



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS ESPECÍFICAS DE
TELECOMUNICACIÓN, MENCIÓN EN SISTEMAS DE TELECOMUNICACIÓN

**Estudio de los cambios en la organización de las
redes cerebrales asociados con la maduración
cerebral**

Autor:

D. Adrián Martín Montero

Tutor:

D. Jesús Poza Crespo

Valladolid, Julio de 2017

TÍTULO: Estudio de los cambios en la organización de las redes cerebrales asociados a la maduración cerebral

AUTOR: D. Adrián Martín Montero

TUTOR: D. Jesús Poza Crespo

DEPARTAMENTO: Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática

TRIBUNAL

PRESIDENTE: Dña. María García Gadañón

VOCAL: D. Jesús Poza Crespo

SECRETARIO: D. Carlos Gómez Peña

SUPLENTE: D. Roberto Hornero Sánchez

SUPLENTE: D. Miguel López-Coronado Sánchez-Fortún

FECHA: Julio de 2017

CALIFICACIÓN:

AGRADECIMIENTOS

En este apartado quiero agradecer a toda la gente que ha hecho posible que hoy esté donde estoy. En primer lugar a mis padres, Carmen y Ricardo, a mi hermano Richi y al resto de miembros de mi familia, sin cuyo apoyo incondicional no habría sido posible graduarme como Ingeniero de Telecomunicaciones.

Gracias a mi tutor Jesús Poza Crespo por todo su tiempo dedicado y por la ayuda que he recibido por su parte para la realización de este Trabajo Fin de Grado. También quiero agradecer a los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid por toda la ayuda prestada.

Por último no puedo olvidarme de Yolanda ni de mis amigos de Aranda y de la residencia Blanca de Castilla. Gracias por ayudarme a desconectar cuando me ha hecho falta y por el cariño y el apoyo prestado cuando más lo necesitaba.

A todos ellos, GRACIAS.

RESUMEN

En este Trabajo Fin de Grado se han analizado los cambios en las redes cerebrales asociados con la maduración cerebral de 220 sujetos sanos, con edades comprendidas en un rango de 7 a 84 años. Para ello se han dividido los sujetos en 8 grupos, correspondiendo cada grupo con una década de edad. Se han empleado registros magnetoencefalográficos, realizándose un análisis del acoplamiento neuronal en primer lugar, para una posterior construcción de la red cerebral a la que se han aplicado diversos parámetros de red.

Para estudiar el acoplamiento neuronal se utilizó una medida de conectividad, la *magnitude squared coherence* (MSCOH), una de sincronización, el *phase locking value* (PLV), y una de similitud estadística, la distancia euclídea (ED). Finalmente se seleccionó el PLV como medida para construir la red, y se aplicaron diversos parámetros de red para analizar diferentes propiedades: (i) parámetros básicos como el grado de nodo (G), la densidad (D), la excentricidad (ECC) y el radio (R); (ii) medidas para analizar la integración y la segregación de la red, como el coeficiente de agrupamiento (CLC), la longitud de camino (PL) y la eficiencia (EFF); (iii) parámetros para caracterizar la regularidad y la complejidad topológica de la red, como la entropía (H) y la *Shannon graph complexity* (SGC); y (iv) medidas para estudiar la centralidad, como el *closeness centrality* (CC) y el *betweenness centrality* (BC). Todas estas medidas se calcularon en las bandas de frecuencia convencionales: delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta1 (13-19 Hz), beta2 (19-30 Hz) y gamma (30-65 Hz).

Los resultados mostraron diferencias significativas principalmente entre las décadas IV ([30 39] años) y V ([40 49] años). Al estudiar los patrones de acoplamiento neuronal, se encontró un aumento significativo de MSCOH y PLV de la década IV a la década V para todas las bandas a excepción de delta, para la que se observó un descenso progresivo del acoplamiento neuronal. Los resultados para ED muestran un decremento de la similitud estadística de la década IV a la V para todas las bandas. El análisis de red reveló un descenso de la integración entre las décadas IV y V para todas las bandas, a excepción de gamma. Este descenso de la integración en esa comparación va acompañado de un descenso de la segregación para las bandas alfa y beta1.

A la vista de los resultados, la principal conclusión que se extrae es que hay cambios importantes en la organización de la red cerebral entre las décadas IV ([30 39] años) y V ([40 49] años) los cuales pueden caracterizarse con las medidas empleadas. Este estudio es el primero en estudiar los cambios en la organización cerebral mediante actividad MEG.

ABSTRACT

In this Final Degree Project, the changes in the cerebral network related with brain maturation for 220 healthy subjects (with ages ranging from 7 to 84 years) were analyzed. For this purpose, the subjects were divided into 8 groups according to the different decades of life. Magnetoencephalography recordings were first used to carry out an analysis of neural coupling. Subsequently, neural coupling patterns were used to generate the brain network, from which several network parameters were computed.

In order to study the neural coupling, three measures were computed: a measure of connectivity, the magnitude squared coherence (MSCOH), a measure of synchronization, the phase locking value (PLV) and a statistical similarity measure, the euclidean distance (ED). PLV was finally selected to build the cerebral network. Several network parameters were applied to analyze different properties: (i) basic measures, such as node degree (G), density (D), eccentricity (ECC) and radius (R); (ii) measures to analyze the integration and segregation of the network, such as clustering coefficient (CLC), path length (PL) and efficiency (EFF); (iii) parameters to characterize the topological regularity and complexity of the network, such as irregularity (H) and Shannon graph complexity (SGC); and (iv) measures to study the centrality, such as closeness centrality (CC) and betweenness centrality (BC). All the network measures were calculated in the conventional EEG frequency bands: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta1 (13-19 Hz), beta2 (19-30 Hz) and gamma (30-65 Hz).

The results showed statistically significant differences mainly between decades IV ([30 39] years) and V ([40 49] years). At the neural coupling level, a significant increase in MSCOH and PLV from decade IV to V was found for all frequency bands, except delta for which a progressive decrease of the neural coupling was observed. The results for ED showed a decrease of the statistical similarity from decade IV to V in all frequency bands. The network analysis revealed an integration decrease between decades IV and V for all the bands but gamma. This decrease in integration is accompanied by a decrease in segregation for alpha and beta1.

The main conclusion of the study is that there are important changes in the organization of the brain network between decades IV and V, which can be characterized with the measures employed. This is the first study that addressed the characterization of the changes in the brain organization using MEG activity.

PALABRAS CLAVE

Magnetoencefalografía, conectividad, sincronización, similitud estadística, maduración cerebral, análisis de grafos.

KEYWORDS

Magnetoencephalography, connectivity, synchronization, statistical similarity, brain maturation, graph analysis.

Índice general

RESUMEN	I
ABSTRACT	III
PALABRAS CLAVE / KEYWORDS	V
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XII
ÍNDICE DE TABLAS	XV

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.1.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA	2
1.1.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS	2
1.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	3
1.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO	4
1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO	5
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA	5
1.6. ESTRUCTURA DEL TFG	6
Capítulo 2. MADURACIÓN CEREBRAL	8
2.1. INTRODUCCIÓN	9
2.2. FASES DEL DESARROLLO CEREBRAL	9
2.2.1. NEUROGÉNESIS	9
2.2.2. MIGRACIÓN CELULAR	9
2.2.3. DIFERENCIACIÓN CELULAR	10
2.2.4. MADURACIÓN CELULAR	10

2.2.5. SINAPTOGÉNESIS	11
2.2.6. MUERTE CELULAR Y PODA SINÁPTICA.....	12
2.2.7. MIELOGÉNESIS	12
2.3. MADURACIÓN CEREBRAL Y NEUROIMAGEN	13
2.4. UTILIDAD DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN CEREBRAL	14
Capítulo 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	15
3.1. INTRODUCCIÓN.....	16
3.2. FUNDAMENTOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	17
3.2.1. SENSORES SQUID.....	17
3.2.2. GRADIÓMETROS Y ELIMINACIÓN DEL RUIDO.....	18
3.3. DETECCIÓN Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL.....	20
Capítulo 4. SUJETOS Y SEÑALES	22
4.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	23
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES MEG	23
4.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS	24
Capítulo 5. MÉTODOS	26
5.1. INTRODUCCIÓN.....	27
5.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD	27
5.2.1. <i>MAGNITUDE SQUARED COHERENCE</i>	27
5.2.2. <i>PHASE LOCKING VALUE</i>	27
5.2.3. DISTANCIA EUCLÍDEA.....	28
5.3. PARÁMETROS DE RED	29
5.3.1. COEFICIENTE DE AGRUPAMIENTO	29
5.3.2. LONGITUD DE CAMINO.....	30

5.3.3. EFICIENCIA	30
5.3.4. EXCENTRICIDAD.....	31
5.3.5. RADIO	31
5.3.6. GRADO DE NODO	31
5.3.7. DENSIDAD.....	32
5.3.8. IRREGULARIDAD	32
5.3.9. SHANNON GRAPH COMPLEXITY	32
5.3.10. <i>CLOSENESS CENTRALITY</i>	33
5.3.11. <i>BETWEENNESS CENTRALITY</i>	33
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
5.4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD.....	34
5.4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS DE RED	34
Capítulo 6. RESULTADOS.....	36
6.1. INTRODUCCIÓN.....	37
6.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD	37
6.2.1. <i>MAGNITUDE SQUARED COHERENCE</i>	37
6.2.2. <i>PHASE LOCKING VALUE</i>	39
6.2.3. DISTANCIA EUCLÍDEA.....	39
6.3. PARÁMETROS DE RED	39
6.3.1. COEFICIENTE DE AGRUPAMIENTO	42
6.3.2. LONGITUD DE CAMINO	42
6.3.3. EFICIENCIA	42
6.3.4. EXCENTRICIDAD.....	42
6.3.5. RADIO	47
6.3.6. GRADO DE NODO	47
6.3.7. DENSIDAD.....	47

6.3.8. IRREGULARIDAD	47
6.3.9. SHANNON GRAPH COMPLEXITY.....	52
6.3.10. CLOSENESS CENTRALITY.....	52
6.3.11. BETWEENNESS CENTRALITY	52
Capítulo 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	57
7.1. INTRODUCCIÓN.....	58
7.2. DISCUSIÓN	58
7.2.1. ESTUDIOS PREVIOS CON LA MISMA BASE DE SEÑALES.....	58
7.2.2. ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD.....	59
7.2.3. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE RED.....	61
Capítulo 8. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS	65
8.1. INTRODUCCIÓN.....	66
8.2. OBJETIVOS ALCANZADOS.....	66
8.3. CONCLUSIONES.....	67
8.4. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	68
Apéndice A. SIGLAS	69
BIBLIOGRAFÍA.....	72

Índice de figuras

<i>Figura 1. Diagrama de bloques general del procedimiento de adquisición de una señal digital.....</i>	<i>3</i>
<i>Figura 2. Migración celular a través de la fibra glial radial.....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 3. Equipo de registro MEG moderno situado en posición vertical.....</i>	<i>16</i>
<i>Figura 4. Regla de la mano derecha para describir la dirección del campo magnético.....</i>	<i>17</i>
<i>Figura 5. Sistema de captación del campo magnético inducido por las dendritas de las neuronas piramidales y captado por el SQUID.....</i>	<i>19</i>
<i>Figura 6. Esquema general de un sistema MEG típico.....</i>	<i>20</i>
<i>Figura 7. Diagrama con la ubicación de los sensores MEG empleados en el registro.....</i>	<i>24</i>
<i>Figura 8. Resultados de MSCOH para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila la matriz de adyacencia de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos. En rojo se indica que los valores en un grupo son mayores que en el anterior, y en azul que son menores.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 9. Resultados de PLV para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila la matriz de adyacencia de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos. En rojo se indica que los valores en un grupo son mayores que en el anterior, y en azul que son menores.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 10. Resultados de ED para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila la matriz de adyacencia de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos. En rojo se indica que los valores en un grupo son mayores que en el anterior, y en azul que son menores.....</i>	<i>41</i>
<i>Figura 11. Boxplots con los resultados de CLC por décadas en cada banda.....</i>	<i>43</i>
<i>Figura 12. Boxplots con los resultados de PL por décadas en cada banda.....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 13. Boxplots con los resultados de EFF por décadas en cada banda.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 14. Resultados de ECC para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de ECC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.....</i>	<i>46</i>
<i>Figura 15. Boxplots con los resultados de R por décadas en cada banda.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 16. Resultados de G para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de ECC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.....</i>	<i>49</i>

Figura 17. <i>Boxplots con los resultados de D por décadas en cada banda.....</i>	50
Figura 18. <i>Boxplots con los resultados de H por décadas en cada banda.....</i>	51
Figura 19. <i>Representación de los efectos de la edad en H para las bandas que se ajustan a una evolución cuadrática. En el eje horizontal se representan los valores de la edad, y en el vertical los valores de H para esa banda. Cada sujeto se ha representado como un círculo azul, y la línea morada indica la evolución en forma de función cuadrática.....</i>	53
Figura 20. <i>Boxplots con los resultados de SGC por décadas en cada banda.....</i>	54
Figura 21. <i>Resultados de CC para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de CC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.....</i>	55
Figura 22. <i>Resultados de BC para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de BC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.....</i>	56

Índice de tablas

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los grupos bajo estudio. SD: Desviación estándar.....	23
Tabla 2. Bandas de frecuencia de interés.....	24
Tabla 3. Análisis estadístico de CLC. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [Interquartile Range (IQR)]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados al CLC tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	43
Tabla 4. Análisis estadístico de PL. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados al PL tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	44
Tabla 5. Análisis estadístico de EFF. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la EFF tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	45
Tabla 6. Análisis estadístico de R. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados al R tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	48
Tabla 7. Análisis estadístico de D. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la D tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	50
Tabla 8. Análisis estadístico de H. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la H tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	51
Tabla 9. Análisis estadístico de SGC. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la SGC tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.....	54

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS.....	2
1.1.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA.....	2
1.1.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS.....	2
1.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	3
1.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	4
1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	5
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA.....	5
1.6. ESTRUCTURA DEL TFG.....	6

1.1. PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS

1.1.1. DEFINICIÓN DE SEÑAL BIOMÉDICA

Una señal es una variación de una magnitud que se utiliza para transmitir información. Las señales biomédicas son señales que emanan de un sistema vivo. Estas señales vitales nos permiten investigar el estado de las estructuras y dinámicas biológicas y psicológicas subyacentes (Bronzino 2006). Las señales biomédicas difieren de otras señales únicamente en términos de aplicación, y pueden ser originadas por distintas fuentes. En función de estas fuentes, las señales pueden ser (Cohen 2000):

- Señales bioeléctricas: generadas por células nerviosas y musculares.
- Señales de bioimpedancia: de la impedancia del tejido se puede extraer información muy importante (composición, volumen sanguíneo, distribución sanguínea, etc.).
- Señales bioacústicas: producidas por determinados fenómenos biomédicos. La medida del ruido acústico que generan estos fenómenos proporciona información sobre el fenómeno subyacente.
- Señales biomagnéticas: varios órganos, como el cerebro, el corazón y los pulmones producen campos magnéticos extremadamente débiles.
- Señales biomecánicas: originadas a partir de alguna función mecánica del sistema biológico.
- Señales bioquímicas: son el resultado de mediciones químicas del tejido vivo o de muestras analizadas en un laboratorio clínico.
- Señales bioópticas: son el resultado de funciones ópticas del sistema biológico, que aparecen de manera natural o inducidas por la medición.

Para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado (TFG), se va a investigar un tipo de señales biomagnéticas: las señales de magnetoencefalografía.

1.1.2. OBTENCIÓN Y DIGITALIZACIÓN DE SEÑALES BIOMÉDICAS

Las señales biomédicas, cuando se detectan, generalmente están corruptas con ruido. Por lo general, la información no se puede extraer directamente de la señal, sino que es necesario llevar a cabo un procesamiento para obtener resultados útiles. Los conocimientos de ingeniería de señales y sistemas y la experiencia en el procesamiento de señales son, por lo tanto, críticos en todas las fases de la recopilación y análisis de señales (Bronzino 2006). El proceso de obtención de una señal digital consta de tres pasos (ver figura 1): adquisición, pre-procesado y conversión analógica/digital (A/D).

En los sistemas biológicos se pueden medir numerosas magnitudes, la mayoría de las cuales no son eléctricas. Las señales eléctricas de los sistemas biológicos se detectan mediante sensores (principalmente electrodos), mientras que las magnitudes no

eléctricas son convertidas en primer lugar en señales eléctricas por transductores, pudiendo así ser tratadas, transmitidas y almacenadas (Mainardi 2006).

Generalmente es necesario un bloque de pre-procesado para amplificar y filtrar la señal para compensar características no deseadas del sensor o reducir el ruido. Además, la señal analógica se tiene que limitar en banda antes de la conversión A/D. Es muy importante que se preserve la información contenida en la señal original, de forma que no se introduzca ninguna distorsión que pueda ocultar o destruir alteraciones patológicas reales (Mainardi 2006). En el último paso, la señal analógica se convierte a digital pasándola por un conversor A/D, el cual transforma la señal en una serie de números discretizados en tiempo y amplitud. La conversión A/D consta de dos pasos (ver figura 1): (i) el proceso de muestreo, que convierte la señal continua en series de tiempo discreto, y (ii) el de cuantificación, que asigna la amplitud de cada muestra (Mainardi 2006).

1.2. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La medida de los campos magnéticos que tienen lugar en los sistemas biológicos (flujos de corrientes neuronales y fibras musculares) se conoce como biomagnetismo. Estos campos cumplen los mismos principios que los producidos por una corriente eléctrica al circular por un conductor lineal, es decir, es perpendicular a la dirección de la corriente eléctrica y genera un campo dipolar de magnitud inversamente proporcional al cuadrado de la distancia del generador y dependiente de la intensidad de corriente que lo genera (Maestú *et ál.* 1999).

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica de exploración neurofisiológica consistente en captar los campos magnéticos de la actividad cerebral. Se trata de una técnica no invasiva de la actividad funcional del cerebro (Braun 2007; González 2010). Esta técnica de investigación ha sufrido un gran desarrollo especialmente en los años noventa (Pastor y Sola 2002). Los valores tan reducidos de los campos magnéticos producidos por sistemas biológicos hicieron que, a pesar de conocer su existencia desde hace tiempo, no fuera posible detectarlos hasta hace poco para emplearlos en el campo de la medicina y la ciencia. El hecho de que la detección de los campos magnéticos neuronales sea posible hoy en día ha precisado del empleo de sofisticadas técnicas relacionadas con la mecánica cuántica (Pastor y Sola 2002).

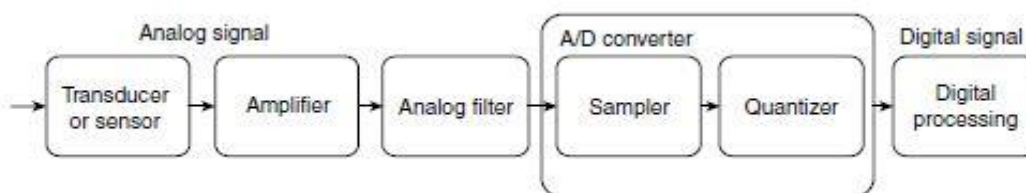


Figura 1. Diagrama de bloques general del procedimiento de adquisición de una señal digital (Bronzino 2006).

Una de las principales ventajas de la MEG es que, a diferencia de lo que sucede con las corrientes de volumen captadas por el EEG, su señal no se degrada al atravesar los diferentes tejidos. Aunque presenta todavía algunas limitaciones que impiden que sea la herramienta definitiva en el estudio de la cognición, hay numerosos trabajos que permiten observar nuevos parámetros en el estudio de distintas funciones cognitivas y ejecutivas (Maestú *et ál.* 2005). Las principales aplicaciones clínicas de la MEG son las siguientes (Maestú *et ál.* 1999):

- Aplicaciones clínicas en epilepsia. La localización del origen de la crisis con un estudio único sin activaciones innecesarias, la mejor localización debido el gran número de canales disponibles, la indicación tanto de la actividad interictal como del inicio de la actividad ictal o la facilidad de uso al no tener que colocar electrodos superfluos son características que hacen de la MEG una técnica muy útil para el estudio de la epilepsia.
- Campos evocados. La MEG permite la medición de campos espontáneos, así como de la actividad magnética evocada después de una estimulación, teniendo cuidado de no utilizar para estimular aparatos que puedan generar campos magnéticos por su cuenta, o colocarlos fuera de la habitación aislada.
- Campos evocados somatosensoriales. La resolución espacial, temporal y la sensibilidad de la MEG a la hora de recoger la señal, junto con la capacidad de software hacen que sea una técnica muy extendida para estudiar campos evocados somatosensoriales.
- Estudios vasculares. La MEG junto con la MSIangiografía permiten llevar a cabo estudios vasculares.
- Otras aplicaciones. Además de las aplicaciones comentadas, se han llevado a cabo numerosos estudios con MEG para la valoración de traumatismos craneales, migrañas, Parkinson, enfermedades psiquiátricas, delimitación de la corteza funcional en tumores cerebrales, etc.

1.3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El paso de los años provoca cambios en todo el cuerpo humano, de forma que a medida que el cuerpo madura, también lo hacen otras partes como el cerebro. Nuestra hipótesis de partida es que **los cambios asociados a la maduración cerebral implican modificaciones en la actividad electromagnética cerebral y, por lo tanto, en los patrones de actividad neuronal.** La magnetoencefalografía es una técnica no invasiva que permite registrar la actividad magnética que el cuerpo genera, y lo hace con una resolución temporal similar a la del electroencefalograma, pero con una mayor resolución espacial, de tal forma que la MEG es una técnica muy adecuada para el registro de los cambios asociados a los procesos de maduración cerebral.. Es por ello que será la técnica que se va a utilizar para el desarrollo de este TFG.

1.4. OBJETIVOS DEL TRABAJO

El objetivo fundamental del presente TFG es **llevar a cabo un estudio de diversos parámetros de red, previo estudio de medidas de conectividad, sincronización y similitud estadística, para analizar la organización de la red cerebral en 220 sujetos sin ninguna patología, y comparar los resultados entre diferentes grupos de edad consecutivos (ocho décadas).**

Para conseguir alcanzar ese objetivo fundamental se plantearon la consecución de una serie de objetivos específicos:

- Búsqueda bibliográfica y de artículos de investigación relacionados con maduración cerebral y teoría de redes aplicada a señales biomédicas en general y MEG en particular.
- Análisis de la base de datos que se va a emplear.
- Selección de las medidas de conectividad, sincronización y similitud estadística a emplear.
- Selección de los parámetros de red a emplear.
- Cálculo de los parámetros y/o medidas que se han elegido para el estudio.
- Análisis estadístico de los resultados y posterior discusión de los mismos.
- Comparación de los resultados obtenidos con los resultados de estudios previos.
- Extracción de conclusiones y evaluación del cumplimiento de los objetivos iniciales.

La finalidad de las tareas que se van a llevar a cabo es, por lo tanto, extraer diferencias entre los distintos grupos de edad y estudiar si la organización de la red cerebral muestra cambios asociados con la maduración cerebral.

1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA

Para alcanzar los objetivos planteados en el apartado anterior, se propone seguir la siguiente metodología de trabajo:

1. Selección de los 220 sujetos que iban a tomar parte en el estudio.
2. Registro de las señales MEG de dichos sujetos en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid.
3. Preprocesado de las señales mediante filtrado y rechazo de artefactos.
4. Cálculo y representación de las medidas de conectividad, sincronización y similitud estadística mediante varios *scripts* contenidos en el *toolbox* de Matlab desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid.

5. Análisis estadístico de los resultados de conectividad, sincronización y similitud estadística.
6. Cálculo y representación de los parámetros de red mediante distintos *scripts* contenidos en el *toolbox* de MATLAB *Brain Connectivity Toolbox* (Rubinov y Sporns 2010).
7. Análisis estadístico de los resultados de los parámetros de red.
8. Discusión de los resultados y extracción de las principales conclusiones del estudio.

1.6. ESTRUCTURA DEL TFG

El presente TFG está estructurado en ocho capítulos, un apéndice y la bibliografía. Este capítulo de Introducción es el primero de los ocho, el resto tratarán de:

- Capítulo 2: “Maduración cerebral”.

En este capítulo se explican las fases del desarrollo cerebral que comienzan en el embrión, desde la neurogénesis que se da en las primeras semanas de vida, hasta la mielogénesis que es la última fase del desarrollo. Además, se explica la importancia de los estudios de neuroimagen y MEG para el estudio de la maduración cerebral.

- Capítulo 3: “Magnetoencefalografía”.

En este capítulo se comentan los fundamentos físicos de las señales MEG, así como los equipos y los métodos de detección y registro de la señal.

- Capítulo 4: “Sujetos y señales”.

En este capítulo se detalla la base de datos que se utiliza, explicando las características de las señales MEG de los sujetos, así como las fases de registro, preprocesado y rechazo de artefactos.

- Capítulo 5: “Métodos”.

Este capítulo está dedicado a explicar las medidas utilizadas, tanto las de conectividad, sincronización y similitud estadística, como los parámetros de red, y a detallar los análisis estadísticos que se han llevado a cabo.

- Capítulo 6: “Resultados”.

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos para cada una de las medidas, además de las diferencias significativas entre grupos de edad consecutivos.

- Capítulo 7: “Discusión de los resultados”.

En este capítulo se lleva a cabo una comparación entre los resultados obtenidos, así como con los resultados que se obtuvieron en estudios anteriores para analizar las similitudes y discrepancias.

- Capítulo 8: “Conclusiones y líneas futuras”.

En el Capítulo 8 se exponen las conclusiones en base a los resultados obtenidos y también se comentan las líneas futuras de investigación.

- Apéndice A. SIGLAS.

Este apéndice recoge un listado con el significado de todas las siglas que se han utilizado a lo largo de la realización de la memoria.

- Bibliografía.

La bibliografía recopila las fuentes bibliográficas y referencias que se han consultado para la realización del TFG.

CAPITULO 2. MADURACIÓN CEREBRAL

2.1. INTRODUCCIÓN.....	9
2.3. FASES DEL DESARROLLO CEREBRAL.....	9
2.2.1. NEUROGÉNESIS.....	9
2.2.2. MIGRACIÓN CELULAR.....	9
2.2.3. DIFERENCIACIÓN CELULAR.....	10
2.2.4. MADURACIÓN CELULAR.....	10
2.2.5. SINAPTOGÉNESIS.....	11
2.2.6. MUERTE CELULAR Y PODA SINÁPTICA.....	12
2.2.7. MIELOGÉNESIS.....	12
2.3. MADURACIÓN CEREBRAL Y NEUROIMAGEN.....	13
2.3. UTILIDAD DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN CEREBRAL.....	14

2.1. INTRODUCCIÓN

El cerebro humano es un órgano muy complejo que conforma el centro del sistema nervioso. Al nacer hay alrededor de cien billones de neuronas en el cerebro, unidas entre sí mediante conexiones sinápticas. Sin embargo, el cerebro continúa creciendo y especializándose durante el transcurso de la vida, siendo el cerebro de un recién nacido entre una cuarta parte y un tercio del volumen de un cerebro adulto (Gómez *et ál.* 2013). El desarrollo se caracteriza por una diferenciación progresiva y especialización de las zonas cerebrales corticales, una mayor integración de las poblaciones neuronales distribuidas y el establecimiento de nuevas conexiones funcionales (Gómez *et ál.* 2013).

2.2. FASES DEL DESARROLLO CEREBRAL

De manera general, se pueden diferenciar siete fases diferentes del desarrollo cerebral (Kolb y Gibb 2011):

1. Nacimiento celular (neurogénesis, gliogénesis).
2. Migración celular.
3. Diferenciación celular.
4. Maduración cerebral (crecimiento dendrítico y axonal)
5. Sinaptogénesis (formación de las sinapsis).
6. Muerte celular y poda sináptica
7. Mielogénesis (formación de mielina).

A continuación, se describirá concisamente cada una de las fases anteriores.

2.2.1. NEUROGÉNESIS

Muchos aspectos críticos del desarrollo cerebral están completos antes del nacimiento. El desarrollo del tubo neural comienza durante las primeras semanas de gestación, y en las zonas proliferativas dentro de este tubo nacen las células que componen el cerebro (Goswami 2004). Estas células comienzan su división sobre las seis semanas de edad y para las catorce semanas el cerebro adquiere una forma claramente humana. La mayoría de la neurogénesis está completa para los cinco meses, a excepción de las células del hipocampo, que sigue formando neuronas a lo largo de la vida (Kolb y Gibb 2011).

2.2.2. MIGRACIÓN CELULAR

Las células corticales nacen distantes a la placa cortical, y deben migrar hacia allí. Para ello, las neuronas migran a las láminas de la placa cortical apropiadas dentro de la corteza, a través de filamentos especializados, conocidos como fibras gliales radiales, que abarcan la pared cerebral fetal a edades tempranas (ver figura 2). Estas

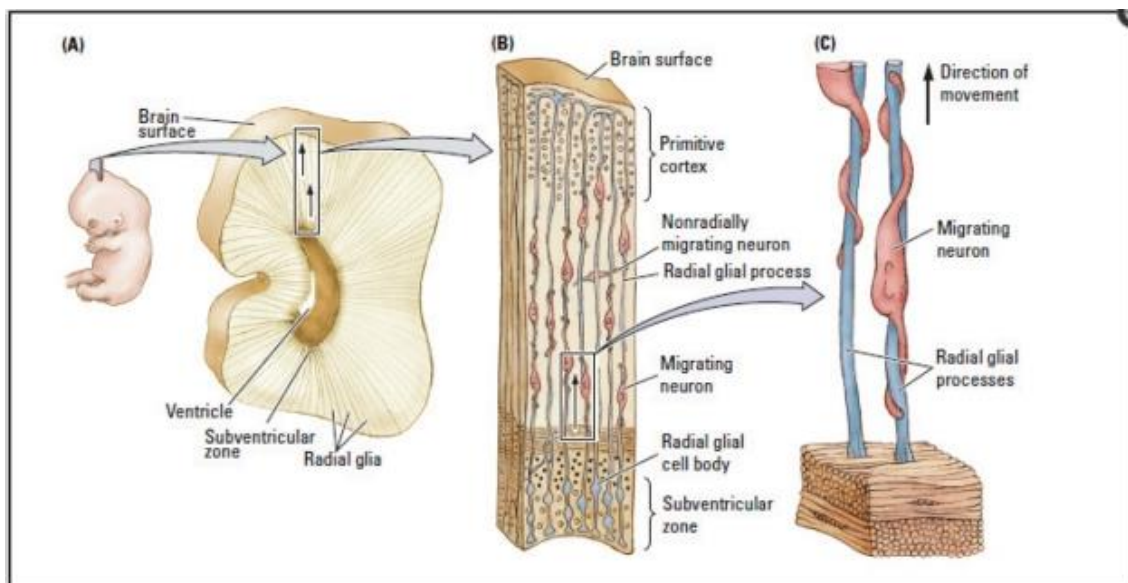


Figura 2. Migración celular a través de la fibra glial radial (Kolb y Gibb 2011).

células gliales radiales se originan en la zona ventricular y se extienden hacia la placa cortical. A medida que se desarrolla la corteza, se espesa y comienzan a aparecer los surcos, las fibras gliales radiales se estiran y se curvan, guiando a las neuronas migratorias hacia su ubicación correcta (Kolb y Fantie 1997).

2.2.3. DIFERENCIACIÓN CELULAR

A medida que las células migran, tienen un potencial ilimitado de destino celular, pero una vez que alcanzan su destino la interacción de los genes, la maduración y las influencias ambientales las orientan cada vez más hacia la diferenciación en un tipo de célula particular en base a esas necesidades (Kolb y Gibb 2011).

Si ocurriesen alteraciones en el proceso de diferenciación celular, o se produjesen lesiones cerebrales tempranas, esto podría dar lugar a anomalías en el desarrollo cerebral. El periodo en el que se produzca un accidente puede ser crítico ya que, de ocurrir antes del nacimiento, la lesión será más grave, pero si se da después del nacimiento, una vez que las estructuras se han formado, la recuperación del accidente será mayor cuanto antes se produzca. (Rosselli 2002).

2.2.4. MADURACIÓN CELULAR

El desarrollo cerebral posterior al nacimiento consiste en su mayoría en el crecimiento de axones, sinapsis y dendritas (conexiones de fibra) (Goswami 2004). El crecimiento de dendritas proporciona áreas de superficie para sinapsis con otras células, y también extienden axones a objetivos apropiados para iniciar la formación de sinapsis (Kolb y Gibb 2011). El desarrollo de axones se produce a medida que las células migran, yendo estos axones hacia áreas subcorticales u otras áreas corticales. La velocidad de desarrollo de los axones es extremadamente rápida, aproximadamente de 1 mm/día. Además de los axones de las células corticales, axones del tálamo entran en

la corteza después de que las células diana hayan completado sus migraciones y asumido las posiciones adecuadas dentro de la placa cortical en desarrollo (Kolb y Fantie 1997).

Durante el desarrollo de dendritas ocurren dos procesos: la arborización dendrítica y el crecimiento de espinas (en las cuales se localizan la mayoría de las sinapsis excitatorias). Las dendritas comienzan como procesos individuales y, más tarde, desarrollan extensiones cada vez más complejas. Las espinas son como pequeños apéndices, los cuales antes del nacimiento únicamente se observan en las neuronas más grandes, pero después se pueden ver en otras neuronas donde se extienden y cubren la superficie dendrítica. A pesar de que el desarrollo dendrítico comienza prenatalmente en humanos, continúa por mucho tiempo después del nacimiento (Kolb y Fantie 1997). El crecimiento dendrítico es lento, del orden de micrómetros por día. La diferencia de rapidez en el crecimiento en comparación con los axones es importante dado que los axones pueden contactar con las células diana antes de que las dendritas de estas células estén completamente formadas. Como resultado, los axones pueden influir en la diferenciación dendrítica y en la formación de circuitos cerebrales (Kolb y Gibb 2011).

2.2.5. SINAPTOGÉNESIS

La formación de sinapsis en la corteza cerebral humana plantea un gran desafío, con un total de más de 100.000 billones (Kolb y Gibb 2011). El mecanismo que controla esta formación es uno de los mayores misterios en el desarrollo neurobiológico, debido a que la sinapsis solamente es perceptible con microscopios electrónicos, lo cual no permite una observación directa de la secuencia de desarrollo en el tejido vivo (Kolb y Fantie 1997).

El inicio de la sinaptogénesis es abrupto y la aparición de sinapsis en cualquier zona es notablemente rápida, aunque las neuronas puedan estar yuxtapuestas durante días antes de realizarse las conexiones sinápticas. Por lo general, la sinapsis se puede formar entre el axón de una neurona y las dendritas, el cuerpo celular, otros axones o sinapsis ya establecidas de otras células. Debido a que la sinaptogénesis comienza antes de que se complete la neurogénesis, neuronas que están migrando a las capas superficiales de la corteza deberán pasar por encima de las neuronas corticales en las que las sinapsis ya se hayan formado o estén en proceso (Kolb y Fantie 1997).

Para la corteza visual y auditiva se produce una temprana sinaptogénesis, con un máximo de densidad alrededor del 150% del nivel adulto entre los 4 y los 12 meses. Para otras áreas como la corteza prefrontal la densidad incrementa más lentamente alcanzando el máximo después del primer año. En los años siguientes los niveles de sinapsis descienden hasta los niveles adultos debido a lo que se conoce como poda sináptica (Goswami 2004).

2.2.1. MUERTE CELULAR Y PODA SINÁPTICA

Debido a la incertidumbre en el número de neuronas que alcanzarán su destino apropiado y en la conveniencia de las conexiones que estas formen, el cerebro sobreproduce tanto neuronas como conexiones durante el desarrollo, produciéndose el pico de formación sináptica entre el primer y el segundo año de vida, dependiendo de la región de la corteza. El cerebro posee un sistema en el cual las células y conexiones innecesarias son eliminadas mediante muerte celular y poda sináptica. Esto se puede llevar a cabo mediante algunos tipos de señales epigenéticas, un amplio rango de experiencias, hormonas gonadales o incluso por estrés (Kolb y Gibb 2011).

El efecto de esta pérdida de células y poda sináptica se puede observar en los cambios en el espesor cortical con el tiempo. La corteza comienza a adelgazar alrededor de los dos años y continúa haciéndolo hasta los veinte. Es posible correlacionar el adelgazamiento cortical con el desarrollo del comportamiento. La relación entre el espesor cortical y el desarrollo del comportamiento es probablemente una explicación a la variación en el desarrollo del comportamiento en los niños. Por ejemplo, el desarrollo tardío del lenguaje en niños con una inteligencia y destreza motora normales podría ser el resultado de unos cambios más lentos de lo normal en el espesor cortical (Kolb y Gibb 2011).

2.2.1. MIELOGÉNESIS

La fase final del desarrollo cerebral es la generación de la mielina. La mielinización es el resultado de oligodendrocitos que envuelven los axones neuronales en una envoltura grasa la cual acelera la transmisión entre neuronas (unas cien veces más rápido que las neuronas sin mielinizar). La mayor velocidad de procesamiento neuronal puede facilitar la complejidad cognitiva y la capacidad de combinar adecuadamente la información (Giedd 2004).

A diferencia de otros aspectos del desarrollo cortical, la mielina aparece tarde, cuando la proliferación celular y la migración están totalmente completas. Las áreas sensoriales primarias y motoras comienzan a mielinizar prenatalmente, mientras que las áreas de asociación frontal y parietal (las últimas en mielinizar), lo hacen postnatalmente y continúan hasta los 15 años o incluso más tarde. Debido a que diferentes regiones de la corteza mielinizan a distinto tiempo, y que la mielinización comienza en las capas inferiores de cada área cortical extendiéndose gradualmente hacia arriba, las capas superiores de las áreas motoras y sensitivas terminan la mielinización al mismo tiempo que las áreas inferiores de algunas áreas de asociación comienzan a mielinizarse (Kolb y Fantie 1997).

El patrón general de desarrollo cerebral es claro. Hay ráfagas de sinaptogénesis, alcanzando picos de densidad, y después una reorganización sináptica y estabilización con la mielinización, lo cual ocurre a diferentes tiempos y ratios para diferentes regiones cerebrales. El volumen cerebral se cuadruplica entre el nacimiento y la edad

adulto, debido a la proliferación de las conexiones, no a la producción de nuevas neuronas. Sin embargo, el cerebro es muy plástico, y nuevas conexiones significativas se pueden formar en la edad adulta en respuesta a un aprendizaje o a un hecho concreto como puede ser un accidente cerebrovascular (Goswami 2004).

2.3. MADURACIÓN CEREBRAL Y NEUROIMAGEN

Algunos de los estudios realizados sobre los cambios que sufre el cerebro a lo largo de la vida se centran en analizar los cambios asociados con la maduración en el cerebro en vivo, usando imágenes de resonancia magnética (MRI) en niños y adolescentes. Debido a que la morfología cerebral sufre cambios a lo largo de toda la vida, otros estudios de neuroimagen han examinado las modificaciones cerebrales durante la adultez y la senectud (Gómez *et ál.* 2013).

Los estudios de neuroimagen están basados en la suposición de que cualquier tarea cognitiva conlleva demandas específicas en el cerebro las cuales serán atendidas por cambios en la actividad neuronal. Estos cambios en la actividad afectan al flujo local de sangre, el cual puede ser medido de forma directa (Tomografía por emisión de positrones, PET), o indirectamente (imágenes por resonancia magnética funcional, fMRI). Las interacciones dinámicas entre procesos mentales se pueden medir con potenciales evocados (ERPs) (Goswami 2004).

Los estudios de neuroimagen en niños y adolescentes han sido útiles para relacionar la maduración dramática de las funciones cognitivas, emocionales y sociales con las estructuras cerebrales que las subyacen. Los cambios asociados con la maduración cerebral en adolescentes en la densidad de materia gris, por ejemplo, ocurren en patrones espacial y temporalmente específicos, donde la corteza parietal madura antes que la frontal (Sowell *et ál.* 2003). Los estudios sobre la densidad de materia gris han mostrado cambios no lineales durante la niñez y la adolescencia con un incremento prepubertal seguido de una pérdida postpubertal. La densidad de materia gris en MRI es una medida indirecta de la compleja arquitectura de glía, la vasculatura y de neuronas con procesos dendríticos y sinápticos (Gogtay *et ál.* 2004).

La densidad de materia blanca también se incrementa durante la adolescencia. Algunos estudios han demostrado que el volumen de materia blanca aumenta progresivamente hasta los 40, produciéndose después un descenso constante (Sowell *et ál.* 2003). En los estudios de MRI la materia blanca se relaciona con axones mielinizados. Los axones mielinizados pueden ser proyeccionales (conectan el cerebro a la médula espinal), de asociación (conectan un tipo de parte del cerebro con otra) o comisurales (conectan partes similares del cerebro en el hemisferio izquierdo y derecho). Estudios basados en imágenes por tensor de difusión (DTI) han mostrado que es posible discernir entre estos tipos diferentes de conexiones de materia blanca (Giedd 2004).

2.4. UTILIDAD DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DE LA MADURACIÓN CEREBRAL

En las últimas décadas se ha llevado a cabo un importante esfuerzo para explorar los cambios electroencefalográficos asociados con el desarrollo cerebral. Sin embargo, únicamente unos pocos estudios han analizado registros MEG para estudiar las modificaciones en la actividad cerebral a lo largo de la vida. El cerebro humano puede verse afectado por numerosos trastornos neurológicos desde la niñez hasta la senectud. Por ello, el análisis de los cambios relacionados con la edad en la actividad MEG se convierte en una cuestión relevante para caracterizar con precisión los estados patológicos y poder diferenciarlos de los cambios debidos al envejecimiento normal (Poza *et ál.* 2013).

La MEG es una técnica no invasiva que presenta algunas ventajas con respecto a otras técnicas de neuroimagen, como pueden ser PET o fMRI. La EEG y la MEG son técnicas complementarias. Numerosos estudios han demostrado que los campos magnético y eléctrico proveen diferentes puntos de vista sobre un mismo generador, aunque la MEG se centra más en las componentes intracelulares y la EEG en las componentes extracelulares. La resolución temporal de EEG y MEG es similar, sin embargo la MEG tiene ciertas ventajas con respecto a la EEG, ya que es prácticamente insensible a las diferencias por la conductividad de los tejidos, lo que facilita la localización de actividad espontánea o evocada. (Rampp y Stefan 2007). En los últimos años, las ventajas que ofrecen los registros MEG se han utilizado en diferentes estudios para diferenciar los sujetos de control de pacientes con diversos trastornos cerebrales, como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, depresión, esquizofrenia o trastorno por déficit de atención/hiperactividad (Gómez *et ál.* 2013).

CAPITULO 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

3.1. INTRODUCCIÓN.....	16
3.2. FUNDAMENTOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA.....	17
3.2.1. SENSORES SQUID.....	17
3.2.2. GRADIÓMETROS Y ELIMINACIÓN DEL RUIDO.....	18
3.3. DETECCIÓN Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNÉTICA CEREBRAL.....	20

3.1. INTRODUCCIÓN

La magnetoencefalografía se trata de una técnica no invasiva de neuroimagen capaz de medir pequeños campos magnéticos que se generan en diversas regiones cerebrales. Es una herramienta muy útil en la investigación del cerebro y la cognición. Se puede obtener con una gran confiabilidad espacial la localización de la actividad cerebral mediante la combinación de la MEG con la imagen de resonancia magnética estructural (sMRI) (Zhang *et ál.* 2014).

Los primeros estudios MEG se llevaron a cabo con un sistema monocanal, el cual se desplazaba a lo largo de la superficie del cuero cabelludo que se deseaba registrar. Con el desarrollo de nuevos sistemas gradiométricos se comenzaron a crear sistemas de 4, 7, 14, 24 y 31 canales, todos ellos monohemisféricos (por lo que no podían recoger toda la actividad cerebral simultáneamente). Posteriormente se desarrollaron sistemas bihemisféricos, que permitieron recoger la actividad de forma simultánea (Maestú *et ál.* 1999). Los neuromagnetómetros modernos contienen conjuntos en forma de casco de más de 300 sensores SQUID, los cuales para operar tienen que introducirse en helio líquido a la temperatura de 4K (-269°C) (Hari y Salmelin 2012).



Figura 3. Equipo de registro MEG moderno situado en posición vertical (Stufflebeam 2011).

3.2. FUNDAMENTOS DE LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

Faraday estableció en 1831 que existe una relación directamente proporcional entre el voltaje inducido en un circuito cerrado y la rapidez de cambio en el tiempo del flujo magnético que atraviesa una superficie. Fue Hans Christian Oersted quién descubrió que las corrientes eléctricas generaban campos magnéticos a su alrededor, y cuya dirección se puede establecer por medio de “la regla de la mano derecha” (ver figura 4). Esta teoría es aplicable a las corrientes bioeléctricas (neuronas y fibras musculares) (González 2010).

Los campos magnéticos de los sistemas biológicos atraviesan sin problemas las diferentes estructuras circundantes debido a la permeabilidad, similar a la del aire, que presentan las sustancias no magnéticas, y cuyo valor es uno. Esta circunstancia es una de las principales características de la MEG frente a los registros de campos eléctricos (EEG, EMG, etc.) que encuentran diferencias significativas debido a la resistencia eléctrica de los distintos tejidos, la cual provoca notables alteraciones en la señal (Maestú *et ál.* 1999).

Se puede explicar la morfología del campo magnético mediante el dipolo equivalente de corriente (ECD). El ECD es de carácter vectorial, y su módulo representa la magnitud de la corriente. El ECD generado por una dendrita es aproximadamente de $3 \cdot 10^{-14}$ A·m. El elemento de campo originado por este ECD será de $2 \cdot 10^{-18}$ T si se ubica a una distancia de 4 cm (Pastor y Sola 2002). Para obtener un campo magnético con una intensidad suficiente como para ser medido fuera del cuero cabelludo es necesario que haya aproximadamente 50.000 neuronas activas (Zhang *et ál.* 2014).

3.2.1. SENSORES SQUID

El principal problema al que se enfrenta la MEG es el registro de campos magnéticos de muy baja intensidad, 10^9 veces más pequeños que el campo geomagnético. Esto se consigue gracias a la tecnología de los superconductores cuánticos de interferencia o SQUID (*Superconducting Quantum Interferente Device*), que a temperaturas próximas al cero absoluto (4.2° K) se comportan como conductores

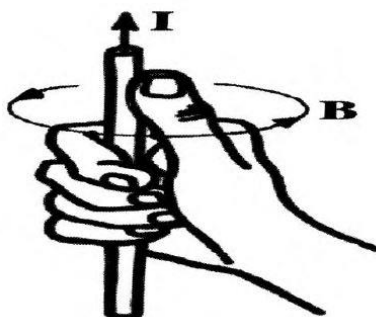


Figura 4. Regla de la mano derecha para describir la dirección del campo magnético (González 2010).

que no oponen resistencia a la circulación de corriente. Tres descubrimientos importantes fundamentan esta propiedad de los superconductores: (i) el descubrimiento de los materiales superconductores, (ii) el par de Cooper (producido al ligarse dos electrones de *spin* y momento opuesto, resultando un *spin* y momento neto nulos), y (iii) el efecto Josephson (Maestú *et ál.* 1999). Éste último describe los efectos eléctricos observados al separar dos materiales superconductores por una fina capa de material aislante, que permite que una pequeña corriente fluya entre ambos conductores, gracias a lo que se conoce como efecto túnel. La corriente característica es el valor crítico que tiene que mantener la corriente que circula por el anillo para que pueda mantenerse la superconductividad (Pastor y Sola 2002).

La inducción de corriente al aplicar un campo variable se consigue gracias a la forma de anillo que posee el SQUID. El acoplamiento entre la corriente inducida y el SQUID se realiza por medio de un nuevo anillo de inducción. En la figura 5 se muestra el sistema de captación del campo magnético mediante el SQUID. Cuando la corriente total inducida por el campo magnético supera el valor crítico, mediante la unión débil se pierde la superconductividad, originándose una diferencia de potencial que posteriormente se amplifica (Pastor y Sola 2002). Los sensores SQUID no tienen una configuración adecuada para detectar de forma directa las señales del cerebro, a pesar de tener una elevada sensibilidad a los campos magnéticos. Por ello, es necesario adaptar los campos para que los puedan captar los sensores, y esto se consigue mediante lo que se conoce como transformadores de flujo. Dichos transformadores constan de dos bobinas, una de detección, ubicada próxima al paciente, y una de compensación, conectada en serie a la de detección y enrollada en distinta dirección. Los sensores, al igual que los transformadores de flujo, se colocan en un contenedor criogénico relleno con helio líquido para mantener su temperatura próxima al cero absoluto y que puedan funcionar correctamente como superconductores (Gómez 2009; Vrba y Robinson 2001).

Los transformadores de flujo tienen como una de sus funciones principales la de reducir el ruido ambiental. Los gradiómetros (dos o más espiras) permiten atenuar señales de ruido que provienen de fuentes lejanas, mientras que los magnetómetros (una única espira) no lo hacen. Es por ello que los gradiómetros son los transformadores de flujo que más se utilizan en los sistemas MEG comerciales (Gómez 2009; Vrba y Robinson 2001).

3.2.2. GRADIÓMETROS Y ELIMINACIÓN DEL RUIDO

Como se ha comentado anteriormente, los campos magnéticos asociados con la actividad cerebral no exceden de unos cientos de femtoTeslas en amplitud, e incluso las señales magnéticas más fuertes asociadas con las descargas epilépticas son del orden de los pico-Tesla, lo cual es varios órdenes de magnitud más pequeño que el campo magnético constante de la tierra (del orden de un miliTesla). Debido a esto, es necesario que los sistemas de registro sean capaces de atenuar el ruido (Velmurugan *et ál.* 2014).

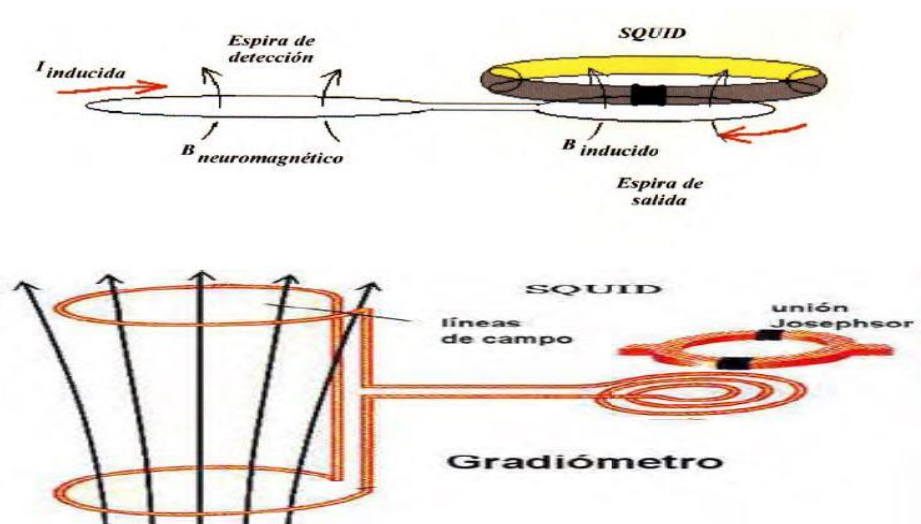


Figura 5. Sistema de captación del campo magnético inducido por las dendritas de las neuronas piramidales y captado por el SQUID (González 2010).

Una forma de atenuar este ruido son los sistemas gradiométricos, los cuales restan el campo magnético exógeno mediante unos anillos captadores enrollados en forma opuesta. Estos sistemas pueden ser de primer (magnetómetros), segundo u orden superior, en base a su número de espiras, o también pueden clasificarse en base a su disposición espacial en axiales (mediante cables superconductores enrollados) o planares. La línea de base de los gradiómetros axiales es, por lo general, mayor que la de los planares. Por lo tanto, los gradiómetros planares pueden captar señales de un área mucho menor, lo que es una gran ventaja en medidas con mucho ruido ambiental (Poza 2008; Sternickel y Braginski 2006).

Otra forma para reducir el efecto de las interferencias electromagnéticas externas es realizar las medidas en salas aisladas magnéticamente, las cuales actúan como un blindaje para las señales tanto de baja frecuencia como de alta frecuencia. Este tipo de salas suelen estar construidas con dos o más capas mu-metal (una aleación de níquel y hierro con una elevada permeabilidad magnética) junto con aleaciones de aluminio (Velmurugan *et ál.* 2014). Estas habitaciones permiten atenuar el ruido ambiental por un factor de 100 alrededor de 0.1 Hz y por uno de 10^5 en torno a 100 Hz (Poza 2008; Sternickel y Braginski 2006).

Además del sensor y la habitación aislada magnéticamente, en la figura 6 podemos observar el resto de elementos que componen un sistema típico de registro de la actividad MEG. Este se complementa con una videocámara y un intercomunicador para observar al sujeto y comunicarse con él cuando se encuentre en la sala, así como con dispositivos de estimulación, de digitalización de la forma de la cabeza y de medición de la posición (Gómez 2009).

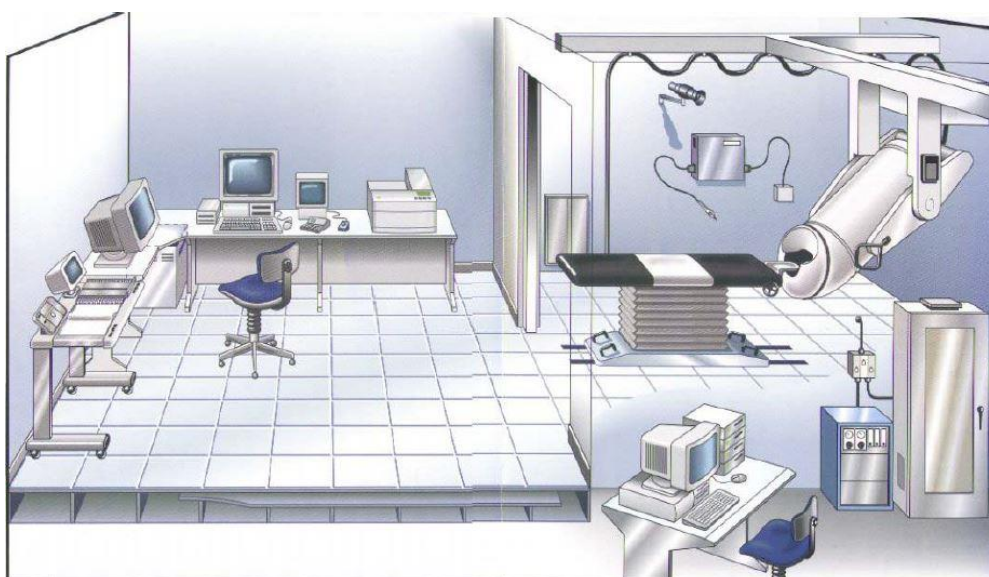


Figura 6. Esquema general de un sistema MEG típico (Gómez 2009).

3.3. DETECCIÓN Y REGISTRO DE LA ACTIVIDAD MAGNETICA CEREBRAL

En una neurona en reposo el exterior se encuentra cargado negativamente con respecto al interior al mantener siempre una separación de carga. Se producen corrientes extra e intracelulares debido a la corriente iónica transmembrana. Se pueden considerar a las corrientes intracelulares como las generadoras del campo magnético que se quiere registrar, ya que mientras que estas mantienen su densidad constante, las corrientes extracelulares ven disminuida su densidad al extenderse a distintas regiones de forma radial (Maestú *et ál.* 1999). En una neurona, la corriente va siempre dirigida hacia la zona de menor resistencia eléctrica (Maestú *et ál.* 1999).

Además de las corrientes intra y extracelulares, los desplazamientos iónicos generan otro tipo de corriente conocido como corrientes transmembrana, las cuales prácticamente no contribuyen en los campos magnéticos (Swinney y Wiskwo 1980). Por lo tanto, la MEG se basa en la captación de las corrientes intracelulares, mientras que la EEG se centra más en las corrientes transmembrana y extracelulares (Maestú *et ál.* 1999).

Mediante algunos modelos es posible determinar la localización de las fuentes donde se produce la actividad cerebral. La solución a lo que se conoce como problema inverso es cuando, a partir de la componente magnética o eléctrica, se localizan las fuentes de la actividad registrada (Baillet *et ál.* 2001). El caso contrario es lo que se conoce como problema anterógrado, es decir, cuando se conocen las fuentes de la actividad neural y en base a ello se modela el campo medido a determinada distancia de la fuente. El problema inverso posee una infinidad de soluciones potencialmente “correctas” ya que existen numerosas configuraciones de fuente de corriente que pueden

dar lugar al mapa MEG que se registra. El problema entonces es encontrar la configuración que sea fisiológicamente plausible y cual de entre todas las soluciones dará el mayor ajuste estadístico entre la predicción del modelo y las señales que se observan (Hari *et ál.* 2000).

Las soluciones son, por lo tanto, una probabilidad estadística de donde se puede encontrar el origen de la fuente. Para abordar el problema hay que implementar supuestos que permitan limitar el número de soluciones existentes de la configuración de la fuente (Zhang *et ál.* 2014). El modelo de dipolos es una aproximación en la estimación de fuentes que permite obtener una única solución. Con el fin de hacer la solución inversa manejable, se puede aproximar que la actividad de la corteza sensorial primaria o motora se origina como un único ECD. Esto es fisiológicamente posible debido a que se activa de forma síncrona una zona limitada de la corteza y que los sensores están a unos pocos centímetros de la fuente. El ECD provee información espacial, magnitud (corriente del momento dipolar) y dirección. Normalmente se calcula utilizando un algoritmo iterativo de mínimos cuadrados (Stufflebeam 2011).

El primer paso para llevar a cabo el registro de la señal es conocer la ubicación espacial de la cabeza del paciente. Para ello, se marcan varios puntos sobre los tres ejes del espacio mediante un sistema de bobinas situadas en puntos concretos de la cabeza. Después se registra con un puntero la señal electromagnética de las bobinas para localizarlas espacialmente mediante un *software* y a continuación el sujeto se sitúa en la cama o silla ajustable (Maestú *et ál.* 1999). El siguiente paso para el registro consiste en cubrir la cabeza con el casco de registro. Una de las ventajas que aporta la MEG frente a otras técnicas funcionales es que, durante el registro, debido a que los órganos sensoriales no quedan cubiertos por el casco, se pueden realizar distintas estimulaciones al paciente (Maestú *et ál.* 1999). Con el paciente preparado, se procede al registro de la señal mediante el conjunto de gradiómetros distribuidos por el casco. Las señales captadas se convierten, a través del anillo de los SQUID, en impulsos eléctricos. Además, se suele llevar a cabo un preprocesado para la eliminación de ruido y la adaptación del ancho de banda a las necesidades de cada aplicación. Antes de llevar a cabo el análisis, se complementan estas operaciones mediante digitalización, amplificación y filtrado de las señales (Poza 2008).

Los datos registrados pueden analizarse en tiempo real o, posteriormente, una vez almacenados. Mediante software se pueden llevar a cabo numerosas acciones como, por ejemplo, la selección de la frecuencia de muestro y de los filtros a emplear o estimar el origen de las señales. Asimismo, se pueden representar las activaciones significativas sobre una imagen ideal o sobre una imagen estructural del cerebro, obtenida por tomografía axial computerizada o por resonancia magnética (Maestú *et ál.* 1999).

CAPITULO 4. SUJETOS Y SEÑALES

4.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	23
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES MEG.....	23
4.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS.....	24

4.1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

En el presente estudio se ha llevado a cabo un análisis de la actividad MEG de un total de 220 sujetos, de los cuales 99 de ellos eran hombres y 121 mujeres, con edades comprendidas entre los 7 y los 84 años. Ninguno de estos sujetos sufría patología alguna, todos estaban mentalmente sanos y sin historial de enfermedades psiquiátricas o neurológicas. Ninguno de los sujetos que han participado en el estudio tomaba medicación que pudiesen afectar a la actividad MEG. Para realizar el análisis estadístico se ha organizado a los sujetos en ocho grupos de edades, correspondiéndose cada grupo con una década. En la tabla 1 se muestra un resumen de los datos sociodemográficos para cada una de las décadas.

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS SEÑALES MEG

El registro de las señales MEG utilizadas en el estudio se llevó a cabo con un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500 WH de 4D Neuroimaging, situado en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid, dentro de una sala aislada magnéticamente. Se realizó un registro de 5 minutos de actividad MEG espontánea en 148 sensores para cada uno de los participantes. En la figura 7 se puede observar la ubicación de cada uno de los sensores. Durante el registro, todos los sujetos permanecieron tumbados, despiertos, en reposo y también se les pidió que mantuvieran los ojos cerrados para reducir al máximo la presencia de artefactos causados por el movimiento ocular.

Para el registro de las señales MEG se utilizó una frecuencia de muestreo de 678.71 Hz y un filtrado software entre 0.1 y 200 Hz. A continuación, se llevó a cabo un diezmado con un factor de 4, dando lugar a una frecuencia de muestreo de 169.549 Hz.

GRUPO DE EDAD	NÚMERO DE SUJETOS	EDAD (MEDIA \pm SD)	GÉNERO (HOMBRES-MUJERES)
I (< 10 años)	9	8.3 \pm 0.9	5-4
II (10-19 años)	20	15.0 \pm 3.6	7-13
III (20-29 años)	43	24.4 \pm 3.0	20-23
IV (30-39 años)	36	33.0 \pm 2.6	18-18
V (40-49 años)	19	44.3 \pm 3.1	12-7
VI (50-59 años)	21	55.9 \pm 3.0	11-10
VII (60-69 años)	40	64.9 \pm 2.7	11-29
VIII (> 70 años)	32	75.1 \pm 4.1	15-17

Tabla 1. Datos sociodemográficos de los grupos bajo estudio. SD: desviación estándar.

Por último, se realizó un filtrado digital de las señales entre 1 y 65 Hz. Para el análisis se emplearon seis bandas de frecuencia que se corresponden con las bandas de frecuencia que se muestran en la tabla 2. Los registros de las señales filtradas, con una duración de 5 minutos equivalente a 50863 muestras, se dividieron en *trials* de 5 segundos, equivalentes a 848 muestras, todos ellos libres de artefactos. Estos *trials* fueron los que se emplearon para los análisis subsiguientes.

4.3. RECHAZO DE ARTEFACTOS

Aunque los sujetos permanecieron en un estado de reposo mientras se efectuaban las medidas y con los ojos cerrados, el cuerpo siempre tiene movimientos involuntarios. Un artefacto se define como cualquier potencial eléctrico que no se origina en el cerebro. A pesar de que la mayoría de artefactos se atenúan considerablemente al realizar las medidas en las salas aisladas, hay artefactos que se deben al equipamiento y las actividades que se llevan a cabo en esas salas. Estos

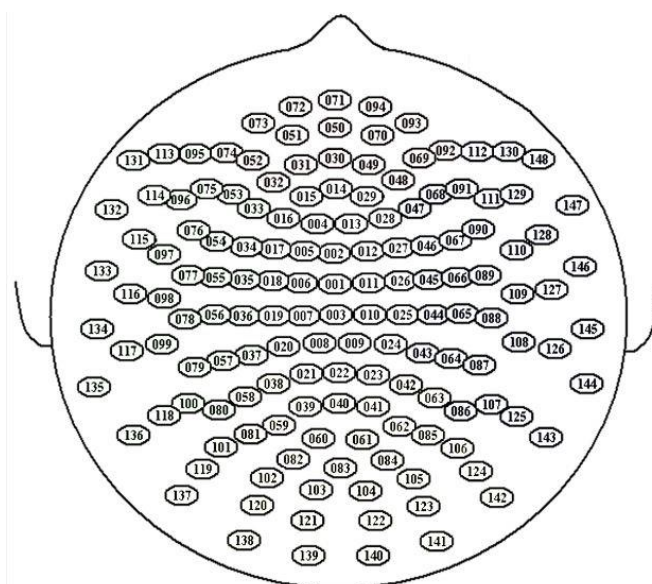


Figura 7. Diagrama con la ubicación de los sensores MEG empleados en el registro.

BANDA DE FRECUENCIA	RANGO DE FRECUENCIA
Delta (δ)	1 – 4 Hz
Zeta (θ)	4 – 8 Hz
Alfa (α)	8 – 13 Hz
Beta1 (β_1)	13 – 19 Hz
Beta2 (β_2)	19 – 30 Hz
Gamma (γ)	30 – 65 Hz

Tabla 2. Bandas de frecuencia de interés.

artefactos básicamente pueden ser de dos tipos, de origen fisiológico (como pueden ser los latidos del corazón, movimientos oculares o actividad muscular) y de origen no fisiológico (como la frecuencia de la red eléctrica, las cámaras de video o las vibraciones mecánicas) (Tal y Abeles 2013; Hansen *et ál.* 2010). Debido a que estos artefactos interfieren en las señales MEG, se llevó a cabo tanto inspección visual como análisis de componentes independientes (ICA) para minimizar la presencia de artefactos oculográficos, cardiográficos y miográficos (Gómez *et ál.* 2013). El ICA se ha realizado usando el *toolbox* de Matlab EEGLAB (Delorme y Makeig 2004). Gracias a ello, se pudieron generar vectores de artefactos para cada señal, en los cuales se indicaba que *trials* estaban libres de artefactos. Una vez que se eliminaron los *trials* que contenían artefactos, se construyeron matrices tridimensionales con las señales MEG, las cuales contenían 848 muestras por 148 canales por el número de *trials* libres de artefactos (con un promedio de 17.95 *trials* libres de artefactos), para el posterior cálculo de parámetros.

CAPITULO 5. MÉTODOS

5.1. INTRODUCCIÓN.....	27
5.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD.....	27
5.2.1. <i>MAGNITUDE SQUARED COHERENCE</i>	27
5.2.2. <i>PHASE LOCKING VALUE</i>	27
5.2.3. DISTANCIA EUCLÍDEA.....	28
5.3. PARÁMETROS DE RED.....	29
5.3.1. COEFICIENTE DE AGRUPAMIENTO.....	29
5.3.2. LONGITUD DE CAMINO.....	30
5.3.3. EFICIENCIA.....	30
5.3.4. EXCENTRICIDAD.....	31
5.3.5. RADIO.....	31
5.3.6. GRADO DE NODO.....	31
5.3.7. DENSIDAD.....	32
5.3.8. IRREGULARIDAD.....	32
5.3.9. <i>SHANNON GRAPH COMPLEXITY</i>	32
5.3.10. <i>CLOSENESS CENTRALITY</i>	33
5.3.11. <i>BETWEENNESS CENTRALITY</i>	33
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD.....	34
5.4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS DE RED.....	34

5.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este capítulo se va a llevar a cabo la explicación de cada una de las medidas tanto de conectividad, sincronización y similitud estadística, así como de los parámetros de red aplicados a las señales. Después se explicarán los métodos estadísticos empleados para analizar las diferencias entre décadas consecutivas para los distintos parámetros.

5.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD

Para llevar a cabo las simulaciones de las medidas de conectividad, sincronización y similitud sobre las señales MEG, en el presente TFG se han empleado distintos *scripts* contenidos en el *toolbox* de MATLAB desarrollado por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid.

5.2.1. MAGNITUDE SQUARED COHERENCE

La *Magnitude Squared Coherence* (MSCOH) es un parámetro de conectividad en el dominio de la frecuencia que cuantifica la relación espectral entre dos señales. Es una función de la frecuencia, y es una métrica intuitiva análoga a la correlación, donde un valor de uno indica correspondencia perfecta del contenido de la frecuencia (Hay y Wachowiak 2017). La función de coherencia compleja es la densidad espectral cruzada normalizada (Carter *et ál.* 1973):

$$\gamma_{xy}(f) = \frac{\phi_{xy}(f)}{\sqrt{\phi_{xx}(f)\phi_{yy}(f)}}, \quad (1)$$

donde $\phi_{xy}(f)$ es la densidad espectral cruzada a la frecuencia f entre $x(t)$ e $y(t)$, dos procesos estacionarios aleatorios de media cero, y $\phi_{xx}(f)$ y $\phi_{yy}(f)$ son las densidades espectrales de estos procesos (Carter *et ál.* 1973).

Se define por tanto la MSCOH de $x(t)$ e $y(t)$ de la siguiente manera (Hay y Wachowiak 2017):

$$MSCOH_{xy} = \left| \gamma_{xy}(f) \right|^2 = \frac{|\phi_{xy}(f)|^2}{\phi_{xx}(f)\phi_{yy}(f)}. \quad (2)$$

La MSCOH se ha utilizado en aplicaciones de análisis de señales biomédicas tales como la identificación de la banda máxima de respuesta de conducción del potencial evocado somatosensorial o la detección de potenciales evocados auditivos entre otras (Hay y Wachowiak 2017).

5.2.2. PHASE LOCKING VALUE

El *Phase Locking Value* (PLV) es una medida altamente sensitiva de la sincronización neuronal. El PLV cuantifica la relación entre las fases de dos señales $x(t)$ e $y(t)$. Las amplitudes de estas dos señales pueden ser incorreladas (Khadmaoui *et ál.*

2016; Bob *et ál.* 2008). Para calcular el PLV en primer lugar es necesario limitar el espectro mediante filtrado en la banda de frecuencia de interés. Después se utiliza la transformada de Hilbert para extraer las fases instantáneas, $\varphi_x^{band}(t)$ y $\varphi_y^{band}(t)$, de las dos señales $x(t)$ e $y(t)$, respectivamente. Así, la diferencia de fase instantánea para una época n se obtiene de la siguiente manera (Khadmaoui *et ál.* 2016; Lachaux *et ál.* 1999):

$$\Delta\varphi_{xy}^{band}(t, n) = \varphi_x^{band}(t, n) - \varphi_y^{band}(t, n). \quad (3)$$

Finalmente, el PLV se calcula como la variabilidad de la diferencia de fase instantánea:

$$PLV_{xy}^{band} = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\varphi_{xy}^{band}(t,n)} \right|, \quad band = \{\delta, \theta, \alpha, \beta1, \beta2, \gamma\}, \quad (4)$$

donde N es el número de muestras por época y $|\cdot|$ indica el módulo del valor complejo (Khadmaoui *et ál.* 2016).

El valor de PLV varía entre cero y uno. Un valor de cero indica ausencia de sincronización entre fases y un valor de uno una diferencia de fase constante, es decir, que la sincronización de señales es perfecta. La disminución del PLV entre dos señales indica una pérdida de sincronización entre ellas (Olejarczyk *et ál.* 2017).

5.2.3. DISTANCIA EUCLÍDEA

El concepto de distancia entre dos distribuciones de probabilidad fue desarrollado inicialmente por Mahalanobis en 1936 (Mahalanobis 1936). Este concepto se utiliza con frecuencia entre modelos estadísticos en aplicaciones de procesamiento de señales tales como la detección, clasificación, reconocimiento de patrones o codificación (Khadmaoui *et ál.* 2016; Basseville 1989).

La distancia euclídea (ED) es una medida de similitud estadística la cual se va a utilizar para evaluar las diferencias entre los contenidos espectrales en el espectro de potencia normalizado de dos sensores MEG. La ED se define de la siguiente forma (Bruña *et ál.* 2012; Ullah 1996):

$$ED_{xy}^{band} = \sum_{f \in band} \left[\frac{P_x(f) - P_y(f)}{2} \right]^{1/2}, \quad band = \{\delta, \theta, \alpha, \beta1, \beta2, \gamma\}, \quad (5)$$

donde $P_x(f) = (1/N)\phi_{xx}(f)$ y $P_y(f) = (1/N)\phi_{yy}(f)$ son los espectros de potencia normalizados para una banda de frecuencia dada de las señales $x(t)$ e $y(t)$. ED varía entre 0 y 1, correspondiéndose los extremos con la mayor o menor similitud respectivamente. Por lo tanto la relación es inversa entre los resultados obtenidos con ED y los de MSCOH y PLV, de tal forma que si se quisiera tener una relación directa podríamos considerar $\overline{ED} = 1 - ED$ (Bruña *et ál.* 2012).

La ED se ha utilizado con éxito en otros estudios para diferenciar señales cerebrales electromagnéticas en diferentes trastornos como la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer (Bachiller *et ál.* 2015; Bruña *et ál.* 2012).

5.3 PARÁMETROS DE RED

Para llevar a cabo las simulaciones de los parámetros de red sobre las señales MEG en el presente TFG, para la mayoría de los parámetros se han empleado distintos *scripts* contenidos en el *toolbox* de MATLAB *Brain Connectivity Toolbox* (Rubinov y Sporns 2010). Solamente se han utilizado *scripts* desarrollados por el Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid para el cálculo de tres parámetros (Coeficiente de agrupamiento, irregularidad y *Shannon Graph Complexity*).

Para modelar un sistema como un grafo, los nodos deben representar las unidades dinámicas y sus uniones deben ser las interacciones entre ellos (Boccaletti *et ál.* 2006). De esta forma, el cerebro se puede considerar una red compleja con unidades de conectividad funcional (Stam y van Straaten 2012). La interacción lineal entre la actividad neural en diferentes regiones cerebrales se puede usar para representar el cerebro como un grafo. Cada sensor correspondería con un nodo y las relaciones entre sensores serían las uniones entre ellos (Gomez-Pilar *et ál.* 2017a).

Las redes pueden describirse mediante numerosos parámetros. En el presente TFG se han empleado parámetros que describen las siguientes características de la red cerebral:

- Segregación: Coeficiente de agrupamiento (CLC).
- Integración: Longitud de camino (PL) y eficiencia (EFF).
- Medidas básicas: Excentricidad (ECC), Radio (R), Grado de nodo (G) y Densidad (D).
- Regularidad y complejidad: Irregularidad (H) y *Shannon Graph Complexity* (SGC).
- Centralidad: *Closeness Centrality* (CC) y *Betweenness Centrality* (BC).

5.3.1. COEFICIENTE DE AGRUPAMIENTO

El coeficiente de agrupamiento es una medida de segregación fundamental para la caracterización de grafos. El índice de agrupamiento C_i de un vértice i denota la probabilidad de que otros vértices j que están conectados al vértice i también estarán conectados entre sí. Esta noción puede ser adoptada para su uso con grafos ponderados de diversas maneras (Boccaletti *et ál.* 2006; Stam *et ál.* 2009). Para el cálculo se ha utilizado la definición propuesta por Stam *et ál.* (2009) (similar a la propuesta por Onnela *et ál.* (2009), que se implementa en el *Brain Connectivity Toolbox*), en la que, considerándose w_{ij} el peso de la conexión entre los vértices i y j , únicamente se requiere simetría ($w_{ij} = w_{ji}$) y que $0 \leq w_{ij} \leq 1$. El índice de agrupamiento (ponderado) de un vértice i se define por lo tanto de la siguiente manera (Stam *et ál.* 2009):

$$C_i = \frac{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i} \sum_{l \neq k} w_{ik} w_{il} w_{kl}}{\sum_{k \neq i} \sum_{l \neq i} w_{ik} w_{il}}. \quad (6)$$

En el caso de que w_{ij} sea 0 o 1, esta definición es equivalente a la definición clásica para grafos no ponderados (Watts y Strogatz 1998). Para vértices aislados, es decir, vértices que no tienen ninguna conexión, todos los pesos w_{ij} desaparecen, y el índice de agrupamiento se considera $C_i = 0$ (Newman 2003). El CLC medio de la red completa se puede determinar como (Stam *et ál.* 2009):

$$CLC = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i, \quad (7)$$

donde N es el conjunto de todos los nodos de la red.

5.3.2. LONGITUD DE CAMINO

La longitud de camino es la medida de integración más comúnmente usada. La integración funcional en el cerebro es la capacidad de combinar rápidamente información especializada de regiones distribuidas del cerebro. Las medidas de integración caracterizan este concepto estimando la facilidad con que las regiones del cerebro se comunican. Suelen estar basadas en el concepto de camino, que se define como la secuencia de distintos nodos y conexiones y en redes anatómicas que representa una ruta potenciales para el flujo de información entre pares de regiones cerebrales. Las longitudes de camino, por consiguiente, estiman el potencial de integración funcional entre regiones cerebrales, correspondiéndose caminos más cortos con un mayor potencial de integración (Rubinov y Sporns 2010).

Los caminos son fácilmente generalizables para redes ponderadas. Mientras que una longitud de camino binaria es igual al número de conexiones en el camino, una longitud de camino ponderada se corresponde con el total de las sumas individuales de la longitud de las conexiones. La longitud de las conexiones está relacionada inversamente con el peso de las conexiones, de tal modo que un gran peso indica asociaciones fuertes y proximidad. Podemos definir por lo tanto la longitud de camino (ponderada) característica de la red como (Rubinov y Sporns 2010):

$$PL = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}{n-1}, \quad (8)$$

donde d_{ij}^w es el elemento (i, j) de la matriz de mínimas distancias (d) , obtenida a partir de los inversos de los pesos de las conexiones entre todos los nodos (Rubinov y Sporns 2010).

5.3.3. EFICIENCIA

La eficiencia global de la red es la otra medida de integración que se ha empleado en el estudio, calculándose como el promedio inverso de las longitudes de camino ponderadas más cortas entre todos los pares de nodos (Rubinov y Sporns 2010):

$$EFF = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1}, \quad (9)$$

teniendo d_{ij}^w el mismo significado que en (8).

La longitud de camino característica está condicionada fundamentalmente por caminos largos, mientras que la eficiencia global lo está por caminos cortos (Rubinov y Sporns 2010).

5.3.4. EXCENRICIDAD

Una de las medidas básicas de grafos que se ha empleado en el estudio es la excentricidad. Es un parámetro nodal, es decir que se obtiene un valor por cada nodo de la red. Se define la excentricidad de nodo como la máxima de las menores longitudes de camino ponderadas entre un nodo y cualquiera de los otros nodos (Rubinov y Sporns 2010):

$$ECC = Máx(d^w), \quad (10)$$

donde d^w es la matriz de mínimas distancias entre todos los nodos. En Matlab se obtiene por tanto en ECC un vector que contiene para cada nodo la máxima de las menores longitudes de camino al resto de nodos (ignorándose obviamente los nodos que no están conectados, ya que la distancia a estos nodos es infinita).

5.3.5. RADIO

El radio es otra de las medidas básicas de grafos que se ha empleado para el estudio. Se trata de un parámetro global. Se define el radio del grafo como el mínimo de todas las excentricidades de los nodos (Rubinov y Sporns 2010):

$$R = Min(ECC), \quad (11)$$

calculándose ECC mediante la definición expuesta en (10).

5.3.6. GRADO DE NODO

El grado de nodo es una medida básica y muy importante. Para el caso de grafos binarios, el grado de un nodo individual es igual al número de enlaces conectados a ese nodo, lo cual en la práctica es igual al número de vecinos del nodo. Los valores individuales de grado reflejan la importancia de los nodos en la red (Rubinov y Sporns 2010). En el caso de grafos ponderados, la variante del grado de nodo, a veces denominado fuerza (*strength*) de nodo, se define como la suma de todos los pesos de las conexiones vecinas. En el presente estudio se ha calculado el grado de nodo según esta última definición, como:

$$G_i = \sum_{j \in N, j \neq i} w_{ij}, \quad (12)$$

donde N es el conjunto de todos los nodos y w_{ij} representa el peso de la conexión entre los nodos i y j (Rubinov y Sporns 2010).

5.3.7. DENSIDAD

La última de las medidas básicas que se ha elegido para el estudio es la densidad. Se puede calcular tanto la densidad nodal como la global, aunque para el estudio se va a utilizar únicamente la densidad global. La densidad del grafo se basa en el grado de nodo, y se define como la relación entre el número de conexiones efectivas en el grafo con el número de conexiones posibles (Kocevar *et ál.* 2016; Rubinov y Sporns 2010):

$$D = \frac{\sum_{i=1}^N G_i}{\frac{N(N-1)}{2}}, \quad (13)$$

donde G_i es el grado del nodo i y N es el número total de nodos.

5.3.8. IRREGULARIDAD

En el presente TFG la irregularidad ha sido la medida elegida para evaluar el orden de la distribución de los pesos del grafo. Además de comparar este parámetro, la irregularidad se ha calculado también para el posterior cálculo de la complejidad. El cálculo de H se ha basado en la definición de entropía propuesta por Shannon (1948), considerándose esta una medida de distribución estocástica de los pesos de las conexiones. H se ha calculado siguiendo la siguiente fórmula:

$$H = \frac{-1}{\log_2 T} \sum_{i=1}^N \sum_{j>1} \frac{w_{ij}}{W} \log_2 \frac{w_{ij}}{W}, \quad (14)$$

donde W es la suma de todos los pesos del grafo, T son todas las posibles conexiones del grafo ($N \cdot (N-1)/2$) y $\log_2 T$ es un factor de normalización introducido para asegurar que $0 \leq H \leq 1$ (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b).

5.3.9. SHANNON GRAPH COMPLEXITY

Para la estimar la complejidad del grafo se ha empleado una nueva medida que se basa en el supuesto de que una red compleja es un sistema que puede ser modelado como un grafo que debe mantener el equilibrio entre el orden y la cantidad de información almacenada. Se trata de la *Shannon Graph Complexity* (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b). La SCG se basa en analizar la distribución balanceada de pesos de la red. Para capturar la relación entre el orden y la información, se define la SCG como el producto de la irregularidad del grafo (H) y la divergencia del grafo (DIV) (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b):

$$SCG = H \cdot DIV, \quad (15)$$

donde H se evalúa según (14) y DIV se evalúa como se explica a continuación. La divergencia del grafo se define como la distancia estadística en el espacio de probabilidad entre la distribución de equilibrio y la distribución ponderada del grafo bajo estudio (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b).

El cálculo de DIV se ha basado en la distancia euclídea y se ha realizado de la siguiente forma:

$$DIV = \sqrt{\frac{1}{\frac{N(N-1)}{2}-1}} \cdot \frac{\sigma}{\bar{w}}, \quad (16)$$

donde \bar{w} es el promedio de todos los pesos del grafo y σ es la desviación estándar de esos valores (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b).

5.3.10. CLOSENESS CENTRALITY

Por último se van a definir los dos parámetros de centralidad empleados en el estudio. Muchas medidas de centralidad están basadas en la idea de que los nodos centrales participan en muchos caminos cortos en la red, y consecuentemente actúan como importantes centros de control del flujo de información (Freeman 1978). El primero de los parámetros de centralidad a utilizar es la *Closeness Centrality*. La CC de un nodo se define como la inversa del promedio de las longitudes de camino más cortas de un nodo al resto de nodos de la red, o lo que es lo mismo, la inversa del PL ponderado en cada nodo (Rubinov y Sporns 2010):

$$CC_i = (PL_i)^{-1} = \frac{n-1}{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^w}, \quad (17)$$

donde d_{ij}^w tiene el mismo significado que en (8). En definitiva, esta medida de centralidad nos muestra como de cerca está un nodo del resto de nodos en la red (Behinaein *et ál.* 2016).

5.3.11. BETWEENNESS CENTRALITY

La otra medida de centralidad empleada en el estudio es la *Betweenness Centrality* (BC). La BC de un nodo se define como la fracción de todos los caminos más cortos en la red que contienen dicho nodo (Rubinov y Sporns 2010):

$$BC_i = \frac{\sum_{h, j \in N, h \neq j, h \neq i, j \neq i} \frac{\rho_{hj}^w(i)}{\rho_{hj}^w}}{(n-1)(n-2)}, \quad (18)$$

donde ρ_{hj}^w es la suma de los pesos de los caminos más cortos entre los nodos h y j , y $\rho_{hj}^w(i)$ es la suma de los pesos de los caminos más cortos entre h y j que pasan por el nodo i (Rubinov y Sporns 2010). El término del divisor se utiliza para la normalización del valor de BC al rango [0 1] (Brandes U 2001). Los nodos con un alto valor de BC participan en un gran número de caminos cortos (Rubinov y Sporns 2010).

Las medidas de centralidad pueden tener diferentes interpretaciones en redes anatómicas y redes funcionales. Por ejemplo, anatómicamente los nodos centrales a menudo facilitan la integración, y por tanto permiten enlaces funcionales entre regiones anatómicamente no conectadas. Estos enlaces a su vez hacen que los nodos centrales sean menos prominentes, reduciendo la sensibilidad de las medidas de centralidad en las redes funcionales (Rubinov y Sporns 2010).

5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenidas las medidas de MSCOH, PLV y ED se procedió a su análisis estadístico para ver cuál de las tres era más adecuada para basarse en ella y realizar el posterior cálculo de los parámetros de red. Cuando se llevó a cabo la simulación de los parámetros de red, también se procedió a su análisis estadístico para poder analizar los resultados y extraer las conclusiones.

Generalmente los parámetros de red globales están fuertemente influidos por propiedades básicas como el tamaño de la red, la densidad del grafo o el grado de nodo. Para reducir la dependencia con la topología de la red se pueden aplicar distintas técnicas como, por ejemplo, la subrogación (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b). En el presente TFG se ha optado por dividir la matriz de adyacencia entre la densidad antes de realizar el cálculo del resto de parámetros de red (Gomez-Pilar *et ál.* 2017b).

A continuación se detallan los análisis estadísticos aplicados a las distintas medidas.

5.4.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD

Una vez que se obtuvieron los resultados, se realizó el análisis descriptivo de estas tres medidas para explorar sus distribuciones. Mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y de Levene se observó que las distribuciones de los datos no eran normales ni homocedásticas. Por lo tanto, se decidió finalmente utilizar el test U de Mann-Whitney. El límite de significación se fijó en $\alpha = 0.05$. El test U de Mann-Whitney se trata de un test no paramétrico que, como tal, aplica muy pocas suposiciones sobre la distribución de los datos. Es uno de los test no paramétricos más utilizados, en el que la potencia estadística se estima como la probabilidad de rechazar una hipótesis nula falsa (Nachar 2008). En este nivel de análisis no se aplicó ningún tipo de corrección por comparaciones múltiples ya que el objetivo era obtener una caracterización descriptiva de los patrones de acoplamiento neural.

5.4.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS PARÁMETROS DE RED

Una vez que se estableció la medida de acoplamiento neuronal (i.e. el PLV) para generar la red neuronal funcional, se procedió a calcular los parámetros de red. A partir de ellos se procedió a realizar un análisis estadístico similar al del apartado anterior. Hay que tener en cuenta que en el caso de los parámetros de red se siguieron distintos pasos en función de si los parámetros eran nodales o globales.

En primer lugar, se observó que las distribuciones de los datos no eran normales ni homocedásticas, mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y de Levene. Por ello, al igual que para las medidas anteriores, se aplicó el test U de Mann-Whitney para las comparaciones entre grupos en todos los parámetros (tanto nodales como globales). El nivel de significación se estableció en $\alpha = 0.05$.

En el caso de los parámetros globales se dibujaron los diagramas de cajas o *boxplots* para cada parámetro promediado sobre todos los canales, para obtener un resumen visual de la distribución de los datos en las ocho décadas. En estos diagramas, se dividen en cuatro partes proporcionales los valores ordenados de los datos, mediante una caja con tres líneas horizontales. Aproximadamente a mitad de la caja aparece una línea que indica la mediana de la distribución, mientras que las partes superior e inferior de la caja marcan los percentiles 75 y 25, respectivamente. Por último están los bigotes o *whiskers*, que abarcan hasta un máximo de 1.5 veces el rango intercuartil y se representan con dos líneas que nacen de los extremos de la caja y que se prolongan hasta las observaciones extremas. De haber un dato fuera del rango, este se considera una observación anómala y queda representada con el símbolo ‘+’ (Poza 2008).

En el caso de los parámetros nodales, se realizó una primera prueba sin aplicar ningún tipo de corrección a los datos, pero dado el elevado número de comparaciones se optó por aplicar la corrección *False Discovery Rate (FDR)* (Benjamini y Hochberg 1995).

CAPITULO 6. RESULTADOS

6.1. INTRODUCCIÓN.....	37
6.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD.....	37
6.2.1. <i>MAGNITUDE SQUARED COHERENCE</i>	37
6.2.2. <i>PHASE LOCKING VALUE</i>	39
6.2.3. DISTANCIA EUCLÍDEA.....	39
6.3. PARÁMETROS DE RED.....	39
6.3.1. COEFICIENTE DE AGRUPAMIENTO.....	42
6.3.2. LONGITUD DE CAMINO.....	42
6.3.3. EFICIENCIA.....	42
6.3.4. EXCENTRICIDAD.....	42
6.3.5. RADIO.....	47
6.3.6. GRADO DE NODO.....	47
6.3.7. DENSIDAD.....	47
6.3.8. IRREGULARIDAD.....	47
6.3.9. <i>SHANNON GRAPH COMPLEXITY</i>	52
6.3.10. <i>CLOSENESS CENTRALITY</i>	52
6.3.11. <i>BETWEENNESS CENTRALITY</i>	52

6.1. INTRODUCCIÓN

Una vez se calcularon las medidas expuestas en el capítulo anterior, en este capítulo se resumen los resultados obtenidos. Primero se muestran los resultados de conectividad, sincronización y similitud, y en base a ellos se elige una de las tres medidas para el cálculo de los parámetros de red, los cuales se muestran después.

6.2. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD

A continuación, se van a exponer los resultados que se han obtenido de MSCOH, PLV y ED para la base de datos empleada. Las señales de dicha base de datos eran, en principio, matrices de tres dimensiones (148 canales x 848 muestras x 60 *trials*). Una vez se realizó la eliminación de artefactos, el tamaño de la tercera dimensión se redujo en función del número de *trials* eliminados, por lo que la longitud de esta dimensión difiere para cada uno de los sujetos. Como se comentó anteriormente, los sujetos se van a dividir en ocho grupos de edad, según la división indicada en la tabla 1.

Antes de proceder a la visualización de los resultados se han realizado dos promedios. El primero de estos promedios se realiza en frecuencia, para cada una de las seis bandas que se muestran en la tabla 2. Después se ha llevado a cabo un promedio en el número de *trials* para los tres parámetros, con el fin de reducir las matrices a dos dimensiones (148x148), siendo estas las matrices de adyacencia. Realizados estos promedios, se procede al análisis estadístico de los parámetros y a su posterior visualización.

6.2.1. MAGNITUDE SQUARED COHERENCE

En la figura 8 se muestran los resultados obtenidos para la MSCOH. En esta imagen podemos observar diferencias significativas en las distintas bandas para prácticamente todas las comparaciones entre grupos de edad consecutivos. Se observa un aumento de MSCOH entre la década IV y la V para todas las bandas de frecuencia excepto para el ritmo dominante (α), donde se observa un descenso de MSCOH (aunque hay aumento en algunos sensores, como los ubicados en la zona central). Lo mismo ocurre entre las décadas VII y VIII. También se aprecia un aumento entre la década I y II en la banda α . Entre las décadas III y IV podemos ver un descenso de MSCOH en todas las bandas de frecuencia (más leve en δ , y mezclado con un leve aumento en los sensores de la zona central en α y β_1). También hay un descenso entre V y VI, especialmente en las bandas de alta frecuencia (β_1 , β_2 y γ), así como entre VI y VII en δ y más notablemente en α y γ . Para la comparación entre II y III vemos una reducción de MSCOH en altas frecuencias (β_2 y γ).

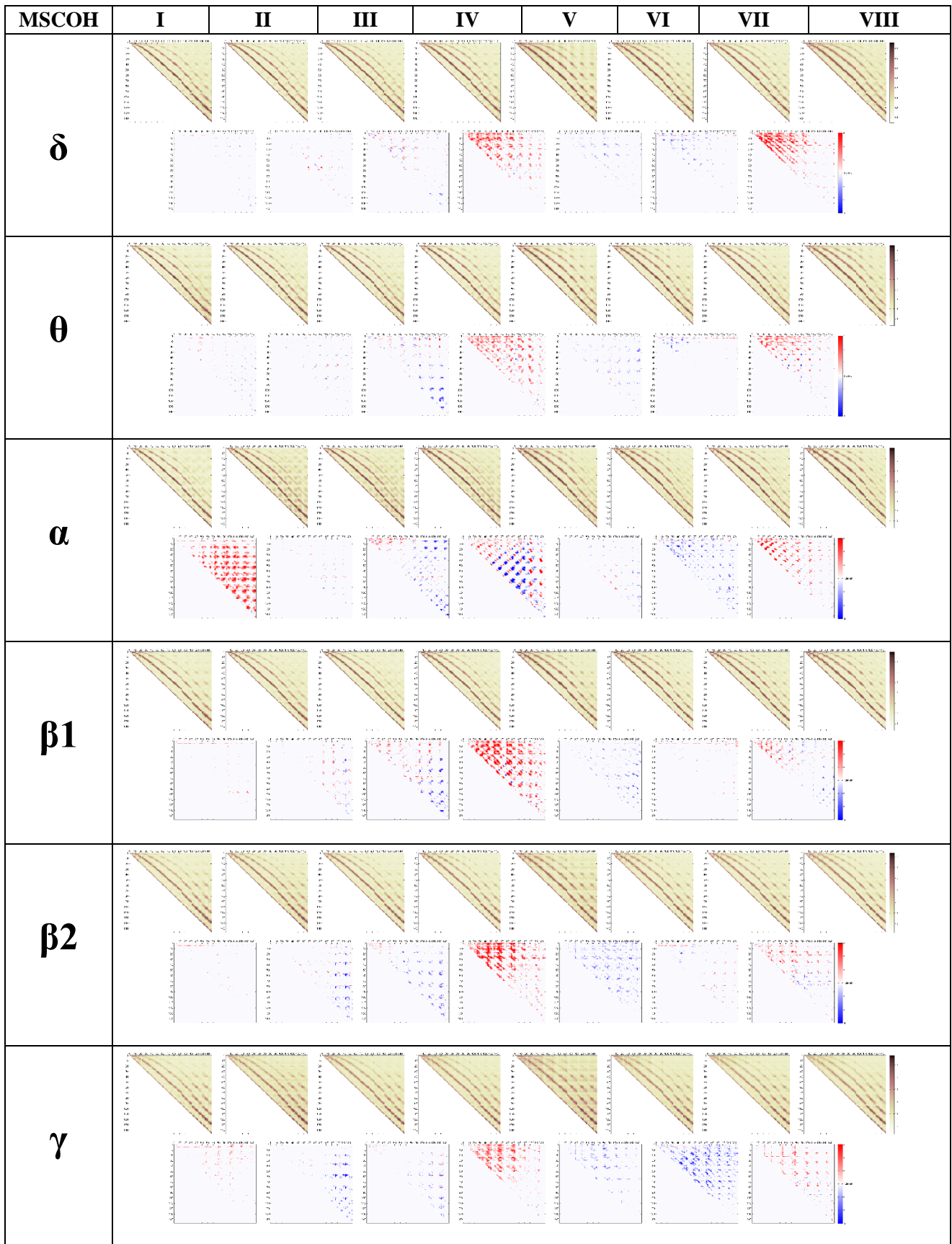


Figura 8. Resultados de MSCOH para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila la matriz de adyacencia de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos. En rojo se indica que los valores en un grupo son mayores que en el anterior, y en azul que son menores.

6.2.2. PHASE LOCKING VALUE

En la figura 9 se recogen los resultados de PLV. Los patrones son muy similares a lo obtenido con la MSCOH. Se aprecia el aumento para todas las bandas entre las décadas VII y VIII así como entre IV y V salvo en α donde, igual que ocurría para MSCOH, hay un descenso general acompañado de un aumento en los sensores de la zona central. Se aprecia también el aumento en la banda α entre las décadas I y II y, aunque en menor medida, aparece este aumento en γ . También aparece en θ un descenso entre las décadas I y II (el cual no aparecía para la MSCOH). Se observa una disminución del valor de PLV entre las décadas III y IV para todas las bandas de frecuencia, así como entre las décadas II y III para las bandas de frecuencia altas (especialmente β_2 y γ). Este descenso aparece también entre las décadas V y VI para todas las bandas, aunque es mayor en las bandas de frecuencia más altas. Podemos apreciar también un descenso entre VI y VII para las bandas de frecuencias bajas (δ , θ y α) así como en γ .

6.2.3. DISTANCIA EUCLÍDEA

Como se comentó en el apartado 5, la relación entre los valores de MSCOH y PLV con los de ED es inversa, y esto se aprecia en la figura 10 donde podemos ver que la ED en la mayoría de los casos sigue patrones opuestos a los obtenidos con MSCOH y PLV. En este caso vemos un descenso en el valor de ED en las comparaciones IVvsV y VIIvsVIII en todas las bandas de frecuencia, así como en IvsII aparece para α y θ (en este caso no es opuesto a las otras medidas). Entre las décadas II y III hay un aumento en β_2 y γ , y un descenso en β_1 (al igual que ocurría en el PLV). Entre III y IV hay un aumento para las bandas α y β_2 , así como una reducción en β_1 (como ocurría en β_1 para la MSCOH y el PLV). Entre las décadas VI y VII hay una caída del valor de ED en α .

6.3. PARÁMETROS DE RED

En base a los resultados obtenidos para los parámetros de conectividad, sincronización y similitud estadística, se seleccionó el PLV para construir la red, debido a que tanto la MSCOH como el PLV parecen responder algo mejor a los cambios que la ED, y además la MSCOH es sensible a los efectos de conducción de volumen y refleja únicamente relaciones lineales (van Diessen *et ál.* 2015).

Como ya se ha comentado, antes de calcular los parámetros se dividió la matriz de adyacencia de PLV entre la densidad. Como en el caso de las medidas anteriores, una vez calculados los parámetros es necesario llevar a cabo un promedio por *trials* antes de realizar el análisis estadístico y la posterior visualización.

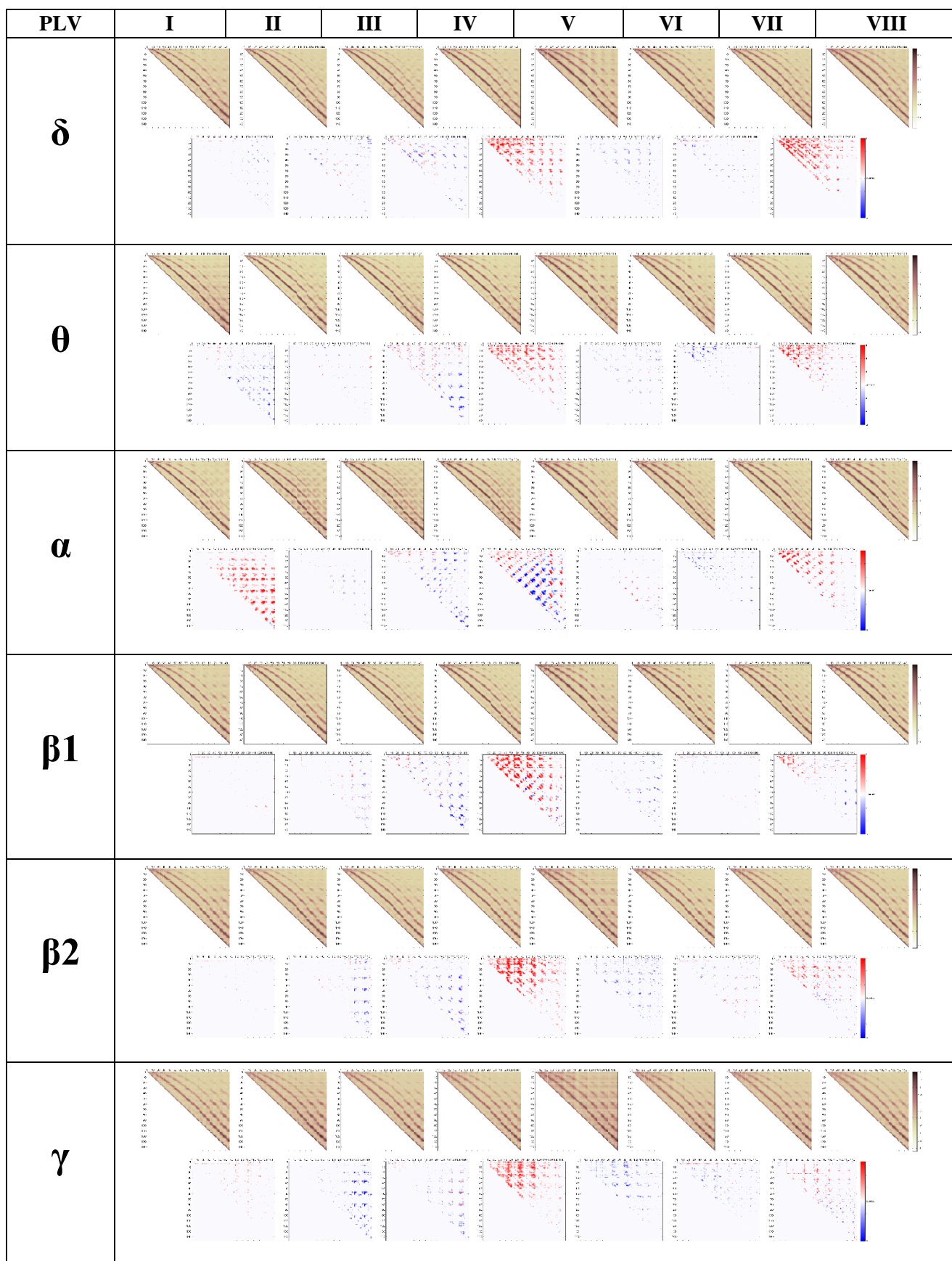


Figura 9. Resultados de PLV para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila la matriz de adyacencia de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos. En rojo se indica que los valores en un grupo son mayores que en el anterior, y en azul que son menores.

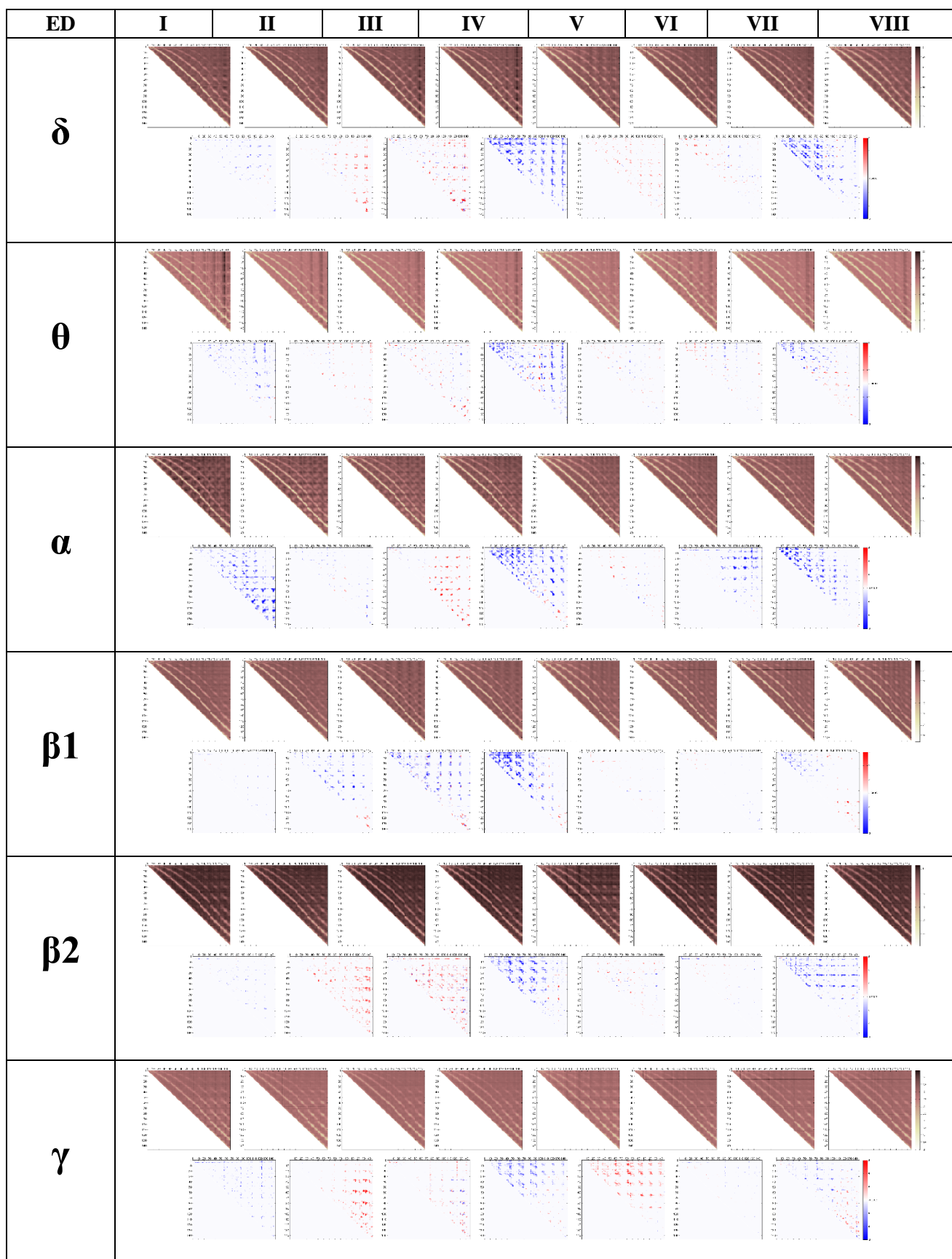


Figura 10. Resultados de ED para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila la matriz de adyacencia de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos. En rojo se indica que los valores en un grupo son mayores que en el anterior, y en azul que son menores.

6.3.1. COEFICIENTE DE AGRUPAMIENTO

Los resultados de CLC se muestran en la figura 11. En la tabla 3 podemos ver donde se dan los cambios significativos para el CLC (p -valor < 0.05). Para este parámetro tenemos un descenso entre I y II en θ , así como entre IV y V para las bandas α y $\beta 1$.

Aunque algunos cambios no sean significativos, también podemos hablar de tendencias en algunas comparaciones, observándose un descenso de CLC entre I y II en δ y $\beta 1$, y como ya hemos comentado desciende en θ , de modo que hay una tendencia a disminuir el CLC entre I y II en bajas frecuencias (δ y θ) y en $\beta 1$. También se observa una tendencia a aumentar el CLC entre II y III para θ .

6.3.2. LONGITUD DE CAMINO

Los resultados para el PL se muestran en la figura 12, y en la tabla 4 podemos ver los p -valores correspondientes. En el caso del PL vemos un claro aumento entre las décadas IV y V para todas las bandas de frecuencia, a excepción de γ (en el CLC había una reducción para α y $\beta 1$). También observamos otros cambios significativos, como una disminución entre VI y VII para $\beta 2$, así como un aumento de PL entre VII y VIII para δ . Podemos ver una tendencia a aumentar el PL entre I y II para α , y una tendencia a descender entre V y VI para θ .

6.3.3. EFICIENCIA

La figura 13 junto con la tabla 5 muestra los resultados obtenidos para la eficiencia. Atendiendo a la tabla podemos ver que los cambios significativos que se producen a lo largo de las ocho décadas son incrementos de EFF entre I y II para las bandas θ y $\beta 1$, así como un incremento en IIIvsIV para $\beta 1$. Sin llegar a ser significativo, también observamos una tendencia al aumento de EFF entre V y VI para δ y entre VI y VII para α .

6.3.4. EXCENRICIDAD

Los resultados obtenidos para los parámetros nodales se han representado en figuras ordenadas como las que mostraban los resultados de MSCOH, PLV y ED. En la figura 14 se muestran los resultados de ECC. Atendiendo a los cambios significativos, observamos un aumento general (en todas las zonas) al comparar la década IV con la V, tanto para bandas de baja frecuencia (δ y θ), como para bandas de alta frecuencia ($\beta 1$ y $\beta 2$). Este aumento es algo menor para las bandas de baja frecuencia. Aunque no es significativo, una tendencia a ese aumento también aparece al comparar la década IV y la V, seguido de un descenso en la comparación entre la década VI y la VII para γ . También se observan cambios no significativos entre I y II, viéndose una tendencia de aumento de ECC en γ y α y de disminución en θ . Todos estos cambios se dan de manera general en ambos hemisferios.

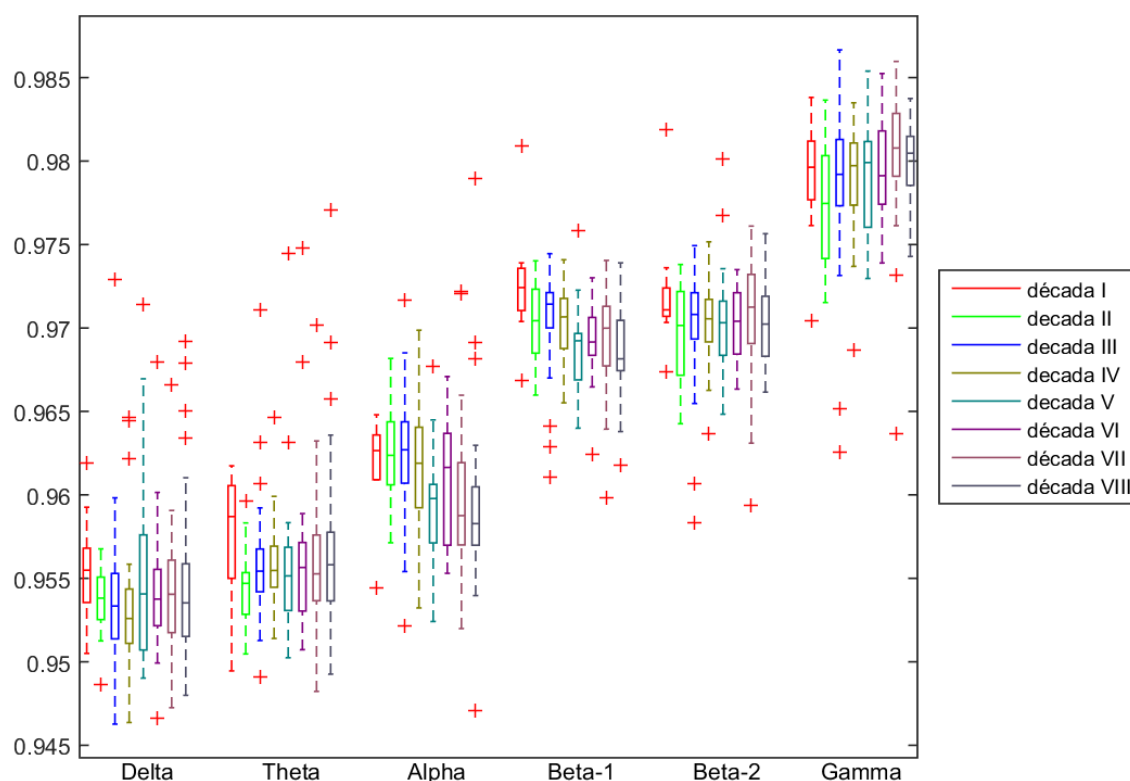


Figura 11. Boxplots con los resultados de CLC por décadas en cada banda.

CLC	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	0,9555 [0,0032]	0,9538 [0,0025]	0,9533 [0,0039]	0,9526 [0,0033]	0,9541 [0,0069]	0,9538 [0,0034]	0,9540 [0,0043]	0,9535 [0,0044]
θ	0,9587 [0,0056]	0,9547 [0,0025]	0,9554 [0,0026]	0,9555 [0,0025]	0,9551 [0,0038]	0,9557 [0,0041]	0,9553 [0,0039]	0,9558 [0,0041]
α	0,9627 [0,0027]	0,9624 [0,0038]	0,9627 [0,0037]	0,9619 [0,0048]	0,9598 [0,0035]	0,9616 [0,0067]	0,9588 [0,0049]	0,9583 [0,0035]
β_1	0,9724 [0,0025]	0,9704 [0,0038]	0,9714 [0,0021]	0,9707 [0,0030]	0,9692 [0,0028]	0,9692 [0,0023]	0,9700 [0,0036]	0,9682 [0,0030]
β_2	0,9711 [0,0017]	0,9701 [0,0050]	0,9708 [0,0028]	0,9705 [0,0025]	0,9703 [0,0032]	0,9704 [0,0037]	0,9712 [0,0041]	0,9702 [0,0036]
γ	0,9796 [0,0035]	0,9775 [0,0062]	0,9792 [0,0040]	0,9797 [0,0037]	0,9799 [0,0051]	0,9791 [0,0044]	0,9808 [0,0038]	0,9805 [0,0029]

CLC (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,0771	0,6418	0,3036	0,2610	0,9137	0,8022	0,9593
θ	0,0196	0,0504	0,8865	0,4845	0,7658	0,9094	0,5443
α	0,7237	0,9706	0,4111	0,0111	0,0830	0,1743	0,5519
β_1	0,0695	0,2844	0,1012	0,0229	0,4646	0,4255	0,0707
β_2	0,2116	0,4470	0,5984	0,7568	0,9352	0,1603	0,0992
γ	0,3339	0,1378	0,9647	0,9365	0,6648	0,2050	0,1275

Tabla 3. Análisis estadístico de CLC. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [rango intercuartil (IQR)]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados al CLC tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

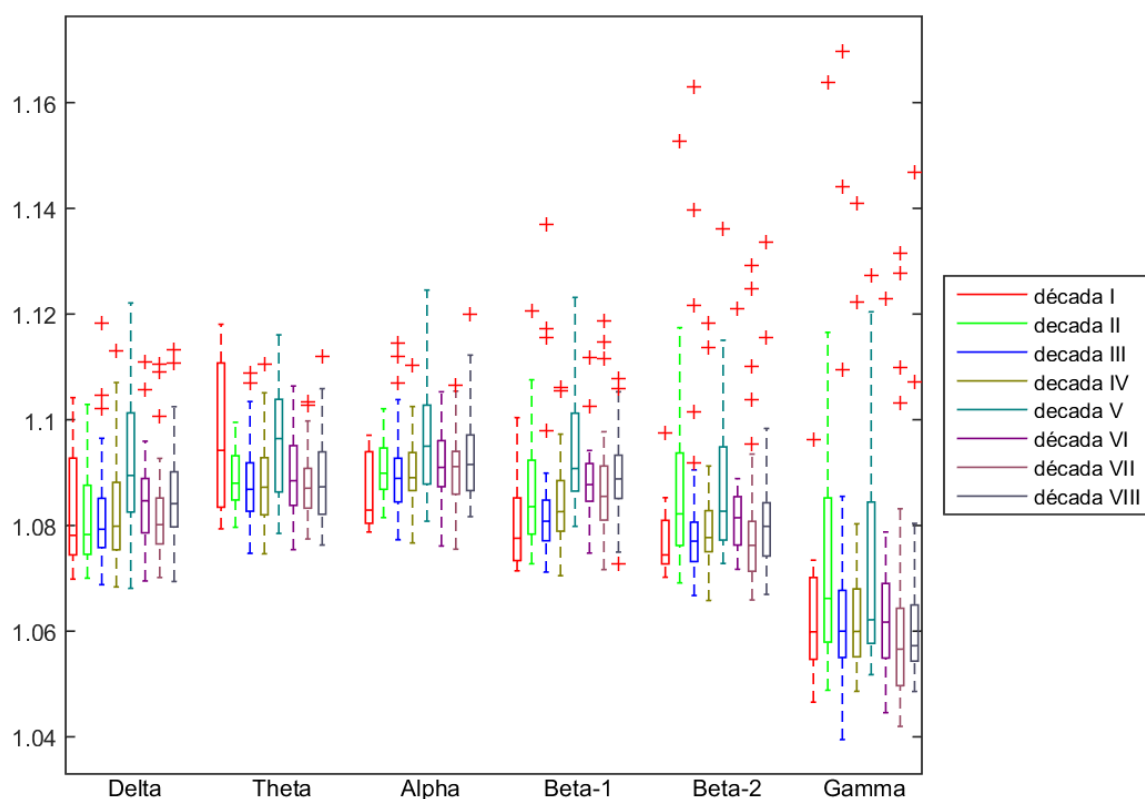


Figura 12. Boxplots con los resultados de PL por décadas en cada banda.

PL	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	1,0781 [0,0183]	1,0783 [0,0131]	1,0793 [0,0093]	1,0799 [0,0128]	1,0895 [0,0188]	1,0847 [0,0103]	1,0801 [0,0087]	1,0841 [0,0104]
θ	1,0942 [0,0273]	1,0880 [0,0084]	1,0868 [0,0092]	1,0872 [0,0108]	1,0964 [0,0175]	1,0885 [0,0113]	1,0871 [0,0075]	1,0873 [0,0118]
α	1,0829 [0,0135]	1,0899 [0,0078]	1,0889 [0,0083]	1,0890 [0,0072]	1,0950 [0,0149]	1,0910 [0,0087]	1,0911 [0,0081]	1,0915 [0,0105]
β_1	1,0776 [0,0119]	1,0836 [0,0140]	1,0808 [0,0077]	1,0826 [0,0096]	1,0908 [0,0147]	1,0877 [0,0071]	1,0855 [0,0102]	1,0888 [0,0082]
β_2	1,0744 [0,0083]	1,0822 [0,0175]	1,0770 [0,0074]	1,0777 [0,0077]	1,0827 [0,0176]	1,0815 [0,0092]	1,0762 [0,0094]	1,0798 [0,0101]
γ	1,0599 [0,0155]	1,0662 [0,0273]	1,0600 [0,0127]	1,0599 [0,0129]	1,0621 [0,0267]	1,0617 [0,0141]	1,0566 [0,0146]	1,0572 [0,0106]

PL (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,8320	0,7961	0,5319	0,0111	0,0985	0,1389	0,0309
θ	0,3580	0,4125	0,7490	0,0276	0,0783	0,3664	0,7813
α	0,0562	0,3561	0,5127	0,0409	0,1757	0,8022	0,3051
β_1	0,1376	0,1815	0,1164	0,0007	0,2229	0,3745	0,1015
β_2	0,1949	0,1028	0,4694	0,0315	0,2908	0,0242	0,0840
γ	0,3339	0,0967	0,8710	0,1492	0,3034	0,1841	0,1793

Tabla 4. Análisis estadístico de PL. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados al PL tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

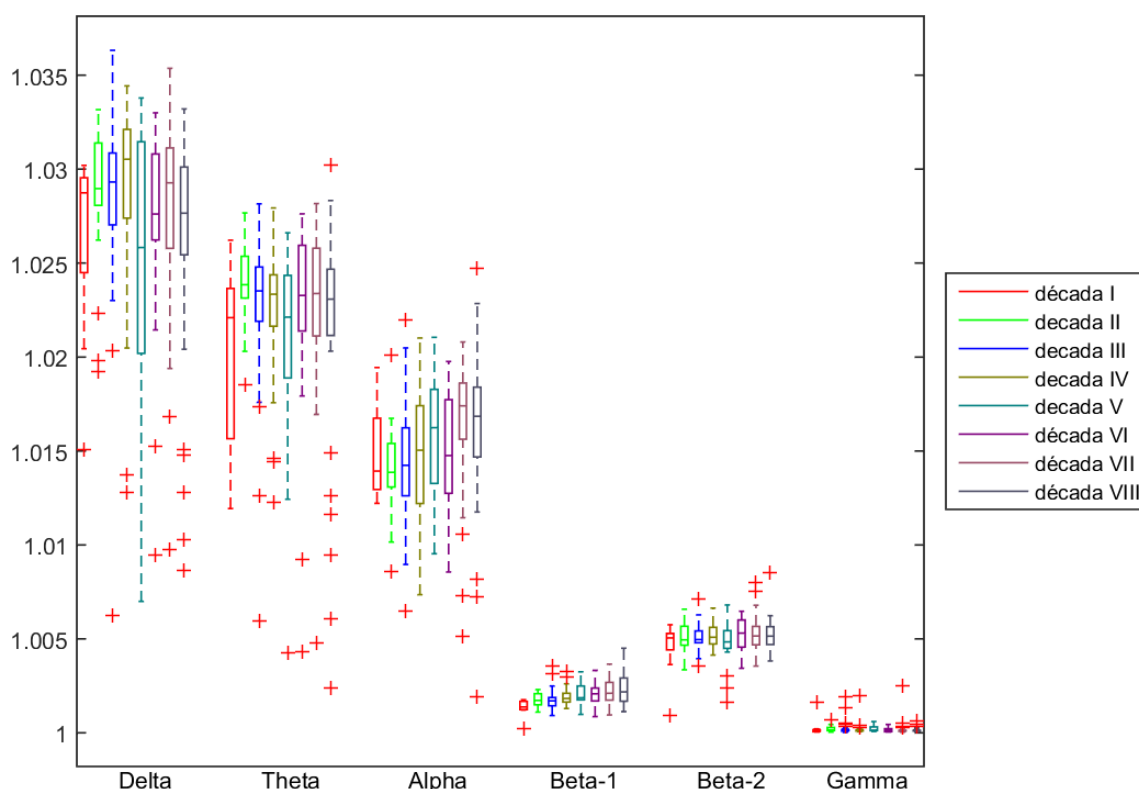


Figura 13. Boxplots con los resultados de EFF por décadas en cada banda.

EFF	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	1,0287 [0,0050]	1,0290 [0,0033]	1,0293 [0,0038]	1,0305 [0,0047]	1,0258 [0,0113]	1,0276 [0,0046]	1,0293 [0,0053]	1,0277 [0,0047]
θ	1,0221 [0,0080]	1,0238 [0,0022]	1,0235 [0,0029]	1,0233 [0,0027]	1,0221 [0,0055]	1,0233 [0,0046]	1,0234 [0,0047]	1,0231 [0,0035]
α	1,0139 [0,0038]	1,0139 [0,0023]	1,0142 [0,0036]	1,0150 [0,0052]	1,0162 [0,0050]	1,0148 [0,0050]	1,0174 [0,0030]	1,0168 [0,0037]
β_1	1,0014 [0,0004]	1,0017 [0,0006]	1,0017 [0,0004]	1,0018 [0,0005]	1,0019 [0,0007]	1,0021 [0,0007]	1,0021 [0,0009]	1,0022 [0,0012]
β_2	1,0051 [0,0009]	1,0049 [0,0010]	1,0050 [0,0006]	1,0051 [0,0009]	1,0048 [0,0009]	1,0053 [0,0014]	1,0052 [0,0010]	1,0051 [0,0010]
γ	1,0001 [0,0001]	1,0002 [0,0002]	1,0001 [0,0001]	1,0001 [0,0001]	1,0001 [0,0002]	1,0001 [0,0002]	1,0001 [0,0001]	1,0001 [0,0001]

EFF (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,2116	0,9353	0,5001	0,0696	0,4482	0,5287	0,2023
θ	0,0196	0,2404	0,4815	0,2842	0,2668	0,8973	0,4511
α	0,4943	0,6525	0,6757	0,3810	0,4011	0,0588	0,7639
β_1	0,0251	0,5697	0,0462	0,2686	0,9568	0,5900	0,5220
β_2	0,7237	0,8420	0,3783	0,1492	0,1590	0,9576	0,8784
γ	0,2116	0,2288	0,8018	0,1016	0,3034	0,4255	0,6958

Tabla 5. Análisis estadístico de EFF. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la EFF tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

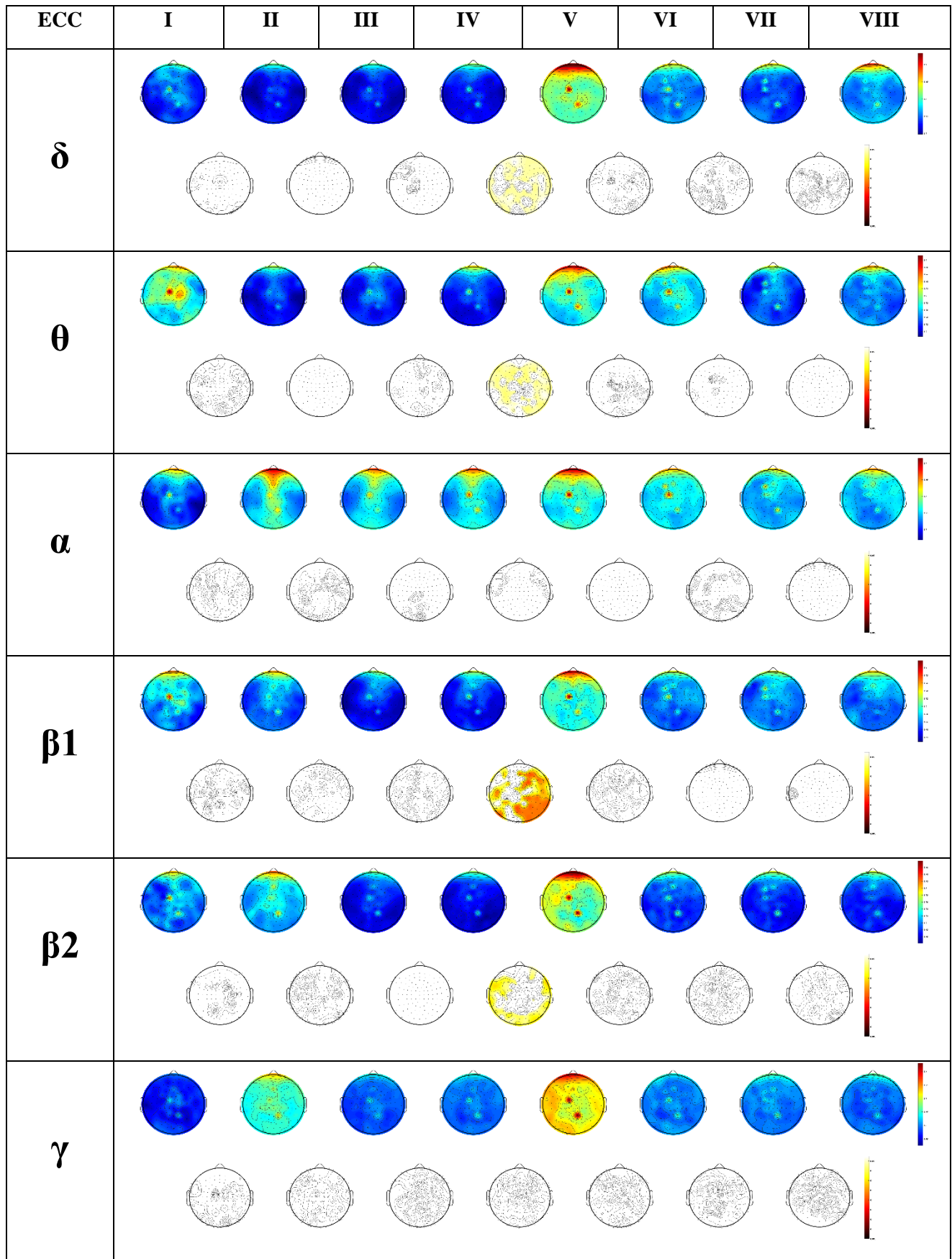


Figura 14. Resultados de ECC para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de ECC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.

6.3.5. RADIO

Los resultados para el radio de la red se muestran entre la figura 15 y la tabla 6. Se observa una relación entre los resultados obtenidos para ECC y los obtenidos para R. De esta manera aparece un aumento de R al comparar IV y V para todas las bandas de frecuencia a excepción de α . También se observa que hay un aumento entre I y II para α así como una reducción del valor de R entre V y VI para γ . Estos dos cambios que para ECC eran tendencias para R son cambios significativos. Hay un descenso de R al comparar la década II y la III para altas frecuencias (β_2 y γ). Se observan un aumento de R entre III y IV para β_1 , y también un aumento entre VII y VIII y un descenso entre VI y VII para β_2 . Se puede apreciar al igual que ocurría en ECC un decremento de la década I a la II en θ sin llegar a ser significativo. Por último podemos ver una tendencia de aumento entre VII y VIII para δ .

6.3.6. GRADO DE NODO

En la figura 16 se han representado los resultados de G. Se aprecia un descenso entre las décadas III y IV en las zonas anterior izquierda y lateral izquierda para bajas frecuencias (δ y θ) y un descenso entre IV y V en el ritmo dominante para las zonas laterales (izquierda y derecha), así como un aumento para la zona posterior también en α . El resto de cambios significativos que se pueden apreciar son cambios aislados, viéndose aumentos en la zona lateral derecha y posterior izquierda entre III y IV para θ . También se encuentran cambios aislados al comparar la década VII y la VIII para β_1 (descenso leve en la zona lateral derecha y aumento leve en la zona lateral izquierda) y para β_2 (aumento de G en la zona lateral izquierda).

6.3.7. DENSIDAD

Los resultados para D se recogen entre la figura 17 y la tabla 7. Se aprecia una relación con los resultados obtenidos en G. Podemos observar un aumento significativo de D entre las décadas IV y V para todas las bandas a excepción de α (en G se observaba también una tendencia al aumento en diversas zonas para esa comparación). Se aprecian también aumentos significativos entre I y II para α , y entre VII y VIII para δ y γ (este aumento no es significativo para G pero si existe una tendencia). Además de estos cambios, se observa una tendencia a descender de D entre II y III y entre VI y VII para γ .

6.3.8. IRREGULARIDAD

La figura 18 y la tabla 8 muestran los resultados de H. Los únicos cambios significativos que aparecen para este parámetro son una reducción entre las décadas IV y V para las bandas α y β_1 . Aunque no haya más cambios significativos en las comparaciones, si se puede observar una tendencia al descenso de H entre I y II para bajas frecuencias (δ y θ), así como entre V y VI en el ritmo dominante. Cabe destacar que atendiendo a la evolución de H a lo largo de las 8 décadas para la banda δ , parece que en esa banda H sigue un patrón en forma de U, de tal forma que H desciende desde la década I hasta la V, y después se produce un incremento progresivo. Para apreciar mejor esta tendencia, se procedió a representar los valores de H en función de la edad y a dibujar una línea de tendencia cuadrática para ver si realmente existe esa evolución en

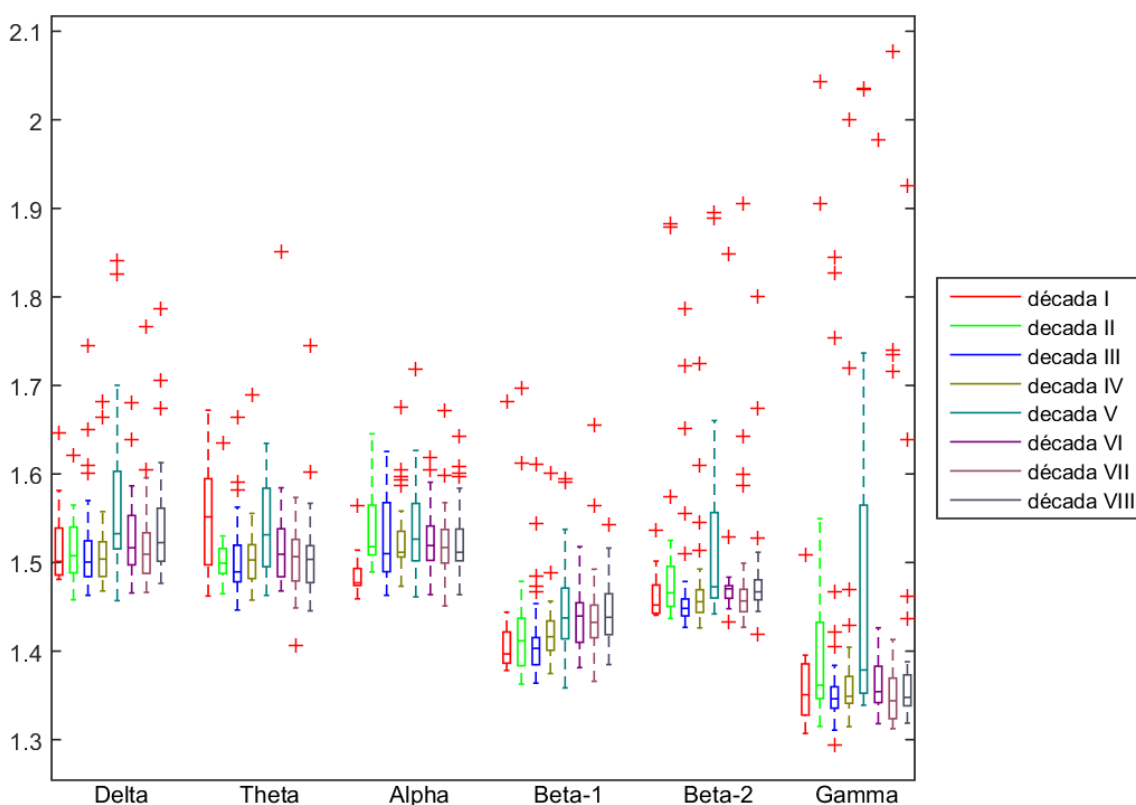


Figura 15. Boxplots con los resultados de R por décadas en cada banda.

R	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	1,5014 [0,0530]	1,5076 [0,0516]	1,5006 [0,0405]	1,5039 [0,0392]	1,5326 [0,0876]	1,5167 [0,0557]	1,5094 [0,0458]	1,5225 [0,0599]
θ	1,5515 [0,0972]	1,4993 [0,0282]	1,4896 [0,0413]	1,5028 [0,0381]	1,5313 [0,0886]	1,5094 [0,0543]	1,5066 [0,0468]	1,5035 [0,0417]
α	1,4770 [0,0190]	1,5179 [0,0563]	1,5100 [0,0780]	1,5116 [0,0290]	1,5264 [0,0647]	1,5192 [0,0389]	1,5170 [0,0379]	1,5116 [0,0358]
β_1	1,3968 [0,0351]	1,4117 [0,0537]	1,4031 [0,0306]	1,4162 [0,0332]	1,4374 [0,0572]	1,4396 [0,0446]	1,4325 [0,0369]	1,4382 [0,0460]
β_2	1,4521 [0,0319]	1,4659 [0,0451]	1,4482 [0,0190]	1,4557 [0,0255]	1,4726 [0,0965]	1,4704 [0,0143]	1,4566 [0,0253]	1,4669 [0,0227]
γ	1,3507 [0,0579]	1,3616 [0,0861]	1,3461 [0,0241]	1,3489 [0,0303]	1,3787 [0,2125]	1,3541 [0,0411]	1,3439 [0,0459]	1,3477 [0,0348]

R (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,9062	0,4041	0,8555	0,0090	0,2030	0,5091	0,0743
θ	0,0562	0,5207	0,3225	0,0252	0,2553	0,4709	0,5982
α	0,0015	0,1302	0,5449	0,3088	0,5513	0,7905	0,9774
β_1	1,0000	0,5899	0,0473	0,0165	0,6846	0,7442	0,4858
β_2	0,2679	0,0109	0,1308	0,0032	0,3571	0,0397	0,0193
γ	0,1791	0,0283	0,3574	0,0157	0,0422	0,1743	0,3383

Tabla 6. Análisis estadístico de R. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados al R tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

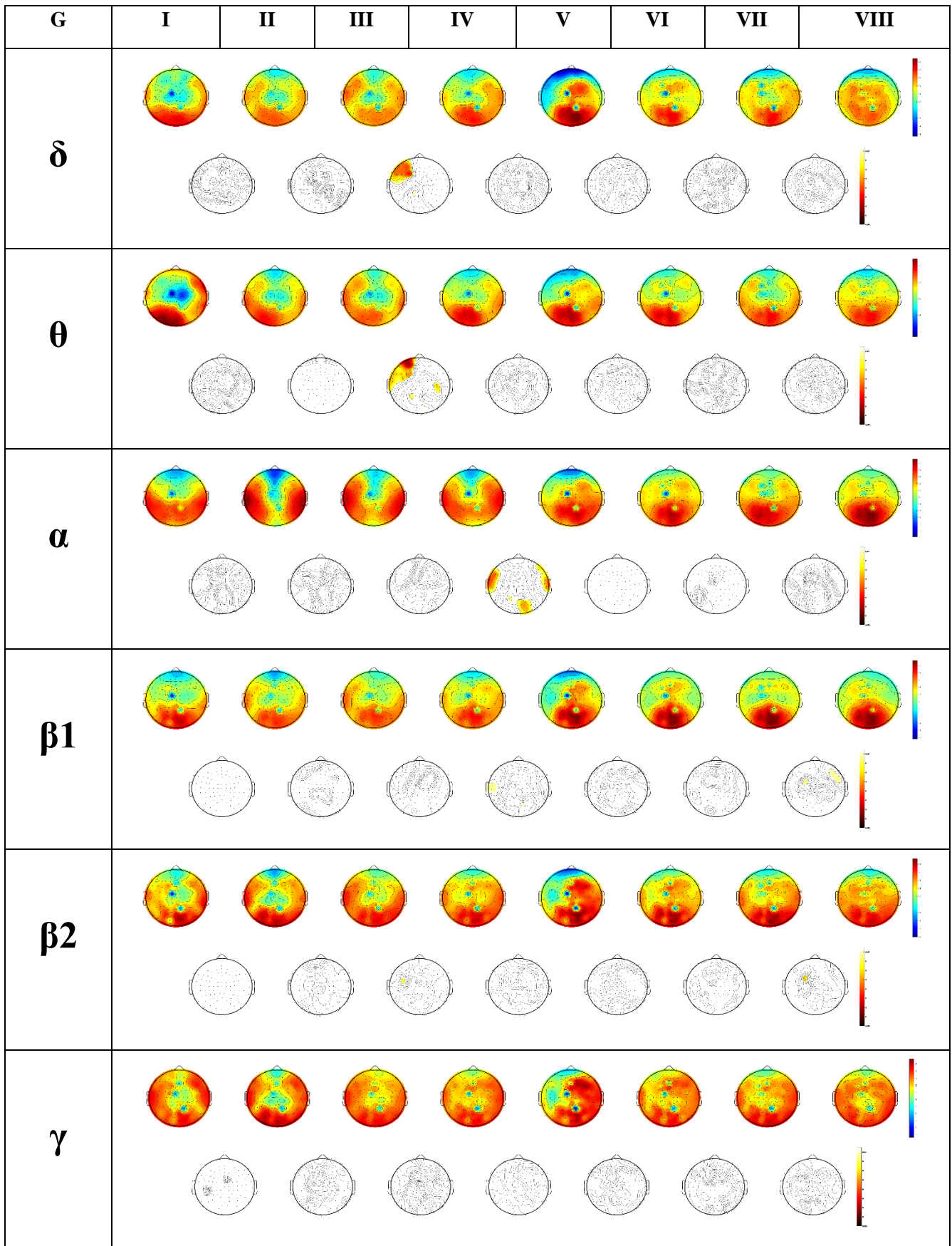


Figura 16. Resultados de G para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de ECC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.

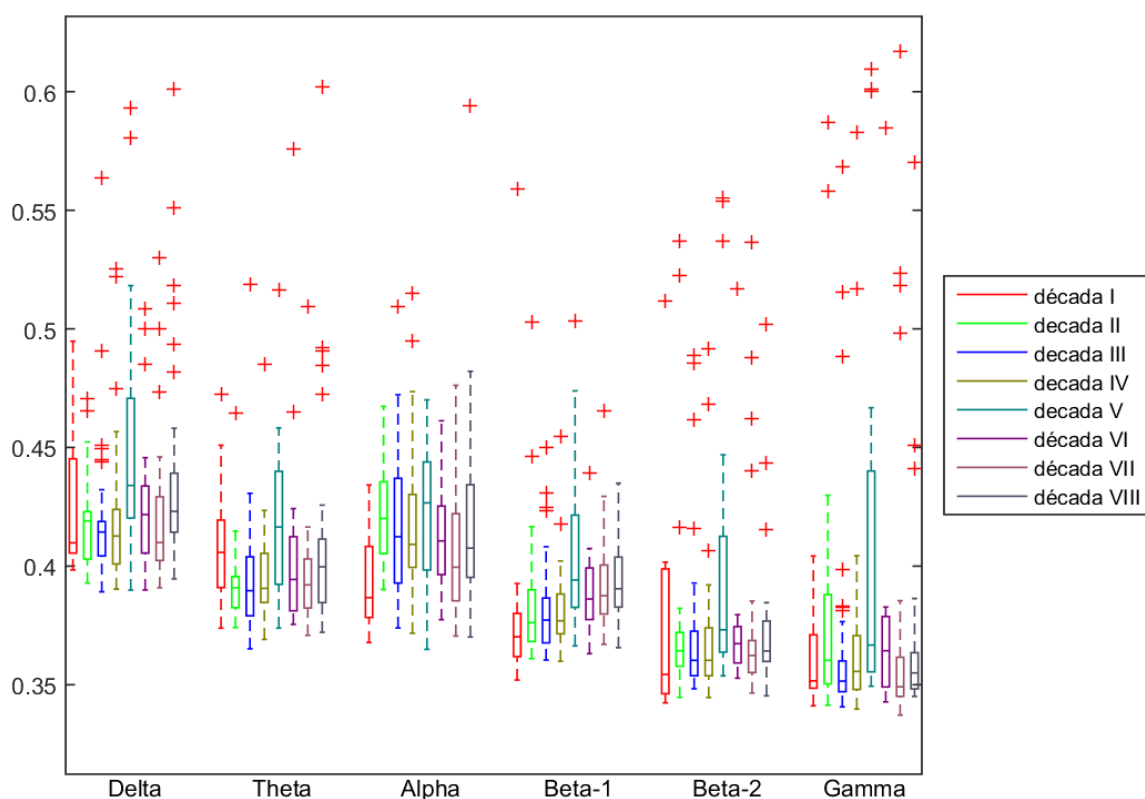


Figura 17. Boxplots con los resultados de D por décadas en cada banda.

D	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	0,4098 [0,0397]	0,4191 [0,0200]	0,4144 [0,0145]	0,4127 [0,0230]	0,4340 [0,0505]	0,4217 [0,0282]	0,4099 [0,0268]	0,4231 [0,0248]
θ	0,4058 [0,0284]	0,3908 [0,0130]	0,3896 [0,0249]	0,3906 [0,0207]	0,4165 [0,0477]	0,3944 [0,0312]	0,3921 [0,0207]	0,3997 [0,0268]
α	0,3867 [0,0299]	0,4201 [0,0303]	0,4124 [0,0441]	0,4091 [0,0308]	0,4266 [0,0456]	0,4106 [0,0289]	0,3995 [0,0367]	0,4076 [0,0391]
β_1	0,3701 [0,0182]	0,3762 [0,0218]	0,3772 [0,0188]	0,3770 [0,0168]	0,3941 [0,0389]	0,3861 [0,0218]	0,3875 [0,0206]	0,3905 [0,0210]
β_2	0,3543 [0,0527]	0,3643 [0,0142]	0,3603 [0,0188]	0,3603 [0,0201]	0,3731 [0,0489]	0,3673 [0,0153]	0,3623 [0,0135]	0,3642 [0,0170]
γ	0,3516 [0,0225]	0,3603 [0,0377]	0,3515 [0,0129]	0,3556 [0,0227]	0,3667 [0,0847]	0,3643 [0,0297]	0,3491 [0,0165]	0,3550 [0,0153]

D (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,9436	0,5207	0,9411	0,0105	0,1363	0,3128	0,0121
θ	0,1039	0,9941	0,5916	0,0062	0,0985	0,4898	0,1757
α	0,0067	0,3638	0,8401	0,4309	0,3295	0,1996	0,1246
β_1	0,2481	0,9588	0,5647	0,0038	0,1845	0,9939	0,3270
β_2	0,2888	0,3335	0,9099	0,0100	0,1436	0,1234	0,1332
γ	0,3832	0,0728	0,4339	0,0288	0,1512	0,0511	0,0397

Tabla 7. Análisis estadístico de D. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la D tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

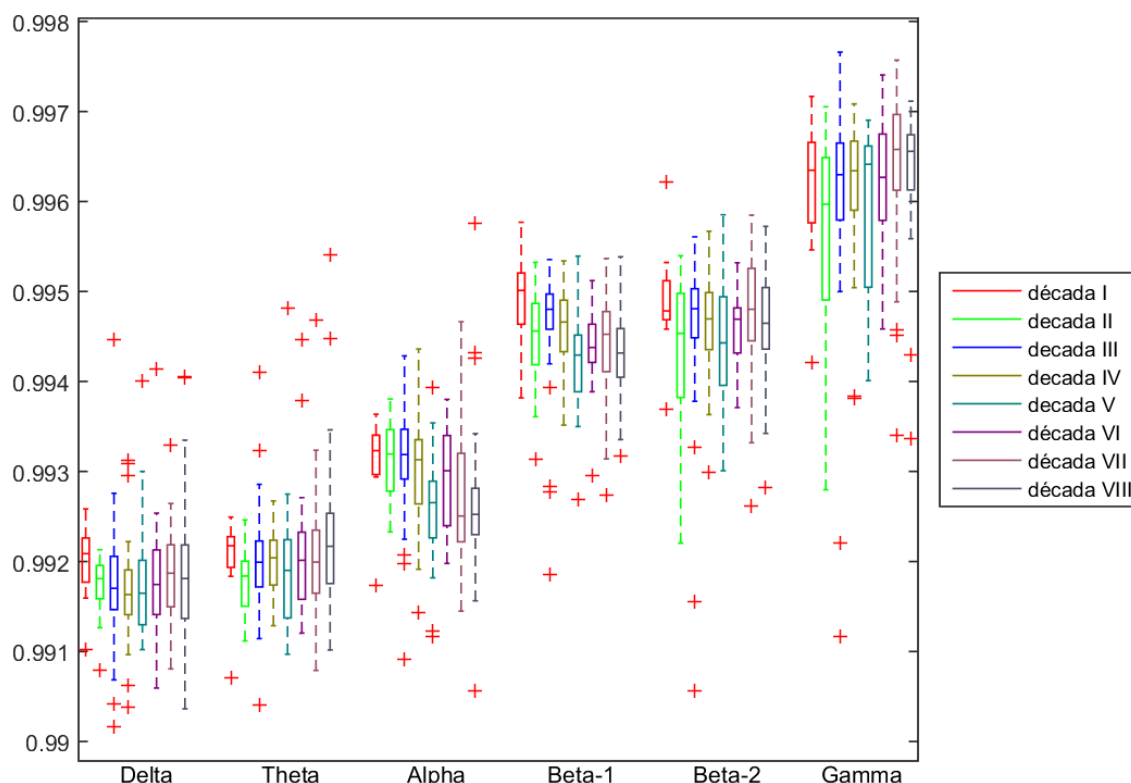


Figura 18. Boxplots con los resultados de H por décadas en cada banda.

H	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	0,9921 [0,0005]	0,9918 [0,0004]	0,9917 [0,0006]	0,9916 [0,0005]	0,9916 [0,0007]	0,9917 [0,0007]	0,9919 [0,0007]	0,9918 [0,0008]
θ	0,9922 [0,0003]	0,9918 [0,0005]	0,9920 [0,0005]	0,9920 [0,0005]	0,9919 [0,0009]	0,9920 [0,0007]	0,9920 [0,0007]	0,9922 [0,0008]
α	0,9932 [0,0004]	0,9932 [0,0007]	0,9932 [0,0006]	0,9931 [0,0007]	0,9927 [0,0006]	0,9930 [0,0010]	0,9925 [0,0010]	0,9925 [0,0005]
β_1	0,9950 [0,0006]	0,9946 [0,0007]	0,9948 [0,0004]	0,9947 [0,0006]	0,9943 [0,0006]	0,9944 [0,0004]	0,9945 [0,0007]	0,9943 [0,0005]
β_2	0,9948 [0,0004]	0,9945 [0,0012]	0,9948 [0,0005]	0,9947 [0,0006]	0,9944 [0,0010]	0,9947 [0,0005]	0,9948 [0,0008]	0,9946 [0,0007]
γ	0,9963 [0,0009]	0,9960 [0,0016]	0,9963 [0,0009]	0,9963 [0,0008]	0,9964 [0,0016]	0,9963 [0,0010]	0,9966 [0,0008]	0,9966 [0,0006]

H (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,0562	0,6418	0,4694	0,6139	0,6648	0,5692	0,9593
θ	0,0695	0,0705	0,7047	0,2686	0,5513	0,8973	0,2547
α	0,9812	0,8536	0,3422	0,0095	0,0696	0,1695	0,5595
β_1	0,1039	0,1339	0,1465	0,0062	0,2030	0,5091	0,1392
β_2	0,1643	0,1585	0,5449	0,2610	0,6648	0,1743	0,2146
γ	0,3108	0,1059	1,0000	0,5183	0,3861	0,2984	0,2319

Tabla 8. Análisis estadístico de H. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la H tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

forma de U. Se representó para todas las bandas para comprobar si la tendencia aparecía, y en la figura 19 se muestran los resultados para las bandas delta y β_1 , que son las dos bandas en las que podemos apreciar esta tendencia.

6.3.9. SHANNON GRAPH COMPLEXITY

Entre la figura 20 y la tabla 9 podemos ver que los únicos cambios significativos que aparecen en el estudio son aumentos de SGC entre IV y V para α y β_1 . Estos cambios significativos son totalmente opuestos a los que se daban para H, y atendiendo a las tendencias vemos que SGC sigue un patrón opuesto al que sigue H, de tal forma que también aparece la evolución cuadrática para las bandas δ y β_1 pero de manera inversa, adquiriendo la evolución forma de “U invertida”.

6.3.10. CLOSENESS CENTRALITY

En la figura 21 se han representado los resultados de CC. Se puede ver una relación con los resultados que se obtenían para G. Se observan cambios significativos entre las décadas III y IV para bajas frecuencias, más concretamente descensos de CC en las zonas anterior izquierda y lateral izquierda para δ y θ así como un aumento aislado de CC en la zona central en δ y un leve aumento aislado en las zonas lateral derecha y posterior izquierda para θ (todos estos cambios también aparecían para G). Para la comparación entre IV y V vemos un descenso de CC en las dos zonas laterales para el ritmo dominante, junto con un descenso aislado en la zona lateral izquierda para β_1 . También entre IV y V hay un aumento en la zona posterior derecha para α (todos estos cambios entre IV y V se daban para G).

6.3.9. BETWEENNESS CENTRALITY

Por último, los resultados del estudio para BC se recogen en la figura 22. Estos resultados no han mostrado ningún cambio significativo para ninguna de las comparaciones realizadas, aunque si podemos apreciar algunos cambios cuyo p -valor es superior a 0.05. Se observa una tendencia general a decrementarse el valor de BC entre IV y V para el ritmo dominante, así como un aumento en las zonas laterales, posterior y central entre I y II para θ , pero ninguno de estos cambios es significativo.

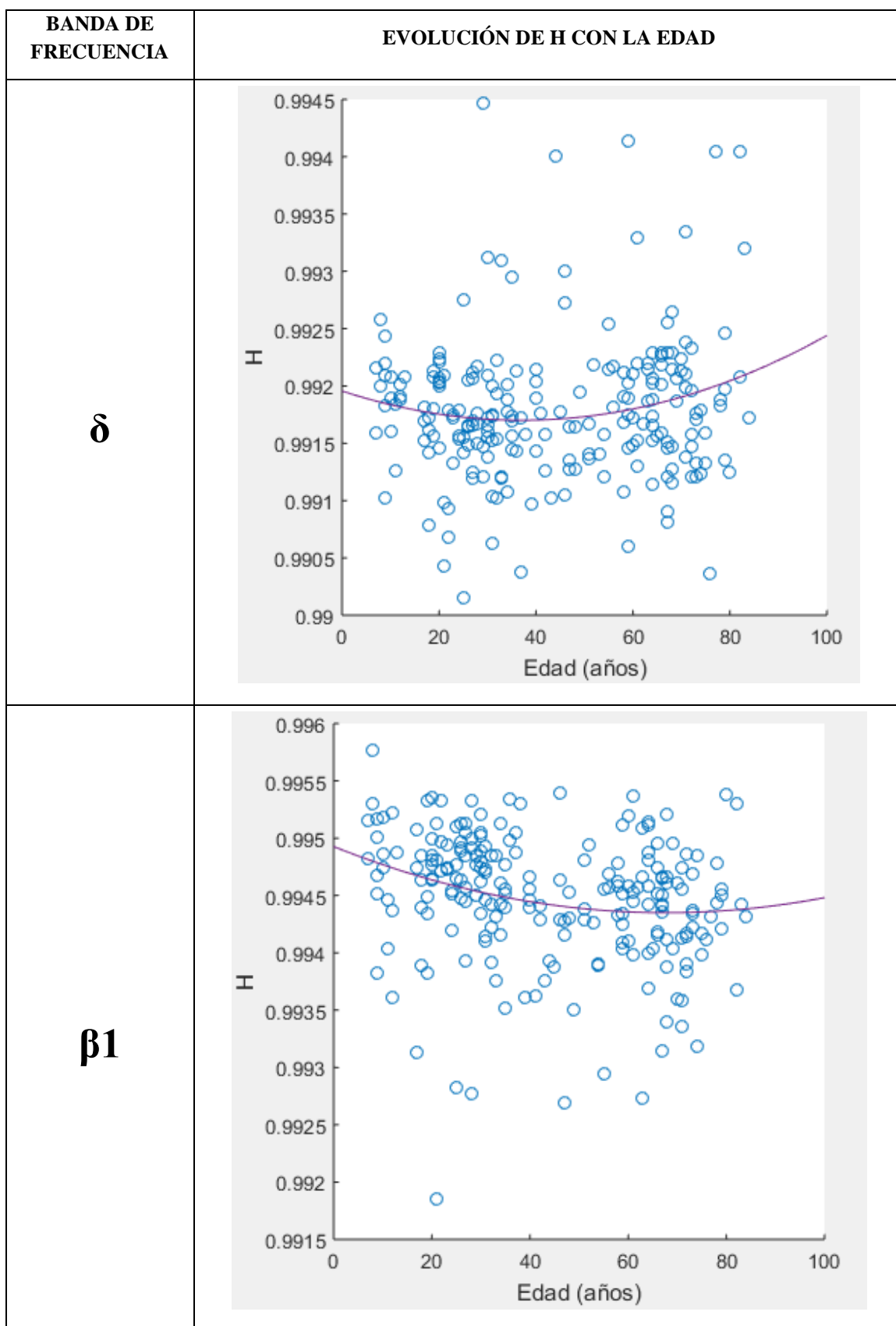


Figura 19. Representación de los efectos de la edad en H para las bandas que se ajustan a una evolución cuadrática. En el eje horizontal se representan los valores de la edad, y en el vertical los valores de H para esa banda. Cada sujeto se ha representado como un círculo azul, y la línea morada indica la evolución en forma de función cuadrática.

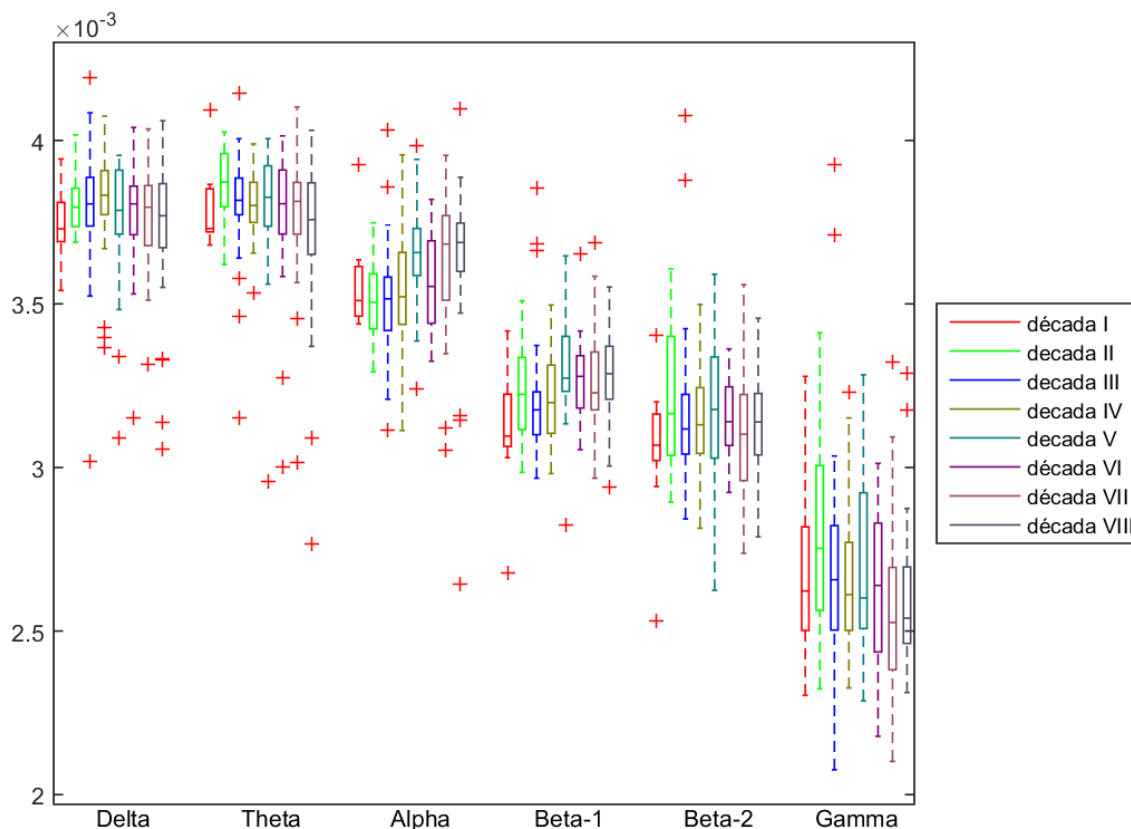


Figura 20. Boxplots con los resultados de SGC por décadas en cada banda.

SGC	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
δ	0,0037 [0,0001]	0,0038 [0,0001]	0,0038 [0,0001]	0,0038 [0,0001]	0,0038 [0,0002]	0,0038 [0,0001]	0,0038 [0,0002]	0,0038 [0,0002]
θ	0,0037 [0,0001]	0,0039 [0,0002]	0,0038 [0,0001]	0,0038 [0,0001]	0,0038 [0,0002]	0,0038 [0,0002]	0,0038 [0,0002]	0,0038 [0,0002]
α	0,0035 [0,0002]	0,0035 [0,0002]	0,0035 [0,0002]	0,0035 [0,0002]	0,0037 [0,0001]	0,0036 [0,0003]	0,0037 [0,0003]	0,0037 [0,0001]
β_1	0,0031 [0,0002]	0,0032 [0,0002]	0,0032 [0,0001]	0,0032 [0,0002]	0,0033 [0,0002]	0,0033 [0,0002]	0,0032 [0,0002]	0,0033 [0,0002]
β_2	0,0031 [0,0001]	0,0032 [0,0004]	0,0031 [0,0002]	0,0031 [0,0002]	0,0032 [0,0003]	0,0031 [0,0002]	0,0031 [0,0003]	0,0031 [0,0002]
γ	0,0026 [0,0003]	0,0028 [0,0004]	0,0027 [0,0003]	0,0026 [0,0003]	0,0026 [0,0004]	0,0026 [0,0004]	0,0025 [0,0003]	0,0025 [0,0002]

SGC (p-valor)	IvsII	IIvsIII	IIIvsIV	IVvsV	VvsVI	VIvsVII	VIIvsVIII
δ	0,1376	0,5597	0,5384	0,2392	0,8496	0,6653	0,6061
θ	0,1039	0,0776	0,6261	0,5772	0,7248	0,8022	0,2319
α	0,4943	0,9001	0,5191	0,0209	0,1101	0,1310	0,6626
β_1	0,1643	0,2713	0,2767	0,0276	0,3861	0,6325	0,1944
β_2	0,2481	0,2778	0,6901	0,4845	0,5695	0,2646	0,3270
γ	0,2888	0,0967	0,9411	0,6774	0,4011	0,3428	0,2842

Tabla 9. Análisis estadístico de SGC. En la tabla superior (verde) se indica, para cada grupo y en cada banda de frecuencia, los valores del parámetro expresados como: mediana [IQR]. En la tabla superior (azul) aparecen los p-valores asociados a la SGC tras comparar entre décadas para cada banda de frecuencia. En negrita se indican los p-valores menores de 0.05.

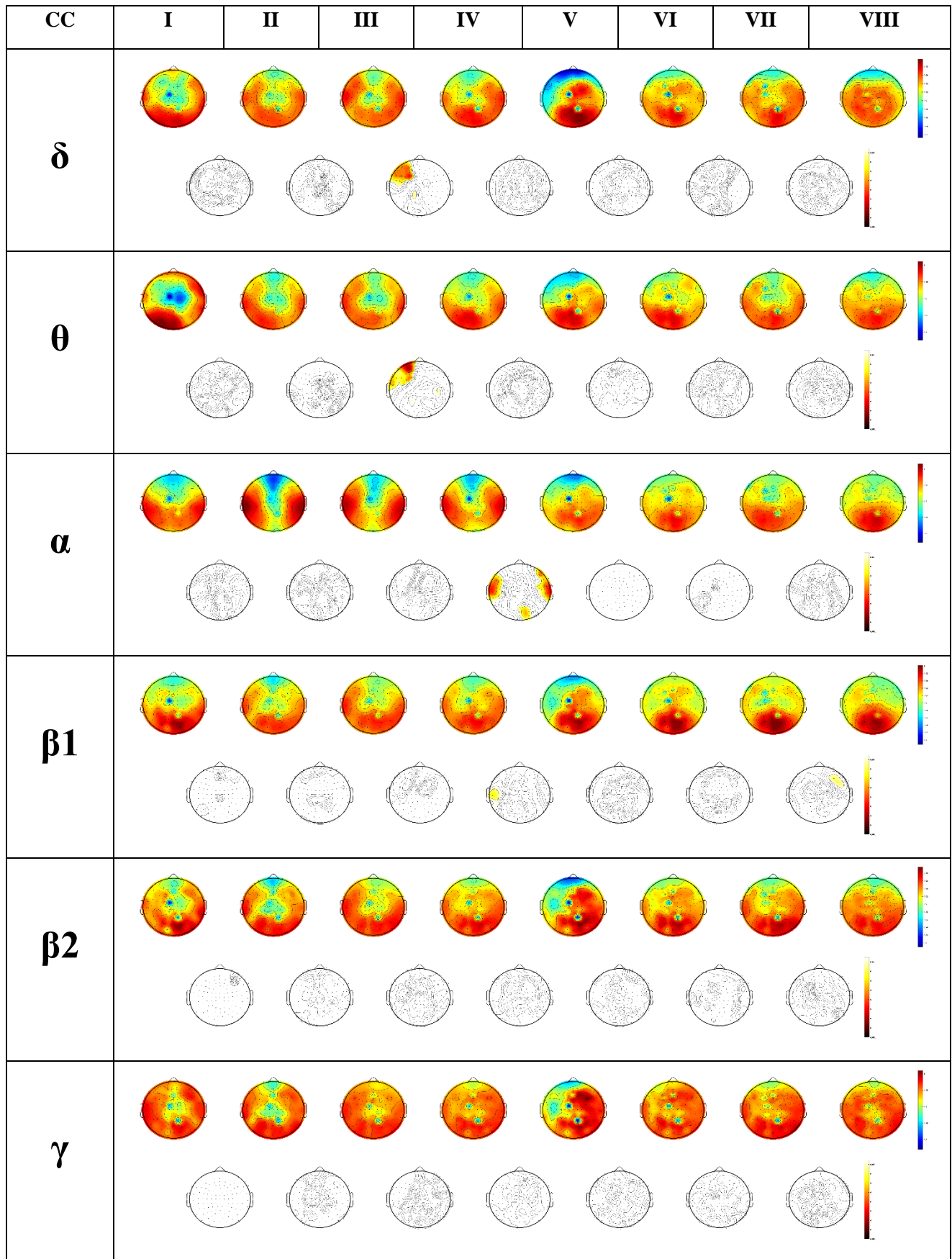


Figura 21. Resultados de CC para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de ECC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.

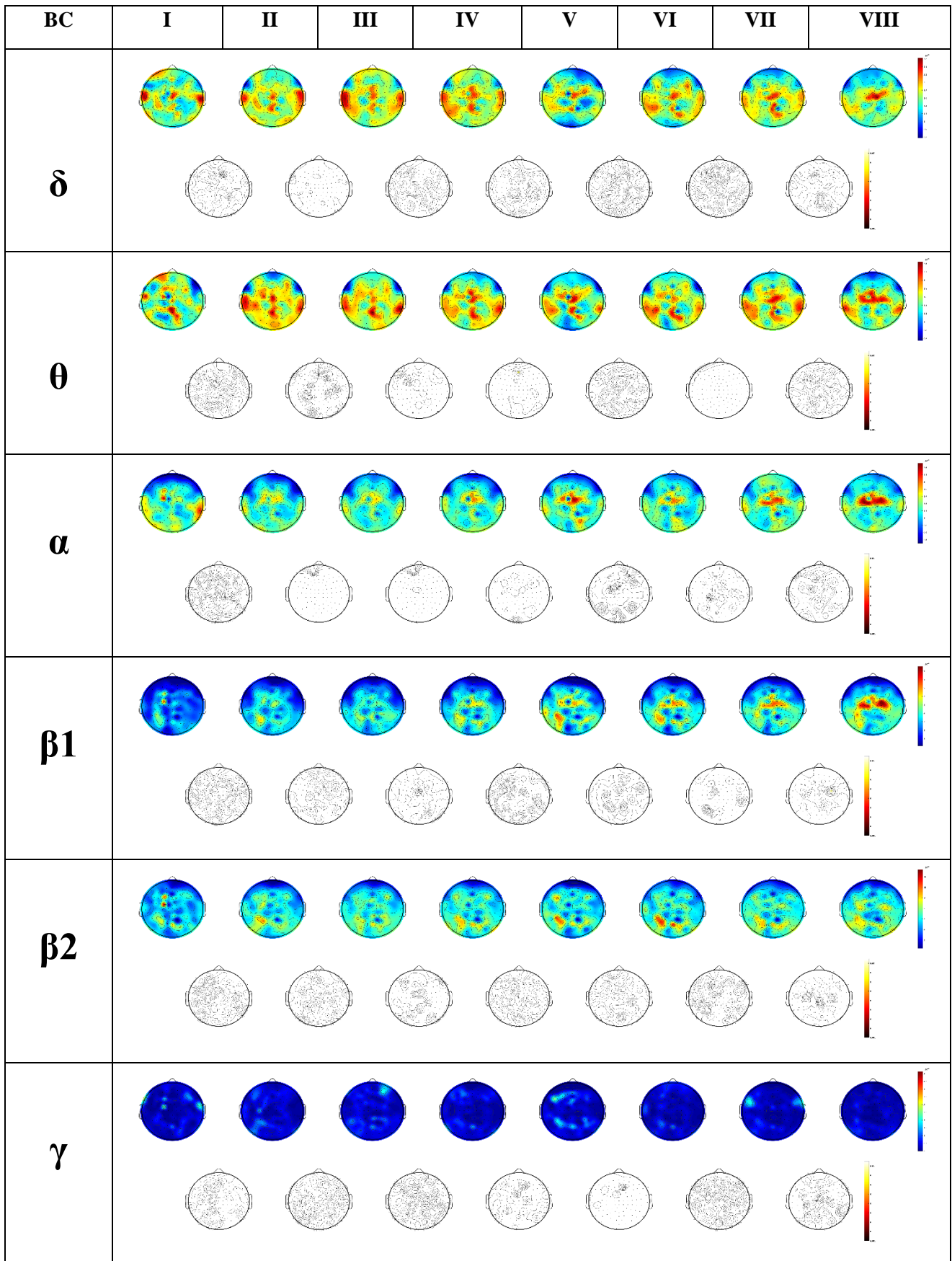


Figura 22. Resultados de BC para cada grupo de edad y cada banda de frecuencia. Para cada banda de frecuencia se representa en la primera fila los valores de ECC de cada década y en la segunda fila los resultados del análisis estadístico entre grupos de edad consecutivos.

CAPITULO 7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

7.1. INTRODUCCIÓN.....	58
7.2. DISCUSIÓN.....	58
7.2.1. ESTUDIOS PREVIOS CON LA MISMA BASE DE SEÑALES.....	58
7.2.2. ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD.....	59
7.2.3. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE RED.....	61

7.1. INTRODUCCIÓN

En el Capítulo 7 se va a llevar a cabo una discusión de los resultados que se han expuesto en el Capítulo 6. Esta discusión se basará tanto en el análisis de los resultados obtenidos como en comparaciones con estudios previos. En primer lugar se compararán los resultados con los obtenidos en otros trabajos que emplearon la misma base de datos y, después, con otros estudios de la misma materia.

7.2. DISCUSIÓN

El análisis de los cambios asociados a la maduración cerebral en otros estudios se ha llevado a cabo mediante MEG y EEG, y también con diversas técnicas de neuroimagen. Para la discusión se han recogido estudios que emplean MEG, EEG y MRI.

7.2.1. ESTUDIOS PREVIOS CON LA MISMA BASE DE SEÑALES

Vamos a observar en primer lugar estudios que utilizaron esta base de datos MEG de 220 sujetos sanos de 7 a 84 años. Molina (2016) realizó un TFG empleando la misma base de datos que la del presente estudio, realizando un análisis de los patrones de acoplamiento neuronal. Molina (2016) estudió los cambios de conectividad (mediante MSCOH y la parte imaginaria de la coherencia, ICOH) y sincronización (mediante PLV y *synchronization likelihood*, SL) con la edad, observando patrones muy similares en los cambios tanto de conectividad y sincronización. Esto coincide con lo observado en el presente estudio, ya que los resultados obtenidos para MSCOH y PLV son muy similares como se vio en el apartado anterior. Molina (2016) observó los cambios más importantes en los valores de PLV para altas frecuencias (β y γ) entre las décadas II y III, concretamente un decremento del PLV. Este descenso de sincronización en las altas frecuencias entre la adolescencia y la adultez también se refleja en el presente estudio, aunque en este caso los cambios más importantes son entre las décadas IV y V. También observó un descenso de los valores de MSCOH en todas las bandas entre las décadas II y III, aunque en el presente TFG solo se refleja, al igual que ocurría con el PLV, para las bandas de alta frecuencia (β y γ).

Gómez *et al.* (2013) enfocaron el estudio de los cambios espectrales asociados a la maduración cerebral mediante el cálculo de la potencia relativa en seis bandas de frecuencia. Mediante el empleo de la potencia relativa se analizó la contribución relativa de diversas componentes oscilatorias a la potencia global del espectro (Gómez *et al.* 2013). Los resultados mostraron que la mayoría de los cambios se daban entre la infancia y la adolescencia, esto es, entre la primera y la segunda década de vida. Aunque en el presente estudio se ha visto que la mayoría de los cambios se dan entre la década IV y V, sí hemos podido apreciar diversos cambios significativos al comparar I y II para distintos parámetros, especialmente en el ritmo dominante (en ED, PLV, MSCOH, R y D) y también en alguna otra banda (θ en ED, PLV, CLC Y EFF, y β 1 en EFF).

Gómez *et ál.* (2013) también observaron que los cambios espectrales a lo largo de la vida seguían una relación cuadrática en δ , θ , α , β_2 y γ , alcanzándose los picos alrededor de la década V o VI. Una relación cuadrática con la edad también se encontró en otro estudio que empleó la misma base de datos (Poza *et ál.* 2013), en el que se llevó a cabo un análisis de la entropía y la complejidad estadística a lo largo de las 8 décadas. Concretamente, Poza *et ál.* (2013) observaron una relación de incremento cuadrático entre la entropía y la edad, y el comportamiento opuesto para el caso de la complejidad estadística, hasta la séptima década de vida, invirtiéndose la relación entre la séptima y la octava década. Los cambios más significativos se observaron nuevamente al comparar las décadas I y II. En el caso de nuestro estudio, como se ha comentado en el capítulo anterior, se puede apreciar la relación cuadrática con la edad para el caso de H y SGC en las bandas δ y β_1 , observándose el cambio de tendencia en torno a la quinta década.

Además de los estudios de Gómez *et ál.* (2013) y Poza *et ál.* (2013), hay diversos estudios (con otras bases de datos diferentes) en los que se observaron que los cambios a lo largo de la vida siguen una tendencia similar hasta los 50 o 60 años, produciéndose los principales cambios entre las décadas I y II. Fernández *et ál.* (2012) encontraron una relación cuadrática entre la edad y la complejidad, alcanzándose el máximo alrededor de la década VI. Anokhin *et ál.* (1996) observaron que la evolución de la complejidad con la edad sufría un salto entre la década I y II y después seguía un crecimiento lineal. El hecho de que el crecimiento observado fuera lineal podría ser debido a que la máxima edad de la base de datos empleada era 60 años, que es a partir de cuando se suele producir el cambio de tendencia (Gómez *et ál.* 2013).

Cabe destacar que este estudio es pionero en analizar la organización de las redes cerebrales a lo largo de la vida mediante actividad MEG.

7.2.2. ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE CONECTIVIDAD, SINCRONIZACIÓN Y SIMILITUD

Como se ha comentado en el capítulo anterior, de entre las tres medidas empleadas para el nivel de acoplamiento, se ha visto que tanto la MSCOH como el PLV muestran unos resultados muy similares. En el caso de la ED, los resultados son opuestos, ya que valores muy bajos reflejan una gran similitud. En estos parámetros la mayoría de diferencias significativas se han registrado entre las décadas IV y V, mientras que en numerosos estudios previos las diferencias principales se daban entre las décadas I y II. Únicamente vemos diferencias significativas entre I y II en el ritmo dominante. También se refleja un aumento claro, de MSCOH y PLV, en bajas frecuencias, y más leve en altas frecuencias. Este hecho es destacable, ya que muchos de los estudios no alcanzan hasta la década VIII o simplemente estudian la maduración cerebral desde la niñez hasta la adultez temprana, con lo que no pueden registrar estos cambios. Finalmente se ha optado en el estudio por elegir el PLV como la medida que mejor caracteriza los cambios de acoplamiento asociados a la maduración cerebral. Por lo tanto, fue la medida que se utilizó para construir la red cerebral funcional.

Smit *et ál.* (2012) estudiaron la evolución de la conectividad EEG, observando un aumento importante entre la niñez y la adolescencia, seguido de un crecimiento más relajado hasta la década V, a partir de la cual hay un descenso de conectividad. Smit *et ál.* (2012) obtuvieron estos resultados centrando el estudio en 3 bandas de frecuencias en torno a 4 Hz, 10 Hz y en torno a 20Hz, y con una base de datos que abarcaba hasta la séptima década. Comparando estos resultados de coherencia con los obtenidos en el estudio del TFG, si atendemos a las bandas δ , θ y α observamos aumento significativo para α entre I y II. Entre IV y V para δ , θ hay un aumento de la coherencia que también se da en la región central en α (aunque la tendencia general es a descender en esa banda). Se aprecia un descenso desde la década V hasta la década VII en bajas frecuencias, de manera que los resultados del estudio parecen coherentes con los que obtuvieron Smit *et ál.* (2012).

Schäfer *et ál.* (2014) estudiaron la conectividad de señales MEG en las tres primeras décadas, observando un aumento importante entre las dos primeras décadas para α y β_1 , y entre las décadas II y III para θ . De todos estos cambios, el que mejor se refleja en nuestro estudio es el aumento entre las dos primeras décadas en el ritmo dominante, el cual es muy evidente.

También hay diversos estudios de maduración cerebral que han evaluado la evolución de la sincronización cerebral. Tal es el caso del llevado a cabo por Micheloyannis *et ál.* (2009), que evaluaron la sincronización a través de la SL en dos grupos de edad: niños (de 8 a 12 años) y estudiantes (de 21 a 26 años). Obtuvieron como resultado un claro descenso de la sincronización para las bandas β (13-30 Hz) y especialmente γ en adultos comparados con los niños. Para comparar sus resultados con los de este estudio se debe mirar la evolución del PLV (ya que es el parámetro que caracteriza la sincronización) entre las tres primeras décadas. En ese caso podemos ver como para altas frecuencias, y especialmente en γ , se produce una disminución de sincronización, que es más clara entre las décadas II y III.

Mediante técnicas de neuroimagen varios estudios han evaluado la evolución del volumen de materia gris y de materia blanca con la edad. Atendiendo a estos estudios podemos ver si hay alguna correlación entre las medidas empleadas de conectividad, sincronización y similitud, y la materia blanca y gris subyacente. Sowell *et ál.* (2003) evaluaron la evolución de la densidad de materia gris y blanca a lo largo de la vida mediante MRI. Sus resultados mostraron que la materia blanca sigue un patrón en forma de “U invertida”, incrementándose desde la niñez a la adolescencia y siguiendo este crecimiento hasta la quinta década, a partir de la cual empieza a disminuir. Para el caso de la materia gris se encontró una reducción pronunciada desde los 7 a los 60 años, que después se estabiliza. Al medir la evolución de la materia gris y blanca, se está midiendo indirectamente los cambios en la mielinización, de tal forma que el incremento de la materia blanca con la edad sugiere que la disminución de la materia gris hasta los 40 años está relacionada con un aumento de la mielinización cerebral, y el posterior descenso se debe a cambios degenerativos (Sowell *et ál.* 2003). Giedd (2004), también mediante MRI, encontró que la materia gris seguía un aumento lineal, lo cual tiene sentido teniendo en cuenta que su base de datos abarcaba hasta los 22 años. De

esta forma, observó el principio de la curva de evolución de materia blanca que encontraron Sowell *et ál.* (2003). Smit *et ál.* (2012) observaron una correlación entre la conectividad y el volumen de materia gris. Comparando estos resultados con los obtenidos en el presente estudio, podemos observar que los valores de MSCOH y PLV se incrementan notablemente entre la primera y segunda década en la banda α , y posteriormente se registra una reducción entre las décadas IV y V, lo cual estaría relacionado con la evolución del volumen de materia gris. En el caso de la ED, podemos encontrar que para la banda β_1 se muestra un descenso general con la edad, de tal forma que sigue un patrón similar al volumen de materia gris.

7.2.3. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS DE RED

Como ya se ha comentado, finalmente se eligió el PLV como medida para construir la red cerebral y a continuación se calcularon los parámetros de red. Se han elegido diversas medidas básicas y también medidas que permiten caracterizar distintas propiedades de la red tales como la segregación, la integración, la centralidad y la regularidad y complejidad.

A lo largo del Capítulo 6 se ha comentado que hay cierta relación entre los resultados de algunos de los parámetros empleados. De esta forma, se veía una relación entre los resultados obtenidos para D y para R, lo cual, atendiendo a la definición de R, es lógico, ya que se calcula como el mínimo de la ECC de cada nodo. También hay una relación entre los valores de G y los de D, así como los valores de G y los de CC. La relación entre G y D se debe a que la densidad es la suma de los grados de nodo entre el número de conexiones posibles, de tal forma que si aumenta G obviamente el valor de D aumentará. La relación entre los patrones que siguen G y CC se debe a que G es la suma de los pesos de los enlaces de un nodo, CC se calcula en base al inverso de la suma de los elementos (i, j) de la matriz de mínimas distancias, y esos elementos están relacionados con el inverso de los pesos. Observando los resultados obtenidos para H y SGC se ve una relación inversa entre estos dos parámetros. Gomez-Pilar *et ál.* (2017b) también observaron esta relación.

Al igual que ocurría para el nivel de acoplamiento, se ha obtenido que la mayoría de los cambios significativos se dan entre las décadas IV y V. De esta manera, para las medidas básicas que se han estudiado, entre las décadas IV y V hay un aumento tanto de R como de D y ECC en todas las bandas a excepción del ritmo alfa, para el que sí hay cambios significativos en G.

Podemos observar que entre las décadas IV y V hay una reducción de la segregación para las bandas α y β_1 , ya que se reduce el CLC. De forma general, un descenso de la segregación está ligado a un aumento de la integración y viceversa, pero atendiendo a los valores de PL se observa un aumento en esa comparación, es decir, una reducción de la integración para esas bandas. Para todas las bandas a excepción de γ hay una reducción de la integración entre las décadas IV y V.

Para la EFF no ha habido cambio significativo entre las décadas IV y V, pero sí podemos observar un aumento significativo entre I y II para las bandas θ y β_1 , lo que indicaría un aumento de la integración de la niñez a la adolescencia. Atendiendo a los valores de CLC entre las décadas I y II en esas bandas vemos que se produce una reducción significativa en θ , así como una tendencia a la reducción en β_1 , de tal forma que hay un descenso de la segregación junto con un aumento de la integración.

En relación a las medidas de centralidad, la BC no ha mostrado resultados significativos, de modo que para nuestra red resulta más útil emplear la CC para evaluar esa característica, ya que se han visto cambios significativos para α y β_1 entre las décadas IV y V.

Para H y SGC también se han observado cambios significativos entre las décadas IV y V. Concretamente, hay un aumento de H ligado a una reducción de SGC para las bandas α y β_1 , lo cual indica que se ha producido un aumento en la aleatoriedad de la distribución de los pesos de la red.

Smit *et ál.* (2012) después de estudiar la conectividad en EEG llevaron a cabo un análisis de red en α , β y θ , para el cual emplearon como medidas para caracterizar la red tanto CLC como PL. Sus resultados mostraron que existía un cambio en el cerebro que provocaba que evolucionase de una red más aleatoria a una red más organizada de la niñez a la adolescencia. En α y β observaron que CLC y PL aumentaban entre la niñez y la adolescencia. Para el CLC obtuvieron que también había un aumento durante la adolescencia y después se mantenían los valores, a excepción de β donde también se producía un aumento de CLC en las últimas décadas (teniendo en cuenta que su estudio abarca hasta la década VII). Si comparamos los resultados de nuestro estudio con los obtenidos por Smit *et ál.* (2012) podemos ver que, aunque no llega a ser significativo, en el caso de PL sí hay una tendencia al aumento entre las décadas I y II para el ritmo dominante, aunque en β_1 y β_2 no se puede decir que exista esa tendencia. Sin embargo, en el caso del CLC nuestros resultados no solo no coinciden con los obtenidos por Smit *et ál.* (2012), sino que además para el caso de β_1 hay una tendencia al descenso de CLC entre las décadas I y II. Además, no se registra el aumento de CLC en las últimas décadas ni para β_1 ni para β_2 .

Micheloyannis *et ál.* (2009) obtuvieron en su estudio con EEG diferencias significativas en la banda β para los valores de CLC entre niños de entre 8 y 12 años y adultos de entre 21 y 26 años. Estos resultados son contrarios a los obtenidos por Smit *et ál.* (2012), ya que en su caso habían obtenido un aumento de CLC entre la niñez y la adolescencia para esa banda. Sin embargo, atendiendo a los resultados de nuestro estudio, sí aparece en β_1 una tendencia a que CLC disminuya entre las décadas I y II, y no hay diferencias significativas entre II y III. Por tanto, los resultados de Micheloyannis *et ál.* (2012) para esa década y esas bandas parecen coherentes con los obtenidos en el presente estudio.

Knyazev *et ál.* (2015) llevaron a cabo un estudio de las diferencias de la topología en la red cerebral asociadas a la edad para dos grupos de edad: de 18 a 35 años y de 51 a 80 años. Para caracterizar la segregación de la red emplearon el CLC y la

modularidad, y obtuvieron que para las bandas β y γ había un descenso de la segregación en el grupo de adultos mayores. Para ver si estos cambios se dan en el presente estudio, hay que comparar los grupos II, III y IV con los grupos VI, VII y VIII. Si vemos la evolución del CLC entre esos grupos, podemos observar que para la banda β_1 hay un descenso significativo de CLC entre IV y V, y después no hay cambios significativos, de manera que los valores de CLC de las primeras décadas son mayores que los de las últimas. Por lo tanto, en el caso de β_1 los resultados concuerdan con los obtenidos por Knyazev *et ál.* (2015); sin embargo, para β_2 y γ no se aprecia ese cambio. El descenso en la segregación con la edad indica que las redes cerebrales se vuelven más aleatorias con el paso de los años (Knyazev *et ál.* 2015).

Smit *et ál.* (2015) estudiaron en la banda α ([6 13] Hz) la conectividad EEG para después realizar un análisis de red mediante redes *minimum spanning tree* (MST). En este estudio se empleó la misma base de datos que en Smit *et ál.* (2012). Para el análisis calcularon distintos parámetros de red, tales como el diámetro (DI), BC máximo, G máximo, el número de hojas, el grado de correlación, la jerarquía de árbol o el *eigenvector centrality*. Los resultados mostraron un incremento de la integración junto con un descenso de la aleatoriedad de la red de la niñez a la adultez temprana. El incremento de la integración entre las décadas I y II no es coherente con este estudio debido a que el PL en la banda α sufre un aumento, si bien no llega a ser significativo. Esta discrepancia puede deberse en parte a que las frecuencias elegidas para la banda α son diferentes en los dos estudios, ya que Smit *et ál.* (2015) eligieron la banda α de 6 a 13 Hz, mientras que en el presente estudio el rango de esa banda es de 8 a 13Hz. Smit *et ál.* (2015) también obtuvieron que todos los parámetros seguían una evolución con la edad en forma de “U invertida”, a excepción de DI cuya evolución era en forma de “U”, con un cambio de tendencia alrededor de la quinta década. Para el caso de G, en el presente estudio solamente se vieron diferencias significativas para la banda α entre las décadas IV y V. En cuanto a BC, no se han visto diferencias significativas. Por tanto, no se ha obtenido que estos parámetros sigan una evolución en forma de “U invertida”. En cuanto a DI se obtiene como el valor máximo de ECC y, aunque no se ha calculado para este estudio, sí se ha calculado ECC y R que contienen información similar. Para ECC no se han obtenido resultados significativos en la banda α , aunque no parece que de haber calculado DI se obtuviese una evolución en forma de “U” ya que entre las décadas I y II se observa una tendencia al aumento de ECC (que sí se convierte en un aumento significativo en el caso de R).

Petti *et ál.* (2013) realizaron una comparación de tres parámetros de red entre dos grupos de edad para señales EEG en el rango de frecuencia [1 30] Hz. El primer grupo tenía una edad de 23.80 ± 1.05 años (década III) y el segundo de 46.05 ± 5.27 años (décadas V y VI). Los parámetros que utilizaron para el estudio fueron el CLC, el PL y el *small-world index* (SWI). El SWI es una medida que evalúa la relación entre el CLC y el PL normalizados mediante subrogación. En el presente TFG no se ha empleado, ya que no aporta información adicional a la que ya aportan el CLC y el PL, aunque es un parámetro ampliamente utilizado en los estudios de redes cerebrales. Los resultados mostraron que la red del grupo más joven presentaba una organización más

específica y elevada (Petti *et ál.* 2013). Por otro lado, la red adulta mostraba un mayor PL debido a la poca existencia de conexiones de largo alcance, de manera que la comunicación entre nodos distantes tiene que pasar a través de múltiples nodos, lo que hace que la red posea una topología más aleatoria. Obtuvieron, por lo tanto, un descenso significativo del valor de SWI para el segundo grupo. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio para las bandas α y β_1 , ya que entre la década IV y V se aprecia un aumento significativo de PL ligado a un descenso significativo de CLC. Por tanto, entre III y V se muestran resultados similares a los de Petti *et ál.* (2015). Para las bandas δ , θ y β_2 los resultados de PL también concuerdan, ya que se produce el aumento significativo entre IV y V, siendo el PL del grupo III menor que el de los grupos V y VI.

Vecchio *et ál.* (2014) también estudiaron los cambios relacionados con la edad de una red EEG mediante CLC, PL y SWI en 3 grupos de edad, uno de jóvenes de [15 45] años (décadas II-V), otro de adultos de [50 70] años (décadas VI-VII) y uno de ancianos mayores de 70 años (década VIII). El CLC y el SWI no mostraron diferencias significativas, a diferencia de lo que observaron Petti *et ál.* (2013); sin embargo, sí vieron cambios significativos al evaluar el PL. En la banda α_2 (10.5–13Hz) se observó un patrón de PL jóvenes > adultos > ancianos, mientras que en las bandas δ y θ se observó un aumento significativo de PL en ancianos comparado con los jóvenes. En comparación con los resultados del presente estudio, en la banda δ los valores de PL de las décadas II, III y IV sí son menores que los de VIII, pero los valores de la década V son los más grandes. Además para las bandas θ y α no se ven diferencias entre los valores de II, III y IV, y los de VIII y V vuelven a ser los mayores, de manera que los resultados de Vecchio *et ál.* (2014) no se aprecian en este estudio.

Al igual que en el apartado anterior, se puede buscar relaciones entre la evolución de los parámetros de red con la edad y la evolución de la materia gris y blanca subyacente. Como ya se comentó en la discusión de los resultados de acoplamiento, diversos estudios de técnicas de neuroimagen mostraron que la evolución de la materia blanca con la edad sigue un patrón en forma de “U invertida”, mientras que la materia gris decrece con la edad. Smit *et ál.* (2012) también buscaron la relación entre los resultados de los parámetros de red que obtuvieron y los estudios de neuroimagen. Observaron una correlación entre la evolución de la materia blanca y el valor de PL, así como una relación entre el PL y la evolución de la materia gris para la banda α . En el presente estudio no se da estas correlaciones entre la evolución de PL y la evolución de la materia gris ni la materia blanca. Sin embargo, como se indicó anteriormente, los valores de H para las bandas δ y β_1 seguían un patrón en forma de “U invertida” con la edad, mientras que los de SGC seguían un patrón en forma de “U”, por lo que podría ser que H y SGC reflejaran la evolución la materia blanca subyacente.

CAPITULO 8. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

8.1. INTRODUCCIÓN.....	66
8.2. OBJETIVOS ALCANZADOS.....	66
8.3. CONCLUSIONES.....	67
8.4. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	68

8.1. INTRODUCCIÓN

En el primer capítulo se establecieron los objetivos específicos necesarios para realizar este TFG. Se va a ver en primer lugar el grado de cumplimiento de estos objetivos. Después se expondrán las principales conclusiones extraídas del trabajo realizado. Por último, se presentarán las limitaciones que se han detectado tras su realización, así como posibles líneas futuras de investigación para poder complementar los resultados y ampliarlos.

8.2. OBJETIVOS ALCANZADOS

Mediante este TFG se ha estudiado la organización de la red cerebral en 220 sujetos aplicando diversos parámetros de red, previo estudio de medidas de conectividad, sincronización y similitud estadística. Para poder desarrollar este trabajo, se establecieron unos objetivos específicos en el Capítulo 1. Por lo tanto, vamos a comparar dichos objetivos con los objetivos alcanzados para ver el grado de cumplimiento:

- Se ha llevado a cabo un análisis tanto de diversos artículos de investigación como de referencias bibliográficas relacionados con el estudio de la maduración cerebral, así como con teoría de redes aplicadas a señales biomédicas. Con esto se pudo extraer toda la información necesaria sobre las medidas que se han empleado en el estudio.
- Se ha llevado a cabo un preprocesado de los registros MEG para poder realizar las simulaciones de los parámetros adecuadamente. Se ha empleado un filtrado hardware entre 0.1 y 200 Hz, seguido de un diezmado por un factor de 4 de la frecuencia de muestreo. Después se ha filtrado la señal entre 1 y 65 Hz. Por último, se ha dividido cada registro en *trials* de 5 segundos y se han eliminado los *trials* que contenían artefactos.
- Se han aplicado tres medidas para el estudio a nivel de acoplamiento: una de conectividad, una de sincronización y una de similitud estadística. Después se ha elegido una de estas tres medidas para construir la red cerebral, y se han aplicado diversas medidas básicas de red, así como varios parámetros para caracterizar la segregación, la integración, la centralidad, la irregularidad y la complejidad de la red. Todas estas medidas están recogidas y explicadas en el Capítulo 5.
- Se han analizado las distribuciones de los datos y se ha aplicado la prueba U de Mann-Whitney como test no-paramétrico para evaluar las diferencias en las distintas bandas de frecuencia entre grupos de edad consecutivos.

- Se han analizado los resultados obtenidos para las medidas empleadas, y se han comparado con los hallazgos de estudios previos, para poder discutir la coherencia con esos resultados.
- En base al análisis de resultados y la discusión previa, se han recogido las principales conclusiones extraídas del estudio, así como el grado de cumplimiento de los objetivos específicos que se habían planteado al principio del estudio.

8.3. CONCLUSIONES

En base al trabajo desarrollado a lo largo de este TFG, se extraen las siguientes conclusiones:

- I. Los artículos relacionados con el estudio de la maduración cerebral indican, de manera general, que las principales diferencias aparecen entre los grupos I y II, coincidiendo estas etapas con los cambios más grandes en el desarrollo cerebral. Sin embargo, en el presente TFG para la base de datos empleada se aprecia una tendencia general a que las mayores diferencias aparezcan entre las décadas IV y V, para la mayoría de las medidas empleadas.
- II. Para apreciar bien los cambios entre las décadas I y II es importante caracterizar bien la primera década de vida. La base de datos empleada consta de únicamente 9 sujetos en la década I, siendo además la menor de las edades en ese grupo de 7 años. Por tanto, no se puede apreciar bien la maduración cerebral en estas etapas, en las cuales hay un importante desarrollo.
- III. Los patrones de acoplamiento neuronal muestran un aumento claro de la conectividad y la sincronización para todas las bandas bajo estudio entre las décadas IV y V, a excepción del ritmo alfa, para el cual se produce un descenso de forma general en esa comparación, junto con un aumento entre las décadas I y II. También se ha observado un aumento de conectividad y sincronización para bajas frecuencias entre las décadas VII y VIII.
- IV. Los resultados obtenidos en los parámetros de red muestran un descenso claro de la integración de la red entre las décadas IV y V para todas las bandas de frecuencia a excepción de γ . Este descenso va acompañado de un descenso de la segregación en IV y V para las bandas α y $\beta 1$.
- V. El presente TFG supone la primera investigación de los cambios en la organización de la red cerebral a lo largo de los años mediante actividad MEG.

8.4. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Una de las principales limitaciones del estudio es el bajo número de sujetos que contienen alguno de los grupos de edad. La década I se ha caracterizado únicamente mediante 9 sujetos, siendo el menor de ellos de 7 años, cuando realmente en toda esa década se producen cambios en la organización cerebral muy importantes. Sería interesante, por lo tanto, ampliar la base de datos, especialmente para la primera década, e incluso se podría hacer una mayor división en los grupos de edad, especialmente en los más jóvenes, para caracterizar mejor los cambios que se producen en las primeras décadas de vida. También se podría llevar a cabo una comparación entre grupos de edad no consecutivos, ya que varios de los estudios previos que se han analizado comparaban entre dos grupos de edades concretos.

Además de una mayor división en los grupos de edad, podría llevarse a cabo también una división de la banda α en dos bandas, α_1 (8-10 Hz) y α_2 (10-13 Hz), como han hecho otros estudios similares.

Otra de las posibilidades a enfocar en un futuro estudio consiste en emplear más medidas para caracterizar la conectividad, la sincronización y la similitud, para así poder comparar entre ellas y hacer un análisis más exhaustivo. Del mismo modo, se podría aumentar el número de parámetros de red con medidas como la modularidad, que mide la segregación, u otras medidas que midan las características que se han estudiado para un análisis más profundo.

Hay varios estudios que han empleado el análisis de la red cerebral para ver diferencias entre sujetos sanos y sujetos con patologías. De esta forma se podría llevar a cabo también un análisis de las diferencias entre sujetos sanos y enfermos para complementar el estudio de los cambios en la organización de la red cerebral con la edad. Del mismo modo, los sujetos de la base de datos MEG se encontraban en situación de reposo durante el registro, por lo que se podría hacer un análisis de las diferencias en la red cerebral entre sujetos en reposo y mientras realizan tareas físicas o mentales.

Por último, diversos estudios previos han demostrado que la evolución de la maduración cerebral no es igual en hombres que en mujeres, por lo que podría hacerse una división de géneros y estudiar las diferencias.

Apéndice A. SIGLAS

BC: *Betweenness Centrality.*

CC: *Closeness Centrality.*

CLC: Coeficiente de agrupamiento (*Clustering Coefficient*).

D: Densidad.

DI: Diámetro.

DIV: Divergencia.

DTI: Imagen por tensor de difusión (*Diffusion tensor imaging*).

ECC: Excentricidad (*Eccentricity*).

ECD: Dipolo equivalente de corriente (*Equivalent Current Dipole*).

ED: Distancia euclídea (*Euclidean Distance*).

EEG: Electroencefalografía.

EFF: Eficiencia (*Efficiency*).

ERP: *Event-Related Potential.*

FDR: *False Discovery Rate.*

fMRI: Imagen por Resonancia Magnética funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging*).

G: Grado de nodo.

H: Irregularidad.

ICA: Análisis de componentes independiente (*Independent Component Analysis*).

IQR: *Interquartile Range.*

MEG: Magnetoencefalografía.

MRI: Imagen por Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*).

MSCOH: *Magnitude Squared Coherence.*

MST: *Minimum Spanning Tree.*

MSI: *Magnetic Source Imaging.*

PET: Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*).

PL: Longitud de camino (*Path Length*).

PLV: *Phase Locking Value.*

R: Radio.

SD: Desviación estándar (*Standard Deviation*).

SGC: *Shannon Graph Complexity.*

SL: *Synchronization Likelihood.*

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Device.*

SWI: *Small-World Index.*

TFG: Trabajo Fin de Grado.

BIBLIOGRAFÍA

- Anokhin AP, Birbaumer N, Lutzenberger W, Nikolaev A y Vogel F, “Age increases brain complexity”, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, vol. 99, pp. 63-68, 1996.
- Bachiller A, Poza J, Gómez C, Molina V, Suazo V y Hornero R, “A comparative study of event-related coupling patterns during an auditory oddball task in schizophrenia”, *Journal of Neural Engineering*, vol. 12, n° 1, pp. 016007/1-016007/13, 2015.
- Baillet S, Mosher JC y Leahy RM, “Electromagnetic brain mapping”, *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 18, n° 6, pp. 14-30, 2001.
- Basseville M, “Distance measures for signal processing and pattern recognition”, *Signal Processing*, vol. 18, n° 4, pp. 349-369, 1989.
- Behinaein B, Rudie K y Sangrar W, “Petri net siphon analysis and graph theoretic measures for identifying combination therapies in cancer”, *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology And Bioinformatics*, aceptado para su publicación , 14 páginas, 2016.
- Benjamini Y Hochberg Y, “Controlling the False Discovery Rate: A practical and powerful approach to multiple testing”, *Journal of the Royal Statistical Society*, vol. 57, n° 1, pp. 298-300, 1995.
- Bob P, Palus M, Susta M y Glaslova K, “EEG phase synchronization in patients with paranoid schizophrenia” *Neuroscience Letters*, vol. 447, n° 1, pp. 73-77, 2008.
- Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M y Hwang DU, “Complex networks: structure and dynamics”, *Physics Reports*, vol. 424, n°s 4-5, pp. 175-308, 2006.
- Brandes U, “A faster algorithm for betweenness centrality”, *Journal of Mathematical Sociology*, vol. 25, n° 2, pp. 163-177, 2001.
- Braun C, “Magnetoencephalography: a method for the study of brain function in neurosurgery”, *Zeitschrift für Medizinische Physik*, vol. 17, n° 4, pp. 280-287, 2007.
- Bronzino JD, *The Biomedical Engineering Handbook*, 3ª edn. CRC Press, Boca Raton. 2006.
- Bruña R, Poza J, Gómez C, García M, Fernández A y Hornero R, “Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer’s

- disease using spectral entropies and statistical complexity measures”, *Journal of Neural Engineering*, vol. 9, n° 3, pp. 036007/1-036007/14, 2012.
- Carter GC, Knapp CH y Nuttall AH, “Estimation of the magnitude-squared coherence function via overlapped fast fourier transform processing”, *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 21, n° 4, pp. 337-344, 1973.
- Cohen A, “Biomedical Signals: Origin and dynamic characteristics: Frequency-domain analysis”, en JD Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*, 2ª edn. CRC Press, Boca Raton; IEEE Press, New York, pp. 52/1-52/4, 2000.
- Delorme A y Makeig S, “EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis”, *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 34, n° 1, pp. 9-21, 2004.
- Fernández A, Zuluaga P, Abásolo D, Gómez C, Serra A, Méndez MA y Hornero R. “Brain oscillatory complexity across the life span”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, n° 11, pp. 2154-2162, 2012.
- Freeman L, “Centrality in social networks conceptual clarification”, *Social Networks*, vol. 1, n° 3, pp. 215-239, 1978.
- Giedd JN, “Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1021, n° 1, pp. 77-85, 2004.
- Giedd JN, “The teen brain: insights from neuroimaging”, *Journal of Adolescent Health*, vol. 42, n° 4, pp. 335-343, 2008.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF, David Herman H, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL y Thompson PM, “Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood”, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 101, n° 21, pp. 8174-8179, 2004.
- Gómez C, “Tesis Doctoral: Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer”, *Universidad de Valladolid*, 2009
- Gómez C, Pérez-Macías JM, Poza J, Fernández A y Hornero R, “Spectral changes in spontaneous MEG activity across the lifespan”, *Journal Neural Engineering*, vol. 10, 6, pp. 066006/1-066006/11, 2013.

- Gomez-Pilar J, Lubeiro A, Poza J, Hornero R, Ayuso M, Valcárcel C, Haidar K, Blanco JA y Molina V, “Functional EEG network analysis in schizophrenia: Evidence of larger segregation and deficit of modulation”, *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, vol. 76, nº 1, pp. 116-123, 2017.
- Gomez-Pilar J, Poza J, Bachiller A, Gómez C, Núñez P, Lubeiro A, Molina V y Hornero R, “Quantification of graph complexity based on the edge weight distribution balance: application to brain networks”, *International Journal of Neural Systems*, aceptado para su publicación, 17 páginas, 2017.
- González L, “Tesis Doctoral: Estudio conjunto de magnetoencefalografía y electroencefalografía en epilepsia”, *Universidad Complutense de Madrid*, 2010.
- Goswami U, “Neuroscience and education”, *British Journal of Educational Psychology*, vol. 74, nº 1, pp. 1-14, 2004.
- Hansen PC, Kringelbach ML y Salmelin R, *MEG: an introduction to methods*, Oxford Univerty Press Inc, New York, 2010.
- Hari R, Levänen S y Raij T, “Timing of human cortical functions during cognition: role of MEG”, *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 4, nº 12, pp. 455-462, 2000.
- Hari R y Salmelin R, “Magnetoencephalography: From SQUIDs to neuroscience”, *NeuroImage*, vol. 61, nº 2, pp. 383-396, 2012.
- Hay D y Wachowiak P, “Analysis of free moment and center of pressure frequency components during quiet standing using magnitude squared coherence”, *Human Movement Science*, vol. 54, nº 1, pp. 101-109, 2017.
- Khadmaoui A, Gómez C, Poza J, Bachiller A, Fernández A, Quintero J y Hornero R, “MEG analysis of neural interactions in attention-deficit/hyperactivity disorder” *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2016, pp. 8450241/1-8450241/10 , 2016.
- Knyazev GG, Volf NV y Belousova L, “Age-related differences in electroencephalogram connectivity and network topology”, *Neurobiology of Aging*, vol. 36, nº 5, pp. 1849-1859, 2015.

- Kocevar G, Stamile C, Hannoun S, Cotton F, Vukusic S, Durand-Dubief F y Sappey-Marinier S, “Graph theory-based brain connectivity for automatic classification of multiple sclerosis clinical courses”, *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, nº 1, p. 478/1-478/11, 2016.
- Kolb B y Fantie B, “Development of the child brain and behavior”, en Reynolds C, Fletcher-Janzen E (eds.), *Handbook of Clinical Child Neuropsychology*, 2ª edn. pp. 17-41, 1997.
- Kolb B y Gibb R, “Brain plasticity and behaviour in the developing brain”, *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, vol.20, nº 4, pp. 267-276, 2011.
- Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J y Varela FJ, “Measuring phase synchrony in brain signals”, *Human Brain Mapping*, vol. 8, nº 4, pp. 194-208, 1999.
- Maestú C, Gómez-Utrero E, Piñeiro R y Sola RG, “Magnetoencefalografía: una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia”, *Revista de Neurología*, vol. 28, pp. 1077-1090, 1999.
- Maestú F, González-Marqués J, Marty G, Nadal M, Cela-Conde CJ y Ortiz T, “La magnetoencefalografía: una nueva herramienta para el estudio de los procesos cognitivos básicos”, *Psicothema*, vol. 17, nº 3, pp. 459-464, 2005.
- Mahalanobis PC, “On the generalized distance in statistics”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 2, pp. 49-55, 1936.
- Mainardi LT, Cerutti S y Bianchi AM, “Digital biomedical signal acquisition and processing” en JD Bronzino (ed.), *The Biomedical Engineering Handbook*, 3ª edn. CRC Press, Boca Raton; pp. 2/1-2/3, 2006.
- Micheloyannis S, Vourkas M, Tsirka V, Karakonstantaki E, Kanatsouli K y Stam CJ, “The influence of ageing on complex brain networks: A graph theoretical analysis”, *Human Brain Mapping*, vol. 30, nº 1, pp. 200-208, 2009
- Molina PM, “Trabajo fin de grado: Caracterización de los cambios en la actividad neuronal asociados con la maduración cerebral mediante medidas de conectividad y sincronización”, *Universidad de Valladolid*, 2016

- Nachar N, “The Mann-Whitney U: A test for assessing whether two independent samples come from the same distribution”, *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*, vol. 4, nº 1, pp. 13-20, 2008.
- Newman ME, “Properties of highly clustered networks”, *Physical Review E: Statistical, Nonlinear, Biological, and Soft Matter Physics*, vol. 68, p. 026121, 2003.
- Olejarczyk E, Marzetti L y Pizzella V, “Comparison of connectivity analyses for resting state EEG data”, *Journal of Neural Engineering*, vol. 14, nº 3, pp. 036017/1-036017/13, 2017.
- Onnela JP, Saramäki J, Kertész J y Kimmo K, “Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks”, *Physical Review E*, vol. 71, p. 065103, 2005.
- Pastor J y Sola R, “Fundamentos biofísicos de la magnetoencefalografía”, *Revista de Neurología*, vol. 34, nº 9, pp. 843-850, 2002.
- Petti M, Toppi J, Pichiorri F, Cincotti F, Salinari S, Babiloni F, Astolfi L y Mattia D, “Aged-related changes in brain activity classification with respect to age by means of graph indexes”, *35th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, pp. 4350-4353, 2013.
- Poza J, “Tesis Doctoral: Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer”, *Universidad de Valladolid*, 2008.
- Poza J, Gómez C, García M, Bachiller A, Fernández A y Hornero R, “Analysis of MEG activity across the life span using statistical complexity”, *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing*, pp. 583-586, 2013.
- Rampp S y Stefan H, “On the opposition of EEG and MEG”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 118, nº 8, pp. 1658-1659, 2007.
- Rosselli M, “Maduración cerebral y desarrollo cognoscitivo”, *Revista Latinoamericana de ciencias sociales, niñez y juventud*, vol. 1, nº 1, pp. 77310104/1-77310104/15, 2002.
- Rubinov M y Sporns O, “Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations”, *Neuroimage*, vol. 52, nº 3, pp. 1059-1069, 2010.

- Schäfer CB, Morgan BR, Ye AX, Taylor MJ y Doesburg SM, “Oscillations, networks, and their development: MEG connectivity changes with age”, *Human Brain Mapping*, vol. 35, n° 10, pp. 5249-5261, 2014.
- Shannon CE, “A mathematical theory of communication”, *Bell System Technical Journal*, vol. 27, n° 3, pp. 379-423, 1948.
- Smit DJA, Boersma M, Schnack HG, Micheloyannis S, Boomsma DI, Pol HEH, Stam CJ y de Geus EJC, “The brain matures with stronger functional connectivity and decreased randomness of its network”, *PLoS ONE*, vol. 7, n° 5, pp. e36896/1-e36896/11, 2012.
- Smit DJA, de Geus EJC, Boersma M, Boomsma DI y Stam CJ, “Life-span development of functional brain networks as assessed with minimum spanning tree analysis of resting state EEG”, *bioRxiv*, pp. 022038/1-022038/29, 2015.
- Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL y Toga AW, “Mapping cortical change across the human life span”, *Nature Neuroscience*, vol. 6, n° 3, pp. 309-315, 2003.
- Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JPA, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW y Scheltens P, “Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer’s disease”, *Brain*, vol. 132, n° 1, pp. 213-224, 2009.
- Stam CJ y van Straaten EC, “The organization of physiological brain networks”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 123, n° 6, pp. 1067-1087, 2012.
- Sternickel K y Braginski AI, “Biomagnetism using SQUIDS: status and perspectives”, *Superconductor Science and Technology*, vol. 19, n° 3, pp. 160-171, 2006.
- Stufflebeam S, “Clinical magnetoencephalography for neurosurgery”, *National Institutes of Health*, vol. 22, n° 2, pp. 153-167, 2011.
- Swinney KR y Wiskwo JP, “A calculation of the magnetic field of a nerve action potential”, *Biophysical Journal*, vol. 32, n° 2, pp. 719-731, 1980.
- Tal I y Abeles M, “Cleaning MEG artifacts using external cues”, *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 217, n°s 1-2, pp. 31-38, 2013.

- Ullah A, “Entropy, divergence and distance measures with econometric applications”, *Journal of Statistical Planning and Inference*, vol. 49, n° 1, pp. 137-162, 1996.
- van Diessen E, Numan T, van Dellen E, van de koi AW, Boersma M, Hofman D, van Lutterveld R, van Dijk BW, van Straaten ECW, Hillebrand A y Stam CJ, “Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research”, *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, n° 8, pp. 1468-1481, 2015.
- Vecchio F, Miraglia F, Bramanti P y Rossini PM, “Human brain networks in physiological aging: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data”, *Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 41, n° 4, pp. 1239-1249, 2014.
- Velmurugan J, Sinha S y Satishchandra P, “Magnetoencephalography recording and analysis”, *Annals of Indian Academy of Neurology*, vol. 17, n° 1, pp. 113-119, 2014.
- Vrba J y Robinson SE, “Signal Processing in Magnetoencephalography”, *Methods*, vol. 25, n° 2, pp. 249-271, 2001.
- Watts DJ y Strogatz SH, “Collective dynamics of ‘small -world’ networks”, *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 440-442, 1998.
- Zhang Y, Zhang W, Reynoso V y Silva-Pereyra J, “Magnetoencefalografía: mapeo de la dinámica espaciotemporal de la actividad neuronal”, *Suma Psicológica*, vol. 21, n° 1, pp 45-53, 2014.