona de la grilla, P300 o noP300. El porcentaje de ondas candidatas de la clase P300 por neurona respecto al total de la misma clase fue utilizado como umbral para la asignación. Para cada neurona, el porcentaje de ondas marcadas y no marcadas se calcula independientemente. En cada neurona  $n_i$  se tiene un número definido de ejemplos de ondas P300 ( $P300_i$ ) ver ecuación 2.4 y ondas no P300 ( $nP300_i$ ) ecuación 2.5.

$$P300_i = \frac{a_i}{P3} \quad 2.4$$

$$nP300_i = \frac{b_i}{NP3} \quad 2.5$$

Donde  $a_i$  es el número de ondas P300 asociadas a la neurona  $i$ -ésima y  $b_i$  el número de ondas candidatas no marcadas como P300. El valor P3 es el número total de ejemplos de ondas P300 y NP3 es el total de ondas candidatas no marcadas como P300 en el conjunto de entrenamiento. Los valores de presencia se calculan para todas las neuronas y se almacenan, pues servirán para la etapa de clasificación siguiente, el “filtro de contexto”.

Para cada neurona de salida del SOM se tiene la información de participación de marcas expertas y ondas candidatas no marcadas. Esta participación se mide como el número de ondas de la clase P300 por neuronas respecto al total de marcas y el número de ondas de la clase noP300 respecto al total de ondas sin marca experta clase noP300. Cada neurona fue etiquetada como de una clase, P300 o noP300.

Se probaron dos criterios de asignación de clase a las neuronas del SOM:

- 1) Criterio 1: Evalúa únicamente el porcentaje de presencia de ejemplos de las ondas P300<sub>i</sub> en cada neurona, sin considerar el valor nP300<sub>i</sub>.
- 2) Criterio 2: Compara el valor de presencia de las ondas P300 (P300<sub>i</sub>) con el valor nP300<sub>i</sub> de la misma neurona.

El umbral que determina la clase de cada neurona se obtiene al evaluar la “característica operativa del receptor” (receiver operative characteristic, ROC por sus siglas en inglés) o “curva ROC” del clasificador. Se evaluaron los indicadores de sensibilidad y 1 - especificidad (ver sección 3.1.1) al usarlo como clasificador en los conjuntos de entrenamiento y validación. El punto de operación se establece en el umbral que maximice la sensibilidad y especificidad en los conjuntos de entrenamiento y validación.

#### Criterio 1: Presencia de P300 (P300<sub>i</sub>)

En el primer caso, se evalúan 10 valores de P300<sub>i</sub> como umbrales y se presenta la curva ROC de clasificación en el conjunto de entrenamiento, ver figura 2.20. Se ven los valores P300<sub>i</sub> y se calculan los indicadores de desempeño para el conjunto de entrenamiento.

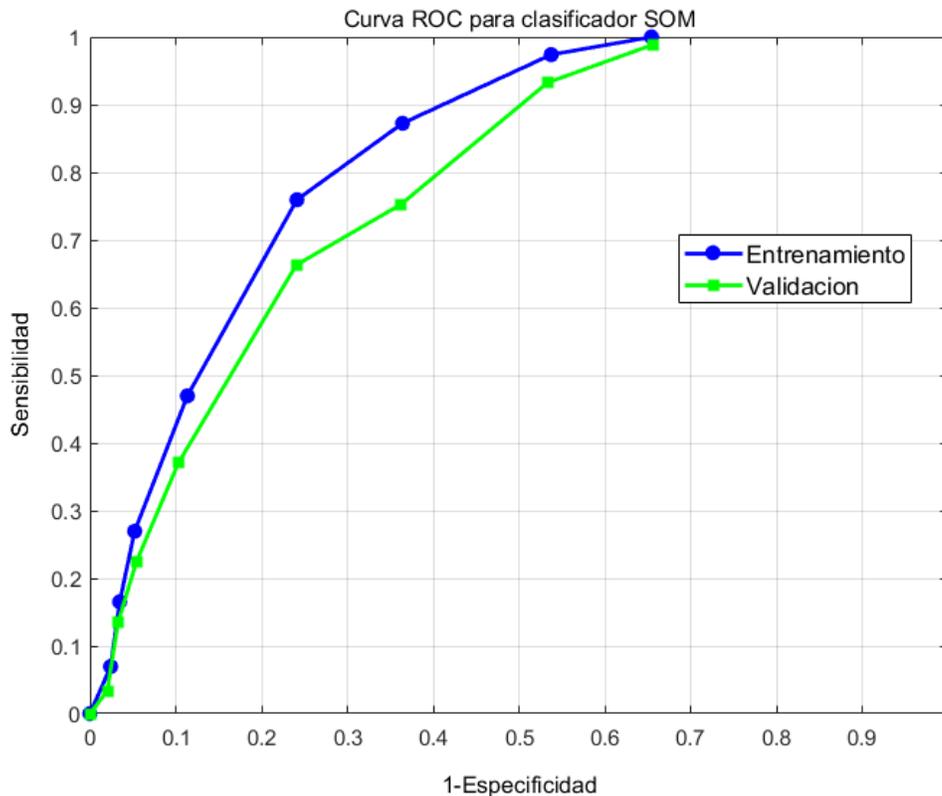


Figura 2.20: Curva ROC del SOM en los conjuntos de entrenamiento (curva azul) y validación (curva verde). La sensibilidad indica el porcentaje de ondas P300 marcadas que sobreviven a esta sub-etapa de clasificación, mientras que [1-Especificidad] indica el porcentaje de ondas candidatas que no fueron marcadas pero que son detectadas como ondas P300 por esta sub-etapa.

Con  $P300_i > 0$  la sensibilidad es de 100% en el conjunto de entrenamiento y 98,9% en el conjunto de validación y un 62% de 1-especificidad. El sistema final se ajusta para tener una alta sensibilidad y especificidad. Finalmente se fija el umbral en  $P300_i > 0$ , para mantener el sistema con una sensibilidad de 100% y 1-Especificidad de 65.5% en entrenamiento.

Criterio 2: Método de ranking con información de ambas clases, P300 ( $P300_i$ ) y noP300 ( $nP300_i$ )

A diferencia del criterio 1, que utiliza la información de la presencia de ondas P300, el método de ranking integra la información de ambas ondas candidatas, es decir, tanto las marcadas como P300 y como las no marcadas como P300. El criterio de asignación de una neurona a cada clase queda dado por los valores  $P300_i$  y  $nP300_i$  de cada neurona. Como se ve en la relación 2.6, la neurona será asignada a la clase P300 si su ranking P300 es mayor o igual a su ranking nP300.

$$P300_i \geq nP300_i \quad 2.6$$

En la figura 2.21 se puede ver la curva ROC de la subetapa al variar los criterios de asignación de clase. En puntos solidos azul (conjunto de entrenamiento) y verde (conjunto de validación) se puede ver el punto de operación alcanzado por la sub-etapa con el criterio de Ranking. Estos resultados corresponden a una iteración de entrenamiento del SOM. Los porcentajes pueden variar levemente por cada entrenamiento del SOM. Las líneas continuas de la figura 2.20 corresponden a los valores de la curva ROC del criterio 1.

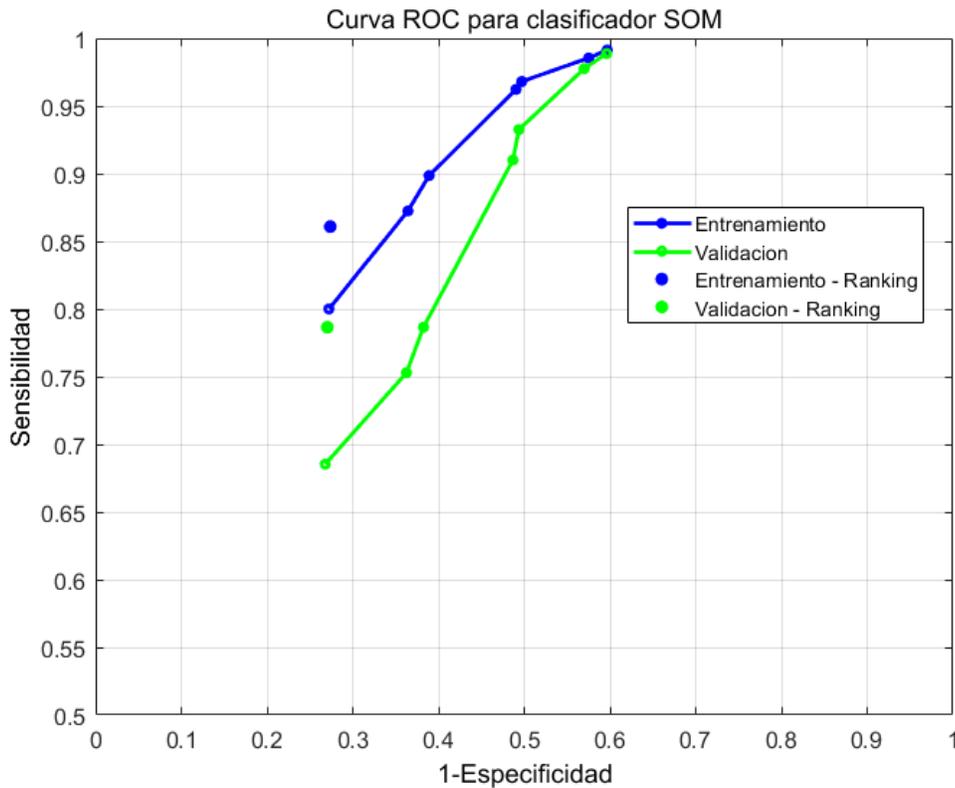


Figura 2.21: Curva ROC del SOM en los conjuntos de entrenamiento (curva azul) y validación (curva verde). La sensibilidad indica el porcentaje de ondas P300 marcadas que sobreviven esta sub-etapa de clasificación, mientras que 1-Especificidad indica el porcentaje de ondas candidatas que no fueron marcadas pero que son detectadas como ondas P300 por esta sub-etapa. Se presentan los resultados del criterio 2 de ranking, que considera tanto clasificaciones P300 como nP300 (los puntos azul y verdes) superpuesto a las curvas resultantes de aplicar criterio 1 de P300 (puntos conectados con líneas continuas).

El resultado de la asignación de clases a las neuronas en el punto de operación definido con el criterio de ranking se puede ver en la figura 2.21.

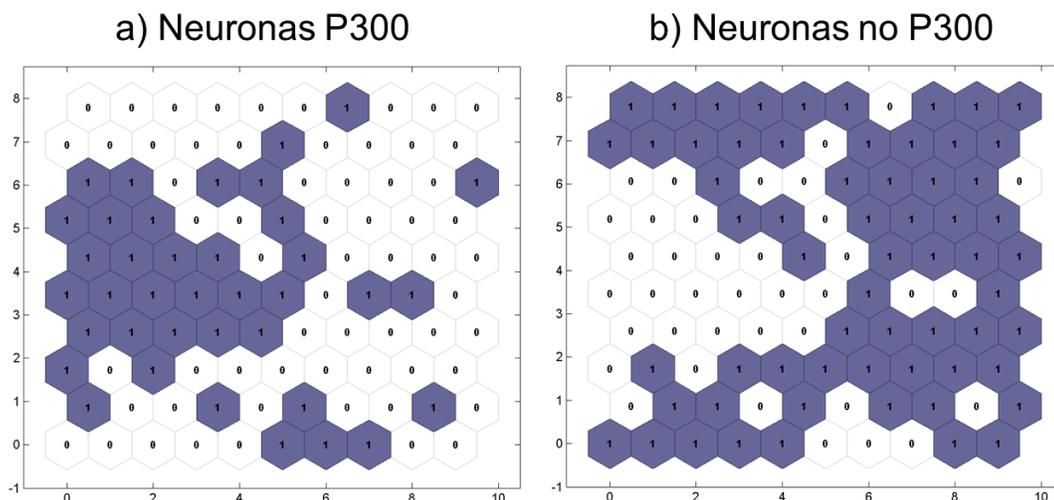


Figura 2.22: Neuronas asociadas a las clases P300 (a) y noP300 (b) con el criterio método de ranking. Se obtienen 54 neuronas en la clase P300, y 46 en la clase nP300. [[El número 1 indica las celdas asociadas a una P300 mientras que el numero 0 indica una neurona noP300.

Las ondas candidatas sobrevivientes pasan a la etapa siguiente de filtro de contexto. En caso de no sobrevivir ninguna onda candidata, el sistema completo indica que no se encontró una onda P300.

### 2.7.6. Filtro de contexto

Este filtro es la última etapa de clasificación del sistema propuesto. La entrada a esta etapa son las ondas candidatas sobrevivientes de la etapa anterior. Hasta antes de esta etapa la clasificación de cada onda candidata se realiza independiente del contexto del trial individual de la que provenga. El objetivo de esta etapa es decidir si el trial presenta o no una onda P300, y en caso positivo, si tiene varias ondas candidatas, cuál de ellas sobrevive. Para hacer esta clasificación basada en contexto se utiliza la información del ranking de las clases P300 y nP300 de las neuronas asociadas a las ondas candidatas sobrevivientes de la etapa de clasificación anterior, ver expresión 2.4 y 2.5.

Sólo opera si en la etapa anterior sobrevive más de una onda candidata. En caso contrario, de recibir solamente una onda candidata en el trial, esta onda será inmediatamente identificada como P300 en el trial individual.

El filtro de contexto utiliza los valores de presencia de marcas P300 ( $P300_i$ ) y ondas candidatas no marcadas ( $nP300_i$ ) de cada neurona del SOM utilizado en la etapa anterior. De las ondas sobrevivientes de la etapa anterior, se escoge la onda que pertenezca a la neurona de mayor valor  $P300_i$  según la expresión 2.4, ver figura 2.23. Hasta este punto, aún es posible que más de una onda candidata sobreviva. Dado que ya cumplen con todos los criterios de los filtros anteriores, se procede a seleccionar con criterios simples que emulen el criterio experto. En caso de haber candidatas sobrevivientes con igual valor de ranking, se selecciona la onda que inicie primero. En caso de haber ondas que

compartan tiempo de inicio, se mide el traslape temporal entre la candidata de menor duración y las demás candidatas. En caso de haber al menos una onda con traslape temporal menor a 50% con alguna de las demás ondas candidatas sobrevivientes se rechazan todas las ondas candidatas y el trial se clasifica como sin onda P300, esto por qué. En caso de que tengan un traslape temporal mayor a 50%, se escoge la onda candidata cuya neurona asociada tenga un menor valor de ranking nP300 y en caso de nuevo empate, la de menor duración.



Figura 2.23: El mecanismo de decisión de la etapa de clasificación de contexto, esta basado en el mapa de salida del SOM. A la etapa entran las ondas candidatas sobrevivientes con sus respectivos valores de participación,  $P300_i$  y  $nP300_i$  de las neuronas en las que fueron clasificadas en el mapa SOM. . En caso de haber empate en el valor de participación en la clase P300, se aplican una serie de criterios basados en conocimiento experto para escoger la onda que se detecta como P300.

La salida de esta etapa puede retornar una o ninguna onda P300 por cada trial individual.

### 2.7.7. Herramienta de Navegación de Trials individuales

Se implementó un software de navegación de trials que permite cargar el registro de un participante con información de toda la prueba Go/Nogo, caracterizar la marca realizada por el experto y además visualizar en tiempo real las características de la salida de clasificación del sistema. La detección automática indica si se detecta o no una onda P300 en el trial inspeccionado y, en caso de que se detecte, se dibuja toda la onda detectada sobre el trial individual, desde su tiempo de inicio hasta su tiempo fin, como un segmento negro con símbolo "+", ver figura 2.24.

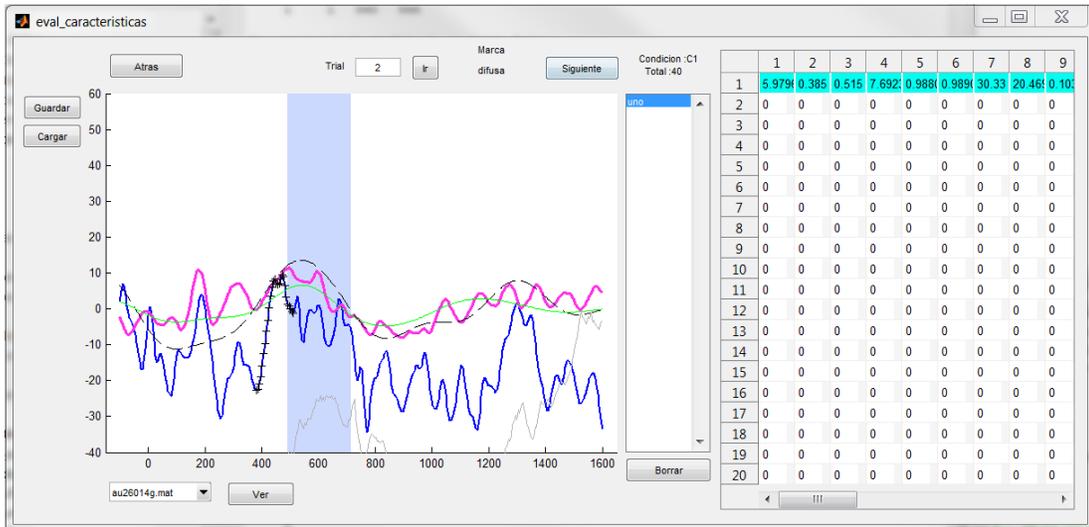


Figura 2.24: Herramienta de navegación de trials individuales. El usuario debe cargar el registro EEG completo de un participante registrado durante una prueba Go/Nogo. Una vez cargado, el usuario puede hacer el marcado de hasta 20 ondas por trial y observar los valores de sus características en la tabla dentro de la interfaz. En caso de existir una marca experta en el trial la herramienta de visualización dibuja la marca como una onda verde superpuesta al registro EEG del trial individual. Dibuja también la salida del sistema de clasificación aplicado al trial individual y las dibuja como signos “+” negros entre los tiempos de inicio y fin de la onda detectada. En caso de que el participante presione el botón, se dibuja un bloque celeste entre los tiempos de reacción del participante. Dibuja también la actividad EOG como una línea gris. El registro EEG en el trial individual preprocesado se presenta como una línea azul. El registro filtrado en la banda [3,5;5] [Hz] se dibuja como una curva verde. El promedio de los segmentos EEG de los trials de la misma condición del trial observado como una línea magenta y filtrada en la banda [3,5;5] [Hz] como una línea discontinua negra.

El desarrollo de las herramientas de software implementadas en este trabajo siguen las recomendaciones sugeridas por Van Vliet et al[90] para la programación y automatización de procesos en estudios en neuroimágenes. Tanto el sistema de clasificación como las interfaces fueron codificadas en segmentos de códigos con tareas específicas y en pequeños bloques de código. Cada una de estas funciones de código fueron utilizados en los scripts que ejecutan cada uno de los sistemas desarrollados.

## 3 RESULTADOS

### 3.1. Evaluación de Desempeño

Tanto la efectividad de detección de la onda P300, tanto de los resultados por etapas como el del sistema completo, se evalúa midiendo la intersección temporal entre la marca experta y la marca del sistema. Cada onda detectada puede ser identificada dentro una de las siguientes 4 opciones, ver la figura 3.1:

- 1) Verdaderos positivos (VP): La marca que entrega el clasificador se traslapa temporalmente en al menos un 90% con la marca experta.
- 2) Verdaderos Negativos (VN): Trial en donde el experto y el sistema clasificador indican que no existe una componente P300.
- 3) Falsos positivos (FP): El experto determina que en el trial no es posible determinar la onda, pero el sistema clasificador si la detecta.
- 4) Falsos Negativos (FN): Se consideran 2 casos distintos agrupados en este valor.  
Falsos negativos tipo 1 y 2 (FN1 y FN2):
  - a. El experto marca y el sistema también pero el porcentaje de intersección temporal es menor al 90% (FN1).
  - b. El experto marca una onda P300 y el sistema clasificador no detecta ninguna (FN2).

La intersección temporal es el tiempo que dura la intersección temporal de la marca experta con la onda detectada. Se expresa en términos de porcentaje al efectuar el cociente entre este valor y el tiempo de duración de la onda más larga, entre la marca del experto o la onda detectada.

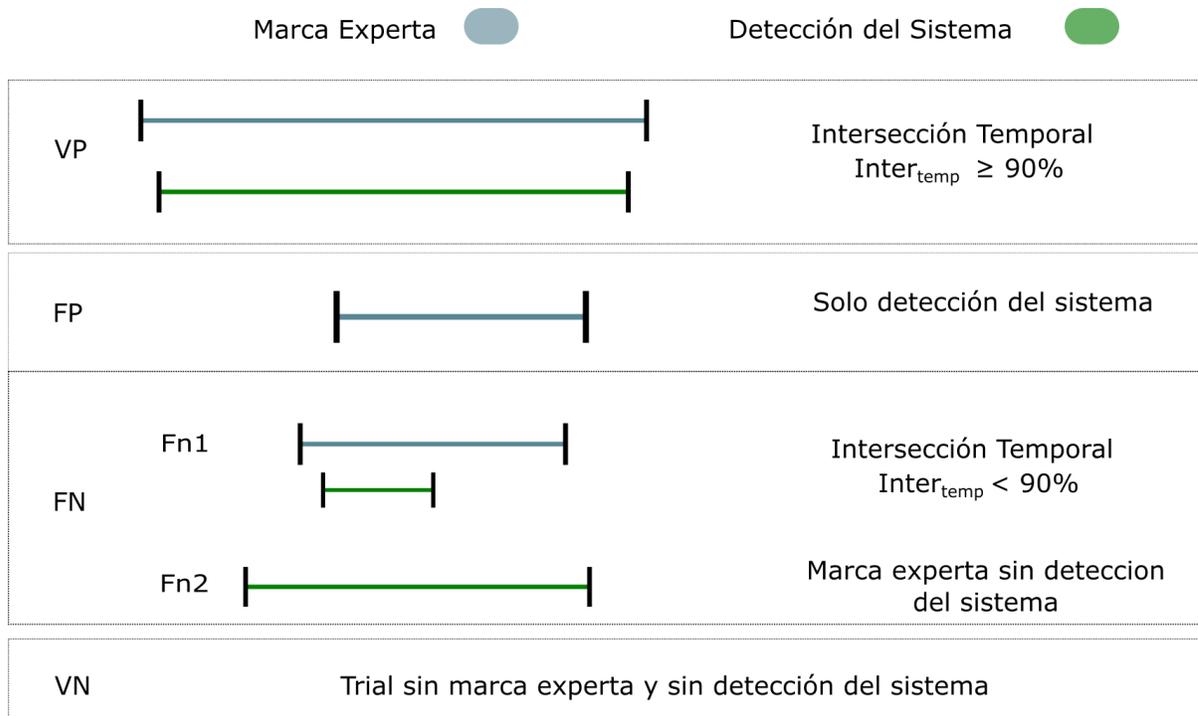


Figura 3.1: Criterio de intersección temporal para evaluar el desempeño del sistema. Para que una onda detectada por el sistema sea considerada como un acierto, esta debe tener una intersección temporal mayor o igual al 90%.

### 3.1.1. Indicadores de Desempeño

Para evaluar el desempeño del sistema en sus distintas etapas, ajustar parámetros (ver sección 2.6.4) y en su fase operativa, se calculan los indicadores de sensibilidad, especificidad, exactitud, precisión y tasa de falsos negativos, ver figura 3.1.

**Sensibilidad:** es el cociente entre los casos correctamente clasificados como ondas P300 (VP), y los casos totales de ondas marcadas por el experto. Está definido entre 0 y 1, siendo 0 cuando el sistema detecta 0 ondas marcadas por el experto como ondas P300 y 1 cuando el sistema detecta todas las ondas marcadas por el experto como P300. Se calcula según la expresión:

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP+FN} \quad . \quad 3.1$$

**Especificidad:** es el cociente entre los casos correctamente clasificados como sin onda P300 distinguible (VN) respecto al total de trials sin P300. Está definida entre 0 y 1, tiende a 0 cuando el sistema detecta una P300 en los trials en que el experto no. Y tiende a 1 cuando el sistema detecta todos los casos en que el experto no distinguió P300. Se calcula según la expresión:

$$Especificidad = \frac{VN}{VN+FP} \quad . \quad 3.2$$

Exactitud: Es la razón entre los casos correctamente clasificados por el sistema y el total de casos evaluados. Se calcula según la expresión:

$$Exactitud = \frac{VP+VN}{VP+FP+VN+FN} \quad . \quad 3.3$$

Precisión: Es la razón entre los casos incorrectamente clasificados como P300 por el sistema y el total de candidatos clasificados como P300. Un valor de 0 indica que no hay candidatos mal clasificados como P300, mientras que 1 indica que el total de los casos clasificados como P300 están mal clasificados. Se calcula según la expresión:

$$Precisión = \frac{VP}{FP+VP} \quad . \quad 3.4$$

Tasa de falsos negativos: Es la razón entre los casos incorrectamente clasificados como no P300 y el total de casos que no tienen P300 observable de acuerdo con el experto. Un valor de 0 indica que no hay marcas P300 no reconocidas por el sistema, mientras que un valor de 1 indica que todos los candidatos P300 no fueron reconocidos por el sistema. Se calcula según la expresión:

$$TFN = \frac{FN}{FN+VN} \quad 3.5$$

## 3.2. Resultados por etapas

El sistema de clasificación diseñado es destructivo, por construcción, Es decir, en la primera etapa el sistema genera un conjunto grande de ondas candidatas a P300, que incluye muchos FP, y en las etapas sucesivas va descartando candidatos aplicando diferentes criterios, para finalmente converger en una onda o ninguna por trial individual. Se presenta a continuación el desempeño de cada etapa operando independientemente. El desempeño por etapas se calcula utilizando todas las ondas candidatas, pudiendo ser múltiples en un trial individual.

### 3.2.1. Filtrado por características

*Subetapa A: Conocimiento experto: Etapa no destructiva*

Esta etapa trata de capturar todos los posibles candidatos de P300. Procura no generar falsos negativos una sensibilidad del 100% a costa de una baja especificidad.

*Subetapa b: Clasificador Lineal*

Esta etapa opera filtrando características en base a umbrales. Las características evaluadas son tiempo de inicio, tiempo de fin, frecuencia, altura y pendiente de la onda, ver sección 2.6.4. A continuación, se presenta el resultado parcial de aplicar únicamente esta etapa del filtro a los 3 conjuntos de la Base de Datos.

Tabla 3.1: Matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la etapa de filtro lineal del sistema utilizando un umbral  $D=0,6$ . Se indican además el desempeño para los conjuntos de Validación y Prueba.

		Marcas Expertas					
		Entrenamiento (2424 trials)		Validación (687 trials)		Prueba (1089 trials)	
		349 marcas de experto 12140 candidatos generados		91 marcas de experto  3459 candidatos generados		149 marcas de expertos  5315 candidatos generados	
		no P300	P300	P300	no P300	P300	no P300
Detección del sistema	P300	345	8624	89	2471	148	3728
	no P300	4	3167	2	897	1	1438
Sensibilidad %		98,9		97,8		99,3	
Especificidad %		26,9		26,6		27,8	
Exactitud %		28,9		28,5		29,8	
Precisión		3,9		3,5		3,8	
TFN		0,1		0,2		0,1	

### 3.2.2. Clasificador basado en aprendizaje de máquinas

A continuación, se presentan los resultados de aplicar cada una de las subetapas de clasificación sobre la base de datos. En esta etapa el sistema de clasificación aún puede detectar más de una onda candidata por trial. Ver sección 2.6.5.1

#### 3.2.2.1. Subetapa 1: Clasificación con SVM

El clasificador logra una mejora dramática en el desempeño respecto al filtro por características. En esta etapa, presenta una menor sensibilidad lográndose un 82%. También reduce el número de falsos positivos, mejorando la especificidad del sistema logrando un 70,3%.

Tabla 3.2: Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la subetapa de clasificador SVM lineal del sistema contrastado con las marcas expertas. Se muestran además los indicadores de desempeño para cada conjunto de la base de datos.

		Marcas Expertas					
		Entrenamiento (2424 trials)		Validación (687 trials)		Prueba (1089 trials)	
		349 marcas de expertos 12140 candidatos generados		91 marcas de expertos 3459 candidatos generados		149 marcas de expertos 5315 candidatos generados	
		P300	no P300	P300	no P300	P300	no P300
Detección del sistema	P300	308	3450	80	1009	123	1536
	no P300	41	8341	11	2359	26	3630
Sensibilidad		88,3		87,9		82,6	
Especificidad		70,7		70,1		70,3	
Exactitud		71,2		70,5		70,6	
Precisión		8,2		7,4		7,4	
TFN		0,5		0,5		0,7	

### 3.2.2.2. Subetapa 2: Clasificación con SOM

Se presentan los resultados para los dos puntos de operación diferente, bajo el criterio 1, presencia de P300 y criterio 2, ranking. El resultado que se muestra es el de aplicar esta sub-etapa a los tres conjuntos de la base de datos, sin aplicar las otras etapas de detección. En la salida de esta etapa pueden existir más de una onda candidata detectada como P300. Ver sección 2.6.5.2.

#### Asignación de neuronas por criterio de presencia de P300

Este criterio asigna una de las dos clases posibles a cada neurona de la salida del mapa utilizando únicamente la información de porcentaje de presencia de las ondas P300 marcadas por cada neurona, sin incluir la información de ondas candidatas no marcadas como P300. El punto de operación se definió en función de los valores esperados de sensibilidad y especificidad en los conjuntos de entrenamiento y validación. El número de neuronas que fueron clasificadas en la clase P300 es de 66 y en la clase NoP300 34, las últimas no presentando ninguna onda P300 marcada por el experto. Los valores de ranking definidos fueron aplicando el umbral  $P300_i > 0$  para cada neurona "i".

Tabla 3.3: Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales sólo de la subetapa de clasificador SOM. Se presentan además los indicadores de desempeño para cada conjunto de la base de datos. Los umbrales para la asignación de clases a las neuronas es que el valor de ranking en la neurona debe ser estrictamente mayor que el umbral. Debido a la baja cantidad de ejemplos de ondas P300 respecto a las ondas candidatas que no fueron etiquetadas, este criterio entrega gran importancia a las ondas marcadas. Con este criterio, para que una neurona sea etiquetada como P300 basta con que tenga un ejemplo asociado a una onda candidata P300.

		Marcas Expertas					
		Entrenamiento (2424 trials)		Validación (687 trials)		Prueba (1089 trials)	
		349 marcas de expertos  12140 candidatos generados		91 marcas de expertos  3459 candidatos generados		149 marcas de expertos  5315 candidatos generados	
		P300	no P300	P300	no P300	P300	no P300
Detección del sistema	P300	349	6750	82	1889	140	2932
	no P300	0	5041	9	1479	9	2234
Sensibilidad		100		90,1		94,0	
Especificidad		42,8		43,9		43,2	
Exactitud		44,4		45,1		44,7	
Precisión		4,9		4,2		4,6	
TFN		0		0,6		0,4	

#### Asignación de neuronas por criterio de ranking

En este caso, se utilizó la información del ranking de las ondas noP300 para asignar la clase de cada neurona, ver tabla 3.4. Se observa un cambio dramático en la relación sensibilidad y especificidad. Este criterio utiliza el ranking de cada neurona de salida  $P300_i \geq nP300_i$  el que depende de la distribución obtenida al ajustar el SOM.

Tabla 3.4: Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la subetapa de clasificador SOM. Se presentan los indicadores de desempeño para cada conjunto de la base de datos. El criterio de asignación de clases a las neuronas con el método de Ranking  $P300_i \geq nP300_i$  para la i-ésima neurona.

		Marcas Expertas					
		Entrenamiento (2424 trials)		Validación (687 trials)		Prueba (1089 trials)	
		349 marcas		91 marcas		149 marcas	
Detección del sistema	P300	293	2873	65	828	115	1288
	no P300	56	8918	26	2540	34	3878
Sensibilidad		84,0		71,4		77,2	
Especificidad		75,6		75,4		75,1	
Exactitud		75,9		75,3		75,1	
Precisión		9,3		7,3		8,2	
TFN		0,6		1,0		0,9	

### 3.2.3. Filtro de contexto

Esta es la etapa final del sistema de detección. Para la selección de la onda candidata utiliza la información de ranking que hereda de la etapa de detección SOM. Entre las ondas candidatas sobrevivientes realiza una comparación entre los rankings de pertenencia a las neuronas de la clase P300. El criterio de selección es la onda candidata que tenga el máximo valor de ranking en la grilla completa de neuronas proveniente del SOM. En caso de empate, se escoge la onda candidata que tenga inicio primero. En la tabla 3.11 se ve el desempeño en los 3 conjuntos comparando la clasificación de las ondas independiente de las etapas anteriores de detección.

Tabla 3.5: Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales de la etapa de filtro de contexto del sistema contrastado con las marcas expertas. Se de desempeño para cada conjunto de la base de datos, independientemente de las etapas anteriores de detección.

		Marcas Expertas					
		Entrenamiento (2424 trials)		Validación (687 trials)		Prueba (1089 trials)	
		349 marcas		91 marcas		149 marcas	
		12140 candidatos		3550 candidatos		5315 candidatos	
		P300	no P300	P300	no P300	P300	no P300
Detección del sistema	P300	220	1576	63	466	100	714
	no P300	129	10215	28	2902	49	4452
Sensibilidad		63,0		69,2		67,1	
Especificidad		86,6		86,2		86,2	
Exactitud		86,0		85,7		85,6	
Precisión		12,3		11,9		12,3	
TFN		1,3		1,0		1,1	

### 3.3. Desempeño del sistema completo

Se presentan los resultados de salida del clasificador en su conjunto, indicando la coincidencia de la detección con las marcas expertas en los 3 conjuntos de la Base de Datos. Se incluyen además los indicadores de desempeño totales por cada conjunto.

Esta configuración es la que se determinó para operar en régimen permanente. Incluye todas las etapas en los puntos de operación con mejor resultado. La sub-etapa de clasificación lineal del filtrado de características (etapa 1) operando con un valor de  $D=0,6$  (ver sección 2.6.4 subetapa b), la etapa de aprendizaje de máquinas utilizando el SVM en el punto de operación y el clasificador con SOM con el método de ranking. Los resultados en los tres conjuntos de la base de datos se pueden ver en la tabla 3.6.

Tabla 3.6: Se muestra la matriz de confusión de los resultados de la detección en trials individuales del sistema completo. Umbral  $D=0,6$ ; SVM y SOM con criterio de ranking. En el conjunto de prueba, de los 54 FDN, 19 son del tipo 1 y 35 del tipo 2.

		Marcas Expertas					
		Entrenamiento (2424 trials)		Validación (687 trials)		Prueba (1089 trials)	
		349 marcas		91 marcas		149 marcas	
		P300	no P300	P300	no P300	P300	no P300
Detección del sistema	P300	236	731	59	229	95	335
	no P300	113	1344	32	367	54	605
Sensibilidad		67,6		64,8		63,8	
Especificidad		64,8		61,6		64,4	
Exactitud		65,2		62,0		64,3	
Precisión		24,4		20,5		22,1	
TFN		7,8		8,0		8,2	

### 3.4. Análisis de Resultados

Se presentan los valores promedio más la desviación estándar. El sistema presenta una sensibilidad del 63,8%, especificidad de 64,4%, Exactitud de 64,3% precisión de 22,1% y tasa de falsos negativos 8,2% en el conjunto de prueba. El conjunto de prueba contiene en total 149 ondas P300 marcadas por el experto. De los falsos negativos, se tiene que 19 son del tipo 1 y 35 son del tipo 2. Los falsos negativos de tipo 1 son ondas marcadas por el experto y el sistema, pero que no cumplen con el 90% de traslape temporal. Los falsos negativos tipo 2 son ondas marcadas por el experto y no por el sistema.

Los falsos negativos del tipo 1 ocurren en trials en que la onda P300 fue marcada tanto por el experto como por el sistema, pero la intersección entre marcas no cumple los criterios de detección definidos. De los 19 casos, 14 tienen una intersección temporal de al menos 50% con la marca experta, pero no alcanzan a cumplir con el criterio de traslape temporal del 90% para ser considerado una coincidencia. Este error etiqueta la marca experta no detectada como un falso negativo.

#### 3.4.1. Ejemplos de detecciones

En esta sección se presenta como ejemplos cinco trials individuales del conjunto de entrenamiento evaluados por el sistema, que se visualizan utilizando la herramienta de navegación desarrollada.

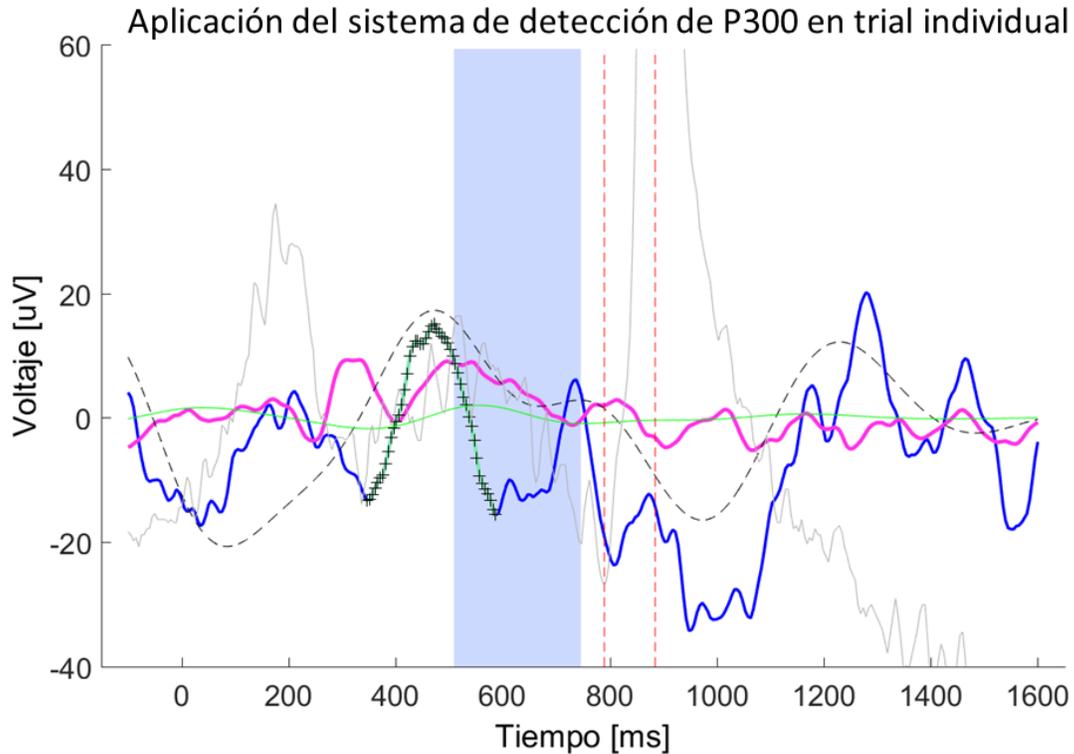


Figura 3.2: Ejemplo de Verdadero Positivo del conjunto de entrenamiento. El sistema muestra la onda P300 detectada (segmento marcado con símbolos “+” color negro) sobre el trial individual (línea azul), y también la marca del experto, cuando la hay (segmento verde sobre trial individual). Además, la señal del trial individual filtrado en la banda [3,5;5][Hz] (línea negra segmentada), el promedio de los trials del mismo bloque del trial individual observado (línea magenta) y esa señal filtrada en la banda [3,5;5][Hz] (línea verde continua). Simultáneamente muestra el canal EOG (línea gris), y la detección que el sistema hace en ese canal del parpadeo y movimientos oculares (líneas rojas segmentadas verticales). Finalmente, el intervalo del tiempo de reacción del paciente, cuando ocurre (bloque celeste). En este ejemplo la onda marcada por el experto y por el sistema de detección coinciden, con un 100% de traslape.

En la figura 3.2 se presenta una detección correcta del sistema. El sistema detecta la onda P300 marcada por el experto en el trial individual. En azul se ve el trial individual, y como un segmento verde superpuesto en el trial individual esta la onda marcada, se encuentra entre los 350 y 600[ms]. La onda detectada por el sistema se presenta como un segmento de símbolos “+” superpuestos al trial individual y coincide en un 100% con la marca experta. Se puede ver que la respuesta comportamental ocurre posterior al inicio y fin de la onda P300. Este trial además presenta un movimiento ocular o parpadeo posterior a los 800 [ms] visible en la señal del canal EOG en gris, que también es detectado por el sistema. La serie de tiempo en color magenta se usa como referencia y corresponde al promedio de los trials de la condición a la que pertenece el trial en observación. En este caso, se puede ver que un peak, o máximo voltaje dentro de la ventana [300;700] [ms] es cercana pero posterior o más tardía que el peak de la onda



marcada, criterio que refuerza que la onda marcada sea la onda P300 del trial individual. La señal promedio de los trials de la condición (línea magenta) es una onda sin un peak claro, sino con un valle prolongado entre los 400 y 800 [ms]. Este trial pertenece a la condición Nogo y tiene una correcta respuesta comportamental, el participante no presiona el botón. El sistema detecta una actividad de movimiento ocular o parpadeo posterior a los 1400[ms].

La figura 3.5 presenta otro ejemplo de caso falso positivo. No hay marca del experto en el trial individual pero el sistema detecta una P300. Este trial presenta un peak de voltaje en la señal filtrada, cercano temporalmente a la onda detectada en la señal que observa el experto y el sistema. El trial no registra respuesta comportamental ni tampoco se detectó actividad EOG que pueda interferir con la observación de la onda. Es importante notar que a lo largo del trial se presentan múltiples ondas de periodo similar, lo que corresponde a una actividad oscilatoria en la banda alfa. La presencia de actividad en la banda alfa es un criterio que el experto considera para distinguir la onda P300 y hacer o no la marca. En la literatura, hay evidencia que la actividad evocada puede ser una sincronización o desincronización de la actividad base en EEG, en especial de la actividad en la banda alfa. Se ha observado que cuando se está en reposo o en estado introspectivo, la banda alfa presenta mayor intensidad respecto a cuando se percibe un estímulo, lo que se puede ver como una modulación en la amplitud de la actividad oscilatoria.

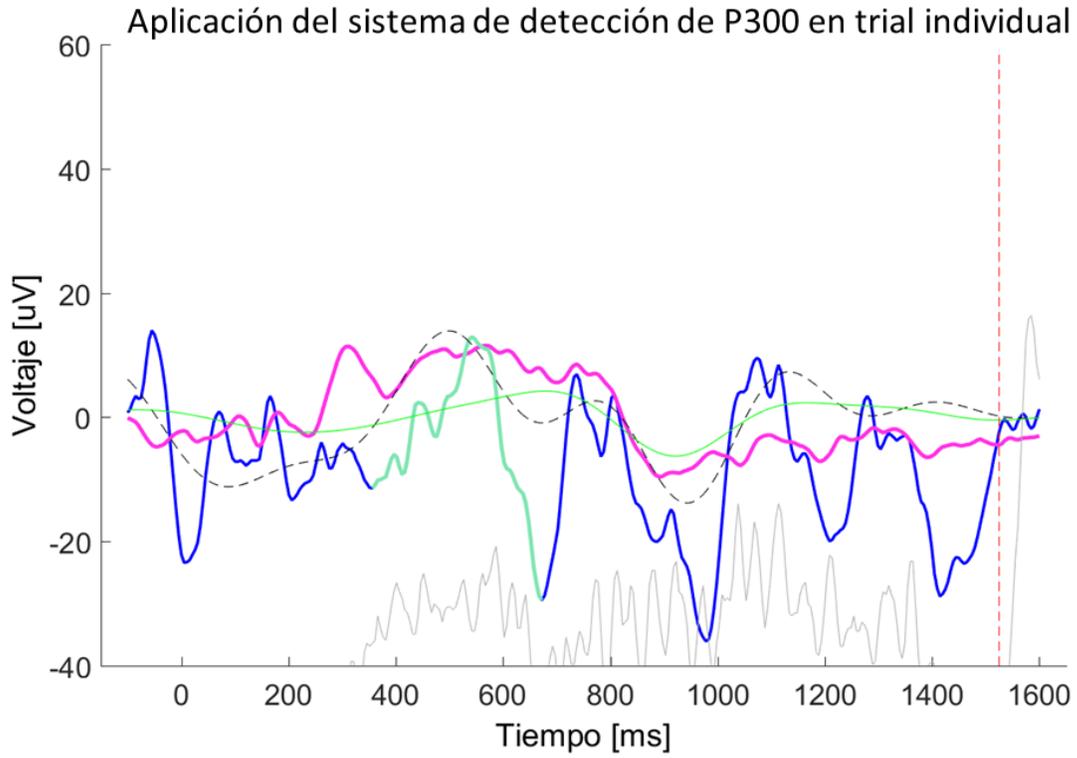


Figura 3.4: Ejemplo de Falso Negativo tipo 2. Conjunto de entrenamiento. Onda marcada por el experto y no detectada por el sistema de detección. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.

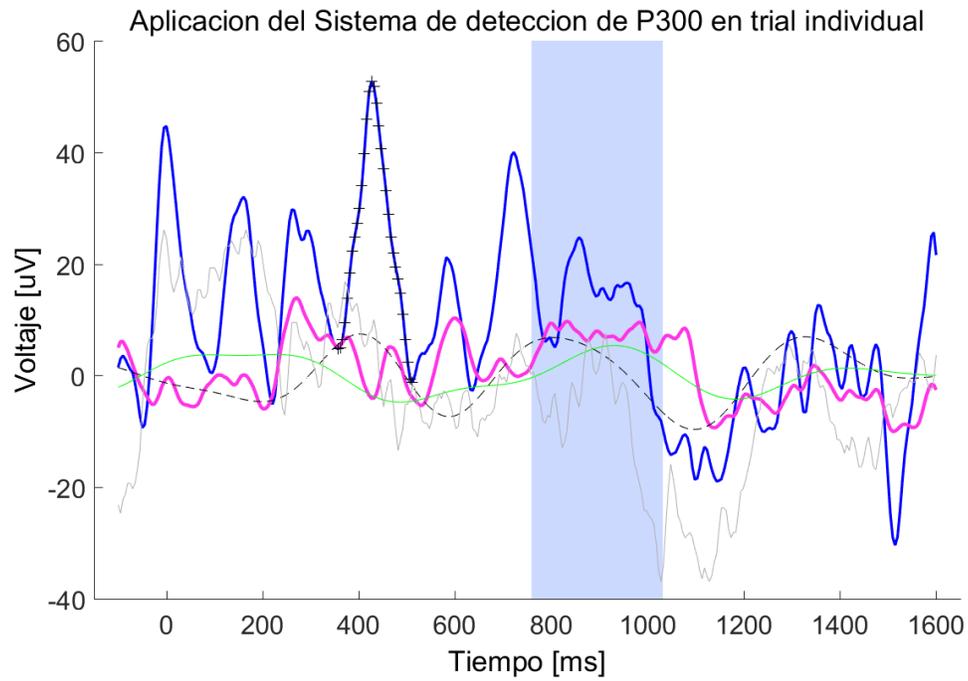


Figura 3.5: Ejemplo de Falso Positivo del conjunto de entrenamiento. El sistema de detección marcó una P300, pero no hay marca del experto. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.

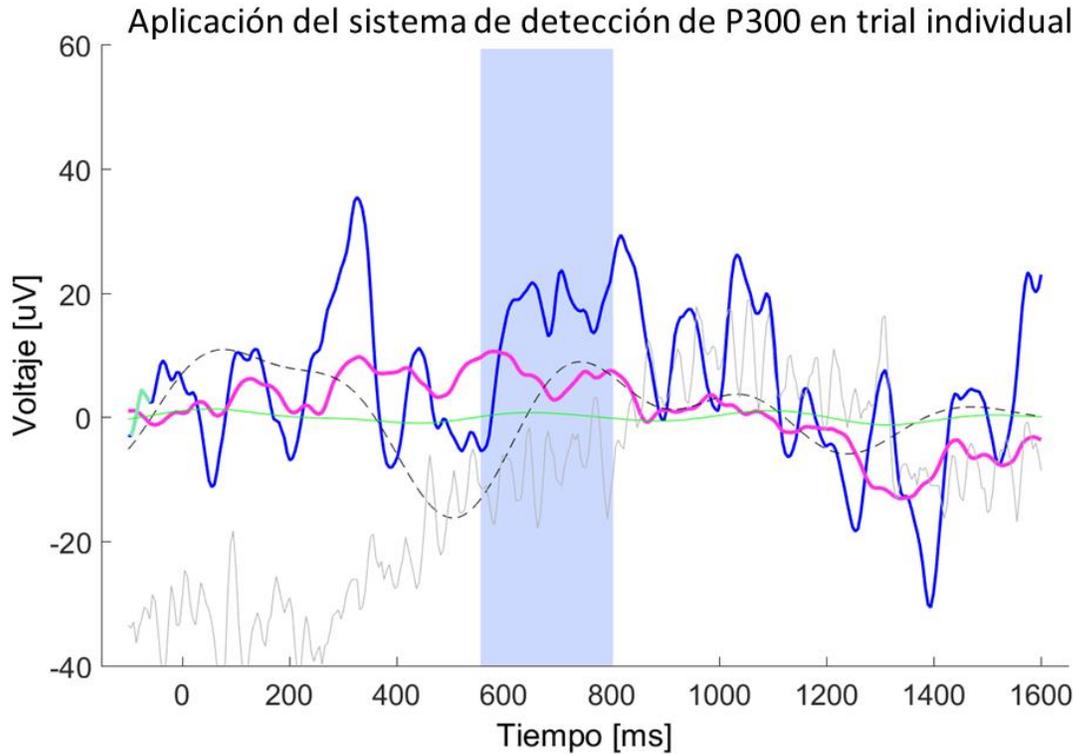


Figura 3.6 : Ejemplo de Verdadero Negativo del conjunto de entrenamiento. Trial sin onda marcada por el experto ni detección del sistema. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.

Las figuras 3.6 y 3.7 presentan casos coincidentes de no detección, es decir, verdaderos negativos. Tanto el sistema como el experto no detectan la onda P300 en el trial individual. En el caso de la figura 3.6, el trial presenta una respuesta comportamental pero no una componente dentro de la banda theta con peak de voltaje en la ventana de observación. Tampoco presenta actividad de parpadeo en el canal EOG en el trial. En el caso de la figura 3.7, el trial no presenta respuesta comportamental, la actividad de la señal filtrada en la banda theta presenta un peak en la ventana de interés, pero presenta oscilatoria de actividad de banda alfa, que dificulta la identificación visual de la actividad EEG del potencial evocado. No se presenta actividad de parpadeo en el canal EOG.

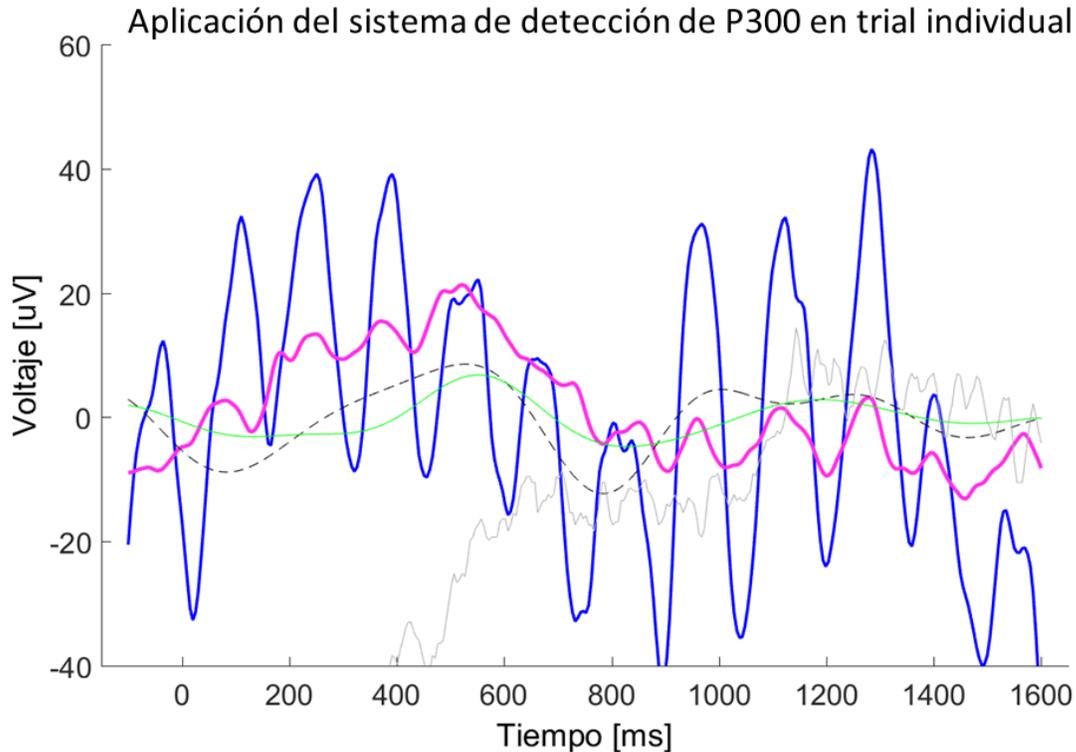


Figura 3.7 : Ejemplo de Verdadero Negativo del conjunto de prueba. Trial sin onda marcada por el experto ni detección por el sistema. Ver explicación de colores y marcas en leyenda de la figura 3.2.

### 3.5. Comparación de resultados con otros métodos

A diferencia del sistema propuesto en este trabajo, que mide el desempeño del sistema basado en las marcas de experto, los trabajos que operan en clasificación de P300 obtenidos con paradigmas Oddball surgen con la intención de identificar el tipo de estímulo que se presenta al participante dentro de un conjunto de estímulos posibles, por lo que el desempeño de esos sistemas, se mide como el error en la detección de la condición del estímulo, con la información de la actividad EEG, relacionada a la componente P300 [52].

Haig et al [78] reportan que la morfología común de la onda P300 estimada en trials individuales está presente entre el 76% y 68% de los trials. La variación depende del número de ondas disponibles en la librería que generaron a partir de registros de ERP bajo el mismo protocolo de adquisición.

Vareka et al. [83] utilizan un paradigma de estimulación Oddball y aplican un sistema de detección automático para extraer características y detectar la onda P300 en el trial individual. La estimulación la realizan con un dispositivo desarrollado por el mismo grupo de investigación y consiste en 3 diodos led de colores rojo, verde y amarillo, cada uno

con una probabilidad de 83%, 13,5% y 3,5% respectivamente. Los autores realizan extracción de características en el trial individual y utilizan un sistema de “stacked autoencoders” (SAE) [83] para realizar la clasificación. Reportan una exactitud (accuracy) de 69,2%, una sensibilidad (recall) de 58,8% y una precisión de 73,1%. El sistema SAE es entrenado con 4 participantes que tienen P300 observables en trials objetivo individuales.

En el uso de detección de single trial de la onda P300 aplicada en clínica, el trabajo de Laskaris [52] propone un método de clasificación de pacientes con disfunción cognitiva leve (Mild cognitive impairment por sus siglas en inglés, MCI) utilizando la información de los trials individuales, logrando un mismo valor para sensibilidad y exactitud de 93% en detectar a los pacientes. Algunos resultados muestran en la tabla 3.7 [91].

En Vareka 2017 la precisión es 73,6%, en Vareka 2020 es 61,8% y en este trabajo se tiene 22,1%. Laskaris no reporta este valor. Este indicador se refiere a la tasa de aciertos en la detección en el total de detecciones realizadas. En sistemas de BCI es un indicador importante en la valoración que pueda tener la herramienta. Un sistema de baja precisión presenta muchas falsas alarmas, traduciéndose en ejecución de comandos no deseados. En el caso del paradigma Go/Nogo significa encontrar ondas P300 en trials donde el experto no pudo verlas o distinguirlas. Como se ha dicho anteriormente, la P300 del paradigma Oddball tiene una validación en el tipo de estímulo, mientras que en el paradigma Go/Nogo, no se tiene esta validación. El carácter del sistema descrito a lo largo de este trabajo es más bien exploratorio para lograr una identificación sistemática de la onda en los trials individuales. En general los sistemas de clasificación de onda P300 en paradigma Oddball utilizan una clasificación binaria, a diferencia de la clasificación que se realiza en este trabajo, en que se hace una detección de los puntos de inicio y fin de la onda P300 en el trial individual. De todos modos, para efectos de una comparación más justa respecto a otros sistemas existentes en la literatura, la detección realizada por este sistema puede convertirse en una binaria, independizándose de la variable de traslape temporal con la marca experta al realizar evaluación de desempeño.

Tabla 3.7 : Comparación de resultados con otros métodos publicados de detección de P300 en trials individuales. No todos los autores reportan los indicadores que se presentan en este trabajo. En caso de que se podían calcular con la información disponible, se incluyen también esos índices. Sen: Sensibilidad. Esp: Especificidad. Exac: Exactitud. Pre: Precisión. TFN: Tasa de falsos negativos.

Trabajo	Paradigma	Sen [%]	Esp [%]	Exac [%]	Pre [%]	TFN [%]
Vareka2017, 15 participantes. Edad entre 20 y 26 años. Método de detección "Stacked autoencoders."	Oddball	58,8	-	69,2	73,6	-
Vareka2020: 250 participantes. Edad promedio 12 años. Algoritmo de detección: Redes neuronales convolucionales	Oddball	64,6	-	61,8	61,8	-
Laskaris : 25 participantes con MCI de 69 años promedio. Método de detección: Cuantización vectorial y k-vecinos mas cercanos	Oddball	-	-	93,0	-	-
Este trabajo: 36 participantes, de 10 años. Sistema basado en criterio experto y aprendizaje de maquinas	Go/nogo	63,8	64,4	64,3	22,1	8,2

## 4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este trabajo se presentó un sistema de detección automática del potencial evocado P300 en trials individuales en un paradigma de estimulación Go/nogo en niños de 10 años. El sistema recibe un trial individual de EEG y retorna un valor binario que indica si detecta o no la onda P300 en el trial individual, y en caso de detectarla, entrega los tiempos de inicio y fin de la onda detectada. El sistema se compone de 6 etapas principales que operan secuencialmente. Primero se realiza el preprocesamiento del registro EEG en el trial individual, luego se generan las ondas candidatas, tercero se realiza la extracción de características a cada onda, y luego se le aplican secuencialmente 3 filtros, el filtro lineal, el filtro de aprendizaje de máquinas y finalmente el filtro de contexto, como se explicó en la sección de métodos. Los parámetros de cada etapa del sistema clasificador provienen de criterios expertos o de la evidencia empírica de las ondas P300 marcadas por el experto en el conjunto de entrenamiento y se ajustaron con el conjunto de validación para evitar sobreajuste. El desempeño del sistema se determinó midiendo el traslape temporal entre las ondas clasificadas como P300 y las marcas del experto. Se calcularon indicadores de desempeño para cada etapa por separado y el clasificador completo.

En el estado actual de operación del clasificador puede asistir el proceso de marcado del experto, apoyando en la detección de la presencia de P300 candidatos que se validen posteriormente con expertos.

### 4.1.1. Oddball versus Go/Nogo

Como se vio en la sección 1.4.4, el paradigma Oddball presenta una serie de estímulos irrelevantes y uno sobresaliente o de interés con una baja probabilidad de ocurrencia. El paradigma Go/nogo consiste en la presentación de estímulos que requieren una respuesta comportamental. En la literatura hay una gran cantidad de sistemas de clasificación de onda P300 en trials individuales. Sin embargo, muchos de estos sistemas no son del todo comparables con la metodología propuesta en este trabajo, ya sea por que utilizan un paradigma de estimulación Oddball, o por el criterio utilizado para medir el desempeño de los clasificadores.

En el caso de los clasificadores asociados a BCI, el trial de interés es el que presenta un estímulo poco frecuente y de interés para el usuario del sistema BCI, pues la amplitud de la onda P300 es mayor que la P300 evocada con los estímulos frecuentes [92]. Este criterio ha sido suficiente para suponer que todos los estímulos poco frecuentes presentan la onda y, en caso de realizarse una identificación correcta de la clase del estímulo presentado en el trial individual, se realiza una detección correcta de la onda P300 en el trial individual. Este tipo de aplicaciones no entregan información de los tiempos de inicio y fin de la onda P300, sino sólo una respuesta binaria, es decir, si se detecta o no la onda, y en algunos casos la latencia de la onda detectada. Sin embargo, se puede hacer una comparación con los resultados de aplicaciones en BCI convirtiendo el clasificador propuesto en este trabajo en uno binario, lo que se logra simplemente al considerar los FN tipo 1 en VP. Este cambio produce un cambio en la tasa de sensibilidad del sistema, pero es marginal, pues, como se vio, el desempeño es bajo en el rechazo de trials en donde el experto no realiza marca. Es decir, el sistema está en un punto de

operación donde son más los falsos positivos que los falsos negativos. No hay diferencia entre realizar una evaluación de desempeño como la propuesta en este trabajo o midiendo las detecciones de forma binaria. El sistema de detección propuesto realiza la detección en el trial individual en trials donde el usuario experto no realiza la marca, lo que puede ser un error del sistema, pero también un apoyo a la toma de decisiones al momento de marcar las ondas.

En la literatura se pueden encontrar herramientas para la detección de P300 en trial individuales con una alta precisión que utilizan redes neuronales convolucionales (convolutional neural networks) (CNN) [91]. Actualmente, en sistemas de interfaces cerebro computador, ha aumentado el uso del paradigma de estimulación “Steady state visual evoked potential” (SSVEP) [55], [56][91], ver figura 1.7, por tener una mejor ITR y ser más precisos al detectar los estímulos de interés comparados a los sistemas basados en el paradigma Oddball.

#### **4.1.2. Extracción de Características**

El sistema propuesto se entrenó y evaluó en el canal donde se observa una onda P300 de mayor amplitud en los promedios. Sin embargo, esta es una medida que permite una baja resolución espacial e integra actividad de múltiples regiones corticales. Hay diversas herramientas que amplían la búsqueda a una malla densa de electrodos que ofrezcan una mayor resolución espacial para estudiar la topografía y localización de la fuente de la actividad registrada con EEG. Estas herramientas buscan estudiar simultáneamente la localización de fuentes de los generadores electro corticales de la P300 y su latencia. En general, basan su operación en supuestos de estacionariedad temporal de la onda, lo que requiere determinar las características más estables temporalmente, suponiendo propiedades morfológicas conocidas, o al menos estables, de la onda. Ampliar la pesquisa de la onda en el trial individual en un conjunto más amplio de electrodos es una ruta que beneficiaría el desempeño del sistema propuesto en este trabajo, pues se ha visto en la literatura que la localización topográfica medida con EEG es robusta en la identificación de la P300.

El preprocesamiento en el espacio de características ha resultado ser una etapa relevante en el desempeño del sistema de clasificación propuesto. Se probó hacer estandarización (z-score) de cada una de las características, una normalización (conversión lineal al rango [0,1]). También se probó hacer una estimación de la distribución de probabilidad de las ondas marcadas y mapear las características a la función de densidad de probabilidad. Esta última opción de estandarización tiene 2 objetivos, acotar el rango de los valores de las características y compensar el desbalance de clases entre ondas marcadas y ondas candidatas en la base de datos. Finalmente, la segunda opción resultó ser la que presenta logra mejor desempeño en la clasificación y es la que se utilizó y reportó en este trabajo. Sin embargo, estimar la distribución de probabilidad de las ondas marcadas y ondas candidatas puede converger a una solución poco generalizable en una base de datos pequeña.

#### **4.1.3. Detección de patrones electrofisiológicos en base a conocimiento experto**

Los registros utilizados en este trabajo no provienen de un procedimiento de adquisición continua de EEG. Es decir, no se registró la actividad EEG que ocurre entre trials, por lo

que no se cuenta con información de la actividad espontánea EEG que puede ser asociada al reposo y no relacionada al estímulo que se presenta. Si bien esto no es un problema, contar con esta información podría apoyar a la caracterización de la información de contexto.

La base de datos utilizada en este trabajo se separó en 3 conjuntos, entrenamiento, validación y prueba. Para hacer esta separación se utilizaron las respuestas comportamentales de cada sujeto durante la sesión de estimulación de modo de distribuir los sujetos en cada conjunto sin sesgo por información de la señal EEG. Una alternativa a la separación de la base de datos acá utilizada es realizar validación cruzada.

Existe una herramienta recientemente propuesta en la literatura, que busca ayudar en la detección de eventos simples en series de tiempo registradas con EEG, el toolbox de MATLAB DETECT [82]. Este sistema DETECT [82] utiliza como características descriptivas los estadísticos de alto orden, kurtosis, skewness, etc, de los eventos marcados. En la clasificación utiliza un SVM, lo que, como se vio durante el desarrollo de este trabajo, se puede complementar etapas posteriores de clasificación, pudiendo incluso mejorar su desempeño. Una consideración que no se hace en el sistema DETECT, y si en este trabajo, es que además de realizar la caracterización de las ondas candidatas a ser detectadas como P300, es importante caracterizar el contexto en que se busca la onda. Los expertos miran esta información de contexto al hacer la inspección visual de la onda. El método propuesto en este trabajo estudia la información del entorno de cada onda para apoyar el proceso de detección la onda.

#### **4.1.4. Validación independiente, correlación con medidas comportamentales**

Otros trabajos, como en Li et al [93], buscan hacer una validación de la detección de la onda P300 en base a las respuestas comportamentales de los participantes. Hay trabajos que evalúan la correlación que existe entre la latencia y amplitud de las ondas identificadas en trial individual con el tiempo de reacción de la respuesta comportamental. Li et al [93] reportan una correlación negativa entre la amplitud de la onda detectada en el trial individual y el inicio de la respuesta comportamental, que generalmente es la presión de un botón [44]. En el caso de correlación entre el tiempo de reacción y la latencia de la onda, hay trabajos que encuentran una correlación negativa significativa [94], [95], y trabajos que no la encuentran [76]. Un problema de hacer una validación del sistema de clasificación con las respuestas comportamentales en el paradigma Go/Nogo es que los trials de la condición Nogo, que son de interés en investigación por registrar la actividad de control inhibitorio, no presentan respuesta comportamental, pero se sabe presentan la onda P300 y que según se describe en la literatura, es de mayor amplitud.

#### **4.1.5. Clasificación con herramientas de aprendizaje de máquinas**

En este trabajo se presentaron 2 bloques de clasificación utilizando herramientas de aprendizaje de máquinas. El clasificador SVM usa un kernel lineal. El mapa SOM que es una herramienta de visualización, hace una reducción de dimensionalidad del espacio de características de las ondas candidatas y se utiliza el mapa resultante para hacer una clasificación según la celda en que se proyecte la onda. En el caso de SVM, el kernel gaussiano, en general, presenta mejores resultados, pero en este trabajo, el kernel lineal presento mejor desempeño. El mapa SOM se prefirió por sobre una red neuronal para

hacer la visualización de las ondas candidatas en un espacio de 2 dimensiones. Esta proyección puede ser una herramienta de utilidad para los expertos, facilitando el marcado en el trial individual, al presentar las ondas candidatas en un mapa de 2 dimensiones. En este mapa de salida, la celda asignada a la onda candidata indica el valor de pertenencia de la onda a la clase P300 y noP300.

## **4.2. Conclusiones**

En este trabajo se definió un protocolo de marcado para los usuarios expertos de la onda P300 en trials individuales para registros de potenciales evocados. Se propone un sistema de detección automático de la onda P300 en el trial individual que emula el conocimiento experto. El sistema es novedoso, pues en la revisión de literatura realizada en mecanismos de detección de onda P300 en el trial individual, no se encontró un sistema que detecte la onda P300 y retorne la información de inicio y fin de la onda. Se mide el desempeño del sistema en un conjunto de prueba independiente de los conjuntos de entrenamiento y validación. Se logra una sensibilidad comparable a métodos recientemente publicados en la literatura que utilizan el paradigma Oddball Para este sistema se obtuvo una sensibilidad del 63,8%, especificidad de 64,4% y Exactitud de 64,3%.

En base a los resultados obtenidos en este trabajo, sumados a los disponibles en la literatura reciente, se ve que es factible realizar una identificación de la actividad evocada relacionada al estímulo en el trial individual. Para mejorar la detección se puede aprovechar la disponibilidad de múltiples electrodos en el montaje EEG y técnicas recientes de aprendizaje de máquinas. Hay grandes avances en las interfaces BCI, que podrían implementarse en la investigación de ciencias cognitivas que utilizan el paradigma Go/Nogo. El marcado de la onda P300 es un trabajo exigente y requiere la disponibilidad de uno o varios expertos marcadores. Como alternativa, se propone explorar la validación de la detección utilizando la información de las respuestas comportamentales en los trials que lo presenten.

Parte de este trabajo fue presentado en la conferencia EMBS2014 de la IEEE [96]

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Lozoff, Betsy, Elias Jimenez, John Hagen, Eileen Mollen, and Abraham W. Wolf, "After treatment for iron deficiency in infancy," *Pediatrics*, vol. 105, no. 4, p. E51, 2000.
- [2] Lozoff, Betsy, "Iron deficiency and child development," *Food Nutr. Bull.*, vol. 28, no. 4 SUPPL., pp. 560–571, 2007, doi: 10.1177/15648265070284s409.
- [3] Algarín, Cecilia, Charles Nelson, Patricio Peirano, Alissa Westerlund, Sussanne Reyes, and Betsy Lozoff, "Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 5, pp. 453–458, May 2013, doi: 10.1111/dmcn.12118.
- [4] Camaschella, Clara, "Iron-deficiency anemia," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 19, pp. 1832–1843, 2015, doi: 10.1056/NEJMra1401038.
- [5] Zhang, Wenhai, Qiang Ding, Ning Chen, Qing Wei, Cancan Zhao, Ping Zhang, Xiyang Li, Qiang Liu, and Hong Li, "The development of automatic emotion regulation in an implicit emotional Go/NoGo paradigm and the association with depressive symptoms and anhedonia during adolescence," *NeuroImage Clin.*, vol. 11, pp. 116–123, 2016, doi: 10.1016/j.nicl.2016.01.018.
- [6] Fields, R. Douglas, "Myelin More than Insulation," *Science (80-. )*, vol. 344, no. 6181, pp. 264–266, Apr. 2014, doi: 10.1126/science.1253851.
- [7] Taveggia, Carla, Maria Laura Feltri, and Lawrence Wrabetz, "Signals to promote myelin formation and repair," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 6, no. 5, pp. 276–287, 2010, doi: 10.1038/nrneurol.2010.37.
- [8] Lukowski, Angela F., Marlene Koss, Matthew J. Burden, John Jonides, Charles A. Nelson, Niko Kaciroti, Elias Jimenez, and Betsy Lozoff, "Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: Evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory," *Nutr. Neurosci.*, vol. 13, no. 2, pp. 54–70, 2010, doi: 10.1179/147683010X12611460763689.
- [9] Diamond, Adele, "Executive Functions," *Annu. Rev. Psychol.*, vol. 64, no. 1, pp. 135–168, Jan. 2013, doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143750.
- [10] Diamond, Adele, "Why improving and assessing executive functions early in life is critical.," in *Executive function in preschool-age children: Integrating measurement, neurodevelopment, and translational research.*, Washington: American Psychological Association, 2015, pp. 11–43.
- [11] Swick, Diane, Victoria Ashley, and U. Turken, "Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks," *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 1655–1665, 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.02.070.

- [12] Nee, Derek Evan, Joshua W. Brown, Mary K. Askren, Marc G. Berman, Emre Demiralp, Adam Krawitz, and John Jonides, “A meta-Analysis of executive components of working memory,” *Cereb. Cortex*, vol. 23, no. 2, pp. 264–282, 2013, doi: 10.1093/cercor/bhs007.
- [13] Buzsáki, György, Kai Kaila, and Marcus Raichle, “Inhibition and Brain Work,” *Neuron*, vol. 56, no. 5, pp. 771–783, 2007, doi: 10.1016/j.neuron.2007.11.008.
- [14] Purves, Dale, George J. Augustine, David Fitzpatrick, Willian C. Hall, Anthony-Samuel Lamantia, James O. Mcnamara, and S. Mark Willians, *Neuroscience*, vol. 3. 2004.
- [15] Savtchouk, Iaroslav and Andrea Volterra, “Gliotransmission: Beyond black-and-white,” *J. Neurosci.*, vol. 38, no. 1, pp. 14–25, 2018, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0017-17.2017.
- [16] Salas, Isabel H., Jillybeth Burgado, and Nicola J. Allen, “Neurobiology of Disease Glia : victims or villains of the aging brain ?,” vol. 143, no. July, 2020, doi: 10.1016/j.nbd.2020.105008.
- [17] Zimeo Morais, Guilherme Augusto, Joana Bisol Balardin, and João Ricardo Sato, “FNIRS Optodes’ Location Decider (fOLD): A toolbox for probe arrangement guided by brain regions-of-interest,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–11, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-21716-z.
- [18] Buxton, Richard B., *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*, vol. 226, no. 5240. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.
- [19] Ogawa, Seiji, Tso-Ming -M Lee, Asha S. Nayak, and Paul Glynn, “Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 14, no. 1, pp. 68–78, 1990, doi: 10.1002/mrm.1910140108.
- [20] Logothetis, Nikos K. and Brian A. Wandell, “Interpreting the BOLD Signal,” *Annu. Rev. Physiol.*, vol. 66, no. 1, pp. 735–769, 2004, doi: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845.
- [21] Nunez, Paul L. and Ramesh Srinivasan, *Electric Fields of the Brain*. Oxford University Press, 2006.
- [22] Read, Glenna L. and Isaiah J. Innis, “Electroencephalography,” in *The International Encyclopedia of Communication Research Methods*, Wiley, 2017, pp. 1–18.
- [23] Cecchin, T., R. Ranta, L. Koessler, O. Caspary, H. Vespignani, and L. Maillard, “Clinical Neurophysiology Seizure lateralization in scalp EEG using Hjorth parameters,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 121, no. 3, pp. 290–300, 2010, doi: 10.1016/j.clinph.2009.10.033.
- [24] Causa, Leonardo, Claudio M. Held, Javier Causa, Pablo a Estévez, Claudio a Perez, Rodrigo Chamorro, Marcelo Garrido, Cecilia Algarín, and Patricio Peirano, “Automated sleep-spindle detection in healthy children polysomnograms.,” *IEEE*

*Trans. Biomed. Eng.*, vol. 57, no. 9, pp. 2135–46, Sep. 2010, doi: 10.1109/TBME.2010.2052924.

- [25] Klem, G. H., H. O. Lüders, H. H. Jasper, and C. Elger, “The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, vol. 52, pp. 3–6, 1999, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590970>.
- [26] Klimesch, Wolfgang, Robert Fellinger, and Roman Freunberger, “Alpha Oscillations and Early Stages of Visual Encoding,” *Front. Psychol.*, vol. 2, no. May, p. 118, Jan. 2011, doi: 10.3389/fpsyg.2011.00118.
- [27] Klimesch, Wolfgang, “A-Band Oscillations, Attention, and Controlled Access To Stored Information.,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 16, no. 12, pp. 606–17, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.tics.2012.10.007.
- [28] Draguhn, Andreas and György Buzsáki, “Neuronal Oscillations in Cortical Networks,” *Science (80-. )*, vol. 304, no. June, pp. 1926–1930, 2004.
- [29] Michel, C. M., D. Lehmann, B. Henggeler, and D. Brandeis, “Localization of the sources of EEG delta, theta, alpha and beta frequency bands using the FFT dipole approximation,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 82, no. 1, pp. 38–44, 1992, doi: 10.1016/0013-4694(92)90180-P.
- [30] Mathewson, Kyle E., Gabriele Gratton, Monica Fabiani, Diane M. Beck, and Tony Ro, “To see or not to see: prestimulus alpha phase predicts visual awareness.,” *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 9, pp. 2725–32, Mar. 2009, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3963-08.2009.
- [31] Klimesch, W., “EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis.,” *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 29, no. 2–3, pp. 169–95, Apr. 1999, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10209231>.
- [32] Lopes da Silva, Fernando, “Functional localization of brain sources using EEG and/or MEG data: volume conductor and source models.,” *Magn. Reson. Imaging*, vol. 22, no. 10, pp. 1533–8, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.mri.2004.10.010.
- [33] Gratton, Gabriele, Michael G. H. Coles, and Emanuel Donchin, “A new method for off-line removal of ocular artifact,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 55, pp. 468–484, 1983, Accessed: Aug. 07, 2013. [Online]. Available: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Technical+Section#2>.
- [34] Jung, T. P., S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, and T. J. Sejnowski, “Removal of eye activity artifacts from visual event-related potentials in normal and clinical subjects.,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 111, no. 10, pp. 1745–58, Oct. 2000, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018488>.
- [35] Jung, T. P., S. Makeig, C. Humphries, T. W. Lee, M. J. McKeown, V. Iragui, and T. J. Sejnowski, “Removing electroencephalographic artifacts by blind source

separation.,” *Psychophysiology*, vol. 37, no. 2, pp. 163–78, Mar. 2000, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731767>.

- [36] Ferree, Thomas C., Phan Luu, Gerald S. Russell, and Don M. Tucker, “Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 3, pp. 536–544, 2001, doi: 10.1016/S1388-2457(00)00533-2.
- [37] Kappenman, Emily S. and Steven J. Luck, “The effects of electrode impedance on data quality and statistical significance in ERP recordings.,” *Psychophysiology*, vol. 47, no. 5, pp. 888–904, Sep. 2010, doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01009.x.
- [38] Luck, Steven J., *An introduction to the event-related potential technique*, Second Ed. MIT press, 2014.
- [39] Boudewyn, Megan A., Steven J. Luck, Jaclyn L. Farrens, and Emily S. Kappenman, “How many trials does it take to get a significant ERP effect? It depends,” *Psychophysiology*, vol. 55, no. 6, pp. 1–16, 2018, doi: 10.1111/psyp.13049.
- [40] Sutton, S., M. Braren, J. Zubin, and E. R. John, “Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty,” *Science (80- )*, vol. 150, no. 3700, pp. 1187–1188, Nov. 1965, doi: 10.1126/science.150.3700.1187.
- [41] Emily Kappenman, Jaclyn Farrens, Wendy Zhang, Andrew Stewart, Steven Luck, “ERP CORE: An Open Resource for Human Event-Related Potential Research,” *PsyArxiv*, 2020.
- [42] Mars, Rogier B., Stefan Debener, Thomas E. Gladwin, Lee M. Harrison, Patrick Haggard, John C. Rothwell, and Sven Bestmann, “Trial-by-trial fluctuations in the event-related electroencephalogram reflect dynamic changes in the degree of surprise.,” *J. Neurosci.*, vol. 28, no. 47, pp. 12539–45, Nov. 2008, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2925-08.2008.
- [43] Kolossa, Antonio, Tim Fingscheidt, Karl Wessel, and Bruno Kopp, “A model-based approach to trial-by-trial p300 amplitude fluctuations.,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 6, no. February, p. 359, Jan. 2012, doi: 10.3389/fnhum.2012.00359.
- [44] Ramchurn, Anusha, Jan W. de Fockert, Luke Mason, Stephen Darling, and David Bunce, “Intraindividual reaction time variability affects P300 amplitude rather than latency.,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 8, no. July, p. 557, Jan. 2014, doi: 10.3389/fnhum.2014.00557.
- [45] Dornhege, Guido, Benjamin Blankertz, Gabriel Curio, and Klaus-robert Müller, “Combining Features for BCI,” *Proc. 15th Int. Conf. Neural Inf. Process. Syst.*, vol. 1, no. 1, pp. 1139–1146, 2002.
- [46] Blankertz, Benjamin, Steven Lemm, Matthias Treder, Stefan Haufe, and Klaus-Robert Müller, “Single-trial analysis and classification of ERP components--a tutorial.,” *Neuroimage*, vol. 56, no. 2, pp. 814–25, May 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.048.
- [47] Ramirez-Quintana, Juan A., Luis Madrid-Herrera, Mario I. Chacon-Murguía, and Luis F. Corral-Martínez, “Brain-Computer Interface System Based on P300

Processing with Convolutional Neural Network, Novel Speller, and Low Number of Electrodes,” *Cognit. Comput.*, Jun. 2020, doi: 10.1007/s12559-020-09744-2.

- [48] Falkenstein, M., J. Hoormann, and J. Hohnsbein, “ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition.,” *Acta Psychol. (Amst)*, vol. 101, no. 2–3, pp. 267–91, Apr. 1999, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344188>.
- [49] Steiner, Genevieve Z., Robert J. Barry, and Craig J. Gonsalvez, “Nontarget-to-nontarget interval determines the nontarget P300 in an auditory equiprobable Go/NoGo task,” *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 92, no. 3, pp. 113–121, 2014, doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.03.010.
- [50] Bokura, H., S. Yamaguchi, and S. Kobayashi, “Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task.,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 112, no. 12, pp. 2224–32, Dec. 2001, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11738192>.
- [51] Ford, J. M., “Schizophrenia: the broken P300 and beyond.,” *Psychophysiology*, vol. 36, no. 6, pp. 667–82, Nov. 1999, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10554581>.
- [52] Laskaris, N. A., I. Tarnanas, M. N. Tsolaki, N. Vlaikidis, and A. K. Karlovasitou, “Improved detection of amnesic MCI by means of discriminative vector quantization of single-trial cognitive ERP responses,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 212, no. 2, pp. 344–354, 2013, doi: 10.1016/j.jneumeth.2012.10.014.
- [53] Porcaro, Camillo, Joshua Henk Balsters, Dante Mantini, Ian H. Robertson, and Nicole Wenderoth, “P3b amplitude as a signature of cognitive decline in the older population: An EEG study enhanced by Functional Source Separation,” *Neuroimage*, vol. 184, no. September 2018, pp. 535–546, 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.057.
- [54] Liu, Bingchuan, Xiaoshan Huang, Yijun Wang, Xiaogang Chen, and Xiaorong Gao, “BETA: A Large Benchmark Database Toward SSVEP-BCI Application,” *Front. Neurosci.*, vol. 14, no. June, 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.00627.
- [55] Georgiadis, K., N. Laskaris, S. Nikolopoulos, and I. Kompatsiaris, “Discriminative codewaves: a symbolic dynamics approach to SSVEP recognition for asynchronous BCI,” *J. Neural Eng.*, vol. 15, no. 2, p. 026008, Apr. 2018, doi: 10.1088/1741-2552/aa904c.
- [56] Li, Zhenhua, Ke Liu, Xin Deng, and Guoyin Wang, “Spatial fusion of maximum signal fraction analysis for frequency recognition in SSVEP-based BCI,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 61, p. 102042, 2020, doi: 10.1016/j.bspc.2020.102042.
- [57] Pernet, Cyril R., Paul Sajda, and Guillaume A. Rousselet, “Single-trial analyses: Why bother?,” *Front. Psychol.*, vol. 2, no. NOV, pp. 1–2, 2011, doi: 10.3389/fpsyg.2011.00322.
- [58] Ratcliff, Roger, Marios G. Philiastides, and Paul Sajda, “Quality of evidence for

perceptual decision making is indexed by trial-to-trial variability of the EEG,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 106, no. 16, pp. 6539–6544, 2009, doi: 10.1073/pnas.0812589106.

- [59] Pfurtscheller, G. and F. H. Lopes da Silva, “Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles.,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 110, no. 11, pp. 1842–57, Nov. 1999, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10576479>.
- [60] Cosmelli, Diego, Vladimir López, Jean-Philippe Lachaux, Javier López-Calderón, Bernard Renault, Jacques Martinerie, and Francisco Aboitiz, “Shifting visual attention away from fixation is specifically associated with alpha band activity over ipsilateral parietal regions.,” *Psychophysiology*, vol. 48, no. 3, pp. 312–22, Mar. 2011, doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01066.x.
- [61] Makeig, S., M. Westerfield, T. P. Jung, S. Enghoff, J. Townsend, E. Courchesne, and T. J. Sejnowski, “Dynamic brain sources of visual evoked responses.,” *Science*, vol. 295, no. 5555, pp. 690–4, Jan. 2002, doi: 10.1126/science.1066168.
- [62] Kutas, Marta, G. McCarthy, and Emanuel Donchin, “Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time,” *Science (80-. )*, vol. 197, no. 4305, pp. 792–795, Aug. 1977, doi: 10.1126/science.887923.
- [63] Van Vliet, Marijn, Nikolay Chumerin, Simon De Deyne, Jan Roelf Wiersema, Wim Fias, Gerrit Storms, and Marc M. Van Hulle, “Single-trial ERP component analysis using a spatiotemporal LCMV beamformer,” *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 63, no. 1, pp. 55–66, 2016, doi: 10.1109/TBME.2015.2468588.
- [64] Hallez, Hans, Bart Vanrumste, Roberta Grech, Joseph Muscat, Wim De Clercq, Anneleen Vergult, Yves D’Asseler, Kenneth P. Camilleri, ... Ignace Lemahieu, “Review on solving the forward problem in EEG source analysis,” *J. Neuroeng. Rehabil.*, vol. 4, 2007, doi: 10.1186/1743-0003-4-46.
- [65] Delorme, Arnaud and Scott Makeig, “EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis.,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 134, no. 1, pp. 9–21, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.jneumeth.2003.10.009.
- [66] Makeig, Scott, Stefan Debener, Julie Onton, and Arnaud Delorme, “Mining event-related brain dynamics.,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 8, no. 5, pp. 204–10, May 2004, doi: 10.1016/j.tics.2004.03.008.
- [67] Makeig, Scott and Julie Onton, “ERP Features and EEG Dynamics: An ICA Perspective,” in *Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*, 2009, pp. 1–58.
- [68] Delorme, Arnaud, Tim Mullen, Christian Kothe, Zeynep Akalin Acar, Nima Bigdely-Shamlo, Andrey Vankov, and Scott Makeig, “EEGLAB, SIFT, NFT, BCILAB, and ERICA: new tools for advanced EEG processing.,” *Comput. Intell. Neurosci.*, vol. 2011, p. 130714, Jan. 2011, doi: 10.1155/2011/130714.

- [69] Groppe, David M., Scott Makeig, and Marta Kutas, "Identifying reliable independent components via split-half comparisons.," *Neuroimage*, vol. 45, no. 4, pp. 1199–211, May 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.038.
- [70] Dyrholm, Mads, Scott Makeig, and LK Hansen, "Model selection for convolutive ICA with an application to spatiotemporal analysis of EEG," *Neural Comput.*, vol. 1, no. 1, 2007, Accessed: Oct. 11, 2013. [Online]. Available: <http://www.mitpressjournals.org/doi/abs/10.1162/neco.2007.19.4.934>.
- [71] Makeig, Scott and Bell, Anthony J., Jung, Tzyy-Ping, Sejnowski, Terrence J., "Independent component analysis of electroencephalographic data," *Adv. Neural Inf. Process. Syst.*, no. 3, pp. 145–151, 1996, Accessed: Aug. 03, 2013. [Online]. Available: [http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=ZkJrSots\\_SAC&oi=fnd&pg=PA145&dq=Independent+Component+Analysis+of+Electroencephalographic+Data&ots=YhNSHWT5SX&sig=WB4yb83NwQRCNOcfFBZtn3QG38](http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=ZkJrSots_SAC&oi=fnd&pg=PA145&dq=Independent+Component+Analysis+of+Electroencephalographic+Data&ots=YhNSHWT5SX&sig=WB4yb83NwQRCNOcfFBZtn3QG38).
- [72] Blankertz, Benjamin, Steven Lemm, Matthias Treder, Stefan Haufe, and Klaus Robert Müller, "Single-trial analysis and classification of ERP components - A tutorial," *Neuroimage*, vol. 56, no. 2, pp. 814–825, 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.048.
- [73] Ford, Judith M., Patricia White, Kelvin O. Lim, and Adolf Pfefferbaum, "Schizophrenics have fewer and smaller P300s: A single-trial analysis," *Biol. Psychiatry*, vol. 35, no. 2, pp. 96–103, Jan. 1994, doi: 10.1016/0006-3223(94)91198-3.
- [74] Jaśkowski, P. and R. Verleger, "An evaluation of methods for single-trial estimation of P3 latency.," *Psychophysiology*, vol. 37, no. 2, pp. 153–62, Mar. 2000, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731766>.
- [75] Aricò, P., F. Aloise, F. Schettini, S. Salinari, D. Mattia, and F. Cincotti, "Influence of P300 latency jitter on event related potential-based brain-computer interface performance.," *J. Neural Eng.*, vol. 11, no. 3, p. 035008, Jun. 2014, doi: 10.1088/1741-2560/11/3/035008.
- [76] Li, Ruijiang, Andreas Keil, and Jose C. Principe, "Single-trial P300 estimation with a spatiotemporal filtering method.," *J. Neurosci. Methods*, vol. 177, no. 2, pp. 488–96, Mar. 2009, doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.10.035.
- [77] Jarchi, Delaram, Saeid Sanei, Jose C. Principe, and Bahador Makkiabadi, "A new spatiotemporal filtering method for single-trial estimation of correlated ERP subcomponents.," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 58, no. 1, pp. 132–43, Jan. 2011, doi: 10.1109/TBME.2010.2083660.
- [78] Haig, A. R., E. Gordon, G. Rogers, and J. Anderson, "Classification of single-trial ERP sub-types: application of globally optimal vector quantization using simulated annealing.," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, vol. 94, no. 4, pp. 288–97, Apr. 1995, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537201>.
- [79] Isaac, Y., Q. Barthélemy, C. Gouy-Pailler, M. Sebag, and J. Atif, "Multi-dimensional

- signal approximation with sparse structured priors using split Bregman iterations,” *Signal Processing*, vol. 130, pp. 389–402, 2017, doi: 10.1016/j.sigpro.2016.07.013.
- [80] Barthélemy, Q., C. Gouy-Pailler, Y. Isaac, a Souloumiac, a Larue, and J. I. Mars, “Multivariate temporal dictionary learning for EEG.,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 215, no. 1, pp. 19–28, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.jneumeth.2013.02.001.
- [81] Tomic, Ivana and Pascal Frossard, “Dictionary Learning,” *IEEE Signal Process. Mag.*, vol. 28, no. 2, pp. 27–38, Mar. 2011, doi: 10.1109/MSP.2010.939537.
- [82] Lawhern, Vernon, W. David Hairston, and Kay Robbins, “DETECT: a MATLAB toolbox for event detection and identification in time series, with applications to artifact detection in EEG signals.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 4, p. e62944, Jan. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0062944.
- [83] Vareka, Lukáš and Pavel Mautner, “Stacked autoencoders for the P300 component detection,” *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. MAY, pp. 1–9, 2017, doi: 10.3389/fnins.2017.00302.
- [84] Abootalebi, Vahid, Mohammad Hassan Moradi, and Mohammad Ali Khalilzadeh, “A new approach for EEG feature extraction in P300-based lie detection.,” *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 94, no. 1, pp. 48–57, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.cmpb.2008.10.001.
- [85] Polich, John, “Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b.,” *Clin. Neurophysiol.*, vol. 118, no. 10, pp. 2128–48, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.
- [86] Silverman, B. W., *Density Estimation for Statistics and Data Analysis*. 1998.
- [87] Cortes, Corinna and Vladimir Vapnik, “Support-vector networks,” *Mach. Learn.*, vol. 20, no. 3, pp. 273–297, Sep. 1995, doi: 10.1007/BF00994018.
- [88] Kohonen, Teuvo, *Self-Organizing Maps*, vol. 30. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2001.
- [89] Petrov, Nedyalko, Antoniya Georgieva, and Ivan Jordanov, “Self-organizing maps for texture classification,” *Neural Comput. Appl.*, vol. 22, no. 7–8, pp. 1499–1508, Jun. 2013, doi: 10.1007/s00521-011-0797-x.
- [90] Van Vliet, Marijn, “Seven quick tips for analysis scripts in neuroimaging,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 16, no. 3, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1371/journal.pcbi.1007358.
- [91] Vařeka, Lukáš, “Evaluation of convolutional neural networks using a large multi-subject P300 dataset,” *Biomed. Signal Process. Control*, vol. 58, 2020, doi: 10.1016/j.bspc.2019.101837.
- [92] Rashid, Mamunur, Norizam Sulaiman, Anwar P. P. Abdul Majeed, Rabiou Muazu Musa, Ahmad Fakhri Ab. Nasir, Bifta Sama Bari, and Sabira Khatun, “Current Status, Challenges, and Possible Solutions of EEG-Based Brain-Computer Interface: A Comprehensive Review,” *Front. Neurobot.*, vol. 14, no. June, pp. 1–36, 2020, doi: 10.3389/fnbot.2020.00025.

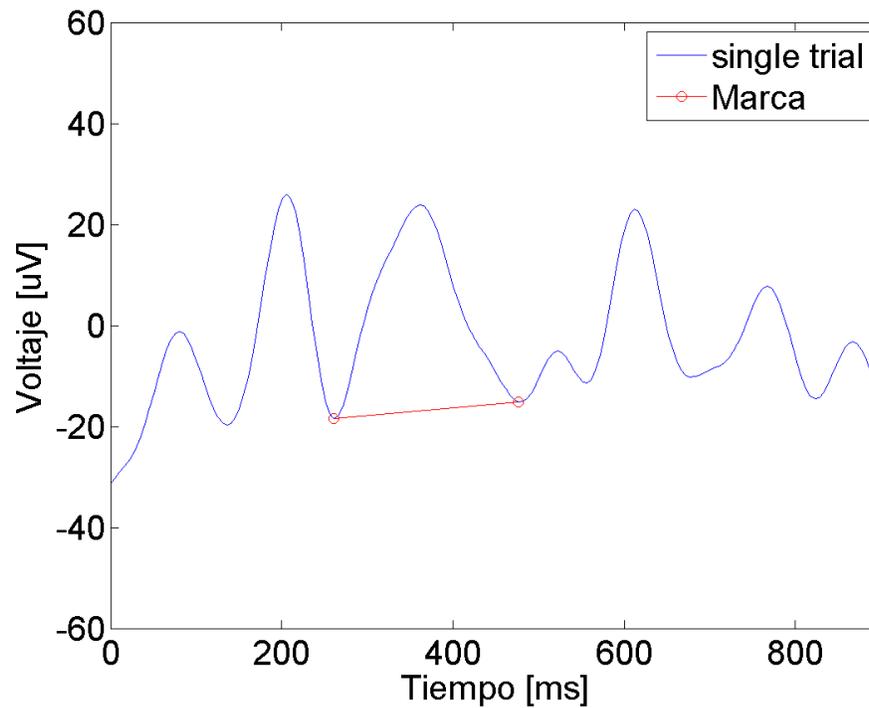
- [93] Li, Ruijiang, Andreas Keil, and Jose C. Principe, "Single-trial P300 estimation with a spatiotemporal filtering method," vol. 177, pp. 488–496, 2009, doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.10.035.
- [94] Bénar, Christian-G., Daniele Schön, Stephan Grimault, Bruno Nazarian, Boris Burle, Muriel Roth, Jean-Michel Badier, Patrick Marquis, ... Jean-Luc Anton, "Single-trial analysis of oddball event-related potentials in simultaneous EEG-fMRI," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 28, no. 7, pp. 602–13, Jul. 2007, doi: 10.1002/hbm.20289.
- [95] Jung, T. P., S. Makeig, M. Westerfield, J. Townsend, E. Courchesne, and T. J. Sejnowski, "Analysis and visualization of single-trial event-related potentials.," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 14, no. 3, pp. 166–85, Nov. 2001, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11559961>.
- [96] Morales, C., Claudio M. Held, P. A. Estevez, Claudio A. Perez, S. Reyes, Patricio Peirano, and Cecilia Algarin, "Single trial P300 detection in children using expert knowledge and SOM," in *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Aug. 2014, pp. 3801–3804, doi: 10.1109/EMBC.2014.6944451.

## ANEXO

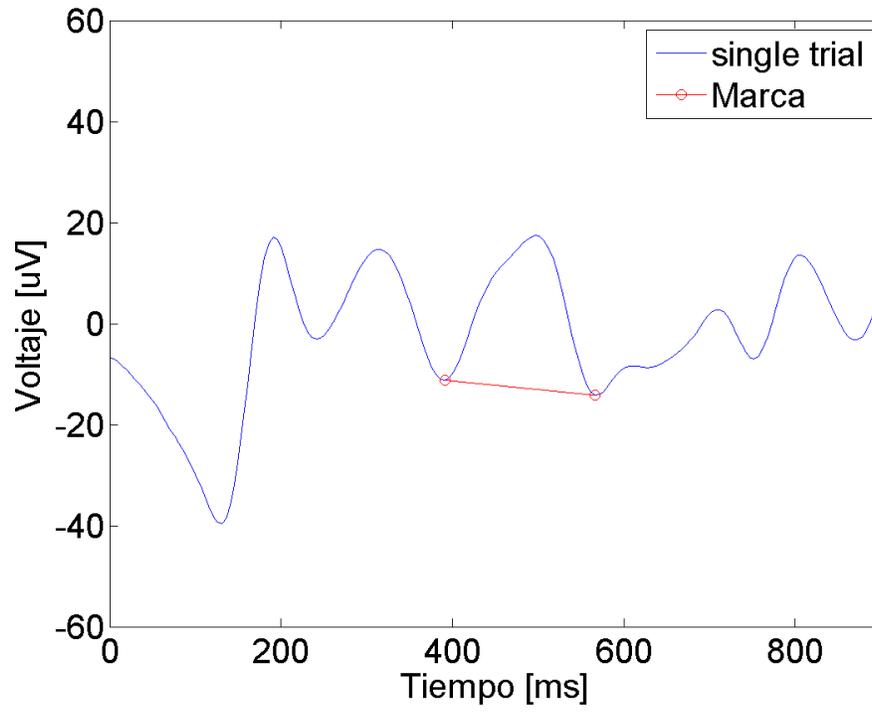
A continuación, se presentan figuras de registros EEG en el trial individual donde el usuario experto realiza marcas de ondas P300. En la siguiente sección se presentan ejemplos de registros EEG en el trial individual donde el usuario experto no realiza la marca de la onda P300. La señal EEG en el trial individual se muestra preprocesada tal como se le presenta al experto para realizar el marcado.

### **Trials individuales con marca experta**

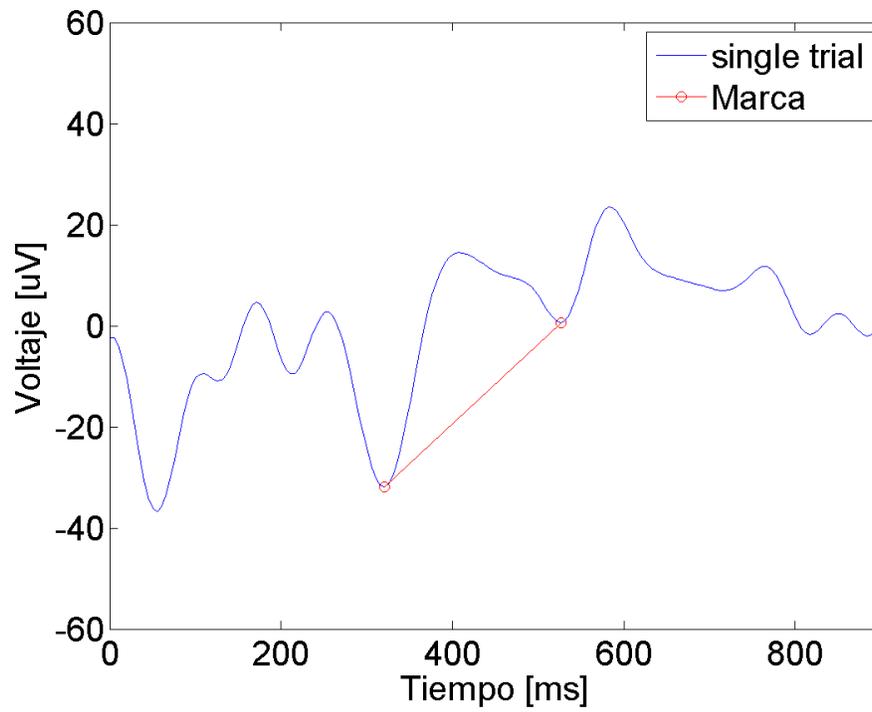
Ejemplo de marca experta en trial individual 1



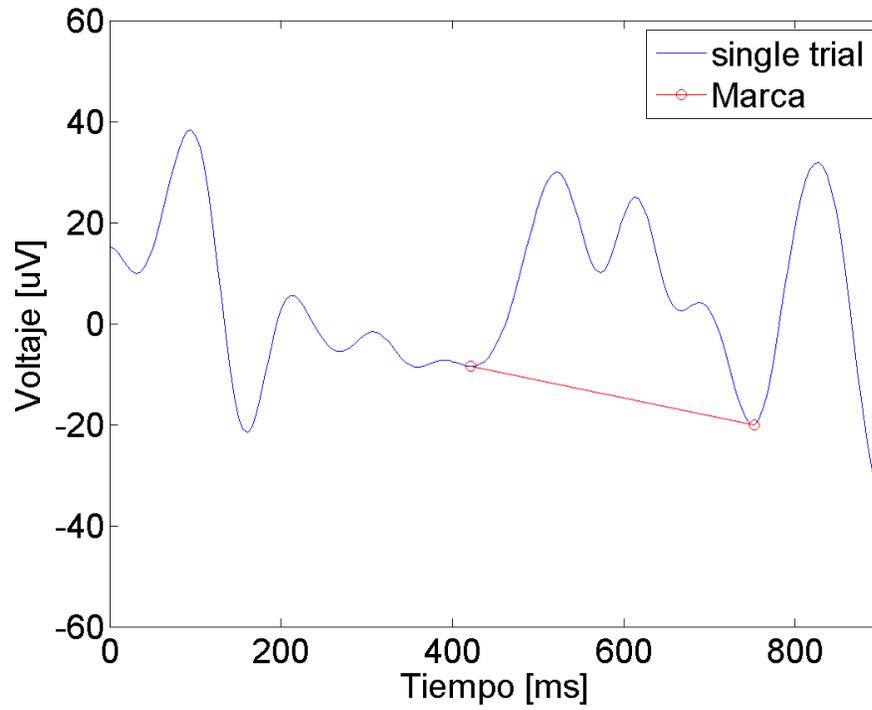
Ejemplo de marca experta en trial individual 2



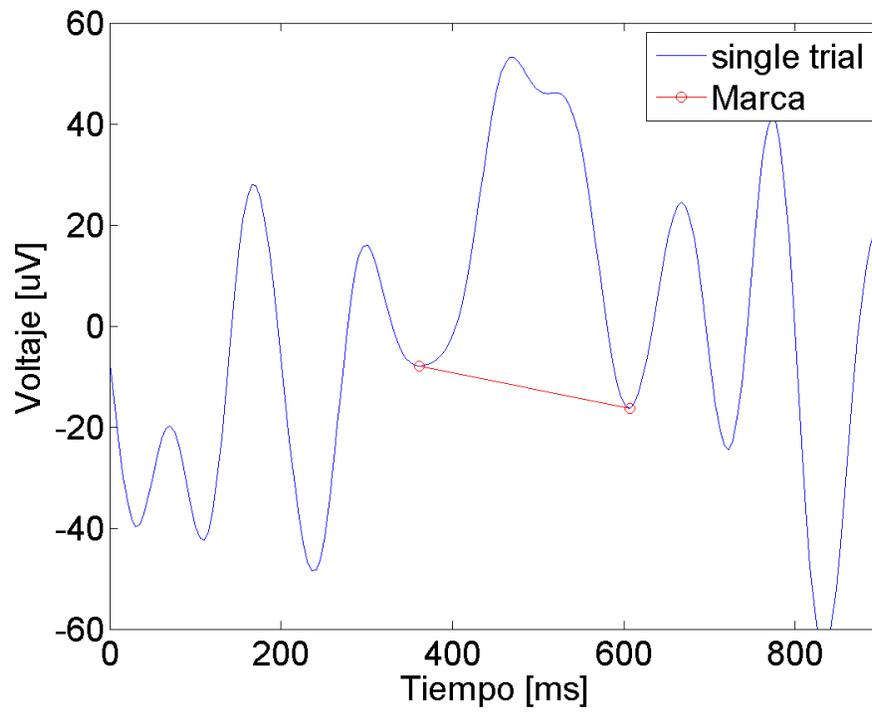
Ejemplo de marca experta en trial individual 3



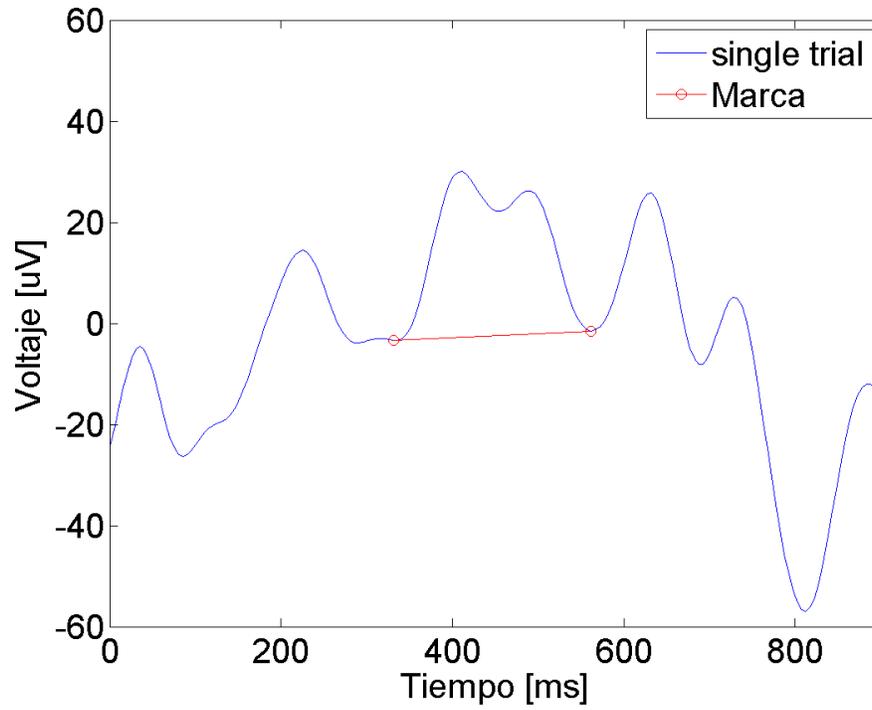
Ejemplo de marca experta en trial individual 4



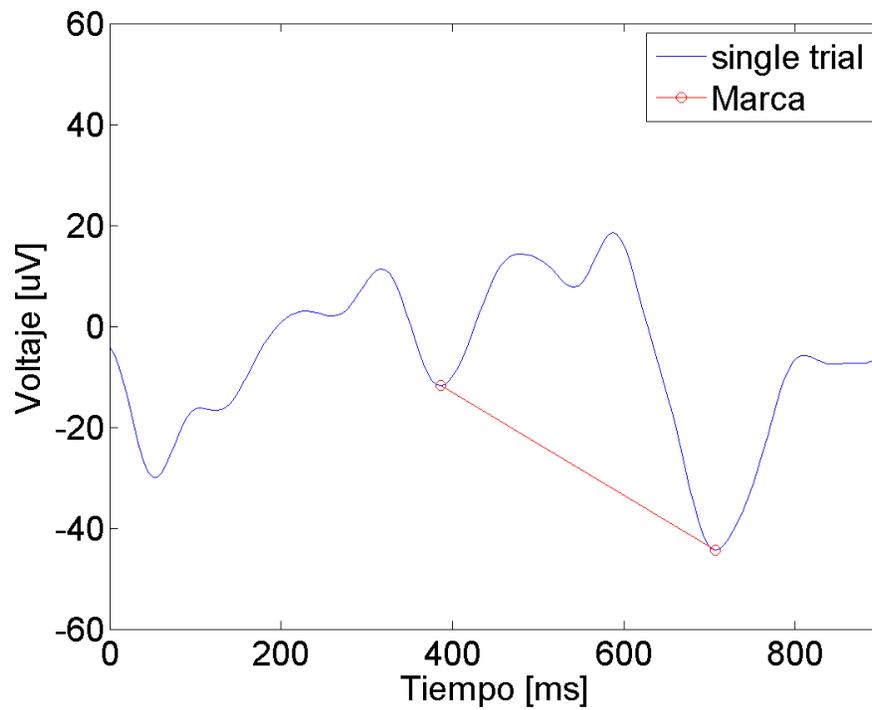
Ejemplo de marca experta en trial individual 5



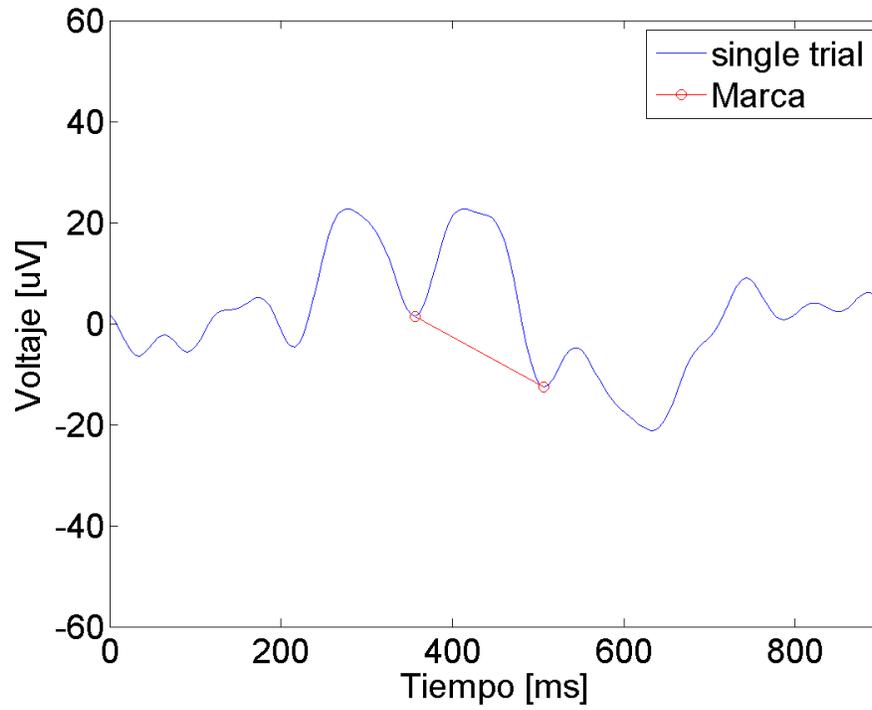
Ejemplo de marca experta en trial individual 6



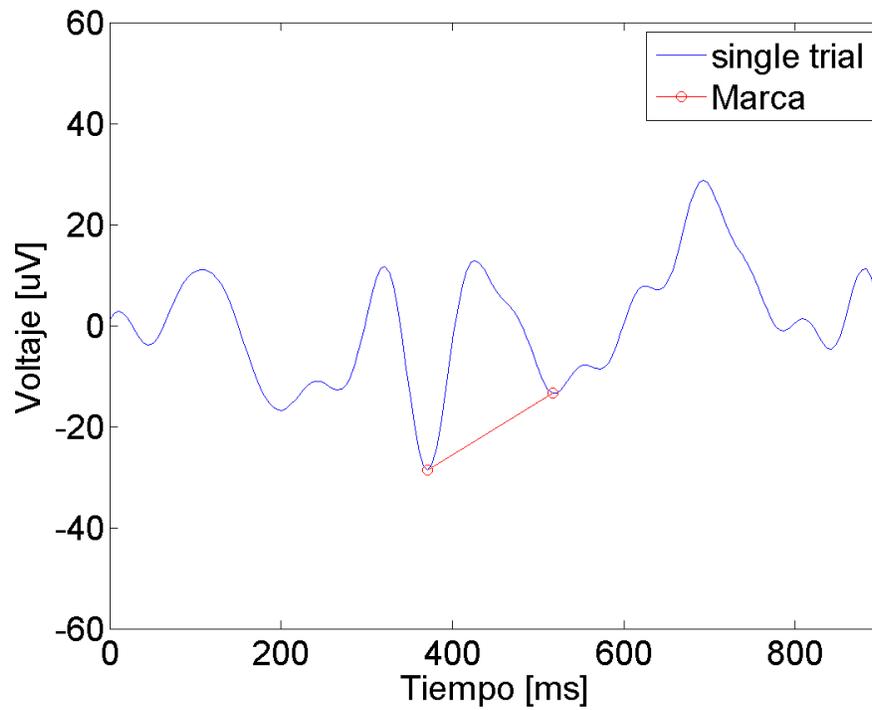
Ejemplo de marca experta en trial individual 7



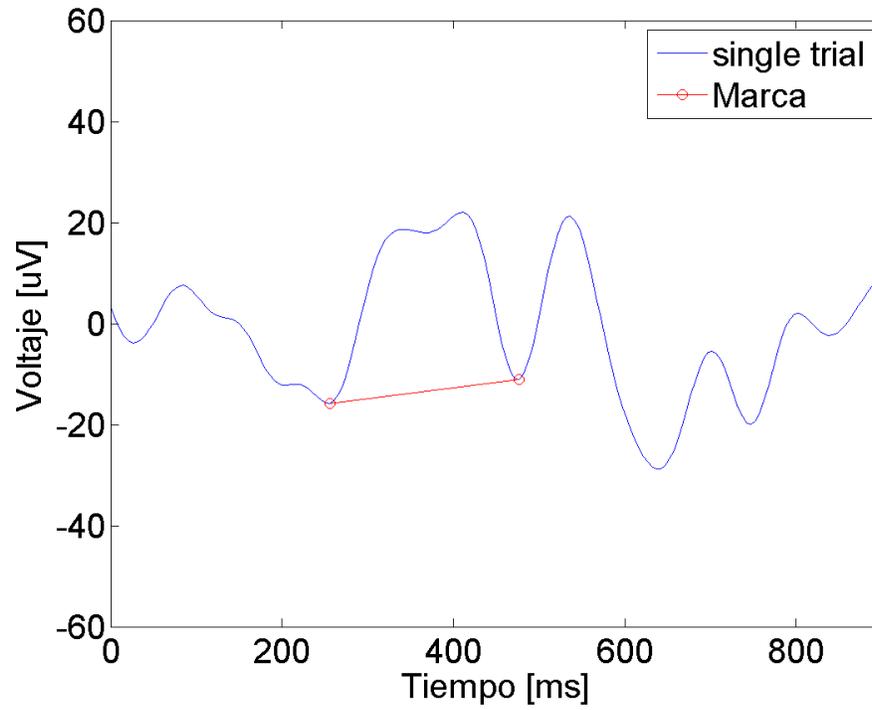
Ejemplo de marca experta en trial individual 8



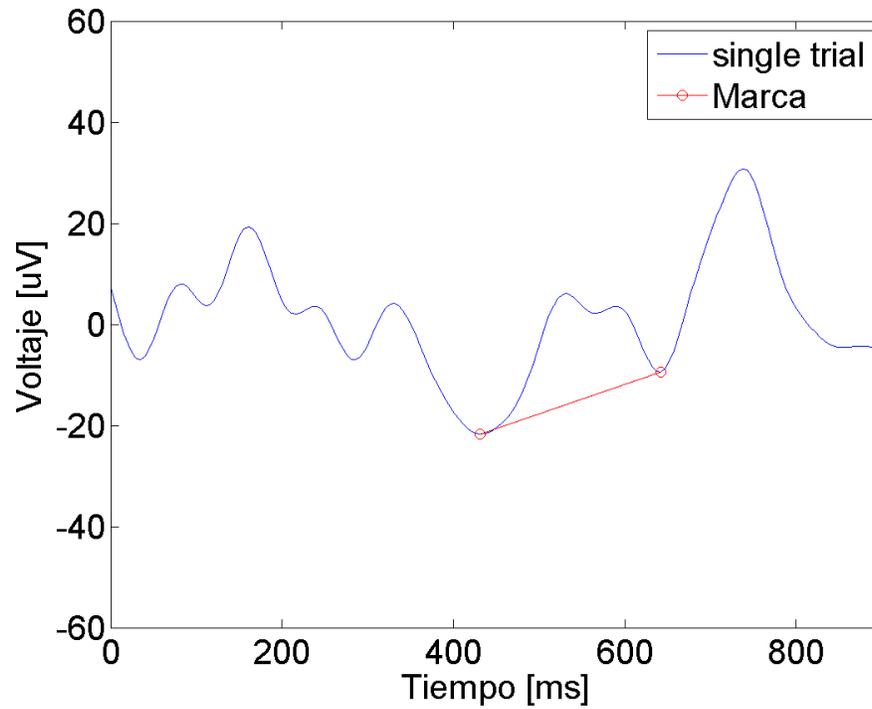
Ejemplo de marca experta en trial individual 9



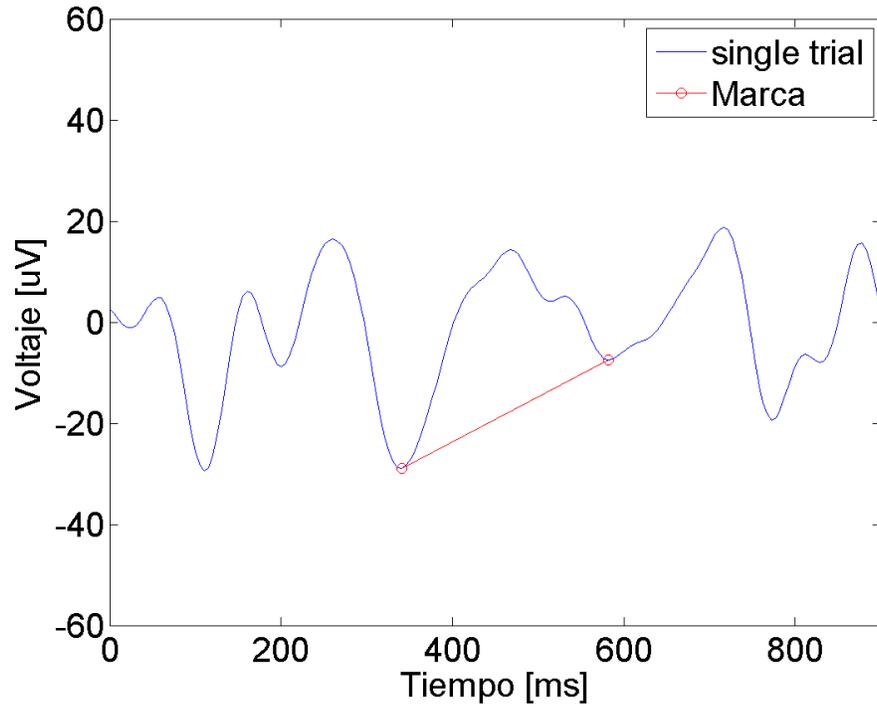
Ejemplo de marca experta en trial individual 10



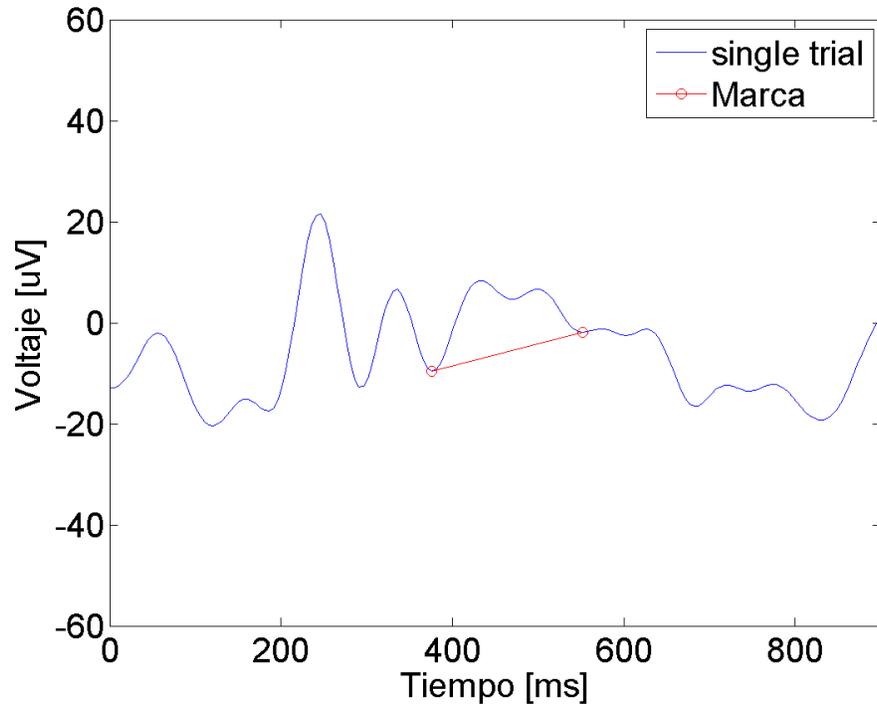
Ejemplo de marca experta en trial individual 11



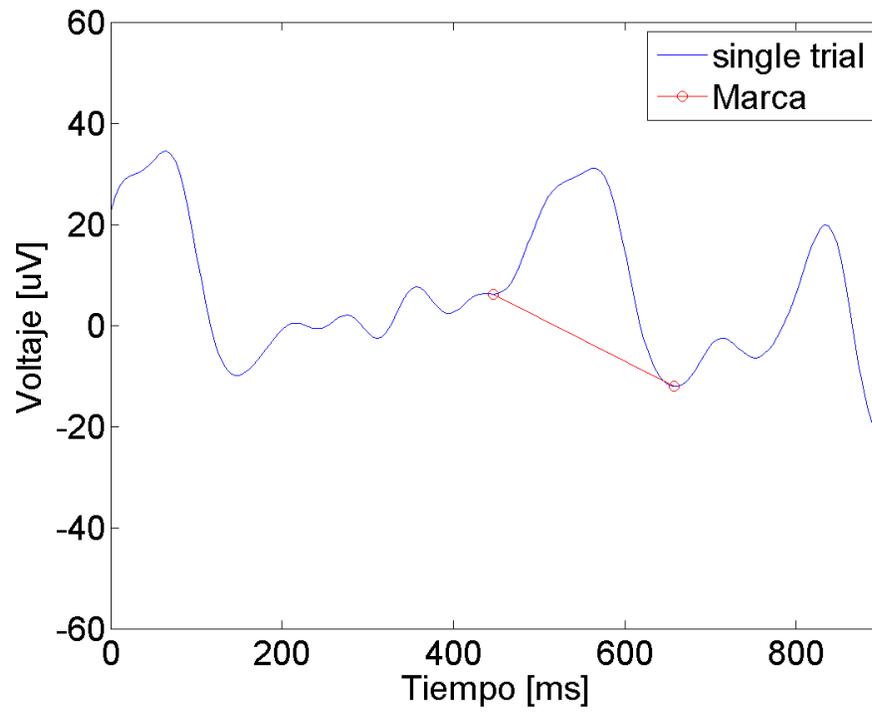
Ejemplo de marca experta en trial individual 12



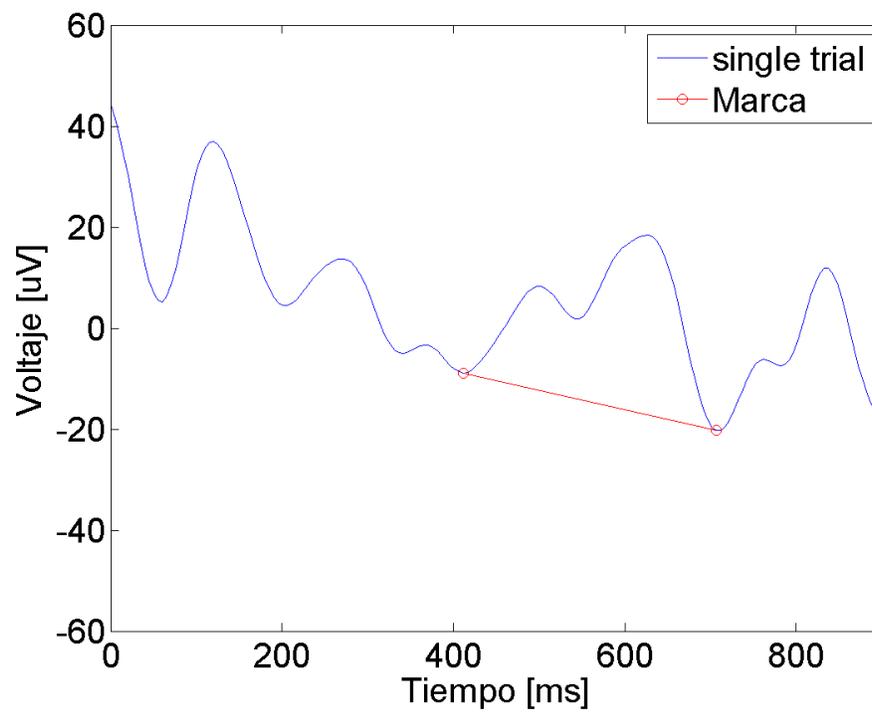
Ejemplo de marca experta en trial individual 13



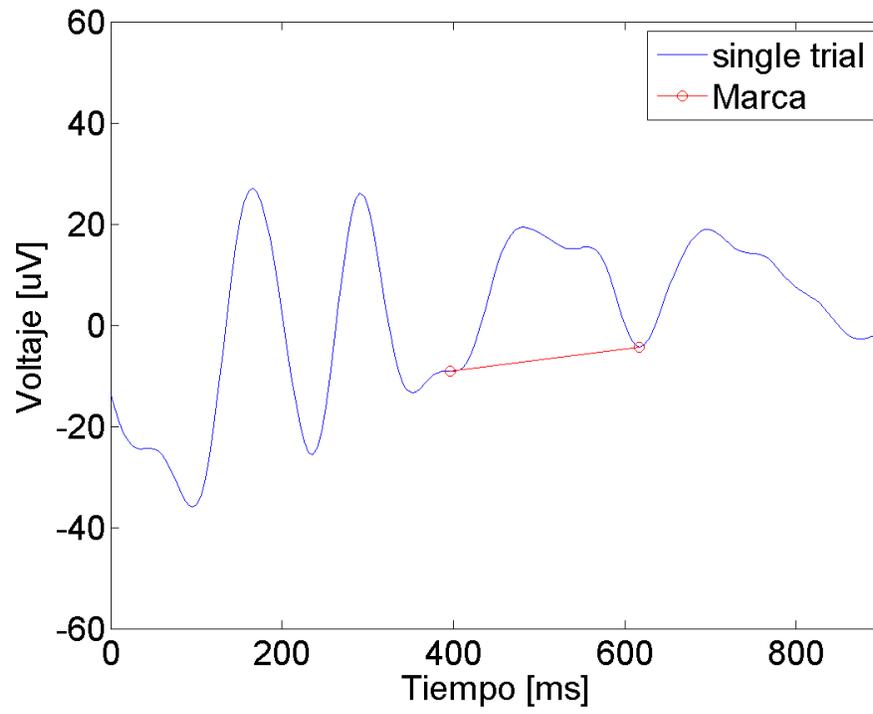
Ejemplo de marca experta en trial individual 14



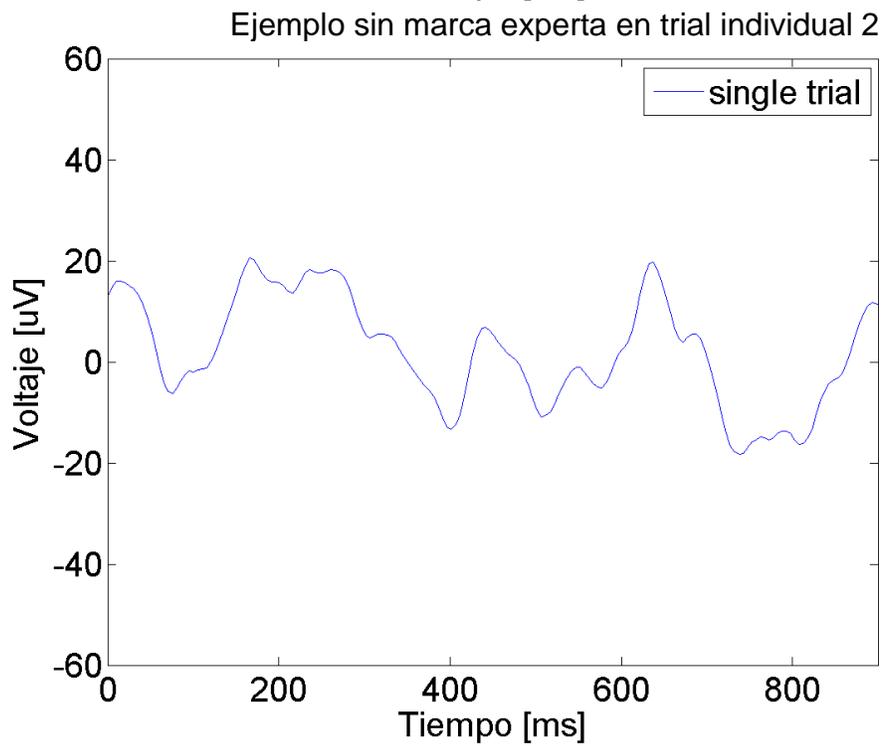
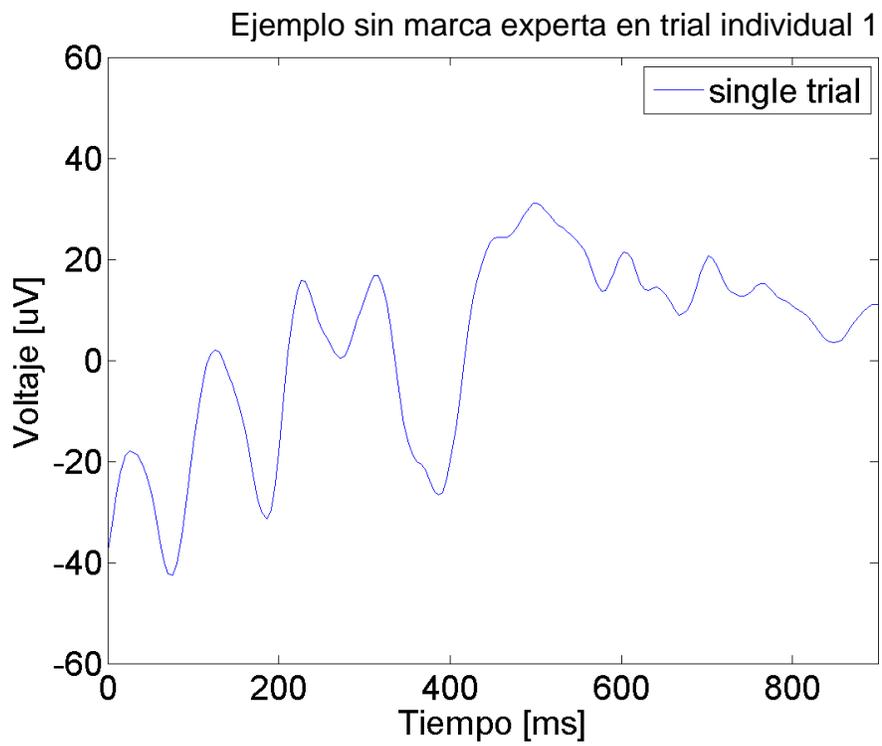
Ejemplo de marca experta en trial individual 15



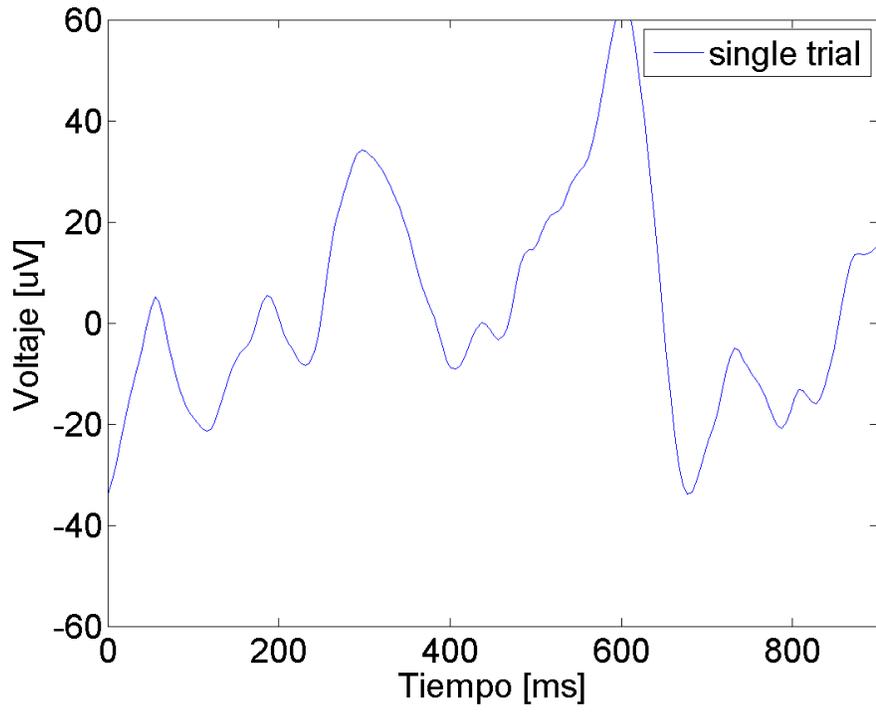
Ejemplo de marca experta en trial individual 16



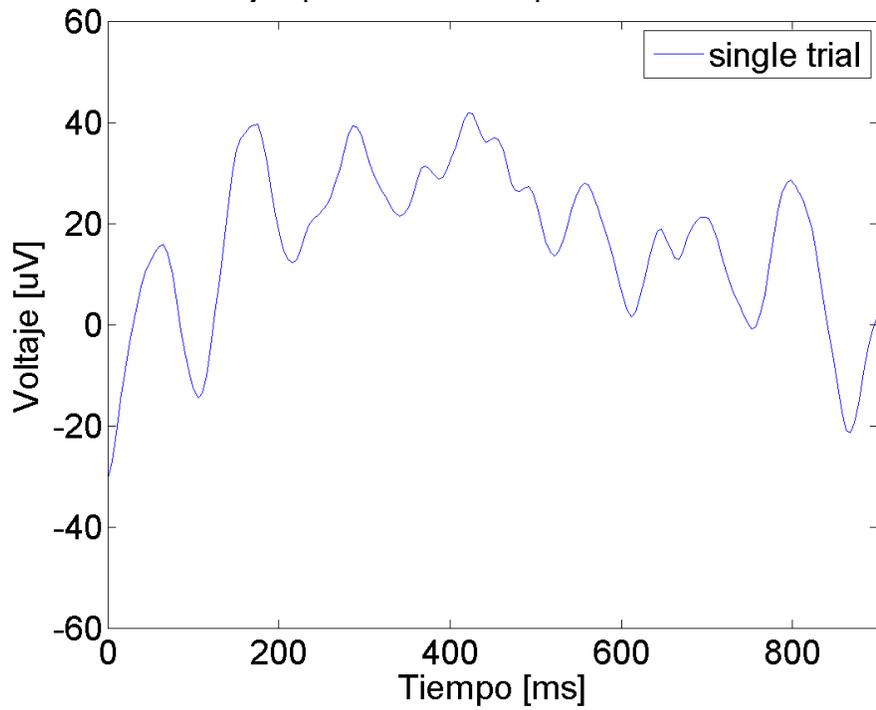
## Trials individuales sin marca experta



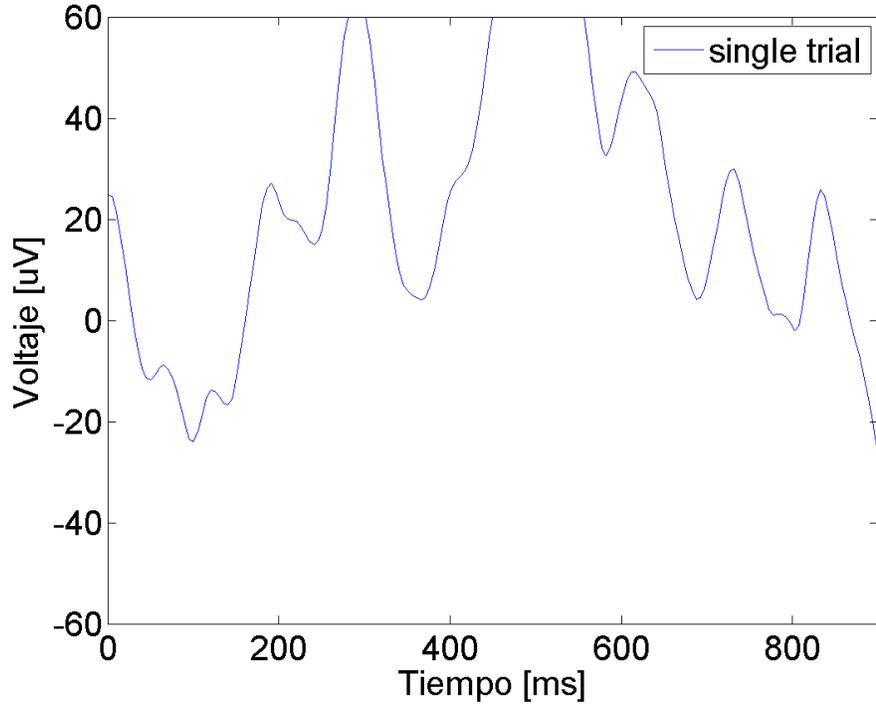
Ejemplo sin marca experta en trial individual 3



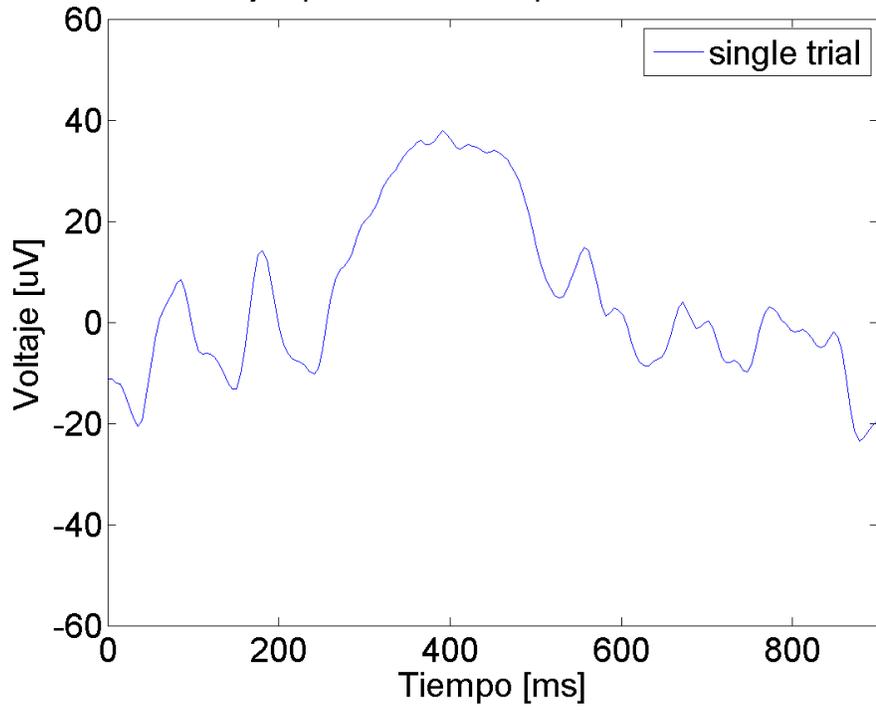
Ejemplo sin marca experta en trial individual 4



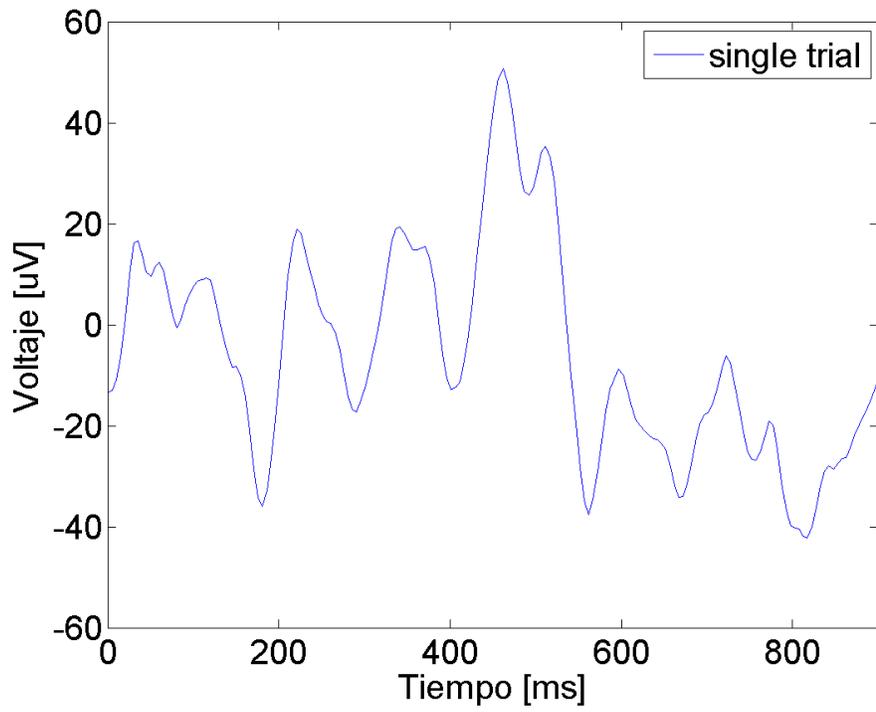
Ejemplo sin marca experta en trial individual 5



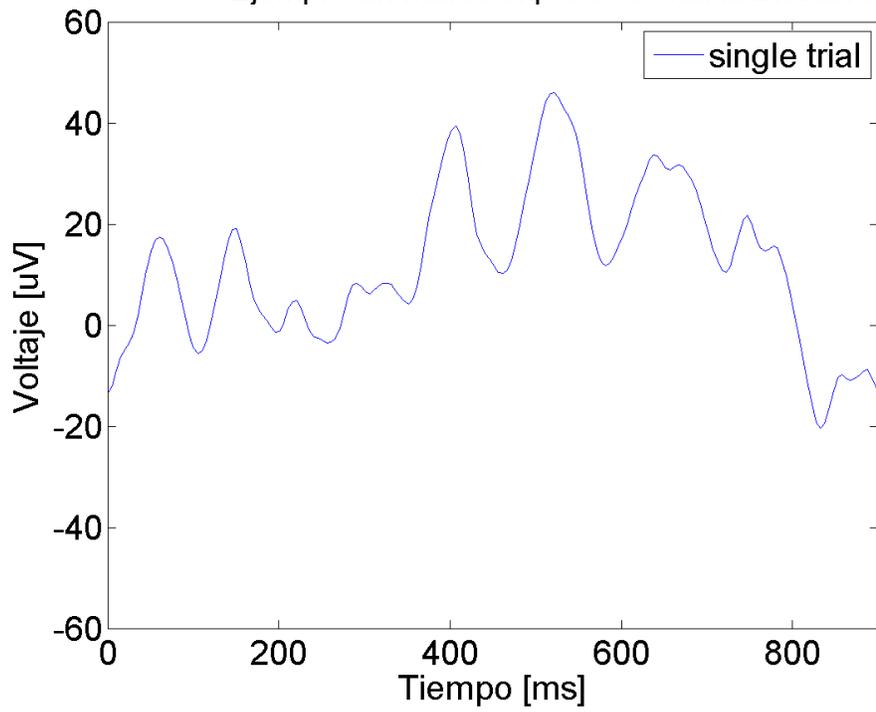
Ejemplo sin marca experta en trial individual 6



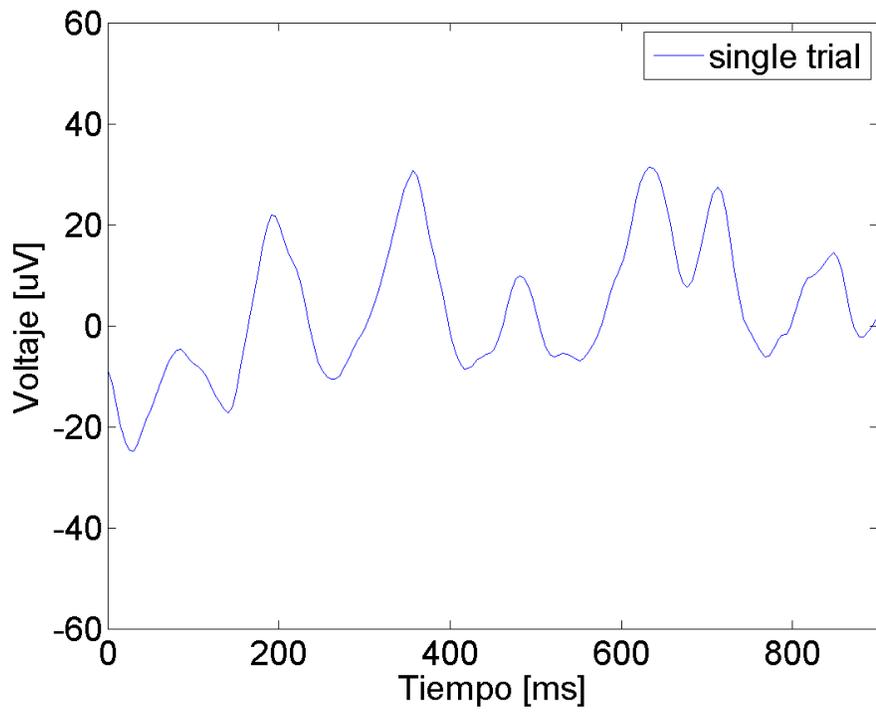
Ejemplo sin marca experta en trial individual 7



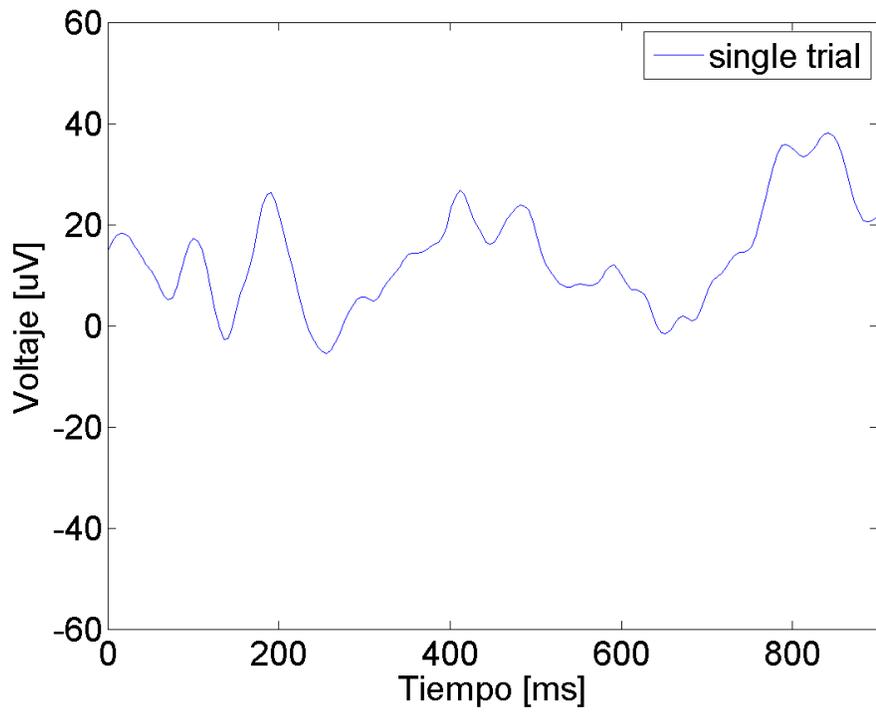
Ejemplo sin marca experta en trial individual 8



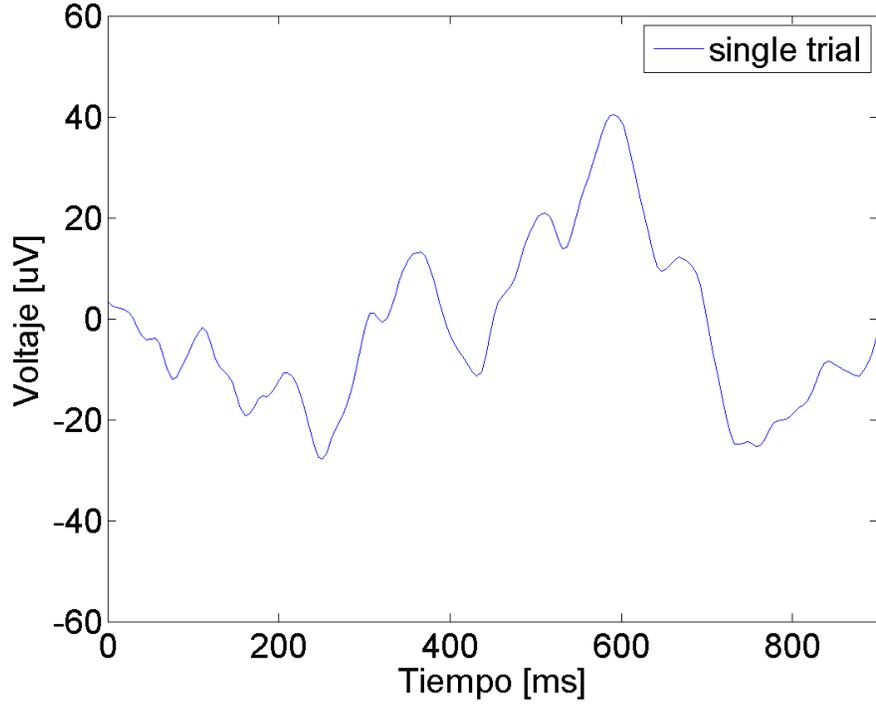
Ejemplo sin marca experta en trial individual 9



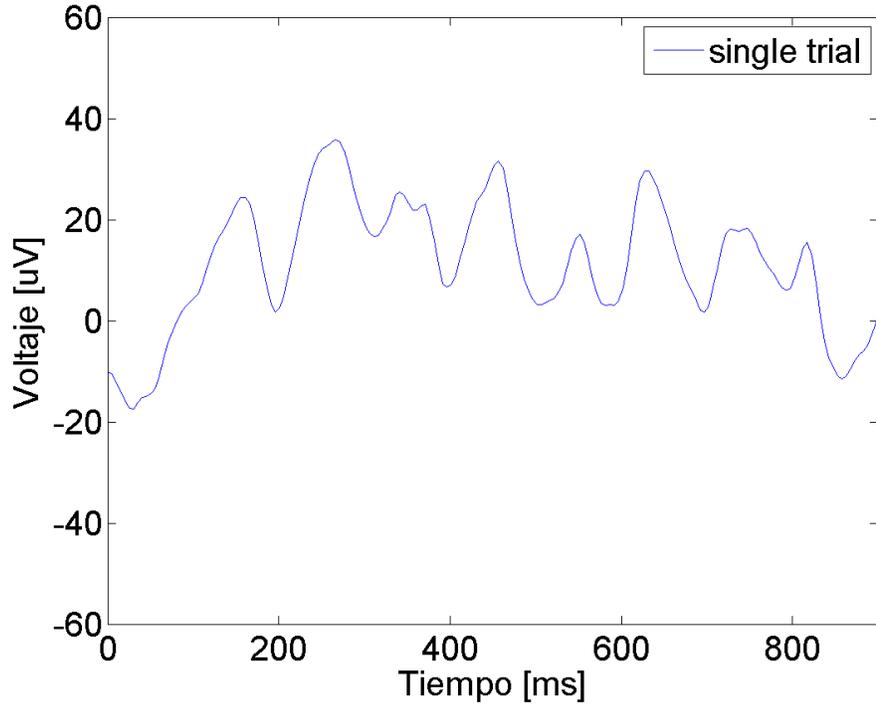
Ejemplo sin marca experta en trial individual 10



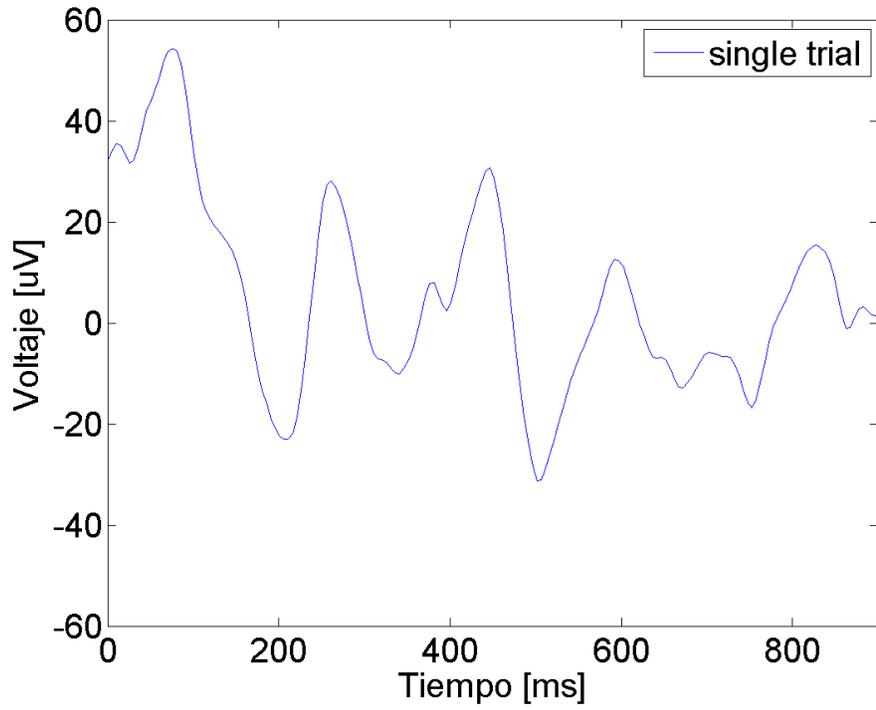
Ejemplo sin marca experta en trial individual 11



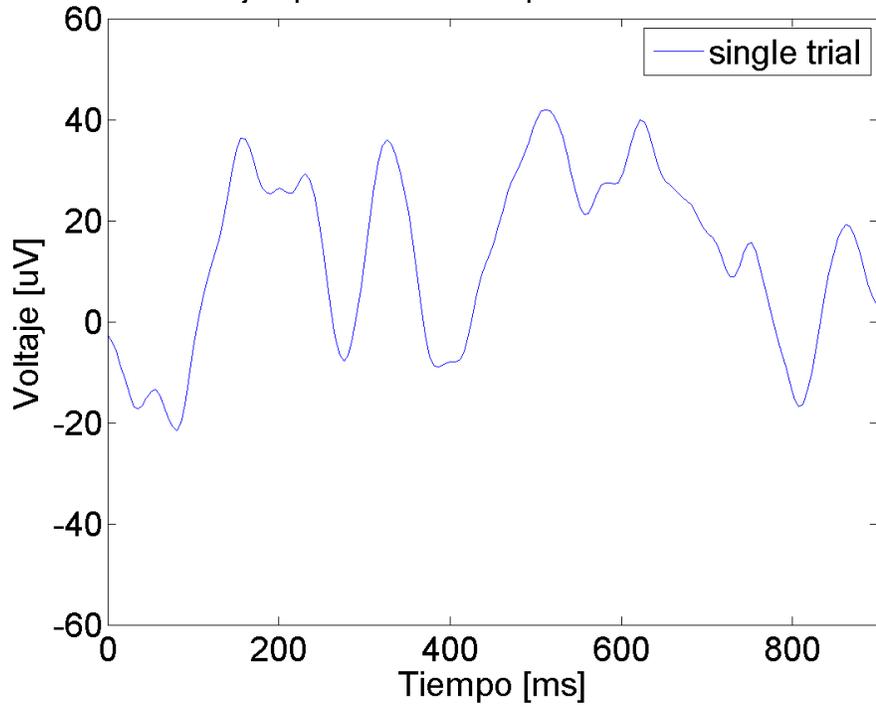
Ejemplo sin marca experta en trial individual 12



Ejemplo sin marca experta en trial individual 13



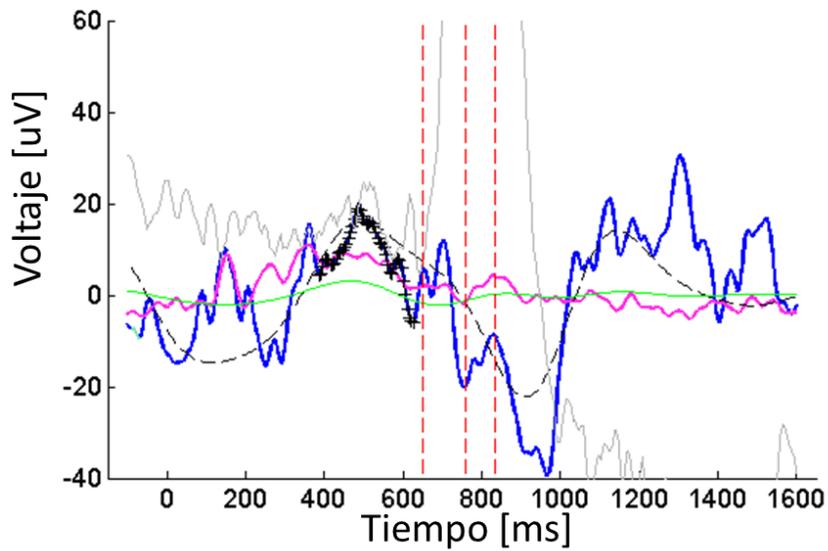
Ejemplo sin marca experta en trial individual 14



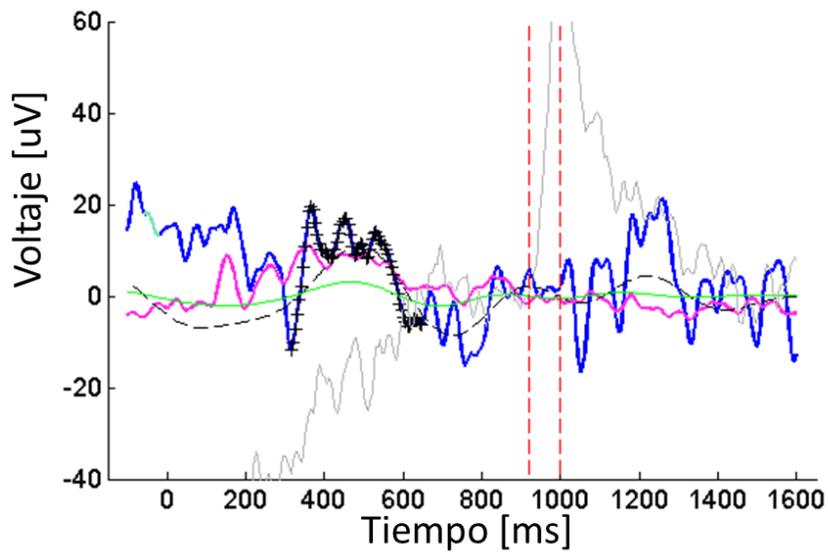
## Trials individuales sin marca experta y onda detectada

Se presentan algunos ejemplos de trials individuales en que el experto no marca la onda en el trial individual y el sistema automático si la detecta. Las figuras siguen la nomenclatura de la figura 3.2.

Detección del sistema en trial individual sin marca experta



Detección del sistema en trial individual sin marca experta



Detección del sistema en trial individual sin marca experta

