

Análisis de señales BOLD de distintas zonas cerebrales en personas con ACV mediante la entropía de Wavelet

1^{er} Nicolás Gutiérrez

Departamento de Ingeniería Informática
Universidad de Santiago de Chile
Santiago, Chile
nicolas.gutierrez.p@usach.cl

2^{do} Ronney B. Panerai

Department of Cardiovascular Sciences
University of Leicester
Leicester, UK
rp9@leicester.ac.uk

3^{er} José Luis Jara

Departamento de Ingeniería Informática
Universidad de Santiago de Chile
Santiago, Chile
joseluis.jara@usach.cl

Abstract—Desde sus inicios, el estudio del cerebro humano ha traído una serie de desafíos para los investigadores dado que es un sistema complejo donde múltiples factores pueden afectarlo. El accidente cerebro vascular (ACV) es una enfermedad en que el flujo sanguíneo disminuye considerablemente, o se detiene del todo, provocando el deterioro, e incluso la muerte, de tejido cerebral por falta de oxígeno y nutrientes. Una forma de observar la hemodinámica cerebral se basa en el oxígeno residual, que es capturada a través de una resonancia magnética funcional con un contraste del nivel de oxígeno en la sangre, lo que se conoce como señal BOLD. Este documento propone una forma de analizar las señales BOLD de corta duración por medio de la entropía de Wavelet, buscando diferencias entre las señales de sujetos afectados con ACV y sujetos de control. Como resultado se pudieron obtener diferencias significativas entre las regiones cerebrales de los pacientes afectados con ACV, sin embargo es necesario seguir con las investigaciones de la entropía de Wavelet aplicado en señales BOLD para ser concluyente con el estudio.

Index Terms—Biomedical image processing, Wavelet Entropy, BOLD signal processing, Stroke.

I. INTRODUCCIÓN

LA hemodinámica cerebral es un sistema complejo que se ve influenciado por diferentes componentes como la presión arterial, la presión intracraneal, los niveles de gases en sangre, la acción de la autorregulación cerebral, entre otros [1], por lo que su análisis no es una tarea trivial. El cerebro consume aproximadamente el 20% del oxígeno cuando está en reposo, lo que implica un alto flujo sanguíneo que representa el 15-20% del gasto cardíaco [2]. Dicho lo anterior, el aumento de la demanda metabólica por la actividad neuronal requiere que la zona cerebral encargada de realizar una actividad reciba más flujo sanguíneo, por lo que es necesario que los vasos sufran una dilatación que permita ajustar el paso de la sangre hacia aquellas regiones del cerebro. A este mecanismo se le conoce como acoplamiento neurovascular [3].

La actividad funcional cerebral sumada a la vasodilatación y las propiedades diamagnética y paramagnéticas de la hemoglobina (proteína de los glóbulos rojos encargada de llevar oxígeno), son las bases de las señales BOLD (Blood-oxygen-level dependent) [3]. Al realizar una resonancia magnética funcional, es posible visualizar cambios en

los niveles de hemoglobina oxigenada de una zona cerebral, lo que proyectada en el tiempo da como resultado una señal BOLD. Las imágenes funcionales que utilizan métodos hemodinámicos, como el contraste BOLD, se basan en la suposición de que los cambios de señal observados están fuertemente correlacionados con la actividad neuronal [4].

Sin embargo el análisis de señales BOLD resulta complejo debido a que si bien, la respuesta hemodinámica está estrictamente regulada en cerebros sanos, los cambios en el acoplamiento neurovascular por el envejecimiento y enfermedades hacen que sea problemático comparar las señales BOLD entre grupos [3].

Por otro lado, el análisis de series de tiempo mediante la entropía y/o complejidad ha tenido grandes resultados en señales biológicas, pudiendo obtener diferencias entre grupos de estudio, ganando popularidad [5]. Esta teoría se basa en que es posible obtener la entropías de las señales y utilizarlas como métricas para establecer una posible diferencia. En el caso de las señales biológicas, la entropía de los sujetos sanos tiende a ser mayor que la entropía de los sujetos enfermos dado que existen más sistemas en funcionamiento [7].

La entropía como concepto no es nuevo, y ya ha sido definido como el grado de desorden de un sistema [8] y múltiples autores han propuesto sus formas de entropía como: Shannon entropy (Shannon 1949), Tsallis entropy (Tsallis 1960), Sample entropy (Richman 2000), Fuzzy entropy (Chen 2007), entre otros [8]. A medida que ha pasado el tiempo, nuevos métodos de entropía y complejidad han surgido como la entropía multiescala, Wavelet (basada en Shannon), la entropía de aproximación, etc. [9].

Algunos investigadores [10] han analizado las señales BOLD mediante la entropía de Wavelet encontrando que esta fue más sensible para detectar anomalías en las fluctuaciones cerebrales que otras métricas utilizadas, siendo capaz de encontrar diferencias entre las señales de enfermos de epilepsia y de control.

Dicho lo anterior, esta investigación tiene como objetivo explorar y analizar la teoría de la entropía sobre señales BOLD de corta duración mediante la entropía de Wavelet.

En particular se propone establecer diferencias entre regiones cerebrales de sujetos afectados con ACV y sujetos control, luego para los sujetos enfermos; se propone analizar diferencias entre la región afectada y el resto de regiones. Por ultimo se propone analizar las diferencias de las regiones afectadas con homologas en sujetos sanos.

II. MÉTODOS

A. Medición y Datos

Para esta ocasión fueron medidos 29 sujetos diferentes en un resonador magnético obteniendo señales BOLD de diferentes partes de su cerebro.

Todas las imágenes se obtuvieron utilizando un escáner de resonancia magnética de 1,5 Tesla. Las personas se acostaron en decúbito supino en la camilla del escáner y se envolvieron manguitos inflables alrededor de cada muslo. Se usó un collar de espuma liviano para sostener la cabeza y el cuello, además de un reposapiés hecho a medida para brindar soporte adicional durante la maniobra de desinflado del manguito [11].

Se realizaron secuencias ponderadas por difusión de dual-eco rápido y eco-espín-eco-planar para poder identificar cualquier patología existente. Para ambas secuencias, se adquirieron 21 cortes axiales, con un grosor de corte de 5mm y un espacio entre cortes de 2mm, cubriendo la totalidad del cerebro. Los cortes se colocaron paralelos a una línea que unía los márgenes más anteroinferior y posteroinferior del cuerpo calloso visto en un localizador sagital, corrigiendo cualquier inclinación de la cabeza al observar también en el plano coronal.

Para esta investigación se analizaron las señales BOLD promedio de tres regiones cerebrales, específicamente del hemisferio izquierdo, del hemisferio derecho y del cerebelo de cada sujeto. Las señales se componen de 128 puntos, que equivale a poco más de 2 minutos de grabación con una frecuencia de muestreo de un punto por segundo, registrados entre el inflado y antes de la liberación de los manguitos.

B. Transformada de Wavelet

La transformada de Wavelet actúa como un filtro pasa banda que solo permite el paso de ciertos componentes de una señal a una determinada frecuencia. Para comenzar el proceso de transformación de Wavelet, es necesario definir una señal Wavelet madre, ya sea buscando varias Wavelets que tengan una forma parecida a la señal o realizando pruebas con diferentes Wavelets seleccionando aquella que obtenga los mejores resultados. La señal se descompone mediante el uso de las versiones escaladas y desplazadas de la Wavelet madre: se expande o se comprime, y se traslada a lo largo de la señal. Estas modificaciones están a cargo de los parámetros de escalamiento y desplazamiento. En el escalamiento se alarga o se comprime la Wavelet, lo que permite observar tanto los detalles como los componentes de la señal de forma global. Mientras que el desplazamiento se refiere al recorrido de la Wavelet a lo largo de la señal [13] [14].

Luego, la Wavelet madre $\psi_{a,b}(t)$ se define como :

$$\psi_{a,b}(t) = \frac{1}{\sqrt{a}} * \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (1)$$

donde a es el escalamiento y b es el desplazamiento [14].

Existen distintos tipos de transformada de Wavelet, las más utilizadas son la transformada de Wavelet continua (CWT) y la transformada de Wavelet discreta (DWT). La diferencia entre ellas se debe a la discretización (o no) de los factores de desplazamiento y escala. De esta forma CWT utiliza valores como 1.5, 1.55, 1.555, 1.55555, etc. Mientras que DWT utiliza valores discretos 1,2,3,4,5, ... etc [18]. Usualmente se utilizan valores como $a = 2^{-j}$ y $b = k2^{-j}$, k y $j \in N$. La ec. 2 muestra la función de la transformada discreta. La transformada retorna un conjunto de coeficientes por subbandas [14].

$$DWT(j, k) = 2^{j/2} \int_{-\infty}^{\infty} x(t)(2^j t - k) dt \quad (2)$$

La transformada retorna un conjunto de coeficientes por subbandas [14].

C. Entropía de Wavelet

Le entropía de Wavelet permite cuantificar el desorden de una señal tomando como base la descomposición en subbandas de la señal original. Al separar estas subbandas se puede saber qué está ocurriendo a un nivel intrínseco de una señal. La entropía de Wavelet se inspira en la entropía de Shannon, sin embargo, la distribución de probabilidad se reemplaza por medio de las subbandas. En este sentido la fórmula de la entropía de Wavelet (W) es:

$$W = - \sum_{j=1}^n p_j \log(p_j)$$

donde n es la cantidad de subbandas y p_j es la energía relativa de la subbanda j y se define como:

$$p_j = \frac{E_j}{E_T}$$

donde E_j representa la energía de la subbanda j y E_T representa la energía total de todas las subbandas. E_j se calcula como:

$$E_j = \sum_{k=1}^N S_j(k)^2$$

donde N es la cantidad de coeficientes en la subbanda y $S_j(k)$ es el coeficiente en la posición k . De la misma forma, E_T se calcula como:

$$E_T = \sum_{j=1}^n E_j$$

D. Análisis de entropía

Se cuentan con señales de 29 sujetos, de las cuales 11 corresponden a sujetos sanos y 18 corresponden a sujetos afectados con ACV. Cada señal de cada región cerebral para todos las personas se procesa, eliminando un pequeño segmento del inicio de la señal ya que corresponde mayormente al error de calibración del resonador. Así, por cada sujeto se tienen tres señales BOLD promedio, correspondientes al hemisferio derecho, al hemisferio izquierdo y al cerebelo.

El primer análisis realizado compara los valores de entropía (variable respuesta) por zona cerebral de personas sanas, de pacientes afectados con ACV, separadamente, y entre las mismas zonas cerebrales entre personas sanas y enfermas, con la intención de verificar las siguientes hipótesis:

- Existen diferencias significativas entre los valores de entropía de Wavelet de las distintas regiones cerebrales en estudio de personas sanas.
- Existen diferencias significativas entre los valores de entropía de Wavelet de las distintas regiones cerebrales en estudio de personas afectadas con ACV.
- Existen diferencias significativas entre los valores de entropía de Wavelet de los hemisferios izquierdos de personas sanas y los hemisferios izquierdos de personas afectadas con ACV.
- Existen diferencias significativas entre los valores de entropía de Wavelet de los hemisferios derechos de personas sanas y los hemisferios derechos de personas afectadas con ACV.
- Existen diferencias significativas entre los valores de entropía de Wavelet de los cerebelos de personas sanas y los cerebelos de personas afectadas con ACV.

Como estos datos no cumplieron criterios de normalidad y ni homocedasticidad, se analizaron por medio de modelos mixtos, ya que estos no necesitan estas suposiciones y presentan un grado de robustez frente a valores que tienden a ser atípicos [15], [16]. En estos modelos, las y los sujetos se consideraron como variable aleatoria y como componentes fijos a las tres regiones cerebrales estudiadas y a la condición de la persona (enfermo o sano). Se obtuvo una tabla de análisis de varianza con el método de Satterthwaite. Cuando correspondía, se aplicó un análisis post-hoc usando medias marginales estimadas y el ajuste de Tukey para comparaciones múltiples.

En el grupo de las personas afectadas con ACV, se compararon las señales del hemisferio afectado con las del hemisferio no afectado (teniendo en cuenta que el ACV es una afección lateralizada), para verificar la hipótesis que existen diferencias significativas entre sus valores de entropía de Wavelet. Se verificó el cumplimiento de las condiciones de normalidad y homocedasticidad para realizar una prueba t de Student para datos pareados.

En todos los casos se utilizó $p < 0,05$ como umbral de significación.

III. RESULTADOS

Se probaron varias posibles señales Wavelet madres y aquí se reportan los resultados con una señal Biorthogonal con ($j = 2, k = 6$), la cual se escogió por alcanzar la mayor diferencia en los valores entropías entre ambos grupos de sujetos. La figura 1 muestra un diagrama de caja de los valores de entropía obtenidos.

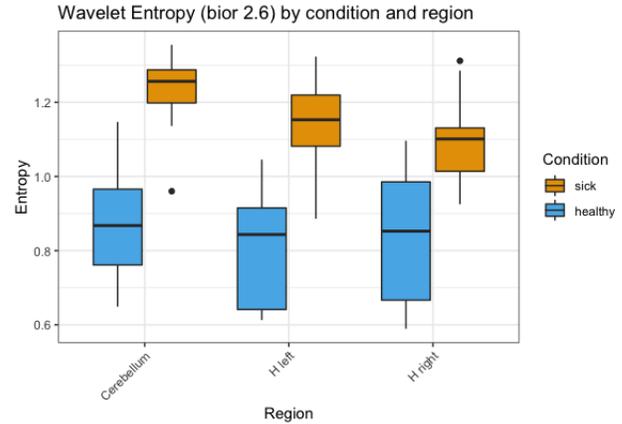


Fig. 1. Entropía de Wavelet Biorthogonal(2, 6) por región cerebral y condición del sujeto

Para los sujetos sanos se obtuvo una media de entropía de Wavelet de 0,873 ($SD = 0,158$) en la región del cerebelo, 0,806 ($SD = 0,157$) para el hemisferio izquierdo y 0,826 ($SD = 0,183$) para el hemisferio derecho. No hubo diferencias significativas entre estos valores ($F(1, 25) = 1,10, p = 0,303$).

Para los sujetos afectados con ACV se obtuvo una media de entropía de Wavelet de 1,250 ($SD=0,093$) en el cerebelo, 1,145 ($SD= 0,122$) para el hemisferio izquierdo y 1,094 ($SD = 0,111$) para el hemisferio derecho. El análisis mostró que existen diferencias significativas ($F(2, 50) = 3,85, p = 0,028$), específicamente entre el cerebelo y el hemisferio izquierdo ($t(50) = 3,97, p < 0,001$) y entre el cerebelo y el hemisferio derecho ($t(50) = 5,90, p < 0,001$).

Entre los valores de entropía de Wavelet de los hemisferios izquierdos de personas sanas ($M = 0,805, SD = 0,157$) y los hemisferios izquierdos de personas afectadas con ACV ($M = 1,999, SD = 0,062$), existen diferencias significativas ($t(14) = 7,63, p < 0,001$).

Por otra parte, entre los valores de entropía de Wavelet de los hemisferios derechos de personas sanas ($M = 0,826, SD = 0,183$) y los hemisferios derechos de personas afectadas con ACV ($M = 1,065, SD = 0,113$), existen diferencias significativas ($t(17) = 3.49, p = 0.003$).

De la misma forma, los valores de entropía para las señales de los cerebelos de personas afectadas con ACV ($M = 1,250, SD = 0,064$) y los cerebelos de personas sanas ($M = 0,879, SD = 0,159$), existe una diferencia significativa ($t(12) = 7,49, p < 0,001$).

Por otro lado, los valores de entropía de Wavelet de los hemisferios afectados con ACV ($M = 1,199, SD = 0,062$) y los hemisferios no afectados ($M = 1,068, sd = 0,139$) ambas

de los sujetos afectados con ACV, se encontraron diferencias significativas ($t(10) = 2,644, p = 0,022$). Para la obtención de este resultado se excluyó un valor atípico para cumplir con las condiciones y exigencias de la prueba T de Student.

IV. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran una diferencia en entropía de Wavelet entre las zonas cerebrales estudiadas en el caso de los sujetos afectados con ACV, que no se observa en personas sanas. En particular, la entropía del cerebelo se ve aumentada luego de un ACV, por lo que se podría pensar que existe un mecanismo de protección del cerebelo en caso de existir un déficit hemodinámico en algún hemisferio cerebral.

Otro punto de interés es que las entropías de los sujetos afectados fueron significativamente mayores a la de los sujetos sanos, lo que contradice una de las teorías que busca establecer relación de mayor entropía con sistemas complejos, sin embargo se puede deber a que existen mayor energía en diferentes frecuencias que pudo detectar la transformada de Wavelet y posteriormente la entropía de Wavelet.

Como se mencionó, en el caso de los sujetos sanos no se pudo encontrar diferencias significativas entre las regiones cerebrales estudiadas, lo que da a entender que en la normalidad no se potencia la hemodinámica de alguna región por sobre otra.

V. CONCLUSIÓN

La entropía de Wavelet resultó una buena herramienta para analizar una señal compleja como la BOLD, lo suficientemente sensible para detectar diferencias entre personas sanas y enfermas. Queda por investigar si este método es lo suficientemente robusto para ser utilizado con señales de corta duración, como las trabajadas aquí, o si, por el contrario, esto es no es recomendable debido a una elevada variabilidad.

REFERENCES

[1] Aaslid R., Lindgaard KF. (1986) Cerebral Hemodynamics. In: Aaslid R. (eds) Transcranial Doppler Sonography. Springer, Vienna. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8864-4_5

[2] Iida, A., Okazawa, H., Hayashida, K., Tsuyuguchi, N., Ishii, K., Kuwabara, Y., Ouchi, Y. (2004). Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ^{15}O -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(5), 635–643. doi:10.1007/s00259-003-1430-8.

[3] Gauthier, C. J., & Fan, A. P. (2018). BOLD signal physiology: Models and applications. *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.03.018.

[4] Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843), 150–157. doi:10.1038/35084005.

[5] Gao, J., Hu, J., & Tung, W. (2011). Entropy measures for biological signal analyses. *Nonlinear Dynamics*, 68(3), 431–444. doi:10.1007/s11071-011-0281-2.

[6] Rosso, O. A., Larrondo, H. A., Martin, M. T., Plastino, A., & Fuentes, M. A. (2007). Distinguishing Noise from Chaos. *Physical Review Letters*, 99(15). doi:10.1103/physrevlett.99.154102.

[7] Siciliano, R. (2017). Entropy as a method to investigate complex biological systems. An alternative view on the biological transition from healthy aging to frailty. *Geriatric Care*, 3(2). doi:10.4081/gc.2017.6755.

[8] Borowska, M. (2015). Entropy-Based Algorithms in the Analysis of Biomedical Signals. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric*, 43(1), 21–32. doi:10.1515/slgr-2015-0039.

[9] Namdari, A., & Li, Z. (Steven). (2019). A review of entropy measures for uncertainty quantification of stochastic processes. *Advances in Mechanical Engineering*, 11(6), 168781401985735. doi:10.1177/1687814019857350.

[10] Gupta, L. et al (2017). Wavelet entropy of BOLD time series: An application to Rolandic epilepsy

[11] Horsfield, M. A., Jara, J. L., Saeed, N. P., Panerai, R. B., & Robinson, T. G. (2013). Regional Differences in Dynamic Cerebral Autoregulation in the Healthy Brain Assessed by Magnetic Resonance Imaging. *PLoS ONE*.

[12] Logothetis, N. K., & Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD Signal. *Annual Review of Physiology*, 66(1), 735–769. doi:10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845.

[13] Labat, D. (2005). Recent advances in wavelet analyses: Part 1. A review of concepts. *Journal of Hydrology*, 314(1-4), 275–288. doi:10.1016/j.jhydrol.2005.04.003.

[14] Grupo de Investigación en Sistemas Inteligentes & Universidad Nacional Autónoma de México. (2018). Transformada Wavelet – acervo para el mejoramiento del aprendizaje de alumnos de ingeniería, en Inteligencia Artificial. cuautitlan UNAM. http://virtual.cuautitlan.unam.mx/intar/?page_id=1108

[15] Boisgontier, M. P., & Cheval, B. (2016). The anova to mixed model transition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 1004–1005. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.034.

[16] Hajduk, G. K. (2017, March 9). Introduction to linear mixed models. Github. <https://gkhajduk.github.io/2017-03-09-mixed-models/>

[17] Mayo Clinic. (2021, 9 febrero). Accidente cerebrovascular - Síntomas y causas - Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/stroke/symptoms-causes/syc-20350113>

[18] Taspinar, Ahmet (2018, Diciembre 18). A guide for using The wavelet transform in machine learning. <https://ataspinar.com/2018/12/21/a-guide-for-using-the-wavelet-transform-in-machine-learning/>