



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

**Caracterización de la actividad neuronal en
pacientes con depresión mediante medidas de
acoplamiento**

Autora:

Dña. Elena Martín González

Tutor:

D. Jesús Poza Crespo

Valladolid, septiembre de 2015

TÍTULO: **Caracterización de la actividad neuronal en pacientes con depresión mediante medidas de acoplamiento**

AUTOR: **Dña. Elena Martín González**

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**

FECHA: **Septiembre de 2015**

CALIFICACIÓN:

"La investigación de las enfermedades ha avanzado tanto que cada vez es más difícil encontrar a alguien que esté completamente sano."

Aldous Huxley

ALDOUS HUXLEY

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera dar las gracias a mi tutor Jesús Poza Crespo y a Carlos Gómez Peña por todo el tiempo que me han concedido, y a mi compañero Javier Criado Marcos por la ayuda que me ha proporcionado.

También me gustaría hacer especial mención al Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid, por haberme tratado como a una más.

Gracias a mis padres, compañeros y amigos, por todo el apoyo y el ánimo que me han brindado.

RESUMEN

La depresión se ha convertido en los últimos años en una de las enfermedades de carácter psicosocial más extendidas. Es un síndrome que afecta a la corteza cerebral y, por lo tanto, la actividad electromagnética allí generada. El análisis de registros magnetoencefalográficos (MEG) puede entonces resultar útil para entender los procesos dinámicos que ocurren en el cerebro de estos pacientes.

En este Trabajo Fin de Grado se ha analizado la actividad MEG espontánea de 20 enfermos con depresión, son tratamiento alguno, y de 19 sujetos sanos, a fin de caracterizar la actividad neuronal en esta enfermedad.

Para llevar a cabo la evaluación de los cambios que la depresión provoca en la actividad MEG se han aplicado diversos métodos de acoplamiento neuronal. En primer lugar, se han empleado medidas de conectividad y sincronización. En segundo lugar, estas medidas de conectividad se han utilizado de base para un análisis de red.

Los resultados obtenidos para las diferentes medidas de conectividad y parámetros de red difieren según la banda de frecuencias, manteniéndose acorde con otros estudios similares de reciente publicación. Se han obtenido anomalías relevantes en las áreas anterior y posterior del hemisferio izquierdo mediante las técnicas de acoplamiento y una pérdida de la eficiencia de la red cerebral que caracteriza la depresión.

ABSTRACT

Depression has become one of the most widespread psychosocial diseases in recent years. It is a syndrome that affects the cerebral cortex and therefore, the electromagnetic brain activity. The analysis of magnetoencephalogram (MEG) activity can be then useful to understand the underlying brain dynamical processes associated with depression.

In this Final Degree Project, the spontaneous MEG activity of 20 patients with depression, without any treatment, and 19 healthy subjects, has been analyzed to characterize the neuronal activity in this disease.

Several neural coupling parameters have been applied to assess the changes in MEG activity associated with depression. First, connectivity and synchronization measures have been applied. Secondly, these connectivity measures have been used as a basis for network analysis.

The results obtained by the connectivity measures and network parameters are different depending on the considered frequency band, in agreement with those obtained by similar studies recently published. Significant abnormalities in coupling patterns at the anterior and posterior areas of the left hemisphere, as well as a loss efficiency of brain network, were associated to depression.

PALABRAS CLAVE

Magnetoencefalografía, depresión, conectividad, análisis de red, teoría de grafos.

KEYWORDS

Magnetoencephalography, depression, connectivity, network analysis, graph theory.

Índice general

RESUMEN	I
ABSTRACT	III
PALABRAS CLAVE/KEYWORDS	V
ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XV
1. INTRODUCCIÓN	1
<hr/>	
1.1. INTRODUCCIÓN A LA INGENIERÍA BIOMÉDICA	3
1.1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas	3
1.2. DEPRESIÓN	4
1.3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	5
1.4. OBJETIVOS	5
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA	6
1.6. DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO	6
2. DEPRESIÓN	9
<hr/>	
2.1. INTRODUCCIÓN A LA DEPRESIÓN	11
2.2. TIPOS DE DEPRESIÓN	12
2.3. SÍNTOMAS	13
2.4. DIAGNÓSTICO	14
2.4.1. Manuales nosológicos de enfermedad mental	14
2.4.2. Escalas de evaluación	14
2.4.3. Aspectos bioquímicos	15
2.5. TRATAMIENTO	16
2.5.1. Medicamentos	16
2.5.2. Psicoterapia	17
2.5.3. Métodos tradicionales y alternativos	17
2.5.4. Terapias de estimulación cerebral	17
2.6. EPIDEMIOLOGÍA	18
2.7. COMORBILIDAD	18
2.8. CAUSAS	19
2.9. ¿CÓMO AFECTA LA DEPRESIÓN A DIFERENTES GRUPOS SOCIALES?	19

3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	23
<hr/>	
3.1. INTRODUCCIÓN A LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	25
3.2. CONTEXTO HISTÓRICO	25
3.3. INSTRUMENTACIÓN	27
3.3.1. Sensores SQUID	29
3.3.2. Transformadores de flujo	30
3.3.3. Contenedor criogénico	30
3.3.4. Habitación aislada magnéticamente	30
3.4. OTRAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN	31
3.4.1. Técnicas de neuroimagen estructural	32
3.4.1.1. Resonancia magnética nuclear	32
3.4.1.2. Tomografía computarizada	32
3.4.2. Técnicas de neuroimagen funcional	33
3.4.2.1. Resonancia magnética funcional	34
3.4.2.2. Tomografía por emisión de positrones	34
3.4.2.3. Tomografía computarizada por emisión de fotón único	35
3.4.2.4. Electroencefalografía	36
3.4.2.5. Comparativa de las técnicas de neuroimagen funcional	36
4. MÉTODOS	39
<hr/>	
4.1. INTRODUCCIÓN	41
4.2. SUJETOS	41
4.3. REGISTRO Y PREPROCESADO DE SEÑALES MEG	43
4.4. CONECTIVIDAD	44
4.4.1. Coherencia	44
4.4.2. <i>Synchronization Likelihood</i>	45
4.4.3. <i>Phase Locking Value</i>	47
4.4.4. Causalidad de Granger	47
4.5. TEORÍA DE GRAFOS	49
4.5.1. Conceptos básicos y medidas	50
4.5.1.1. Grado del nodo (<i>node degree</i>)	50
4.5.1.2. Longitud de camino más corto (<i>shortest path length</i>)	51
4.5.2. Medidas de integración	51
4.5.2.1. Eficiencia global (<i>global efficiency</i>)	51
4.5.3. Medidas de segregación	52
4.5.3.1. Coeficiente de agrupamiento (<i>clustering coefficient</i>)	52
4.5.4. Medidas de centralidad	52
4.5.4.1. Centralidad de intermediación (<i>betweenness centrality</i>)	52
4.5.5. Medidas de resistencia/capacidad de adaptación	53
4.5.5.1. Coeficiente de asortatividad (<i>assortativity coefficient</i>)	53
4.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	53

5. RESULTADOS	55
<hr/>	
5.1. INTRODUCCIÓN	57
5.2. PREPROCESADO	57
5.3. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD	57
5.3.1. Coherencia	58
5.3.2. <i>Synchronization Likelihood</i>	58
5.3.3. <i>Phase Locking Value</i>	61
5.3.4. Causalidad de Granger	61
5.4. ANÁLISIS DE RED	61
5.4.1. Conceptos y medidas básicas	64
5.4.1.1. Grado del nodo	64
5.1.1.1. Longitud de camino más corto	65
5.1.2. Medidas de integración	71
5.1.2.1. Eficiencia global	71
5.1.3. Medidas de segregación	71
5.1.3.1. Coeficiente de agrupamiento	71
5.1.4. Medidas de centralidad	72
5.1.4.1. <i>Betweenness centrality</i>	72
5.1.5. Medidas de resistencia/capacidad de adaptación	78
5.1.5.1. Coeficiente de asortatividad	78
5.1.6. Influencia de la umbralización en los parámetros de red	84
5.1.6.1. Asortatividad	84
5.1.6.2. Eficiencia global	84
5.1.6.3. Longitud de camino característica	84
6. DISCUSIÓN	89
<hr/>	
6.1. INTRODUCCIÓN	91
6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	91
6.2.1. Parámetros de acoplamiento	91
6.2.2. Parámetros de red	93
6.2.3. Influencia de la umbralización	94
7. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS	97
<hr/>	
7.1. GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS	99
7.2. CONCLUSIONES	99
7.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	100
BIBLIOGRAFÍA	101
APÉNDICE A. SIGLAS	111
APÉNDICE B. PLIEGO DE CONDICIONES	117
APÉNDICE C. PRESUPUESTO	127

Índice de figuras

<i>Figura 2.1.</i> (Izquierda) Localización del hipotálamo, giro cingulado anterior y córtex prefrontal. (Derecha) [1] Córtex orbitofrontal, [2] córtex prefrontal lateral, [3] córtex ventromedial, [4] sistema límbico.	12
<i>Figura 2.2.</i> Fórmula química de (a) la serotonina, (b) la dopamina y (c) la noradrenalina.	16
<i>Figura 3.1.</i> Relación entre el campo eléctrico y magnético de las señales EEG y MEG, y esquema simplificado de funcionamiento (Vrba & Robinson, 2001).	26
<i>Figura 3.2.</i> Habitación aislada magnéticamente, Instituto de Tecnología de Massachussets (Cohen & Halgren, 2009).	27
<i>Figura 3.3.</i> Esquema general de un sistema MEG típico (Gómez, 2009).	28
<i>Figura 3.4.</i> Diagrama de bloques de un sistema típico de MEG. El conjunto de sensores SQUID está inmerso en helio líquido (Zhang et al., 2014).	29
<i>Figura 3.5.</i> Casco de SQUIDS para el registro de MEG sobre un modelo, una muestra de la distribución de la respuesta auditiva evocada y sus mapas de contorno (las líneas continuas indican el flujo magnético dentro del cerebro y las líneas punteadas, el flujo magnético hacia fuera del cerebro) (Zhang et al., 2014).	30
<i>Figura 3.6.</i> Diagrama esquemático de un contenedor criogénico utilizado para MEG. (a) Situación de varios componentes MEG en el termo criogénico. (b) Principio de operación del tanque (Vrba & Robinson, 2001).	31
<i>Figura 3.7.</i> Ilustración de una habitación aislada magnéticamente para el registro de MEG (Elekta). ...	31
<i>Figura 3.8.</i> Dibujo esquemático de una instalación de TC típica. (1) Consola de control, (2) pórtico, (3) mesa de paciente, (4) sujeción para la cabeza, (5) láser generador de imágenes (Bronzino, 2000).	33
<i>Figura 3.9.</i> Dispositivo de registro fMRI.	34
<i>Figura 3.10.</i> (Izquierda) Equipo de registro de PET. (Derecha) Ejemplo de sistema de registro SPECT (Siemens).	35
<i>Figura 3.11.</i> Esquema de la distribución de los electrodos según el Sistema Internacional 10-20. (Izquierda) Vista lateral. (Centro) Vista frontal. (Derecha) Vista superior (Jasper, 1958). ...	36
<i>Figura 3.12.</i> Gráfico comparativo de las diferentes técnicas de estudio funcional cerebral en función de su resolución temporal, espacial y grado de invasividad (Maestú et al., 1999).	37
<i>Figura 4.1.</i> Distribución espacial de los sensores MEG para el equipo MAGNES 2500 WH (4D-Neuroimaging) acompañada de un ejemplo de porción de señal registrada por cada sensor, para un sujeto dado.	43
<i>Figura 4.2.</i> Representación (simplificada) de redes ponderadas no dirigidas (Rubinov & Sporns, 2010).	50

Figura 5.1. Matrices de adyacencia para la COH en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de COH en los enfermos.....	59
Figura 5.2. Matrices de adyacencia para la SL en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de SL en los enfermos.....	60
Figura 5.3. Matrices de adyacencia para el PLV en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de PLV en los enfermos.....	62
Figura 5.4. Matrices de adyacencia para la GC en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de GC en los enfermos.....	63
Figura 5.5. Boxplots comparativos para el grado del nodo, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).....	66
Figura 5.6. Distribución espacial del parámetro de red “grado del nodo” con base la medida de conectividad COH en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).	67
Figura 5.7. Distribución espacial del parámetro de red “grado del nodo” con base la medida de conectividad SL en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).	68
Figura 5.8. Distribución espacial del parámetro de red “grado del nodo” con base la medida de conectividad PLV en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).	69
Tabla 5.9. Boxplots comparativos para la longitud de camino más corto, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).....	70
Figura 5.10. Boxplots comparativos para la eficiencia global, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).....	73

Figura 5.11. <i>Boxplots comparativos para el coeficiente de agrupamiento, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).</i>	74
Figura 5.12. <i>Distribución espacial del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” con base la medida de conectividad COH en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).</i>	75
Figura 5.13. <i>Distribución espacial del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” con base la medida de conectividad SL en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).</i>	76
Figura 5.14. <i>Distribución espacial del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” con base la medida de conectividad PLV en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).</i>	77
Figura 5.15. <i>Boxplots comparativos para betweenness centrality, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).</i>	79
Figura 5.16. <i>Distribución espacial del parámetro de red “betweenness centrality” con base la medida de conectividad COH en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).</i>	80
Figura 5.17. <i>Distribución espacial del parámetro de red “betweenness centrality” con base la medida de conectividad SL en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).</i>	81
Figura 5.18. <i>Distribución espacial del parámetro de red “betweenness centrality” con base la medida de conectividad PLV en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).</i>	82
Figura 5.19. <i>Boxplots comparativos para el coeficiente de asortatividad, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).</i>	83
Figura 5.20. <i>Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la asortatividad tomando el grafo binario. Se muestran valores promedio. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo.</i>	86
Figura 5.21. <i>Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la eficiencia global tomando el grafo binario. Se muestran valores promedio. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo.</i>	87
Figura 5.22. <i>Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la longitud de camino característica tomando el grafo binario. Se muestran valores promedio. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo.</i>	88

Índice de tablas

<i>Tabla 4.1. Puntos de corte para la HDRS.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 4.2. Datos sociodemográficos y clínicos de los participantes diagnosticados con depresión.</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 4.3. Datos sociodemográficos y clínicos de los participantes sanos.</i>	<i>42</i>
<i>Tabla 4.4. Distribución espectral de las bandas de frecuencia en las que se centrará el estudio.</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 5.1. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos para el promedio del parámetro de red “grado del nodo” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 5.2. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos del parámetro de red “longitud de camino más corto” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.</i>	<i>65</i>
<i>Tabla 5.3. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos del parámetro de red “eficiencia global” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.</i>	<i>71</i>
<i>Tabla 5.4. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos para el promedio del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.</i>	<i>72</i>
<i>Tabla 5.5. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos para el promedio del parámetro de red “betweenness centrality” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.</i>	<i>78</i>
<i>Tabla 5.6. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos del parámetro de red “coeficiente de asortatividad” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.</i>	<i>78</i>

Introducción

1.1. INTRODUCCIÓN A LA INGENIERÍA BIOMÉDICA	3
1.1.1. Introducción al procesamiento de señales biomédicas	3
1.2. DEPRESIÓN	4
1.3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	5
1.4. OBJETIVOS	5
1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA	6
1.6. DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO	6

1.1. INTRODUCCIÓN A LA INGENIERÍA BIOMÉDICA

Muchos de los problemas a los que se enfrentan los profesionales de la salud hoy en día son de extrema importancia para el ingeniero porque involucran los aspectos fundamentales del análisis de dispositivos y sistemas, del diseño y de la aplicación práctica (Enderle & Bronzino, 2012). En este trabajo de investigación se aplicarán conocimientos propios de la ingeniería en el procesado de señales biomédicas, utilizando éstas con el fin de extraer la información necesaria del sistema biológico bajo estudio (Cohen, 2000).

1.1.1. Introducción al procesado de señales biomédicas

Una señal biomédica se define como la variación de una corriente eléctrica u otra magnitud generada en un sistema biológico y que se utiliza con fines diagnósticos (Cohen, 2000). Para poder utilizar estas señales para tales fines es necesario que sean registradas en algún tipo de soporte, de forma que se recoja de la manera más precisa posible el parámetro que se desea medir (p. ej. evolución del campo magnético en función del tiempo) (Cohen, 2000; Poza, 2008).

Con el paso de los años, se ha ido consolidando el procesado de señales biomédicas como una rama de la Ingeniería Biomédica, la cual consiste en la aplicación de los principios y las técnicas de la ingeniería para entender, modificar o controlar sistemas biológicos, así como para diseñar y fabricar sistemas capaces de monitorizar las funciones fisiológicas y ayudar tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes (Bronzino, 2006).

El procesado de señales biomédicas está dividido en tres etapas, de forma general. Estas tres etapas, a su vez, se subdividen (Poza, 2008):

a) Obtención y registro de las señales

- I. Detección, muestreo, cuantificación y digitalización de la señal biomédica.
- II. Preprocesado de la señal para eliminar espurios e interferencias de otros elementos internos y externos del mismo sistema biológico.
- III. Almacenamiento y/o transmisión de la señal preprocesada.

b) Procesado

- I. Segmentación de la señal.
- II. Filtrados y/o transformación de la señal.
- III. Determinación de los patrones que se quieren detectar.

c) Clasificación

- I. Extracción de características.
- II. Clasificación de la señal.

En este Trabajo de Fin de Grado se va a estudiar la señal biomédica procedente de la actividad magnética espontánea producida por el cerebro, denominada magnetoencefalograma (MEG). Para estudiar los registros MEG de sujetos de control y pacientes con un diagnóstico de depresión mayor se emplearán medidas de conectividad tales como coherencia, *synchronization likelihood*, *phase locking value* y causalidad de Granger, es decir, métodos propios del análisis tiempo-frecuencia. Además se estudiarán los parámetros de red grado del nodo (*node degree*), longitud de camino más corto (*shortest path length*), eficiencia global (*global efficiency*), coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*), *betweenness centrality* y asortatividad (*assortativity coefficient*), a fin de realizar un análisis de red.

1.2. DEPRESIÓN

La depresión es un trastorno del estado del ánimo. El concepto *trastornos del estado de ánimo* (TEA) se refiere a una diversidad de condiciones clínicas caracterizadas fundamentalmente, por cambios del estado de ánimo y del afecto. Por ello se definen como un trastorno cerebral (Vázquez *et al.*, 2000). Se desconocen las causas que provocan este desorden, parece ser producto de una combinación de factores ambientales, genéticos, bioquímicos y psicológicos.

Se trata de la principal causa de discapacidad a nivel mundial en términos del total de años perdidos. Esta enfermedad carece de cura, pero existen diversos métodos para tratarla, desde medicamentos, hasta psicoterapia, pasando por métodos tradicionales.

La mayoría de estudios de neuroimagen funcional han relacionado la enfermedad de depresión con anomalías en el córtex prefrontal, principalmente (Teneback *et al.*, 1999). Dado que la técnica de magnetoencefalografía mide la actividad neuronal directamente y su alcance, a nivel de profundidad, se ajusta perfectamente al córtex cerebral, parece ser una buena candidata para recoger los cambios producidos por la enfermedad de depresión en el cerebro de los pacientes que la sufren.

1.3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía ha sido usada, en los últimos años, para investigar los mecanismos subyacentes de regiones cerebrales de la depresión (Lu *et al.*, 2013). La magnetoencefalografía aborda la detección, análisis, e interpretación de los campos magnéticos generados por el cerebro, que están directamente relacionados con cambios en la actividad eléctrica cerebral (Ioannides, 2006). Gracias a la inocuidad de esta técnica de neuroimagen funcional, el registro de señales MEG puede realizarse en el mismo sujeto tantas veces como sea preciso.

La fuerza o intensidad de una señal de magnetoencefalografía es muy débil. El campo magnético de la Tierra es de aproximadamente mil millones de veces más fuerte; incluso el entorno urbano, en los rangos de frecuencias que se solapan con las señales MEG, es mayor que ésta en algunos órdenes de magnitud (Ioannides, 2006). Por ello, para detectar estas señales tan débiles sin verse contaminadas, se precisa de un equipo de registro formado por:

SQUIDS (*Superconducting Quantum Interference Devices*) – Sensores extremadamente sensibles. No se precisa de un sensor de referencia.

Transformadores de flujo – Bobinas expuestas a campos magnéticos encargadas de adaptar las señales cerebrales a fin de un correcto registro por los SQUIDS. Lo usual es utilizar unos transformadores de flujo denominados gradiómetros.

Contenedor criogénico – Tanque lleno de helio líquido para conseguir temperaturas próximas al cero absoluto. De este modo los SQUID y los transformadores de flujo, que consisten en superconductores, operan de forma óptima.

Habitación aislada magnéticamente – Se encarga de cancelar el ruido magnético. En su interior se encuentran contenidos el resto de componentes.

Es importante destacar que el uso de MEG se encuentra limitado por el costo que supone un equipo de registro como el comentado.

1.4. OBJETIVOS

El desconocimiento de las causas de la enfermedad de depresión y su coexistencia con otras enfermedades dificulta su diagnóstico, llegando en ocasiones a no ser diagnosticada por parte de profesionales de la medicina. El hallazgo del patrón que presenta la actividad cerebral cuando se sufre de depresión representaría un gran avance en cuanto a un pronto diagnóstico y su posterior puesta en tratamiento.

El objetivo del presente TFG es la aplicación de diferentes medidas de conectividad y parámetros de red para estudiar la actividad MEG espontánea en pacientes diagnosticados con depresión mayor en una situación de pre-tratamiento y comparar los

resultados con los obtenidos para sujetos de control, a fin de extraer las diferencias entre ambos grupos de estudio y poder realizar una caracterización neuronal de esta enfermedad.

Sobre la base de este estudio experimental, se han discutido los resultados relacionados con la cuestión de la normalidad, los sujetos sanos que componen el grupo de control, frente a la patología, los enfermos con depresión.

1.5. METODOLOGÍA EMPLEADA

Para alcanzar los objetivos mencionados de este TFG se han seguido los siguientes pasos:

1. Selección de pacientes con depresión.
2. Registro de señales MEG pertenecientes a enfermos con depresión y sujetos de control.
3. Preprocesado de los registros MEG: filtrado, eliminación de artefactos, reformato.
4. Familiarización y uso del *toolbox* HERMES para el cálculo de las medidas de conectividad y del *toolbox* BCT (*Brain Connectivity Toolbox*) para el cálculo de los parámetros de red.
5. Procesado de las señales MEG de los sujetos de estudio y aplicación de análisis estadísticos.
6. Extracción de conclusiones.

1.6. DESCRIPCIÓN DEL DOCUMENTO

Este documento se encuentra dividido en 8 capítulos, entre los que se incluye el presente capítulo. El contenido de los capítulos restantes se describe brevemente a continuación:

Capítulo 2 – Depresión. En primer lugar, se describe la enfermedad de la depresión.

En una serie de subapartados se exponen los tipos de ésta, su sintomatología y formas de diagnóstico, así como los diferentes tratamientos disponibles, epidemiología, comorbilidad y causas que la provocan. En último lugar, se aborda la forma en que la depresión afecta a diferentes grupos sociales: mujeres, hombres, niños, adolescentes y ancianos.

Capítulo 3 – Magnetoencefalografía. En este capítulo, se exponen de los fundamentos y contexto histórico de la magnetoencefalografía. A continuación, se realiza una descripción de los instrumentos y partes propias de un sistema de

registro MEG, como son: sensores SQUID, transformadores de flujo, contenedor criogénico y habitación aislada magnéticamente. Por último, se describen las técnicas de neuroimagen estructural: resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía computarizada (TC); las técnicas de neuroimagen funcional: resonancia magnética funcional (fMR, *functional Magnetic Resonance*), tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*) y electroencefalografía (EEG); y se comparan estas últimas con MEG.

Capítulo 4 – Métodos. Se exponen los datos sociodemográficos de los 39 sujetos participantes en el estudio y los resultados obtenidos según la escala de evaluación. En segundo lugar, se explica brevemente el registro y preprocesado de las señales MEG. A continuación, se describen los métodos aplicados para caracterizar la conectividad cerebral: coherencia (COH), *synchronization likelihood* (SL), *phase locking value* (PLV) y causalidad de Granger (GC, *Granger Causality*). Por último, se definen los métodos propios de la teoría de grafos para realizar un análisis de red: grado del nodo (*node degree*), longitud de camino más corto (*shortest path length*), eficiencia global (*global efficiency*), coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*), *betweenness centrality* y asortatividad (*assortativity*)

Capítulo 5 – Resultados. En este capítulo se presentan los resultados obtenidos de las medidas de conectividad y con cada parámetro de red, diferenciando para cinco bandas de frecuencia. Se acompañan los gráficos y figuras con un análisis estadístico, a fin de encontrar las diferencias más significativas entre los resultados obtenidos para los dos grupos de estudio. Para finalizar, se estudia la influencia de la umbralización en los parámetros de red.

Capítulo 6 – Discusión. Se comentan y discuten los resultados obtenidos y comportamientos encontrados en la sección previa.

Capítulo 7 – Conclusión y líneas futuras. En este capítulo, se exponen aquellas conclusiones más relevantes y alguna línea de investigación que podría aclarar ciertos aspectos en un futuro.

Bibliografía. Se recogen las fuentes bibliográficas y referencias consultadas para la redacción del presente documento.

Apéndice A – Siglas. Lista con siglas, acrónimos y abreviaturas que aparecen en el documento.

Apéndice B – Pliego de condiciones. Recoge los requisitos legales que se han de cumplir para la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

Apéndice C – Presupuesto. Recoge los recursos destinados a la realización del trabajo.

Depresión

2.1. INTRODUCCIÓN A LA DEPRESIÓN	11
2.2. TIPOS DE DEPRESIÓN	12
2.3. SÍNTOMAS	13
2.4. DIAGNÓSTICO	14
2.4.1. Manuales nosológicos de enfermedad mental	14
2.4.2. Escalas de evaluación	14
2.4.3. Aspectos bioquímicos	15
2.5. TRATAMIENTO	16
2.5.1. Medicamentos	16
2.5.2. Psicoterapia	17
2.5.3. Métodos tradicionales y alternativos	17
2.5.4. Terapias de estimulación cerebral	17
2.6. EPIDEMIOLOGÍA	18
2.7. COMORBILIDAD	18
2.8. CAUSAS	19
2.9. ¿CÓMO AFECTA LA DEPRESIÓN A DIFERENTES GRUPOS SOCIALES?	19

2.1. INTRODUCCIÓN A LA DEPRESIÓN

La depresión es una enfermedad común, pero grave. Se trata de un trastorno del ánimo o problemas de comportamiento que hacen que la persona que los sufre padezca dolores, tanto físicos como psíquicos (World Federation for Mental Health, 2012). La mayor parte de quienes la padecen necesitan tratamiento para mejorar. La Organización Mundial de la Salud estima que la depresión ocupará el segundo lugar en 2020 como discapacidad mundial, después de las enfermedades cardiovasculares. Es una enfermedad seria y compleja que afecta aproximadamente a 121 millones de personas en el mundo (World Federation for Mental Health, 2010).

Este desorden, con sus sentimientos de tristeza, desesperanza, pesimismo, pérdida de interés en la vida y reducción del bienestar emocional, es uno de los trastornos mentales más comunes y debilitantes. El trastorno también está acompañado por alteraciones del sueño y del apetito, disminución de la energía y alteraciones cognitivas, como dificultad para concentrarse y recordar. La depresión es tan incapacitante como la enfermedad cardíaca o la artritis. Lo que es más, las personas deprimidas tienen un riesgo significativamente elevado de suicidio (National Institute of Health, 2012).

La depresión es un trastorno cerebral. Hombres, mujeres y niños pueden sufrir depresión. La causa exacta de la enfermedad es desconocida, pero se piensa que es una combinación de la genética y de las experiencias de la vida (World Federation for Mental Health, 2010); por otra parte, el estrés también puede desencadenar un episodio depresivo. Ahora se sabe que los síntomas físicos pueden reflejar alteraciones en el hipotálamo, dando como resultado una producción excesiva de hormona del estrés y alterando el apetito y el sueño. Tras varios estudios, ciertos experimentos también han implicado a una región del giro cingulado anterior (perteneciente, junto con el hipotálamo, a la zona límbica del cerebro), cuyo comportamiento queda relacionado con los instintos y las emociones, y del córtex prefrontal, responsable en parte de la autoestima, entendiendo estas regiones como las áreas 9, 10, 11 y 24 de Brodmann (Brodmann, 1994). Técnicas de neuroimagen como fMRI y PET han revelado cambios en el flujo sanguíneo y en el metabolismo cerebral en varias áreas del cerebro: córtex orbitofrontal, córtex prefrontal ventromedial y ventrolateral, partes del córtex anterior cingulado, córtex posterior cingulado, córtex parahipocámpal, córtex temporal superior, *striatum* ventromedial, amígdala y tálamo medial (Méndez *et al.*, 2012). Podemos encontrar la localización de algunas de estas áreas en la Figura 2.1.



Figura 2.1. (Izquierda) Localización del hipotálamo, giro cingulado anterior y córtex prefrontal. (Derecha) [1] Córtex orbitofrontal, [2] córtex prefrontal lateral, [3] córtex ventromedial, [4] sistema límbico.

Los avances en el área de la neuroimagen han permitido hallar alteraciones morfológicas se han relacionado con algunas enfermedades mentales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión, etc. Aunque en los últimos años se han localizado varias áreas que pueden estar implicadas en la fisiopatología de la depresión, todavía desconocemos cómo funcionan y cómo se interrelacionan formando diferentes circuitos (Sequeira & Fornaguera, 2009).

2.2. TIPOS DE DEPRESIÓN

La depresión es un trastorno cerebral que puede presentarse de distintas formas. Las más comunes son el trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico (National Institute of Mental Health, 2007).

- **Trastorno depresivo mayor o depresión mayor:** se caracteriza por una combinación de síntomas que interfieren con la capacidad para trabajar, dormir, estudiar, comer, y disfrutar de actividades que antes resultaban placenteras. La depresión mayor incapacita a la persona y le impide desenvolverse con normalidad. Un episodio de depresión mayor puede ocurrir solo una vez en el curso de vida de una persona, pero mayormente recurre durante toda su vida.
- **Trastorno distímico o distimia:** se caracteriza por sus síntomas de larga duración (dos años o más), aunque menos graves. Pueden no incapacitar a una persona pero sí impedirle desarrollar una vida normal o sentirse bien. Las personas con distimia también pueden padecer uno o más episodios de depresión graves a lo largo de sus vidas.

Algunas formas de trastorno depresivo muestran características levemente diferentes a las descritas anteriormente o pueden desarrollarse bajo circunstancias únicas (National Institute of Mental Health, 2007). Sin embargo, no todos los científicos están de acuerdo en cómo caracterizar y definir estas formas de depresión. Entre ellas se encuentran:

- **Depresión psicótica:** ocurre cuando una enfermedad depresiva grave está acompañada por alguna forma de psicosis, tal como ruptura con la realidad, alucinaciones, y delirios.
- **Depresión posparto:** se diagnostica si una mujer que ha dado a luz recientemente sufre un episodio de depresión grave dentro del primer mes después del parto. Se calcula que del 10 al 15 por ciento de las mujeres padecen depresión posparto después de dar a luz.
- **Trastorno afectivo estacional:** caracterizado por la aparición de una enfermedad depresiva durante los meses de invierno, cuando disminuyen las horas de luz solar. Esta depresión generalmente desaparece durante la primavera y el verano.

2.3. SÍNTOMAS

No todas las personas con enfermedades depresivas padecen los mismos síntomas. La gravedad, frecuencia y duración de los síntomas pueden variar según la persona y su enfermedad en particular. Los síntomas de estos trastornos o desórdenes incluyen (American Psychiatric Association, 2013; National Institute of Mental Health, 2007):

- Sentimientos de tristeza, ansiedad o vacío.
- Sentimiento de desesperanza y/o pesimismo.
- Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva.
- Irritabilidad e inquietud.
- Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades.
- Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
- Fatiga y pérdida de energía.
- Agitación o retraso psicomotor.
- Disminución de la capacidad para pensar o para concentrarse, recordar detalles y para tomar decisiones.
- Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
- Pensamientos suicidas o intentos de suicidio.
- Dolores y malestares persistentes, dolores de cabeza, cólicos o problemas digestivos que no se alivian incluso con tratamiento.

2.4. DIAGNÓSTICO

Se han desarrollado diferentes clasificaciones diagnósticas para ayudar a organizar y promover la comprensión psicopatológica de la depresión (Vázquez *et al.*, 2000). El sistema de clasificación diagnóstica que más se utiliza es el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos Mentales, DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). También existen escalas de evaluación basadas en tests o cuestionarios y aspectos bioquímicos propios de este desorden, así como técnicas de neuroimagen que se comentarán en el siguiente capítulo.

2.4.1. Manuales nosológicos de enfermedad mental

El manual de psiquiatría forense más conocido y extendido es el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, el DSM, de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA, *American Psychiatric Association*). Contiene una clasificación de los trastornos mentales y proporciona descripciones de las categorías diagnósticas, con el fin de que los profesionales clínicos y los investigadores de este campo puedan diagnosticar, estudiar y tratar los distintos trastornos mentales (American Psychiatric Association, 2013). Aunque la edición más extendida sea la cuarta, la vigente es la quinta edición.

Por otro lado, existe otro sistema, cuyo uso está generalizado en todo el mundo. Se trata de la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su décima versión, CIE-10 (ICD, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Este sistema internacional viene recomendado por la Organización Mundial de la Salud y permite convertir los términos diagnósticos y de otros problemas de salud de palabras a códigos alfanuméricos de forma que su almacenamiento y posterior recuperación para el análisis de la información sea fácil (Organización Mundial de la Salud, 1992).

2.4.2. Escalas de evaluación

Las escalas de evaluación tienen como objetivo principal minimizar una de las principales fuentes de error en el diagnóstico, la varianza de criterio o información. Entre estas escalas se incluyen:

- Escala de Hamilton: HDRS, *Hamilton Depression Rating Scale* (Hamilton, 1960).
- Inventario de depresión de Beck: BDI, *Beck Depression Inventory* (Beck *et al.*, 1961).
- Escala de autoevaluación para la depresión de Zung: SDS, *Self-Rating Depression Scale* (Zung, 1965).
- Escala de evaluación para la depresión geriátrica: GDS, *Geriatric Depression Scale* (Yesavage *et al.*, 1983).

- Escala de ansiedad y depresión de Goldberg (Goldberg, 1988).
- Escala de autoevaluación para el trastorno depresivo en la infancia (Birlson *et al.*, 1987).
- Cuestionario del ENASEM, Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México.
- Protocolo de entrevista diagnóstica: DIS, *Diagnostic Interview Schedule* (Robins *et al.*, 1981).
- Escala Visual Relacionada con el Ánimo, EVRA.
- Entrevista psiquiátrica estructurada de Iowa: ISPI, *Iowa Structured Psychiatric Interview* (Tsuang *et al.*, 1980).
- Inventario de depresión para niños: CDI, *Children Depression Inventory* (Kovacs, 1984).
- Protocolo de evaluación de la depresión de la Organización Mundial de la Salud (OMS): WHO/SADD, *World Health Organization/Schedule for Standardized Assessment of Depressive Disorders*.
- Lista de adjetivos depresivos: DACL, *Depression Adjective Checklist* (Lubin, 1965).
- Escala de Montgomery-Asberg para la depresión: MADRS, *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (Montgomery & Asberg, 1979).

2.4.3. Aspectos bioquímicos

El sistema nervioso central está compuesto de células nerviosas o neuronas que se comunican entre sí a través de moléculas llamadas neurotransmisores. Por eso es importante el ciclo de vida de estas sustancias. Todas cuentan con un proceso de síntesis (dentro de las neuronas), liberación hacia otra célula, acción sobre los receptores de la célula que recibe el mensaje y, por último, su destrucción o recaptación. Puede ocurrir que el proceso de recaptación sufra daños y/o que los neurotransmisores se vean degradados por parte de una enzima llamada monoaminoxidasa (MAO).

En el caso de la depresión se han identificado neurotransmisores altamente relacionados con esta condición en particular: la serotonina (5-Hidroxitriptamina o 5-HT), la noradrenalina (norepinefrina) y la dopamina, moléculas neurotransmisoras sintetizadas en regiones que controlan las emociones y cuya concentración se reduce, provocando una disminución en la transmisión del impulso nervioso (Guadarrama *et al.*, 2006; Villalobos & Bonilla, 1988).

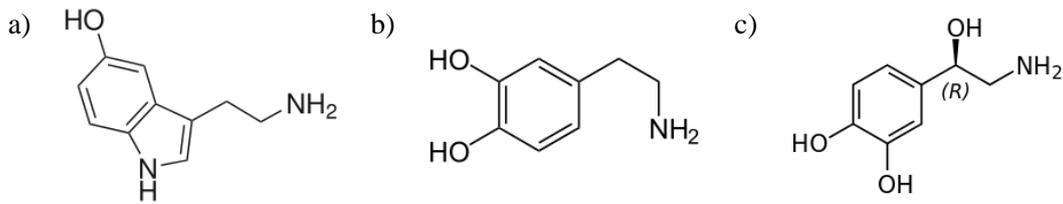


Figura 2.2. Fórmula química de (a) la serotonina, (b) la dopamina y (c) la noradrenalina.

2.5. TRATAMIENTO

No hay cura para la depresión, pero puede ser tratada. Hay muchos tipos diferentes de tratamientos para la depresión, los más comunes son fármacos antidepresivos, psicoterapia o una combinación de ambos. Los medicamentos antidepresivos y formas breves y estructuradas de psicoterapia son eficaces en el 60-80 % de las personas con depresión (World Federation for Mental Health, 2010). También existen otros tratamientos menos usuales y otros están siendo estudiados. Determinar el mejor tratamiento para cada persona depende de la naturaleza y severidad de la depresión, así como de las preferencias personales de cada paciente.

2.5.1. Medicamentos

Hay muchos tipos de medicamentos para tratar la depresión, a menudo denominados antidepresivos. Algunos de ellos existen desde hace décadas, otros son fármacos más modernos o nuevas formulaciones de medicamentos previos.

Los fármacos más comúnmente recetados son aquellos denominados SSRI (*selective serotonin-reuptake inhibitors*), que actúan bloqueando la reabsorción de serotonina. Esto permite que la serotonina permanezca durante más tiempo en el cerebro, de modo que proporciona mejor neurotransmisión (World Federation for Mental Health, 2010).

Además de los SSRI, hay otras clases de medicamentos usadas como tratamiento para la depresión. Entre ellas se incluyen las siguientes:

- Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina: SNRI (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*)
- Antidepresivos tricíclicos
- Inhibidores de la monoaminoxidasa: MAOI (*monoamine oxidase inhibitors*)

2.5.2. Psicoterapia

La psicoterapia puede tomar muchas formas. La terapia puede hacerse a nivel individual, o con un grupo o con un cónyuge u otros miembros de la familia. Puede ser impartida por una amplia gama de profesionales de la salud: psiquiatras, psicólogos, médicos de atención primaria, trabajadores sociales, enfermeras psiquiátricas, terapeutas, consejeros y, en algunos casos, personal no médico (World Federation for Mental Health, 2010). Hay muchos tipos de psicoterapia; los dos tipos de terapia que han demostrado ser especialmente efectivos en el tratamiento de la depresión son:

- La terapia cognitivo-conductual (CBT, *Cognitive Behavioral Therapy*), que trata de cambiar las formas de pensamiento y de comportamiento negativas que pueden contribuir a la depresión (Hofmann *et al.*, 2012). Combina la terapia cognitiva, que ayuda a los pacientes a desarrollar patrones saludables de pensamiento, y la terapia conductual, que ayuda a los pacientes a responder a situaciones difíciles de la vida.
- La terapia interpersonal (IPT, *Interpersonal Therapy*), que se centra en cambiar relaciones que causan o agravan la depresión. Un estudio de Estados Unidos revisó recientemente los resultados de pacientes sometidos a corto plazo a esta terapia proporcionada por psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales y trabajadores no profesionales de la salud mental. Todos los grupos mostraron remisión de los síntomas, incluyendo aquellos pacientes pertenecientes al grupo que impartían los trabajadores no profesionales de la salud mental (Weissman, 2007). La administración de un tratamiento por personal no médico podría ser económico y ampliar el alcance de los tratamientos eficaces para las personas con depresión a nivel mundial.

2.5.3. Métodos tradicionales y alternativos

Además de la psicoterapia y los medicamentos, existen métodos tradicionales y alternativos, así como técnicas de autoayuda, utilizadas para reducir los síntomas de la depresión. Algunos de estos métodos están en estudio e incluyen: ejercicio físico regular, exposición a la luz prolongada, suplementos nutricionales, ejercicios de relajación y meditación, acupuntura, plantas medicinales (World Federation for Mental Health, 2010).

2.5.4. Terapias de estimulación cerebral

Este tipo de terapias son procedimientos médicos que, a través de electricidad, magnetismo o implantes, involucran la activación del cerebro (World Federation for Mental Health, 2010). Entre estas terapias encontramos: terapia electroconvulsiva (ECT, *Electroconvulsive Therapy*), estimulación magnética repetitiva transcraneal (rTMS,

repetitive Transcranial Magnetic Stimulation), estimulación del nervio vago (VNS, *Vagus Nerve Stimulation*) y estimulación cerebral profunda (DBS, *Deep Brain Stimulation*).

2.6. EPIDEMIOLOGÍA

La depresión es un importante contribuyente a la carga mundial de enfermedades. En 2012, la OMS estimó que la depresión afecta a 350 millones de personas (World Federation for Mental Health, 2012), cifra preocupante teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad no transmisible. La Encuesta de Salud Mental Mundial (*World Mental Health Survey*) llevada a cabo en 17 países encontró que, en promedio, alrededor de 1 de cada 20 personas aseguraron haber tenido un episodio de depresión en 2011.

Se considera que la depresión es la principal causa de discapacidad en todo el mundo en términos del total de años perdidos por discapacidad, teniendo tasas de ocurrencia de 1.5 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres a partir de la adolescencia temprana. (American Psychiatric Association, 2013). De acuerdo a la OMS, los trastornos depresivos unipolares ocupaban en 2004 el tercer puesto en la causa de carga global y se estima que llegarán a ocupar el segundo puesto en 2020 y en 2030 el primero (Sánchez-Hernández *et al.*, 2014; World Federation for Mental Health, 2012).

2.7. COMORBILIDAD

La depresión a menudo coexiste con otras enfermedades. Tales enfermedades pueden presentarse antes de la depresión, causarla y/o ser el resultado de ésta; y al igual que la depresión, deben ser diagnosticadas y tratadas.

En particular, la comorbilidad psiquiátrica de la depresión conlleva dificultades en manejo clínico, diagnóstico, aumenta el riesgo de suicidio y una mayor utilización de recursos sanitarios (Aragonès *et al.*, 2009). Los trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de pánico, la fobia social y el trastorno de ansiedad generalizada, acompañan frecuentemente a la depresión (National Institute of Mental Health, 2007).

También pueden coexistir con la depresión el abuso o la dependencia del alcohol o de otras sustancias. De hecho, investigaciones han indicado que la coexistencia de trastornos del ánimo y la adicción a ciertas sustancias son dominantes entre la población de los Estados Unidos. Además de la comorbilidad psiquiátrica y la adicción a sustancias, la depresión a menudo coexiste con otras condiciones médicas como enfermedad cardíaca, derrame cerebral, cáncer, VIH/SIDA, diabetes, y la enfermedad de Parkinson.

Se ha demostrado que las personas que padecen depresión además de otras enfermedades médicas graves, presentan síntomas más graves, tanto de la depresión como de las enfermedades médicas, a adaptarse con mayor dificultad a su condición médica, y a tener que afrontar costes médicos más altos que aquellas que no tienen depresión coexistente. Investigadores concluyen que el hecho de tratar la depresión también puede ayudar a mejorar la evolución de la enfermedad concurrente (National Institute of Mental Health, 2007).

2.8. CAUSAS

No todas las depresiones obedecen a las mismas causas (Vázquez *et al.*, 2000). La depresión parece ser el resultado de una combinación de factores genéticos, bioquímicos, y psicológicos. Técnicas tales como las imágenes por fMR, EEG y/o MEG, han demostrado que el cerebro de las personas con depresión funciona diferente del de quienes no la padecen. Las áreas del cerebro responsables de la regulación del ánimo, pensamiento, apetito y comportamiento parecen no funcionar con normalidad. Además, hay importantes neurotransmisores, sustancias químicas que las células del cerebro utilizan para comunicarse, que parecen no estar en equilibrio. No obstante, estas imágenes no revelan las causas de la depresión (National Institute of Mental Health, 2007).

Algunos tipos de depresión tienden a transmitirse de generación en generación, lo que sugiere una relación genética. Sin embargo, la depresión también puede presentarse en personas sin antecedentes familiares de depresión. Además, los traumas, la pérdida de un ser querido, una relación difícil, o cualquier situación estresante puede provocar un episodio de depresión. Episodios de depresión subsiguientes pueden ocurrir con o sin una provocación evidente (National Institute of Mental Health, 2007).

2.9. ¿CÓMO AFECTA LA DEPRESIÓN A DIFERENTES GRUPOS SOCIALES?

La depresión no discrimina en cuanto a edad se refiere, afectando tanto a adultos, como a niños, adolescentes y ancianos, si bien es cierto que no afecta igual a hombres que a mujeres aunque se encuentren en el mismo rango de edad.

- **DEPRESIÓN EN MUJERES**

La depresión es más común en mujeres que en hombres. Hay factores únicos de la mujer que pueden ser relacionados con que las tasas de depresión sean más elevadas entre las mujeres (de 1.5 a 3 mayores que en hombres) (American Psychiatric Association, 2013; National Institute of Mental Health, 2007).

- **DEPRESIÓN EN HOMBRES**

Los hombres experimentan la depresión de forma distinta que las mujeres y hacen frente a los síntomas de diferente modo. Los hombres reconocen que sienten fatiga, irritabilidad, pérdida de interés en las actividades que antes resultaban placenteras, y que tienen el sueño alterado, mientras que las mujeres tienden más a admitir sentimientos de tristeza, inutilidad, o culpa excesiva. Los hombres acuden al alcohol o a las drogas con más probabilidad que las mujeres cuando están deprimidos. Aunque en Estados Unidos son más las mujeres que intentan suicidarse, son más los hombres que mueren por suicidio (National Institute of Mental Health, 2007).

- **DEPRESIÓN EN ANCIANOS**

La depresión no es algo normal del envejecimiento (National Institute of Mental Health, 2007). Aun así, cuando los ancianos sufren depresión, ésta puede ser pasada por alto porque pueden mostrar signos menos evidentes del trastorno. Además, los ancianos pueden tener más condiciones médicas tales como enfermedad cardíaca, derrame cerebral, o cáncer, las cuales pueden provocar síntomas de depresión, o pueden estar tomando medicamentos cuyos efectos secundarios contribuyan a la depresión. Algunos adultos mayores pueden padecer lo que algunos médicos llaman depresión vascular, también llamada depresión arterioesclerótica o depresión isquémica subcortical. Las personas con depresión vascular pueden tener o estar en riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular o derrame cerebral coexistente.

Aunque muchas personas suponen que las tasas más altas de suicidio se dan entre los jóvenes, en realidad se dan entre los hombres blancos mayores de 85 años. Muchos sufren una enfermedad depresiva que los médicos no pueden detectar, a pesar del hecho de que estas víctimas de suicidio a menudo visitan a su médico dentro del mes anterior a su muerte (National Institute of Mental Health, 2007).

- **DEPRESIÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

Los niños y los adolescentes con depresión son los que presentan una mayor probabilidad de no ser detectados (Sánchez-Hernández *et al.*, 2014). El resultado de ciertas investigaciones ha mostrado que la depresión en la niñez a menudo persiste, recurre, y se prolonga en la adultez, especialmente si no se recibe tratamiento. La presencia de la depresión en la niñez también tiende a predecir enfermedades más graves en la edad adulta.

Antes de la pubertad, los niños y las niñas tienen las mismas probabilidades de sufrir trastornos de depresión. Sin embargo, a los 15 años, las mujeres tienen el doble de probabilidad que los hombres de haber padecido un episodio de depresión grave.

La depresión en los adolescentes se presenta en un momento de grandes cambios personales, cuando hombres y mujeres están definiendo una identidad distinta a la de sus padres, lidiando con asuntos de género y su sexualidad

emergente, y tomando decisiones por primera vez en sus vidas. La depresión en la adolescencia a menudo coexiste con otros trastornos tales como ansiedad, comportamiento perturbador, trastornos alimenticios, o abuso de sustancias. También puede conducir a un aumento en el riesgo de suicidio (National Institute of Mental Health, 2007).

Magnetoencefalografía

3.1. INTRODUCCIÓN A LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA	25
3.2. CONTEXTO HISTÓRICO	25
3.3. INSTRUMENTACIÓN	27
3.3.1. Sensores SQUID	29
3.3.2. Transformadores de flujo	30
3.3.3. Contenedor criogénico	30
3.3.4. Habitación aislada magnéticamente	30
3.4. OTRAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN	31
3.4.1. Técnicas de neuroimagen estructural	32
3.4.1.1. Resonancia magnética nuclear	32
3.4.1.2. Tomografía computarizada	32
3.4.2. Técnicas de neuroimagen funcional	33
3.4.2.1. Resonancia magnética funcional	34
3.4.2.2. Tomografía por emisión de positrones	34
3.4.2.3. Tomografía computarizada por emisión de fotón único	35
3.4.2.4. Electroencefalografía	36
3.4.2.5. Comparativa de las técnicas de neuroimagen funcional	36

3.1. INTRODUCCIÓN A LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

La magnetoencefalografía es una técnica de neuroimagen no invasiva que mide pequeños campos magnéticos producidos por corrientes neuronales en diversas regiones cerebrales (Hämäläinen *et al.*, 1993; Zhang *et al.*, 2014). La posibilidad de recoger estos campos magnéticos desde fuera de la cabeza es debido a que un cambio en un campo eléctrico induce un campo magnético y un cambio en un campo magnético induce un campo eléctrico. Estos campos eléctricos de los que hablamos son debidos a que las corrientes sinápticas de las neuronas corticales piramidales (dada su morfología) se encuentran en cambio constante (Stam, 2010).

El concepto en que se basa entonces el registro del campo magnético, relacionado con el campo eléctrico que se genera por las corrientes sinápticas, puede verse resumido en la Figura 3.1: el campo magnético está orientado perpendicularmente al flujo de la corriente eléctrica.

La magnetoencefalografía es una herramienta esencial de investigación para estudiar el cerebro y la cognición, en la que la información temporal de la actividad cerebral evocada es crítica. Las señales MEG se ven poco afectadas por las diferencias anatómicas, tales como la conductividad del tejido. Cuando se combina la señal MEG con la imagen de resonancia magnética estructural, la MEG proporciona la localización de la actividad cerebral con alta confiabilidad espacial (i.e., una resolución de unos cuantos milímetros). Sin embargo, la mayor limitación para el uso de la MEG es su elevado coste (Zhang *et al.*, 2014).

3.2. CONTEXTO HISTÓRICO

Los primeros trabajos en los que se identificó la actividad eléctrica neuronal, para comprobar las posibilidades de los campos magnéticos como fuente de información en los estudios de conducción eléctrica, se realizaron en fibras nerviosas por Seipel y Morrow en 1960 (Seipel & Morrow, 1960).

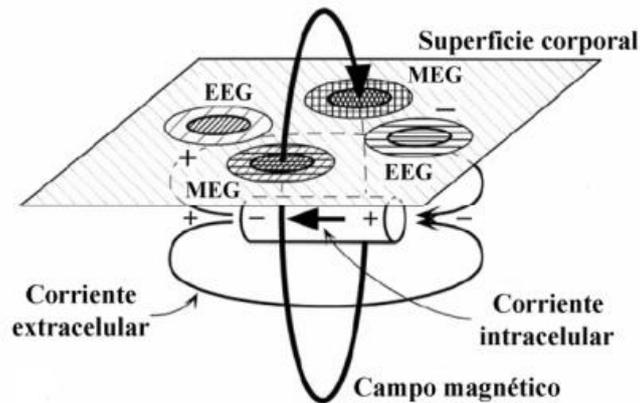


Figura 3.1. Relación entre el campo eléctrico y magnético de las señales EEG y MEG, y esquema simplificado de funcionamiento (Vrba & Robinson, 2001).

En 1963, Baule y McFee registraron por vez primera la actividad eléctrica propia del corazón a partir de campos magnéticos mediante una bobina (Baule & McFee, 1963). No fue hasta 1968 cuando Cohen registró, en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, las débiles señales producidas por la actividad cerebral, más concretamente aquellas pequeñas señales debidas al funcionamiento del encéfalo (Williamson & Kaufman, 1981). Un año después, Zimmerman, diseñó la primera habitación aislada de campos ambientales. A modo de ejemplo, en la Figura 3.2 se muestra una habitación aislada magnéticamente fabricada en 1972 por Cohen, la cual no difiere de la original. Zimmerman registró la actividad cardiaca con el nuevo sistema de captación mediante el empleo de superconductores (SQUID, *Superconducting Quantum Interference Device*) basados en el efecto Josephson, consistente en la aparición de una corriente eléctrica por efecto túnel entre dos superconductores separados (Josephson, 1962).

Cohen realizó las primeras comparaciones con el electroencefalograma (EEG) y comprobó que ambas formas de onda eran similares (Cohen, 1972; Maestú *et al.*, 1999). Años más tarde, se publica el resultado de las investigaciones llevadas a cabo por lo que se conoce como la Escuela Finlandesa, sobre la detección de la actividad cerebral mediante gradiómetros (Ahopelto *et al.*, 1974). Un año después de esta publicación, Brenner, en la Universidad de Nueva York, pone en conocimiento sus primeros resultados sobre campos evocados visuales (Brenner, 1975).

Fue en 1978 cuando se publicaron los primeros trabajos sobre campos evocados somatosensoriales del cerebro humano mediante estimulación eléctrica. No es hasta los años 80 cuando se consiguen desarrollar equipos con mejor resolución espacial y realizar registros subcorticales de forma no invasiva. Esto se hizo posible gracias al trabajo de Clarke con sistemas de registro SQUID a mayor temperatura (Clarke, 1980).

Con el paso de los años, la cantidad de canales fue aumentando de forma paulatina, partiendo de dos canales hasta alcanzar más de trescientos (i.e., Vector ViewTM (Elekta-Neuromag) con 306 canales MEG).

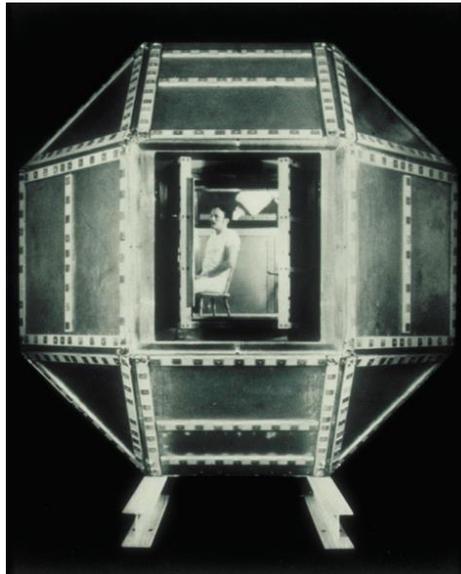


Figura 3.2. Habitación aislada magnéticamente, Instituto de Tecnología de Massachussets (Cohen & Halgren, 2009).

3.3. INSTRUMENTACIÓN

Los neuromagnetómetros modernos contienen un conjunto más de 300 sensores SQUID en forma de casco que, para un correcto funcionamiento, tienen que estar inmersos en helio líquido a una temperatura de 4 K (-269 °C) (Hari & Salmelin, 2012).

El registro del campo magnético del cerebro es mucho más complicado que el registro del campo eléctrico debido a la baja fuerza de tal campo magnético comparado con los campos magnéticos del entorno. El campo magnético del cerebro tiene una fuerza de entre 100 y 1000 fT ($1 \text{ fT} = 10^{-15} \text{ T}$) que resulta débil comparado, por ejemplo, con el campo magnético de la Tierra, cuya fuerza es de aproximadamente 30-60 μT (Stam, 2010).

El flujo de corriente dentro de una sola célula es demasiado pequeño como para producir campos magnéticos medibles fuera de la cabeza (*i.e.*, una neurona situada a 4 cm de la superficie craneal genera un campo magnético de 0.002 fT, demasiado débil como para ser detectado en el exterior con los medios actuales). Se necesitan aproximadamente 50.000 neuronas activas para generar un campo magnético medible fuera del cuero cabelludo (Maestú *et al.*, 1999; Vrba & Robinson, 2001; Zhang *et al.*, 2014).

Por el momento, las medidas biomagnéticas abarcan un rango de frecuencia desde unos 10 mHz hasta 1 kHz, debido a que son las que se pueden detectar de forma adecuada mediante SQUID. En cuanto a intensidad, debido a la enorme diferencia en órdenes de magnitud entre las señales de interés y el ruido magnético, se requiere que los sistemas de registro sean muy poco sensibles al mismo.

Para cancelar el ruido magnético ambiental, se mide el gradiente del campo magnético en vez del campo mismo. El gradiente se refiere a la diferencia en las mediciones del campo entre dos lugares diferentes, uno cerca del cuero cabelludo y el otro a cierta distancia de este. El gradiente decae rápidamente con la distancia. Dado que la fuente de fondo está muy alejada comparada con la del cerebro, su influencia en las señales MEG es sumamente reducida en estos registros (Zhang *et al.*, 2014). Para reducir ruidos de alta frecuencia se recurre al aluminio y para los de baja frecuencia se emplea típicamente μ -metal, junto con algoritmos activos de cancelación de ruido (Hari *et al.*, 2000).

En los siguientes subapartados se explicarán las partes más importantes de las que consta un equipo de registro MEG, las cuales se ilustran en la Figura 3.3 con un ejemplo de distribución. Además de los sensores SQUID, basados en el efecto Josephson, son necesarios los transformadores de flujo, que adaptan los campos cerebrales para su adecuada captación por los sensores. Tanto los sensores como los transformadores de flujo son elementos superconductores y deben mantenerse a temperaturas próximas al cero absoluto para su correcto funcionamiento. Por esta razón, los SQUIDS se sitúan dentro de un contenedor criogénico con helio líquido. Por último, las señales recogidas por los SQUIDS se amplifican y preprocesan.

La instalación se completa con una video-cámara y un intercomunicador para la observación y comunicación con el sujeto en la sala aislada magnéticamente (Gómez, 2009; Vrba & Robinson, 2001). En la Figura 3.4 se puede observar un diagrama de bloques de un sistema típico MEG de modo que se clarifica la interrelación de las partes del sistema.

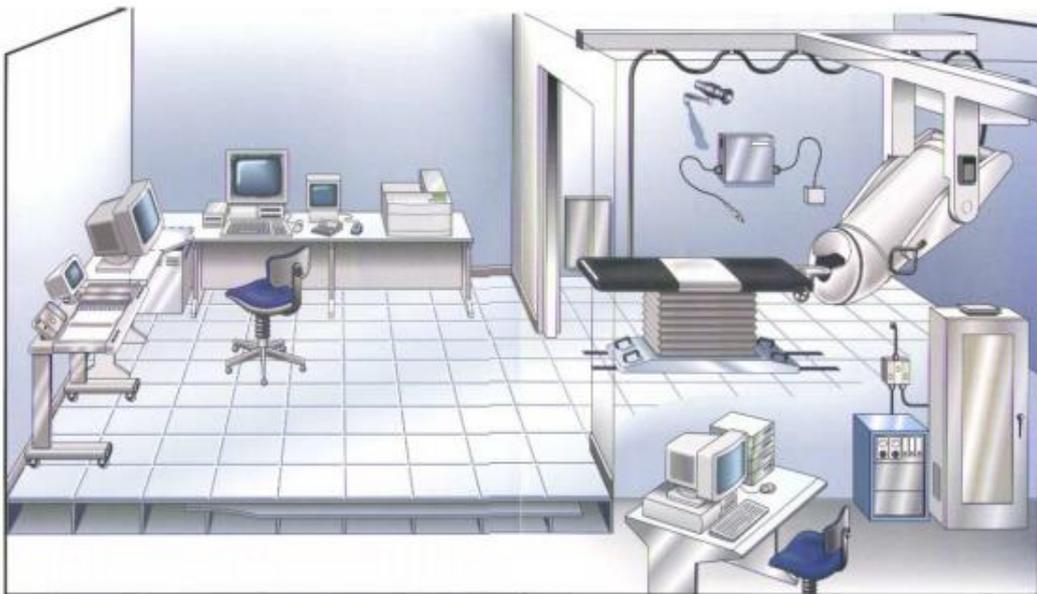


Figura 3.3. Esquema general de un sistema MEG típico (Gómez, 2009).

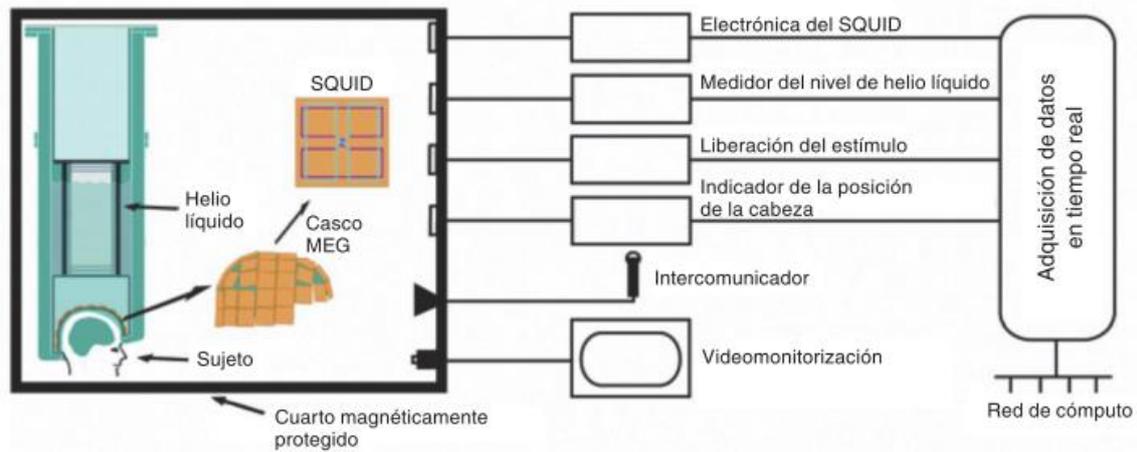


Figura 3.4. Diagrama de bloques de un sistema típico de MEG. El conjunto de sensores SQUID está inmerso en helio líquido (Zhang et al., 2014).

3.3.1. Sensores SQUID

Un dispositivo como el SQUID presenta un anillo superconductor cerrado, a lo largo del cual circula una corriente eléctrica, y contiene una o dos uniones Josephson. Josephson demostró en 1962 (Josephson, 1962) que en este tipo de unión los pares de Cooper (parejas de electrones), que son los responsables de dar al superconductor su resistencia nula, eran capaces de pasar de un lado a otro traspasando el aislante por efecto túnel.

Existen dos tipos de SQUID:

- a) SQUID de corriente directa (cd SQUID). Consiste en un anillo superconductor interrumpido por dos uniones Josephson. Las alteraciones de campo provocan variaciones de la corriente, transformándose en diferencias de voltaje (Maestú et al., 1999; Vrba & Robinson, 2001).
- b) SQUID de radiofrecuencia (rf SQUID). Consiste en una única unión Josephson. Su sensibilidad es 10 veces menor que los cd (Vrba & Robinson, 2001).

Los sistemas modernos de registro contienen una matriz de más de 300 sensores SQUID organizados en forma de casco, con una separación del cuero cabelludo de aproximadamente 2 cm (Figura 3.5).

Debido a la distancia existente en un área cerebral y las bobinas colectoras de estos dispositivos, la magnetoencefalografía es más precisa para la medición de las fuentes de las estructuras de la corteza cerebral que para las subcorticales.

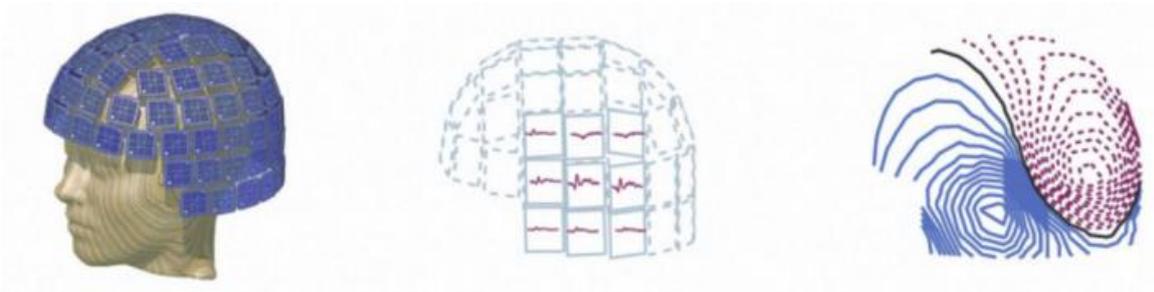


Figura 3.5. Casco de SQUIDs para el registro de MEG sobre un modelo, una muestra de la distribución de la respuesta auditiva evocada y sus mapas de contorno (las líneas continuas indican el flujo magnético dentro del cerebro y las líneas punteadas, el flujo magnético hacia fuera del cerebro) (Zhang et al., 2014).

3.3.2. Transformadores de flujo

Los transformadores de flujo consisten en una o varias bobinas expuestas a campos magnéticos. Se encargan de adaptar las señales cerebrales a fin de que sean correctamente captadas por los sensores SQUID. Uno de los objetivos de estos elementos es ayudar a reducir o cancelar el ruido ambiental. Por ello, los transformadores de flujo más utilizados para estos sistemas son los gradiómetros, ya que permiten atenuar las señales que provienen de fuentes más alejadas, en detrimento de los magnetómetros.

Existen diferentes configuraciones de gradiómetros, cada una de las cuales es sensible a ciertas componentes de los campos magnéticos: gradiómetro planar en serie, gradiómetro axial simétrico en serie, gradiómetro axial asimétrico en serie, gradiómetro planar en paralelo, gradiómetro axial simétrico en paralelo, etc. (Hämäläinen *et al.*, 1993; Vrba & Robinson, 2001).

3.3.3. Contenedor criogénico

Debido a que los SQUID, los transformadores de flujo (gradiómetros) y las conexiones entre ellos consisten en elementos superconductores, se precisan temperaturas próximas al cero absoluto para que éstos operen correctamente. Para conseguir estas temperaturas tan bajas se sumergen los componentes superconductores en un contenedor o tanque lleno de helio líquido (Figura 3.6). Se requiere de un diseño óptimo del contenedor a fin de aislar el helio líquido de la temperatura exterior y reducir el gradiente de temperatura entre el exterior y el interior (Vrba & Robinson, 2001).

3.3.4. Habitación aislada magnéticamente

Las habitaciones aisladas magnéticamente (*magnetically shielded rooms*) son necesarias debido a que los sensores SQUID son altamente sensibles para detectar y medir

pequeñas señales biomagnéticas. Por ello, todos los equipos MEG se encuentran emplazados en el interior de estas habitaciones. Constan de una capa de aluminio, para reducir los ruidos de alta frecuencia, y de dos capas de μ -metal, una aleación de níquel-hierro para reducir los ruidos de baja frecuencia (Hämäläinen *et al.*, 1993; Hari *et al.*, 2000). En la Figura 3.7 se puede observar una ilustración de una habitación aislada magnéticamente para el registro MEG.

3.4. OTRAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN

Además de MEG, existen otras técnicas de neuroimagen funcional: imagen por resonancia magnética funcional (fMRI), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único o monofotónica (SPECT) y electroencefalografía (EEG). Estas técnicas, al igual que MEG, son técnicas no invasivas que permiten evaluar los procesos de áreas y estructuras del cerebro, es decir, permiten ver cambios cerebrales que se producen mientras una persona está realizando una actividad cognitiva.

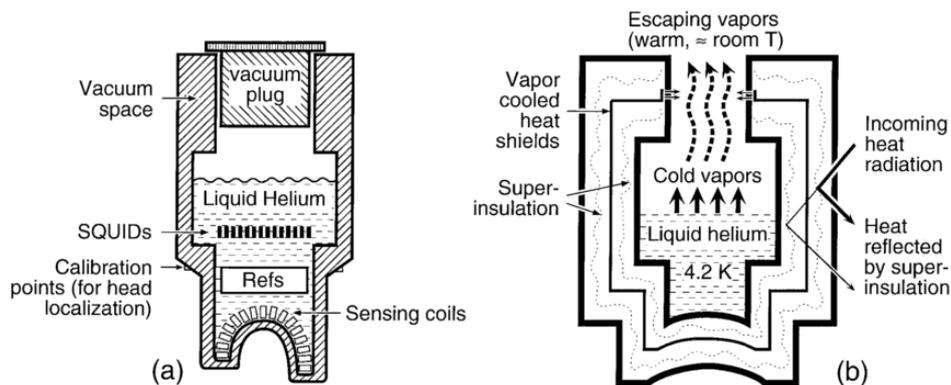


Figura 3.6. Diagrama esquemático de un contenedor criogénico utilizado para MEG. (a) Situación de varios componentes MEG en el termo criogénico. (b) Principio de operación del tanque (Vrba & Robinson, 2001).



Figura 3.7. Ilustración de una habitación aislada magnéticamente para el registro de MEG (Elekta).

Por otro lado, también existen técnicas de neuroimagen estructural, que permiten concretar la localización de una lesión o los efectos de una enfermedad. Como técnicas de neuroimagen estructural se exponen la tomografía axial computarizada (TAC), también denominada tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

3.4.1. Técnicas de neuroimagen estructural

3.4.1.1. Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear o RMN es una prueba diagnóstica que se basa en el procesamiento de ondas de radio que pasan a través del paciente, el cual es sometido a un potente campo magnético. A diferencia del TAC o de las radiografías simples no usa radiaciones ionizantes (rayos-X).

La espectroscopia de RMN se desarrolló por primera vez en 1946 por grupos de investigación en Stanford y en el MIT (*Massachusetts Institute of Technology*), en Estados Unidos. La tecnología de radar desarrollada durante la Segunda Guerra Mundial hizo posibles muchos de los aspectos electrónicos del espectrómetro de RMN. Durante los 50 años siguientes la RMN se convirtió en la espectroscopia orgánica a disposición de los químicos para determinar la estructura química detallada de los productos químicos que estaban sintetizando. Otro producto bien conocido de la tecnología RMN ha sido la de imágenes por resonancia magnética, que se utiliza ampliamente en el campo de la radiología médica para obtener rebanadas de imagen de los tejidos blandos del cuerpo humano (Edwards, 2009).

La RMN permite obtener imágenes muy detalladas del cuerpo, en dos y en tres dimensiones, y desde cualquier perspectiva. Puede aportar información sobre patologías que no se vean con otras técnicas de imagen, como por ejemplo en caso de alegría al contraste ionizado que se usa en el TAC.

3.4.1.2. Tomografía computarizada

Las imágenes tomográficas computarizadas o TCs se reconstruyen a partir de un gran número de mediciones de transmisión de rayos-X a través del paciente (conocidas como datos de proyección).

El primer instrumento práctico TC fue desarrollado en 1971 por el Dr. GN Hounsfield en Inglaterra y fue utilizado para obtener imágenes del cerebro (Hounsfield, 1980). Los datos de proyección fueron adquiridos en aproximadamente 5 minutos y la imagen tomográfica fue reconstruida en aproximadamente 20 minutos. Desde entonces, la tecnología de la TC se ha desarrollado de manera espectacular y la TC se ha convertido en un procedimiento de imagen estándar para prácticamente todas las partes del cuerpo en miles de instalaciones en todo el mundo.

Los datos de proyección normalmente se adquieren en aproximadamente 1 segundo, y la imagen se reconstruye en un intervalo de 3 a 5 segundos. Un escáner especial adquiere los datos de proyección de una imagen tomográfica en 50 ms. Un escáner TC moderno típico se muestra en la Figura 3.8. La tarea fundamental de los sistemas de TC es hacer un número extremadamente grande (aproximadamente 500.000) de mediciones altamente precisas de transmisión de rayos-X a través del paciente en una geometría controlada con precisión. Un sistema básico consiste generalmente en un pórtico, una mesa de paciente, una consola de control, y un ordenador. El pórtico contiene la fuente de rayos-X, los detectores de rayos X, y el sistema de adquisición de datos (Bronzino, 2000).

3.4.2. Técnicas de neuroimagen funcional

Para el estudio funcional se utilizan principalmente dos tipos de tecnologías. Por un lado se encuentran las que utilizan fuentes electromagnéticas para recoger la señal, como son fMRI, que utiliza fuentes electromagnéticas externas para generar una imagen, y EEG y MEG, que utilizan fuentes electromagnéticas generadas por el propio cerebro. Por otro lado se utilizan tecnologías que utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionucleidos, que son la SPECT y la PET.

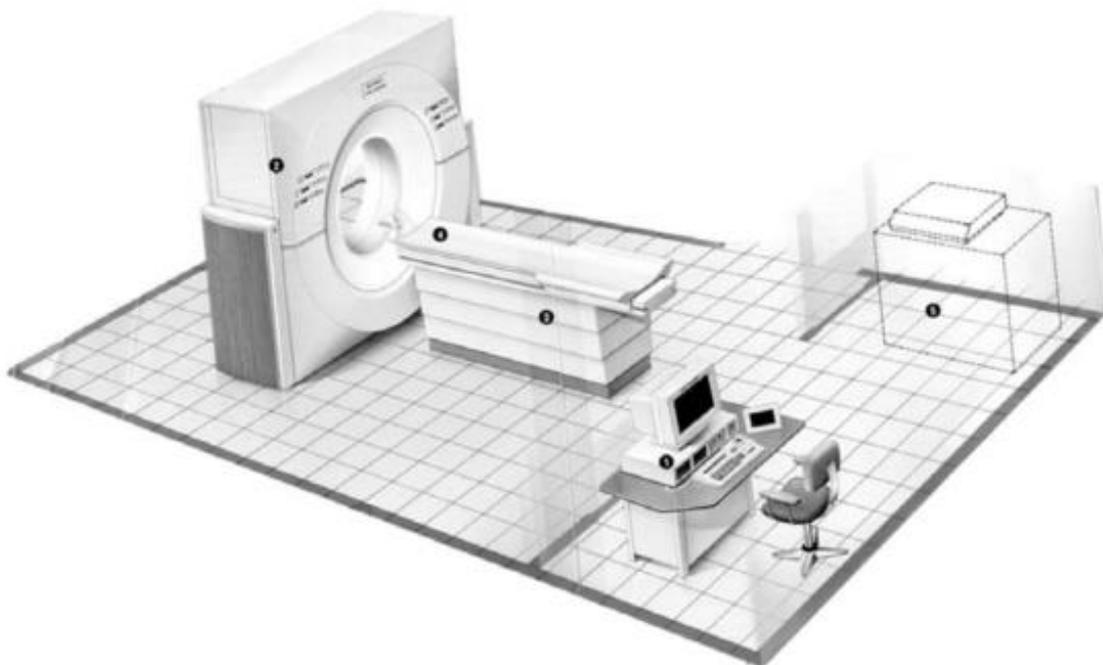


Figura 3.8. Dibujo esquemático de una instalación de TC típica. (1) Consola de control, (2) pórtico, (3) mesa de paciente, (4) sujeción para la cabeza, (5) láser generador de imágenes (Bronzino, 2000).

3.4.2.1. Resonancia magnética funcional

La técnica de imagen funcional por resonancia magnética es una técnica que registra imágenes del cambio inherente que sufre la sangre mediante resonancia magnética. Para ello se utiliza un dispositivo como el mostrado en la Figura 3.9. Dado que los cambios en la actividad neuronal se acompañan de cambios focales en el flujo sanguíneo cerebral (CBF), el volumen sanguíneo (CBV), la oxigenación de la sangre y el metabolismo, estos cambios fisiológicos pueden usarse para producir mapas funcionales de operaciones mentales.

La fMRI consiste, básicamente, en la medida de la cantidad de oxígeno en la sangre de zonas concretas del cerebro. Supuestamente, un incremento del oxígeno está relacionado con un incremento de la actividad neuronal en esa parte del cerebro. En los últimos años se ha convertido en una de las herramientas más exitosas utilizadas para estudiar el flujo sanguíneo y la perfusión en el cerebro (Bronzino, 2000).

La popularidad de la fMRI se basa en muchos factores. Es segura y totalmente no invasiva. Se puede adquirir en un periodo de exploración de varios minutos por sujeto y se puede repetir en los mismos sujetos tantas veces como sea necesario. Hoy en día, con la técnica BOLD (*blood oxygenation level dependent*), combinada con EPI (*echo planar imaging*), se pueden adquirir 20 o más cortes de cerebro contiguos, que cubren toda la cabeza cada 3 segundos para una duración total de unos minutos. Los escáneres convencionales sólo podían adquirir un par de cortes a la vez (Bronzino, 2000).

3.4.2.2. Tomografía por emisión de positrones

La tomografía por emisión de positrones es una técnica puntera dentro del grupo de los métodos de neuroimagen.



Figura 3.9. Dispositivo de registro fMRI.

La PET consiste en estudiar la radiación electromagnética resultante de introducir un marcador radiactivo (el radiotrazador) en el paciente, usualmente de forma intravenosa. La radiación electromagnética (formada por unas partículas denominadas fotones) permite la reconstrucción de la densidad de radiotrazador dentro del paciente. Los fotones se producen por la interacción de los átomos que forman al paciente con las partículas que emite el radiotrazador (Tordesillas-Gutiérrez *et al.*, 2007).

En la Figura 3.10 podemos observar el equipo necesario para poner en práctica esta técnica.

3.4.2.3. Tomografía computarizada por emisión de fotón único

El término SPECT (*single-photon emission computed tomography*) se utiliza para referirse a la obtención de imágenes mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único. La SPECT es una técnica de diagnóstico por imagen de medicina nuclear basada en la obtención de imágenes al registrar la distribución de un radiotrazador, sustancia que se utiliza a modo de contraste, en el órgano que se quiere estudiar. Estos radiotrazadores están compuestos por una sustancia de interés fisiológico que, por sus características, se localiza de una manera conocida en el órgano diana y por un elemento radiactivo emisor de fotones gamma unido a ella. Mediante unos equipos llamados gammacámaras (Figura 3.10), dotados con detectores para esos fotones, se obtienen las imágenes que reflejan su distribución. Estas exploraciones se denominan gammagrafías.

Se califican como exploraciones funcionales, ya que su principal característica es la de representar mediante una imagen la situación de un aspecto funcional. El componente estructural o anatómico del órgano se explora de forma secundaria (Gadea, 2007).



Figura 3.10. (Izquierda) Equipo de registro de PET. (Derecha) Ejemplo de sistema de registro SPECT (Siemens).

3.4.2.4. Electroencefalografía

La electroencefalografía es una técnica para el registro de la actividad eléctrica producida por las sinapsis neuronales del encéfalo a través de ciertos electrodos situados en el cuero cabelludo y/o en la base del cráneo, lo que supone que el registro se realiza de forma no invasiva. La posición más habitual de los electrodos para el registro de los EEG viene determinada por una norma estándar, aconsejada por la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica, siendo necesario un electrodo de referencia. Este sistema de registro se conoce como sistema internacional 10-20 (Figura 3.11) (Jasper, 1958).

Los registros EEG se utilizan para conocer el grado de anestesia durante una intervención quirúrgica y en estudios sobre trastornos del sueño. Del mismo modo, pueden utilizarse en el diagnóstico de diferentes enfermedades cerebrales y como método de detección, localización y medida de la extensión de la lesión en los casos de contusiones cerebrales, tumores cerebrales, hematomas subdurales crónicos y abscesos (Martí, 1988).

3.4.2.5. Comparativa de las técnicas de neuroimagen funcional

Todas las técnicas expuestas tienen ventajas y desventajas, por lo que probablemente se irá limitando su uso para las funciones que cada técnica desempeña mejor (Maestú *et al.*, 1999). En la Figura 3.12 se puede observar un gráfico comparativo de las técnicas de neuroimagen funcional en lo que respecta a los aspectos de resolución temporal, resolución espacial e invasividad.

En relación al número de veces que es posible repetir un registro se debe tener en cuenta la limitación que poseen la SPECT y la PET, debido al efecto de límite de dosis total, ya que el paciente es expuesto a una radiación con efecto acumulativo. Por lo tanto, se limita el uso de lo que anteriormente se ha denominado radiotrazador al periodo de semidesintegración, que ha de ser corto por razones de seguridad. Por otro lado, las técnicas funcionales que utilizan el electromagnetismo como fuente de señal ofrecen la ventaja sobre las anteriores de no utilizar radiación ionizante y no sufrir efecto acumulativo; por tanto, los estudios pueden repetirse tantas veces como se requiera (Maestú *et al.*, 1999).

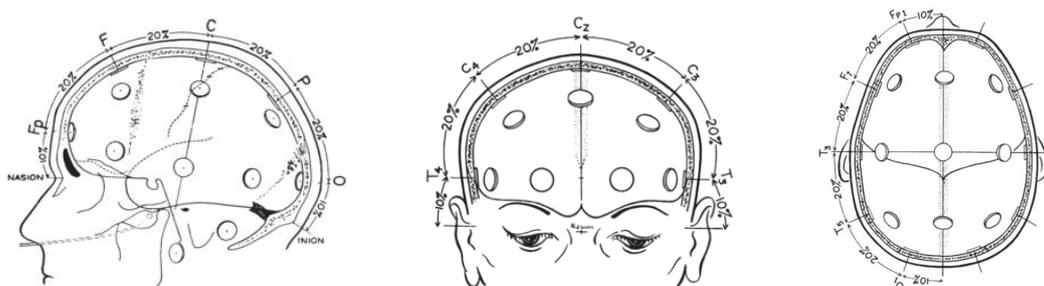


Figura 3.11. Esquema de la distribución de los electrodos según el Sistema Internacional 10-20. (Izquierda) Vista lateral. (Centro) Vista frontal. (Derecha) Vista superior (Jasper, 1958).

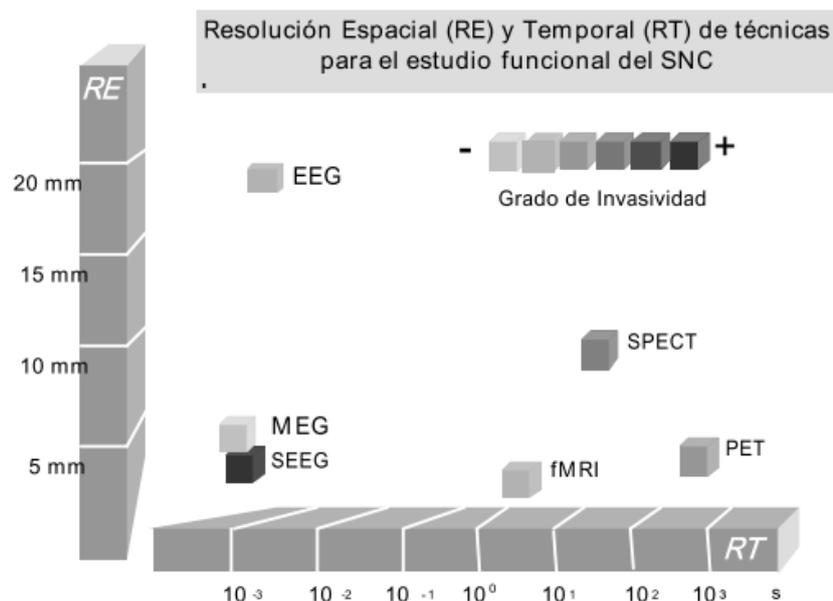


Figura 3.12. Gráfico comparativo de las diferentes técnicas de estudio funcional cerebral en función de su resolución temporal, espacial y grado de invasividad (Maestú *et al.*, 1999).

La SPECT es un método útil para la medida del flujo cerebral o de ciertos receptores con un coste relativamente bajo y que ofrece la posibilidad de estudios semifuncionales (se pueden medir activaciones de áreas pero en un tiempo dado). Por su parte, la PET tiene un mayor coste de instalación y mantenimiento.

La fMRI tiene el inconveniente de generar y someter al sujeto de estudio a campos magnéticos muy intensos cuya acción sobre el cuerpo humano no está del todo definida (Maestú *et al.*, 1999).

EEG y MEG, por otro lado, son totalmente inocuas, ya que sólo recogen la emisión del cerebro y poseen la mejor resolución temporal de todas (en el caso de MEG es inferior al milisegundo) (Maestú *et al.*, 1999). Estas dos últimas técnicas son las únicas que miden la actividad neuronal directamente y no en función de fenómenos secundarios como el flujo o el metabolismo. Si se comparan EEG y MEG entre ellas, se puede decir que MEG presenta mejor resolución espacial (1 mm en MEG y 20 mm en EEG) y posee una mayor sensibilidad para captar la señal, ya que los campos magnéticos no sufren pérdidas al pasar al exterior de la cabeza. MEG presenta también ventajas en su aplicación al diagnóstico, seguimiento y pronóstico de enfermedades. Entre sus inconvenientes, destaca la necesidad de utilizarla en una habitación aislada que le resta movilidad. Su aplicación, fuera del estudio neurológico, se centra en el estudio cardíaco y digestivo, pero es posible que en un futuro se aplique al estudio de otros órganos (Maestú *et al.*, 1999).

Métodos

4.1. INTRODUCCIÓN	41
4.2. SUJETOS	41
4.3. REGISTRO Y PREPROCESADO DE SEÑALES MEG	43
4.4. CONECTIVIDAD	44
4.4.1. Coherencia	44
4.4.2. <i>Synchronization Likelihood</i>	45
4.4.3. <i>Phase Locking Value</i>	47
4.4.4. Causalidad de Granger	47
4.5. TEORÍA DE GRAFOS	49
4.5.1. Conceptos básicos y medidas	50
4.5.1.1. Grado del nodo (<i>node degree</i>)	50
4.5.1.2. Longitud de camino más corto (<i>shortest path length</i>)	51
4.5.2. Medidas de integración	51
4.5.2.1. Eficiencia global (<i>global efficiency</i>)	51
4.5.3. Medidas de segregación	52
4.5.3.1. Coeficiente de agrupamiento (<i>clustering coefficient</i>)	52
4.5.4. Medidas de centralidad	52
4.5.4.1. Centralidad de intermediación (<i>betweenness centrality</i>)	52
4.5.5. Medidas de resistencia/capacidad de adaptación	53
4.5.5.1. Coeficiente de asortatividad (<i>assortativity coefficient</i>)	53

4.1. INTRODUCCIÓN

Para llevar a cabo este estudio se han utilizado los registros de actividad MEG de 39 sujetos. Los registros MEG han sido preprocesados a fin de eliminar artefactos y filtrar las señales por bandas de frecuencia.

Posteriormente, se han calculado cuatro medidas de conectividad: COH, SL, PLV y GC. Después, se utilizaron tres de esas medidas de conectividad como base para realizar un análisis de red, mediante teoría de grafos. Además de estas medidas de conectividad y análisis de red se llevaron a cabo análisis estadísticos, con el objeto de analizar la existencia de diferencias significativas entre el grupo de pacientes con depresión y el grupo de control.

4.2. SUJETOS

En este estudio se han analizado los registros de actividad MEG espontánea obtenidos de 39 voluntarios. De estos 39 voluntarios, 20 son enfermos con depresión y 19 constituyen el grupo de control. A los 20 enfermos con depresión se les interrumpió la medicación durante un periodo mínimo de 3 semanas, con el objetivo de evitar que cualquier medicamento suministrado pudiera influir al realizar el registro de su actividad MEG. Por tanto, los registros de estos pacientes son registros pre-tratamiento.

Los 20 pacientes participantes de este estudio procedían de la Unidad de Psiquiatría del Hospital Central de la Defensa Gómez-Ulla de Madrid y cumplían los criterios de depresión establecidos por el DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuarta edición) (Pichot *et al.*, 1995). No se tenía constancia de antecedentes de abuso de drogas ni otras enfermedades neurológicas o médicas de ninguno de los pacientes. Tampoco sufrían ninguno de los trastornos psiquiátricos incluidos en los ejes I y II del DSM-IV, relativos a trastornos clínicos, trastornos de personalidad y retraso mental. Las entrevistas clínicas y el diagnóstico de los pacientes fueron realizados en cada caso por su psiquiatra tratante.

Para evaluar el grado de depresión de cada uno de los pacientes se empleó la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (Hamilton, 1967). Ésta es una escala hetero-aplicada diseñada para ser empleada en pacientes que ya han sido diagnosticados de depresión. El objetivo de la misma consiste en medir la gravedad de los síntomas y su

evolución. La valoración se hace de acuerdo con la información obtenido en la entrevista clínica y acepta información complementaria.

La versión utilizada en este caso es la reducida. Consta de 17 ítems (Hamilton, 1967) y es la recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH). Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 o de 0-4, respectivamente. Así, la puntuación total va de 0 a 52. Los puntos de corte recomendados a la hora de clasificar el cuadro depresivo y que indican el nivel de gravedad de la depresión son los indicados en la Tabla 4.1.

Los pacientes presentaban de ligera a muy severa depresión, como puede observarse en la Tabla 4.2, en la que se recogen los principales datos sociodemográficos y clínicos del grupo de enfermos con depresión. En la Tabla 4.3, por otro lado, están recogidos los datos sociodemográficos y clínicos del grupo de control (HDRS<7).

No deprimido	Depresión ligera/menor	Depresión moderada	Depresión severa	Depresión muy severa
0-7	8-13	14-18	19-22	>23

Tabla 4.1. Puntos de corte para la HDRS.

PACIENTE	EDAD	SEXO	HDRS
Depre04	61	M	27
Depre05	46	V	22
Depre06	26	V	30
Depre10	28	M	22
Depre11	53	M	27
Depre13	33	V	18
Depre14	66	M	25
Depre15	38	V	30
Depre16	30	M	28
Depre17	60	M	28
Depre19	45	M	32
Depre20	28	M	27
Depre23	52	V	20
Depre24	55	M	35
Depre25	51	V	24
Depre26	49	M	29
Depre28	49	M	25
Depre29	54	V	12
Depre30	62	V	16
Depre31	65	M	18

Tabla 4.2. Datos sociodemográficos y clínicos de los participantes diagnosticados con depresión.

CONTROL	EDAD	SEXO	HDRS
AFAL35	68	M	6
AFAL38	61	M	3
AFAL44	64	M	6
Cont58AF	56	M	5
Detcog07	60	V	4
Detcog08	63	M	2
AFAL43	70	M	2
Dcog15	67	V	4
Beata10a	26	M	4
Beata11c	35	M	2
Cont28	30	M	4
Cont30	33	V	2
Cont40	40	V	6
Cont46	27	M	5
Cont49	40	V	4
Cont59	40	M	4
Cont63	28	M	6
Cont16b	40	V	6
Cont166	24	M	6

Tabla 4.3. Datos sociodemográficos y clínicos de los participantes sanos.

Antes de comenzar el estudio, todos los participantes, tanto pacientes enfermos con depresión como los controles, firmaron su consentimiento informado por escrito.

4.3. REGISTRO Y PREPROCESADO DE SEÑALES MEG

Los registros MEG se efectuaron en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego, de la Universidad Complutense de Madrid, en una sala aislada magnéticamente. Para cada sujeto, se registraron 5 minutos de actividad MEG espontánea mediante un magnetómetro MAGNES 2500 WH (4D Neuroimaging®) de 148 canales.

La Figura 4.1 representa un esquema con la distribución espacial de los sensores MEG para el equipo utilizado en el estudio, así como una pequeña porción de las señales registradas por canal para un sujeto, a modo de ejemplo.

Los diferentes registros se efectuaron con una frecuencia de muestreo de 678.17 Hz, permaneciendo los sujetos en reposo y con los ojos cerrados durante el proceso. Tras el registro, se llevó a cabo un filtrado *hardware* y un diezmado, de forma que se redujo la frecuencia de muestreo a 169.55 Hz. Por cada sujeto y canal, se seleccionaron segmentos libres de artefactos de 5 segundos (848 muestras). A estos segmentos los denominaremos *trials*. Finalmente, las señales fueron filtradas digitalmente, utilizando para ello 5 filtros FIR de ventana de Hamming, uno por cada banda de frecuencia de estudio. Podemos ver la distribución espectral de las diferentes bandas de estudio en la Tabla 4.4.

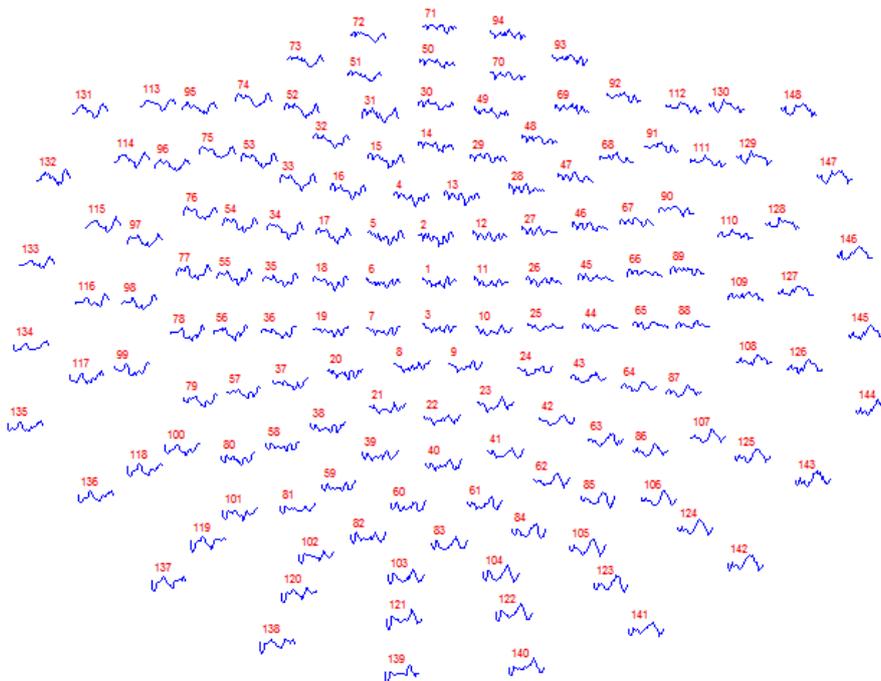


Figura 4.1. Distribución espacial de los sensores MEG para el equipo MAGNES 2500 WH (4D-Neuroimaging) acompañada de un ejemplo de porción de señal registrada por cada sensor, para un sujeto dado.

Banda <i>delta</i>	δ	1 – 4 Hz
Banda <i>zeta</i>	θ	4 – 8 Hz
Banda <i>alfa</i>	α	8 – 13 Hz
Banda <i>beta</i>	β	13 – 30 Hz
Banda <i>gamma</i>	γ	30 – 65 Hz

Tabla 4.4. Distribución espectral de las bandas de frecuencia en las que se centrará el estudio.

4.4. CONECTIVIDAD

Para el cálculo de las diferentes medidas de conectividad analizadas se ha hecho uso de un *toolbox* para MATLAB llamado HERMES (HERramientas de Medida de la Sincronización, *Tools for the Assessment of Synchronization*), desarrollado por el CTB (*Center for Biomedical Technology*) de la Universidad Politécnica de Madrid (Niso *et al.*, 2013).

Las diferentes medidas de conectividad llevadas a cabo, con el objeto propio de cada una de ellas, son las siguientes: COH (amplitud y fase), SL (amplitud y fase), PLV (fase) y GC (direccionalidad).

4.4.1. Coherencia

La COH es un método que mide la relación lineal entre dos señales. Cuanto mayor sea la coherencia podemos decir que existe mayor conectividad.

La COH, junto con el coeficiente de correlación de Pearson, la función de correlación cruzada y el índice pendiente de fase (*Phase Slope Index*), pertenece al grupo de medidas clásicas. Éstas, incluyen los métodos lineales de conectividad funcional más comúnmente usados en literatura neurocientífica. Estas medidas tienen la ventaja de, además de ser bien conocidas, ser rápidas de calcular. Sin embargo, únicamente detectan dependencias de carácter lineal (Niso *et al.*, 2013).

La COH en particular mide la correlación lineal entre dos variables $x(t)$ e $y(t)$ como función de la frecuencia f . Se formula como el cuadrado del módulo de la función K , que es el cociente entre la densidad espectral de potencia cruzada, $S_{xy}(f)$, entre $x(t)$ e $y(t)$, y sus densidades espectrales de potencia individuales $S_{xx}(f)$ y $S_{yy}(f)$:

$$K_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}} \quad (1)$$

Entonces, la COH se define como:

$$COH_{xy}(f) = |K_{xy}(f)|^2 = \frac{|K_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)}. \quad (2)$$

Los valores de COH se encuentran en el rango $0 \leq COH_{xy}(f) \leq 1$. Un valor de $COH_{xy}(f) = 0$ representa que no existe dependencia lineal entre $x(t)$ e $y(t)$ a frecuencia f . Por otro lado, un valor de $COH_{xy}(f) = 1$ implica que las señales $x(t)$ e $y(t)$ muestran una asociación lineal máxima a frecuencia f .

En HERMES, el *toolbox* para MATLAB utilizado para el cómputo de todas estas medidas, se usa el promedio de Welch. Este método, calcula el periodograma modificado para estimar el espectro (Niso *et al.*, 2013).

4.4.2. Synchronization Likelihood

Esta medida pertenece al grupo de índices de sincronización generalizada. El concepto de “sincronización generalizada” se refiere a una situación donde los estados de un (sub) sistema dinámico Y son función de los de otro sistema X , es decir, $Y = F(X)$. La existencia de sincronización generalizada entre X e Y tiene una importante consecuencia: estados similares tienden a tener lugar en tiempos similares en ambos (sub) sistemas. En términos de las señales que generan los (sub) sistemas, esto significa que si los patrones temporales en $x(t)$ en los instantes t_i y t_j son similares, probablemente los patrones $y(t)$ en esos mismos instantes serán similares (Niso *et al.*, 2013).

Podría decirse que la probabilidad de sincronización o SL es el índice más popular para estimar la sincronización generalizada en conjuntos de datos neurofisiológicos. Este índice se basa en la detección de patrones que ocurren simultáneamente, lo que puede ser complejo y ampliamente diferente entre señales.

La probabilidad de sincronización es multivariante, ya que da una estimación normalizada de las interdependencias dinámicas entre M (≥ 2) series de tiempo $x_1(t), \dots, x_M(t)$. Por lo tanto, los correspondientes vectores d -dimensionales retardados en el tiempo n se definen como:

$$\begin{aligned} \mathbf{x}_{1,n} &= (x_1(n), x_1(n - \tau), \dots, x_1(n - (d - 1)\tau)) \\ \mathbf{x}_{2,n} &= (x_2(n), x_2(n - \tau), \dots, x_2(n - (d - 1)\tau)), \\ &\vdots \\ \mathbf{x}_{M,n} &= (x_M(n), x_M(n - \tau), \dots, x_M(n - (d - 1)\tau)) \end{aligned} \quad (3)$$

donde τ es el retardo.

La probabilidad de que dos vectores integrados de una señal $x_m(t)$ ($m = 1, \dots, M$) estén más próximos que una distancia dada ε en el instante n viene dada por:

$$P_{m,n}^\varepsilon = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ w_1 < |n-j| < w_2}}^N \Theta(\varepsilon - |\mathbf{x}_{m,n} - \mathbf{x}_{m,j}|), \quad (4)$$

donde Θ es la función escalón de Heaviside ($\Theta(x) = 1$ si $x > 0$), w_1 es la ventana de Theiler (Theiler, 1986) (usada para evitar los efectos de autocorrelación en los cálculos y que debería ser al menos del orden del tiempo de autocorrelación), y w_2 es una ventana que afina la resolución temporal de la medida de sincronización (Montez *et al.*, 2006) (es elegida de modo que $w_1 \ll w_2 \ll N$).

A continuación, para cada una de las M señales consideradas y para cada tiempo n , la distancia crítica $\varepsilon_{m,n}$ es determinada por $P_{m,n}^{\varepsilon_{m,n}} = p_{ref} \ll 1$, donde p_{ref} denota el porcentaje de vectores de estado reconstruidos en $x_m(t)$ lo suficientemente cerca de $\mathbf{x}_{m,n}$ para que se la considere dinámicamente equivalente a ellos. De esta manera, para cada par de tiempo discreto (n, j) dentro de la ventana $w_1 < |n - j| < w_2$ se estima el número de canales $H_{n,j}$, donde los vectores integrados $\mathbf{x}_{m,n}$ y $\mathbf{x}_{m,j}$ estarán más juntos que la distancia crítica $\varepsilon_{m,n}$:

$$H_{n,j} = \sum_{m=1}^M \Theta(\varepsilon_{m,n} - |\mathbf{x}_{m,n} - \mathbf{x}_{m,j}|). \quad (5)$$

Este número cae en el intervalo entre 0 y M , y refleja cuántas de las señales integradas se parecen entre sí. Entonces, la SL para cada señal m y par de tiempo discreto (n, j) se define como:

$$\begin{aligned} \text{Si } |\mathbf{x}_{m,n} - \mathbf{x}_{m,j}| < \varepsilon_n : S_{m,n,j} &= \frac{H_{n,j} - 1}{M - 1} \\ \text{Si } |\mathbf{x}_{m,n} - \mathbf{x}_{m,j}| \geq \varepsilon_n : S_{m,n,j} &= 0. \end{aligned} \quad (6)$$

Promediando sobre todo j , finalmente se obtiene la SL:

$$SL_{m,n} = \frac{1}{2(w_2 - w_1)} \sum_{\substack{j=1 \\ w_1 < |n-j| < w_2}}^N S_{m,n,j}. \quad (7)$$

$SL_{m,n}$ describe cómo de fuerte es la sincronización del canal $x_m(t)$ en el instante n con los $M - 1$ canales restantes. Finalmente, se obtiene un valor de SL para el intervalo de tiempo completo que consideramos (SL_m) promediando la $SL_{m,n}$ para todo n .

La SL puede tomar valores en el rango $p_{ref} \leq SL \leq 1$. Cuando la SL es igual a p_{ref} , las M series de tiempo están incorreladas; mientras que un resultado igual a 1 significa que existe máxima sincronización de todas las series de tiempo.

4.4.3. Phase Locking Value

El PLV hace uso sólo de la diferencia relativa de fase. Es una medida donde la fase es obtenida separadamente de la amplitud para una frecuencia dada, lo cual la diferencia respecto a la COH y la SL). La principal ventaja de esta medida es que no requiere ninguna hipótesis a priori de las señales (Lachaux *et al.*, 1999). Se define como:

$$PLV = |\langle e^{i\Delta\phi_{rel}(t)} \rangle| = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\phi_{rel}(t_n)} \right| = \sqrt{\langle \cos \Delta\phi_{rel}(t) \rangle^2 + \langle \sin \Delta\phi_{rel}(t) \rangle^2}. \quad (8)$$

Siendo la diferencia relativa de fase:

$$\Delta\phi_{rel}(t) = \Delta\phi(t) \bmod 2\pi, \quad (9)$$

donde la diferencia de fase se entiende como:

$$\Delta\phi(t) = |\phi_x(t) - \phi_y(t)| \leq C^{te}. \quad (10)$$

Los valores posibles de PLV se encuentran en el rango $0 \leq PLV \leq 1$. Si el resultado es 0, es muy probable que la fase relativa esté uniformemente distribuida, lo cual sucede para sistemas no sincronizados. Sin embargo, el resultado también puede ser igual a cero si, por ejemplo, esta distribución tiene dos picos cuyos valores difieren en π . Por otro lado, el resultado será 1 si, y sólo si, la condición de bloqueo de fase estricta se cumple (*i.e.*, diferencia de fase constante). En ese caso se estará detectando una completa sincronización de fase.

Cabe destacar que el PLV no es robusto frente a la presencia de fuentes comunes, por ejemplo, los efectos del volumen de la conducción (EEG y MEG) y la referencia activa (EEG) (Niso *et al.*, 2013).

4.4.4. Causalidad de Granger

La GC es una medida lineal de conectividad. Para dos señales medidas simultáneamente $x(t)$ e $y(t)$, si se puede predecir mejor la primera señal al incorporar mediante la incorporación de la información pasada de la segunda señal que usando solo la información de la primera, entonces la segunda señal puede ser llamada causal a la primera (Wiener, 1956).

Fue Clive Granger, premio Nobel en 2003, quien propuso una formulación matemática para tal idea (Granger, 1969). Para ello, argumentó que cuando $x(t)$ influye en $y(t)$, entonces si se añaden valores pasados de $x(t)$ a la regresión de $y(t)$, se obtendrá una mejora en la predicción.

Para el modelo autoregresivo univariado (AR, *AutoRegressive*), tenemos:

$$\begin{aligned} x(n) &= \sum_{k=1}^p a_{x,k} x(n-k) + u_x(n) \\ y(n) &= \sum_{k=1}^p a_{y,k} y(n-k) + u_y(n), \end{aligned} \quad (11)$$

donde $a_{i,j}$ son los parámetros del modelo (coeficientes generalmente estimados mediante el método de los mínimos cuadrados), p es el orden del modelo AR y u_i son los residuos asociados al modelo. La predicción de cada señal (x e y) es llevada a cabo solo mediante su propio pasado (\bar{x} e \bar{y} respectivamente). Las varianzas de los residuos se denotan como:

$$\begin{aligned} V_{x|\bar{x}} &= \text{var}(u_x) \\ V_{y|\bar{y}} &= \text{var}(u_y). \end{aligned} \quad (12)$$

Y para el modelo AR bivariado:

$$\begin{aligned} x(n) &= \sum_{k=1}^p a_{x|x,k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{x|y,k} y(n-k) + u_{xy}(n) \\ y(n) &= \sum_{k=1}^p a_{y|x,k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p a_{y|y,k} y(n-k) + u_{yx}(n), \end{aligned} \quad (13)$$

donde los residuos depende ahora de valores pasados de ambas señales y sus varianzas son:

$$\begin{aligned} V_{x|\bar{x},\bar{y}} &= \text{var}(u_{xy}) \\ V_{y|\bar{x},\bar{y}} &= \text{var}(u_{yx}), \end{aligned} \quad (14)$$

donde $\text{var}(\cdot)$ es la varianza respecto al tiempo y $x|\bar{x},\bar{y}$ es la predicción de $x(t)$ mediante muestras pasadas de valores de $x(t)$ e $y(t)$.

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

$$GC_{y \rightarrow x} = \ln \left(\frac{V_{x|\bar{x}}}{V_{x|\bar{x},\bar{y}}} \right). \quad (15)$$

Los valores que puede tomar la GC se encuentran en el intervalo $0 \leq GC_{y \rightarrow x} < \infty$. Que el resultado sea 0 implica que el pasado de $y(t)$ no mejora la predicción de $x(t)$, es decir, $V_{x|\bar{x}} \approx V_{x|\bar{x},\bar{y}}$. Por otro lado, que el resultado sea > 0 significa que el pasado de $y(t)$ mejora la predicción de $x(t)$, es decir, $V_{x|\bar{x}} \gg V_{x|\bar{x},\bar{y}}$.

Es preciso destacar que la GC tiene la ventaja de ser asimétrica; consecuentemente, es capaz de detectar la conectividad efectiva. Sin embargo, se trata de un método lineal, por lo que depende del modelo autorregresivo de orden p .

4.5. TEORÍA DE GRAFOS

Nuestro cerebro es una compleja red. Un gran número de regiones cerebrales diferentes conforman esta red. Cada una de ellas desempeña una función, pero comparten continuamente información. En consecuencia, constituyen una red integrada compleja, en la que la información es procesada y transportada de forma continua entre regiones cerebrales relacionadas estructural y funcionalmente: la red cerebral (Van Den Heuvel & Pol, 2011).

Mientras que los estudios de conectividad constituyen una extensión de los estudios de activación local, la complejidad de los datos presenta un desafío que es difícil de afrontar sin un marco teórico adecuado. Un intento de desarrollar un marco de este tipo es la teoría de redes complejas, de la que la teoría de grafos forma parte (Newman, 2010).

Típicamente, la teoría de grafos trata con redes relativamente pequeñas que se representan como conjuntos de nodos de la red (vértices) y conexiones de red (enlaces). Una red representada como un conjunto de vértices y enlaces se llama grafo. Se pueden distinguir diferentes categorías de grafos (Stam & van Straaten, 2012):

- **Binarios o ponderados.** A los grafos en los que los enlaces están presentes o ausentes se les llama binarios o no ponderados. Cuando se asigna un peso que representa la fuerza, la longitud o la importancia, a cada conexión del grafo del grafo se denomina ponderado.
- **Dirigidos o no dirigidos.** Cuando los enlaces solamente indican que existe una conexión o relación entre dos vértices del grafo es no dirigido. Cuando los enlaces indican la dirección de la influencia del grafo, éste se denomina dirigido o dígrafo.

Las variantes ponderadas y dirigidas suelen ser generalizaciones de variantes binarias no dirigidas. El estudio se centrará en redes ponderadas no dirigidas dadas las características de los datos a manejar.

Las redes funcionales son comúnmente representadas por sus matrices de conectividad, con filas y columnas representando nodos (tantas filas/columnas como sensores) y celdas representando enlaces (Figura 4.2).

Para el cálculo de los siguientes parámetros de red se ha hecho uso del *toolbox* para MATLAB denominado BCT (*Brain Connectivity Toolbox*) desarrollado principalmente gracias a las contribuciones de Olaf Sporns y Mikail Rubinov (Rubinov & Sporns, 2010), entre otros.

4.5.1. Conceptos básicos y medidas

Como conceptos y medidas básicas del análisis de red, llevaremos a cabo el grado del nodo y la longitud de camino más corto.

4.5.1.1. Grado del nodo (*node degree*)

El grado de un nodo es igual al número de enlaces conectados a ese nodo. En la práctica es también igual al número de vecinos del nodo. Los valores individuales del grado reflejan, por lo tanto, la importancia de los nodos en la red. Los grados de todos los nodos de la red comprenden la distribución del grado, que es un marcador importante de desarrollo de la red y su capacidad de recuperación. El grado medio de la red es más comúnmente utilizado como una medida de densidad. La variante ponderada del grado, denominada en ocasiones como “fuerza”, se define como la suma de todos los pesos de los enlaces vecinos (Rubinov & Sporns, 2010).

El grado ponderado (*weighted*) del nodo i se define como:

$$k_i^W = \sum_{j \in N} w_{ij}. \quad (16)$$

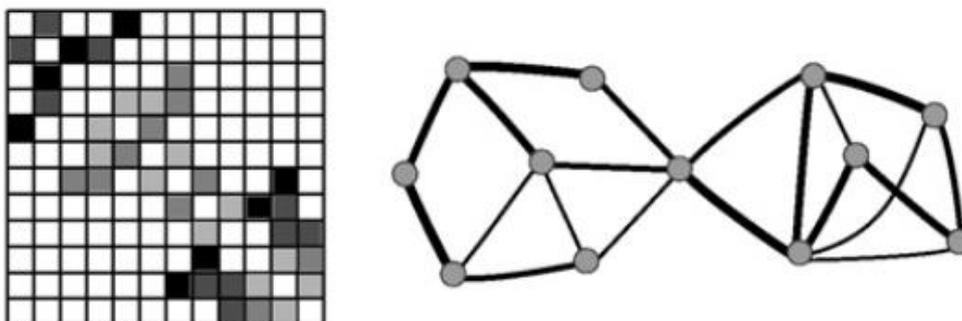


Figura 4.2. Representación (simplificada) de redes ponderadas no dirigidas (Rubinov & Sporns, 2010).

4.5.1.2. Longitud de camino más corto (*shortest path length*)

Es una medida útil para cuantificar la integración de la red. La longitud media de camino más corto (*average shortest path length*) entre todos los pares de nodos de la red se conoce como longitud de camino característica de la red (*characteristic path length*). Es la medida más comúnmente utilizada de integración funcional. La longitud de camino característica se ve influenciada principalmente por rutas largas. La longitud de camino ponderada (*weighted path length*) es igual a la suma total de las longitudes de enlace individuales. Las longitudes de enlace están inversamente relacionadas con los pesos de los enlaces, de forma que grandes pesos representan típicamente asociaciones fuertes y muy próximas. Las longitudes de conexión son típicamente adimensionales y no representan distancia espacial o métrica (Rubinov & Sporns, 2010).

La longitud de camino más corto ponderado entre los nodos i y j se define como:

$$d_{ij}^W = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}^W} f(w_{uv}), \quad (17)$$

donde f es la inversa del peso y $g_{i \leftrightarrow j}^W$ es el camino más corto ponderado entre los nodos i y j .

4.5.2. Medidas de integración

La integración funcional en el cerebro es la capacidad de combinar rápidamente la información especializada de las regiones cerebrales distribuidas. Las medidas de integración caracterizan este concepto mediante la estimación de la facilidad con que las regiones del cerebro se comunican y se basan, comúnmente, en el concepto de ruta/camino o *path* (Rubinov & Sporns, 2010).

4.5.2.1. Eficiencia global (*global efficiency*)

La eficiencia global es la longitud media de camino más corto inversa en la red, y es inversamente proporcional a la longitud del camino característico, de modo que está influenciada principalmente por los caminos más cortos. (Rubinov & Sporns, 2010).

La eficiencia global ponderada se define como:

$$E^W = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^W)^{-1}}{n-1}, \quad (18)$$

donde d_{ij}^W es la longitud de camino más corto ponderado y n el número de nodos.

4.5.3. Medidas de segregación

La segregación funcional en el cerebro es la capacidad de procesamiento especializado que ocurre dentro de grupos densamente interconectados en las diferentes regiones cerebrales. Las medidas de segregación cuantifican principalmente la presencia de tales grupos, conocidos como agrupaciones (*clusters*) o módulos, dentro de la red. Las medidas de segregación tienen interpretaciones sencillas en redes anatómicas y funcionales. Medidas sencillas de segregación se basan en el número de triángulos en la red, con un alto número de triángulos asociados a un elevado nivel de segregación (Rubinov & Sporns, 2010).

4.5.3.1. Coeficiente de agrupamiento (*clustering coefficient*)

El coeficiente de agrupamiento ponderado es la "intensidad" media de triángulos alrededor de un nodo, siendo los triángulos unos patrones de conectividad local conocidos (junto con otros patrones) como *motifs*. Los triángulos son unos de los *motifs* no triviales más simples y juegan un papel importante como una de las cantidades básicas de la caracterización de la red (Onnela *et al.*, 2005; Rubinov & Sporns, 2010).

En base a ello, se puede definir el coeficiente de agrupamiento ponderado como:

$$C^W = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i^W}{k_i(k_i - 1)}, \quad (19)$$

siendo k_i el grado del nodo i y t_i^W la media geométrica (ponderada) de triángulos alrededor del nodo i .

$$t_i^W = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} (w_{ij}w_{ih}w_{jh})^{1/3}. \quad (20)$$

4.5.4. Medidas de centralidad

Las regiones cerebrales importantes (*hubs*) a menudo interactúan con otras muchas regiones, facilitan la integración funcional, y juegan un papel clave en la resistencia de la red. Las medidas de centralidad evalúan la importancia de nodos individuales en los criterios anteriores. Estas medidas, al igual que las de resistencia, a veces se utilizan para detectar regiones centrales del cerebro (Rubinov & Sporns, 2010).

4.5.4.1. Centralidad de intermediación (*betweenness centrality*)

Se define como la fracción de todos los caminos más cortos en la red que pasan a través de un nodo dado. Los nodos *hub*, que conectan distintas partes de la red, a menudo tienen una alta centralidad de intermediación. La noción de centralidad de intermediación se extiende naturalmente a los enlaces. Por lo tanto, también podría ser utilizada para detectar importantes conexiones anatómicas o funcionales. Las variantes ponderadas de

medidas de centralidad están basadas en la mayoría de los casos en variantes ponderadas del grado del nodo y la longitud del camino (Rubinov & Sporns, 2010).

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}, \quad (21)$$

donde ρ_{hj} es el número de caminos más cortos entre h y j , y $\rho_{hj}(i)$ es el número de caminos más cortos entre h y j que atraviesan i .

4.5.5. Medidas de resistencia/capacidad de adaptación

La conectividad anatómica cerebral influye en la forma en que las lesiones neuropatológicas afectan a la función cerebral. La teoría de redes complejas es capaz de caracterizar directa e indirectamente las propiedades de resistencia de la red. Las medidas indirectas de resistencia cuantifican las características anatómicas que reflejan la vulnerabilidad de la red (Rubinov & Sporns, 2010).

4.5.5.1. Coeficiente de asortatividad (*assortativity coefficient*)

La asortatividad es la preferencia de los nodos de una red por unirse a otros que le son similares en alguna característica. El coeficiente de asortatividad es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en los dos extremos opuestos de un enlace. Las variantes ponderadas de medidas de asortatividad se basan en las respectivas variantes ponderadas del grado (Rubinov & Sporns, 2010).

De esta manera, se define el coeficiente de asortatividad ponderado como:

$$r^W = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} w_{ij} k_i^W k_j^W - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^W + k_j^W) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} \left((k_i^W)^2 + (k_j^W)^2 \right) - \left[l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^W + k_j^W) \right]^2}. \quad (22)$$

4.6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Como método estadístico se ha utilizado el análisis simple de la varianza o ANOVA1 (*one-way ANalysis Of VAriance*), que permite contrastar la hipótesis nula de que las medias de ambas poblaciones son iguales, frente a la hipótesis alternativa de que ambas poblaciones difieren una de la otra en cuanto a su valor esperado. Este modelo también es llamado modelo de medias (*means model*). Se basa en la asunción de que las poblaciones están distribuidas de forma normal, pero es conocido por su robustez en cuanto a modestas violaciones de esta suposición (MathWorks, 2015). Es fundamental en el análisis de resultados experimentales. Se trata de un modelo lineal que se puede definir de la siguiente manera (Neter *et al.*, 1996):

$$Y_{ij} = \mu_i + \varepsilon_{ij}, \quad (23)$$

donde Y_{ij} es el valor de la variable de respuesta del ensayo j para el factor i , μ_i son parámetros y ε_{ij} son errores $N(0, \sigma^2)$ independientes.

ANOVA comprueba la diferencia en las medias de grupo dividiendo la variación total de datos en dos componentes (MathWorks, 2015):

- Variación de las medias de grupo a partir de la media global, es decir, $\bar{Y}_j - \bar{Y}$ (variación entre grupos), donde \bar{Y}_j es la media muestral del grupo j , y \bar{Y} es la media muestral global.
- Variación de las observaciones de cada grupo respecto de la media de grupo estimada, $Y_{ij} - \bar{Y}_j$ (variación dentro del grupo).

ANOVA divide la suma total de cuadrados (SST) en suma de cuadrados debido al efecto intergrupo (SSR) y suma de errores cuadráticos (SSE).

$$\underbrace{\sum_i \sum_j (Y_{ij} - \bar{Y})^2}_{SST} = \underbrace{\sum_j n_j (\bar{Y}_j - \bar{Y})^2}_{SSR} + \underbrace{\sum_i \sum_j (Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2}_{SSE}, \quad (24)$$

donde n_j es el tamaño de la muestra del grupo j .

Entonces, ANOVA compara la variación entre los grupos con la variación dentro de los grupos. Si el ratio entre la variación dentro de los grupos y la variación entre los grupos es significativamente alta, entonces se puede concluir que las medias de los grupos son significativamente diferentes entre sí. Esto se puede medir utilizando un test estadístico con una distribución de Fisher con $(k-1, N-k)$ grados de libertad.

$$\frac{SSR/k - 1}{SSE/N - K} \sim F_{k-1, N-k}, \quad (25)$$

Si el valor p para el estadístico F es menor que el nivel de significación, entonces se rechaza la hipótesis nula de que todas las medias son iguales. Los niveles de significación más comunes son 0.05 y 0.01.

Resultados

5.1. INTRODUCCIÓN	57
5.2. PREPROCESADO	57
5.3. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD	57
5.3.1. Coherencia	58
5.3.2. <i>Synchronization Likelihood</i>	58
5.3.3. <i>Phase Locking Value</i>	61
5.3.4. Causalidad de Granger	61
5.4. ANÁLISIS DE RED	61
5.4.1. Conceptos y medidas básicas	64
5.4.1.1. Grado del nodo	64
5.1.1.1. Longitud de camino más corto	65
5.1.2. Medidas de integración	71
5.1.2.1. Eficiencia global	71
5.1.3. Medidas de segregación	71
5.1.3.1. Coeficiente de agrupamiento	71
5.1.4. Medidas de centralidad	72
5.1.4.1. <i>Betweenness centrality</i>	72
5.1.5. Medidas de resistencia/capacidad de adaptación	78
5.1.5.1. Coeficiente de asortatividad	78
5.1.6. Influencia de la umbralización en los parámetros de red	84

5.1.6.1. Asortatividad	84
5.1.6.2. Eficiencia global	84
5.1.6.3. Longitud de camino característica	84

5.1. INTRODUCCIÓN

Una vez explicados los métodos utilizados en este estudio, en este capítulo se exponen los resultados obtenidos. En primer lugar, se incluirá una breve descripción del procesado llevado a cabo con anterioridad al cálculo propio de medidas de conectividad y análisis de red, cuyos resultados se incluirán en segundo lugar. Para la visualización de los resultados expuestos como *topoplots* se han utilizado las coordenadas y localizaciones de sensores empleadas por EEGLAB, un *toolbox* de MATLAB para el procesado de EEG, MEG y otros datos electrofisiológicos.

5.2. PREPROCESADO

Antes de realizar el cálculo de medidas de conectividad se tuvo que proceder a un preprocesado de los registros MEG a fin de que estos datos se ajustaran al formato requerido por el *toolbox* de Matlab HERMES. Este preprocesado consistió en una trasposición de las matrices de registro de que se disponen, reformateo de las dimensiones y eliminación de artefactos. Posteriormente se aplicaron 5 filtros FIR paso banda de Hamming de orden 500 y frecuencia de muestreo 169.55 Hz (un filtro por banda de frecuencia a estudiar). Esta división del espectro en 5 bandas posibilita un análisis más exhaustivo que un estudio espectral completo.

5.3. MEDIDAS DE CONECTIVIDAD

Como medidas de conectividad se han estudiado: COH, SL, PLV y GC. Aparecerán en el texto en mismo orden. Para cada una de estas medidas utilizamos los mismos registros fuente: matrices de 148 canales x 848 muestras x 8 *trials* (se redujo el número de *trials* a fin de que todos los sujetos contaran con el mismo número). Además, se deben diferenciar los dos grupos de estudio: grupo de control y grupo de enfermos con depresión.

Como resultado, para cada una de las medidas y para cada una de las bandas de frecuencia obtenemos una matriz de conectividad por grupo de estudio. Cada matriz de conectividad tiene unas dimensiones de 148 canales x 148 canales y es simétrica, a excepción de la causalidad de Granger, donde encontraremos, para una misma conexión, dos valores diferentes dependiendo si se tiene en cuenta una dirección de causa u otra.

Posteriormente, se promedian, por grupo, estas matrices de conectividad; es decir, finalmente tenemos dos matrices de conectividad por medida y banda, una por grupo.

Para finalizar, es interesante calcular los p -valores correspondientes a la comparación entre los dos grupos, con el objetivo de discernir si las diferencias son significativas. Como umbral para decidir si tal diferencia es significativa tendremos en cuenta aquellos p -valores menores que 0.05. Como método estadístico se ha utilizado el análisis simple de la varianza (ANOVA1, *one-way ANalysis Of VAriance*).

5.3.1. Coherencia

En la Figura 5.1 se puede observar que las bandas en las que se encuentran más diferencias tras el cálculo de la COH son *delta* y *zeta*. La banda *delta* presenta decrementos significativos de conectividad en el grupo de enfermos con depresión en la zona anterior izquierda, posterior y en parte de la zona lateral derecha; mientras que aumenta la conectividad en el punto de unión de las zonas lateral izquierda, central y posterior.

La banda *zeta* presenta incrementos de COH en los pacientes con depresión en la zona central, y decrementos en la parte lateral izquierda superior, anterior izquierda, lateral derecha y posterior, aunque menos notables que en la banda *delta*. En la banda *alfa* apenas se aprecian cambios significativos, estando los incrementos de COH localizados en la zona central y en una zona que abarca parte de la zona lateral izquierda y de la zona posterior. Los decrementos de COH en los pacientes depresivos en esta banda se localizan en la zona anterior izquierda, zona lateral derecha y, en menor medida, en la zona lateral izquierda. En la banda *beta* se pueden observar incrementos de COH en las mismas zonas que en la banda *alfa*. Sin embargo, en la banda *beta*, encontramos los decrementos de COH en forma de espejo a cómo se observaban en *alfa*, aunque mucho más notables en *beta*. En la banda *gamma* se encuentran resultados similares a los obtenidos en la banda *beta*, difieren por la ausencia de diferencias significativas en los enlace de la parte anterior en la banda *gamma*.

5.3.2. Synchronization Likelihood

El cálculo de la SL no expone apenas cambios localizados, más bien un decremento de SL generalizado en los ritmos de las bandas *delta*, *zeta* y *alfa* (Figura 5.2). En la banda *beta*, sin embargo, obtenemos un resultado similar al de la COH, aunque más marcado en la SL: un incremento en la zona central y en una región que abarca parte de la zona lateral izquierda y de la zona posterior y un decremento en los alrededores. La banda *gamma* presenta un incremento de SL localizado en la región inferior de la zona lateral izquierda.

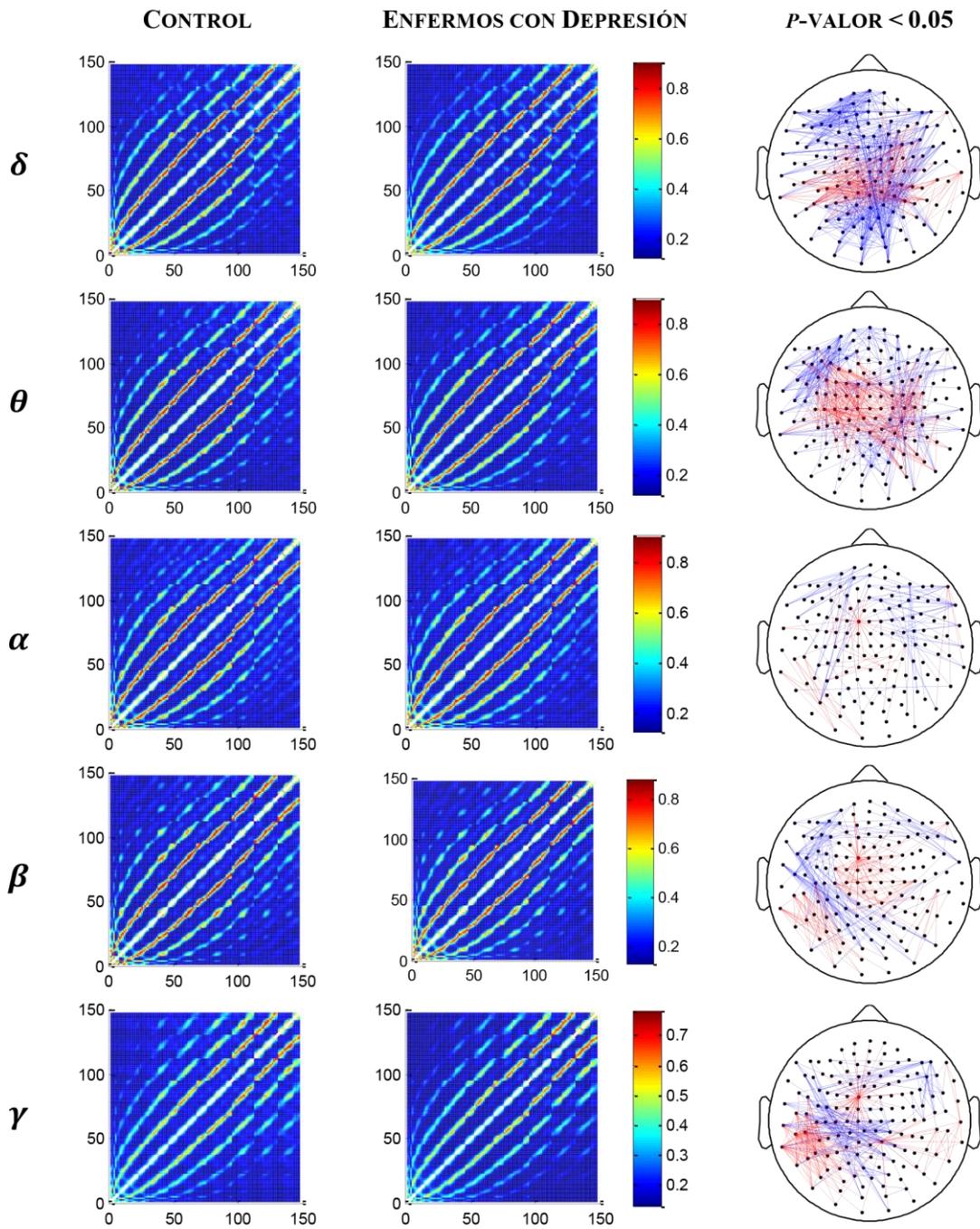


Figura 5.1. Matrices de adyacencia para la COH en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de COH en los enfermos.

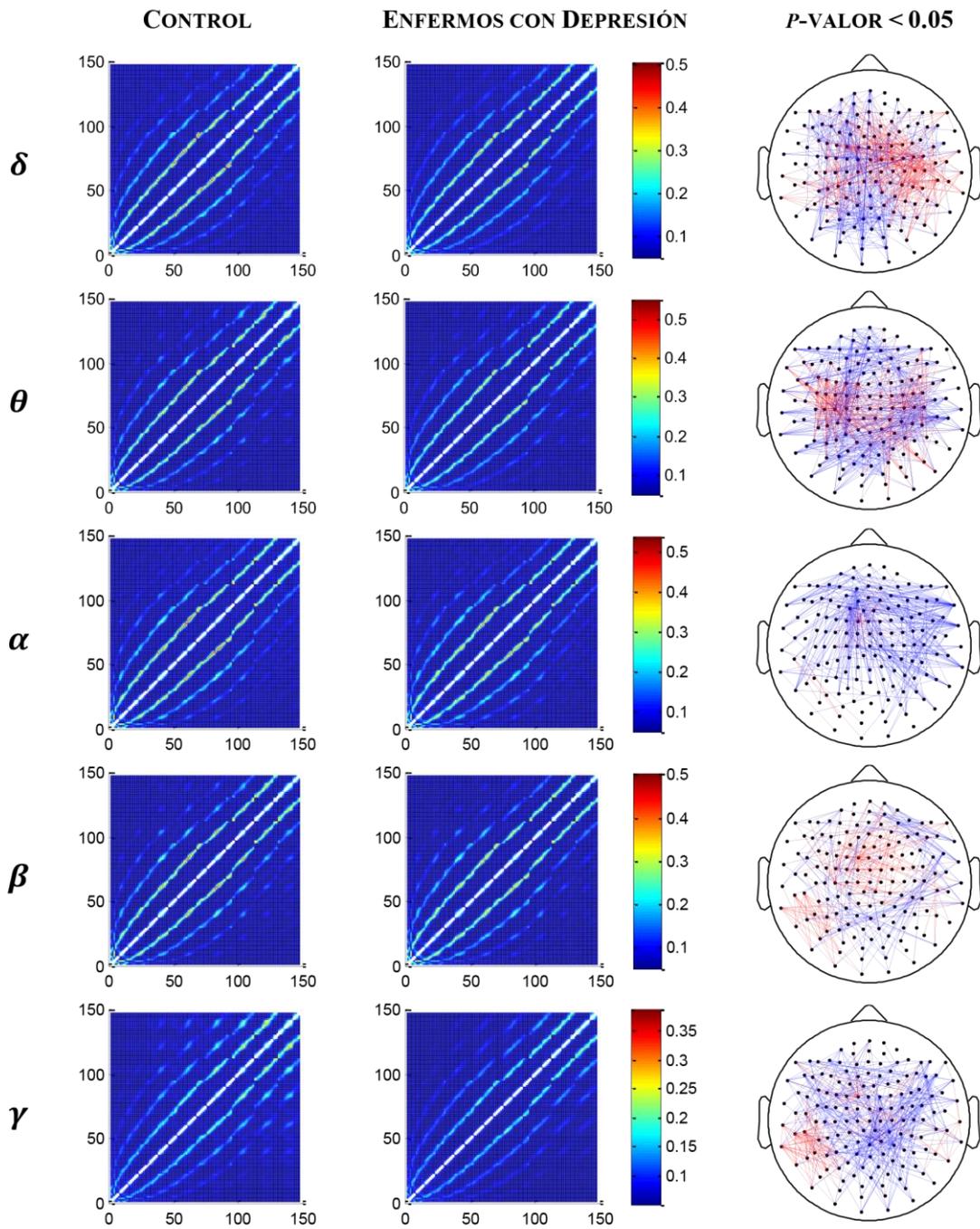


Figura 5.2. Matrices de adyacencia para la SL en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de SL en los enfermos.

5.3.3. Phase Locking Value

En la Figura 5.3, el PLV muestra en las bandas *delta* y *zeta* un decremento de conectividad generalizado en los pacientes con depresión, con un incremento de conectividad en banda *delta* en el córtex parietal derecho. La banda *beta* mantiene el patrón visto hasta ahora y en *alfa* se aprecia una desconexión pronunciada de la región lateral derecha. La banda *gamma* presenta un patrón similar al visto para SL.

5.3.4. Causalidad de Granger

La GC aporta nuevos patrones de conectividad (Figura 5.4). En la banda *delta* se aprecia una desconexión global. La banda *zeta* presenta un incremento de GC generalizado para los enfermos con depresión dirigido desde la región lateral izquierda hacia la central, junto con un decremento dirigido de la región posterior hacia el área lateral izquierda. En la banda *alfa* se pueden observar numerosos enlaces que muestren diferencias significativas. Los más relevantes implican un decremento de GC en las zonas anterior, central y posterior y un incremento en las zonas lateral izquierda y derecha. Debido al elevado número de conexiones representadas no es posible distinguir la dirección que siguen. Por último, las bandas *beta* y *gamma* muestran patrones bastante definidos. Por un lado, en *beta* se observa un incremento de GC en los enfermos con depresión en el hemisferio derecho y un decremento en el hemisferio izquierdo. Además, la zona central superior posee incrementos, mientras que la zona central inferior posee decrementos. Por otro lado, la banda *gamma* muestra un decremento de GC desde las zonas posterior y lateral derecha hacia la región central inferior, y un incremento en la zona anterior, central superior y lateral izquierda.

5.4. ANÁLISIS DE RED

Como medidas de análisis de red se han llevado a cabo las siguientes: grado del nodo (*node degree*), longitud de camino más corto, eficiencia global, coeficiente de agrupamiento, *betweenness centrality*, y coeficiente de asortatividad.

Algunas de estas medidas, aquellas con carácter local (grado del nodo, coeficiente de agrupamiento, *betweenness centrality*), se han promediado a fin de poder realizar una comparación coherente al resto de medidas, con carácter global (longitud de camino más corto, eficiencia global, asortatividad).

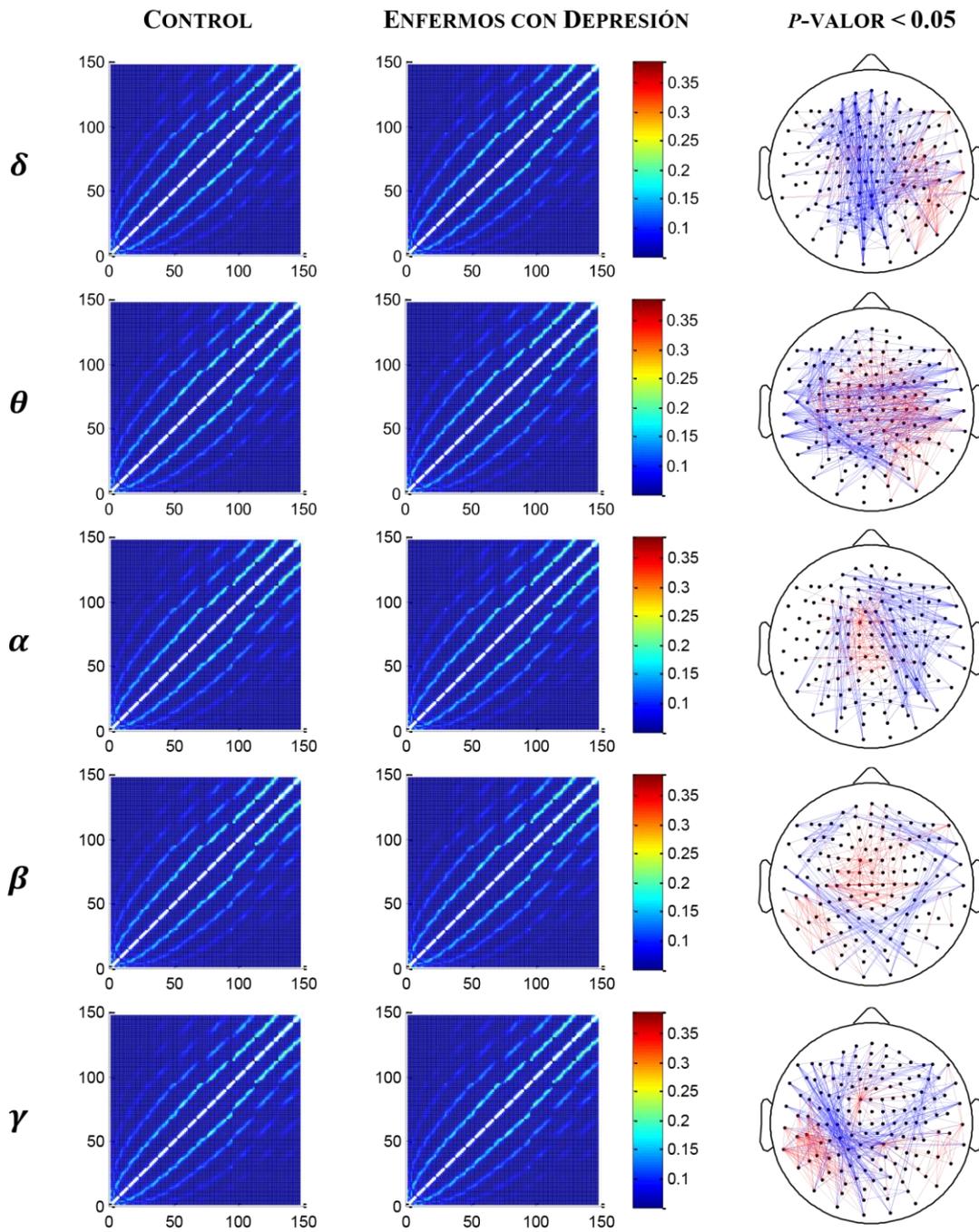


Figura 5.3. Matrices de adyacencia para el PLV en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de PLV en los enfermos.

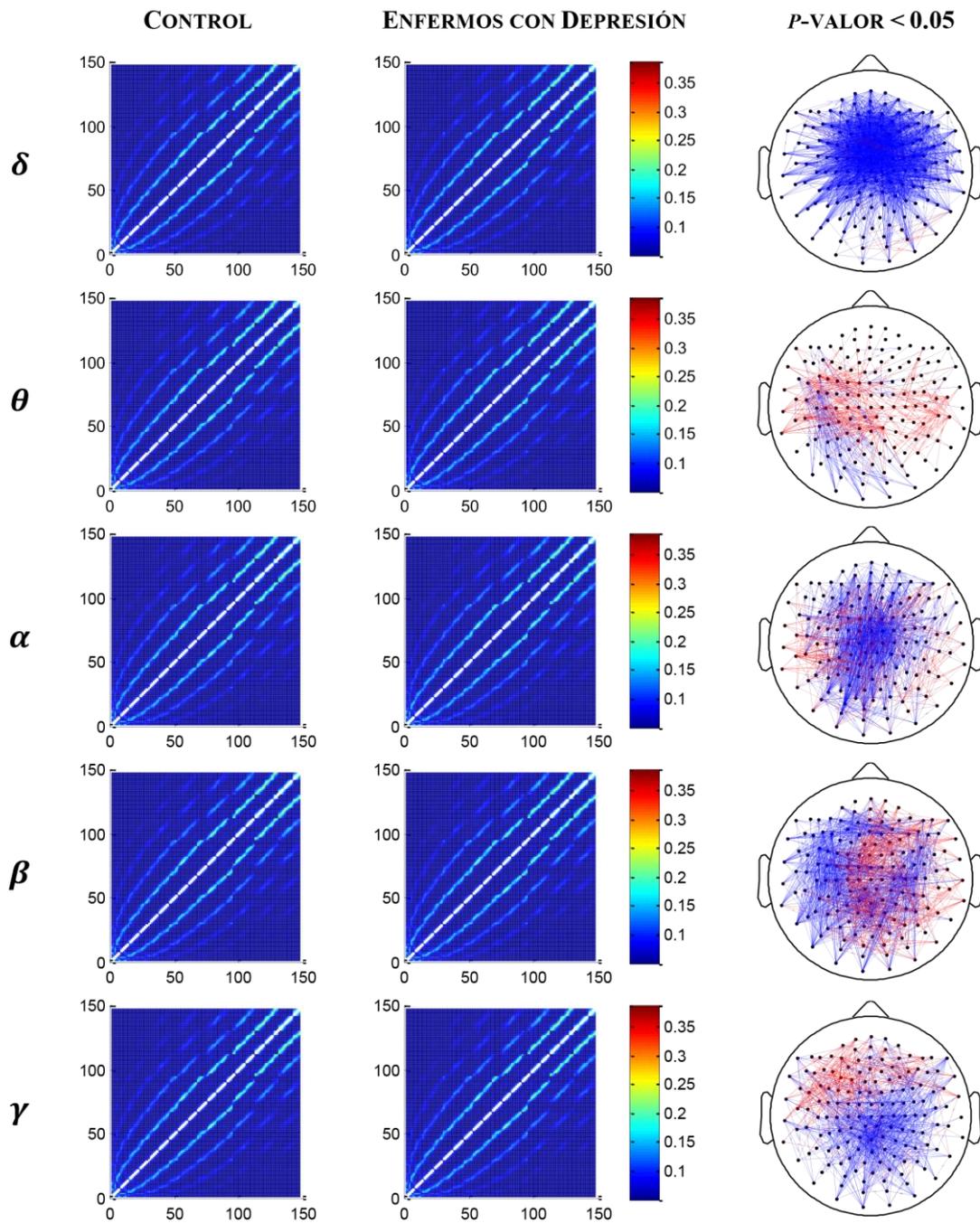


Figura 5.4. Matrices de adyacencia para la GC en cada banda de frecuencia, tanto para controles (columna izquierda) como para los pacientes con depresión (columna central). También se muestran los diagramas de conectividad con los enlaces que muestran diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (columna derecha). Los enlaces en azul y rojo representan, respectivamente, un decremento o incremento significativo de GC en los enfermos.

En primer lugar, por medida de análisis de red se puede observar un *boxplot* por cada medida de conectividad utilizada como base para estos cálculos. En cada *boxplot* se ven las diferencias y/o semejanzas de la distribución que posee cada grupo de estudio para las cinco bandas de frecuencia analizadas.

En segundo lugar, para cada medida de análisis de red de carácter local, y también por medida de conectividad utilizada como base, se construyeron dos *topoplots* por banda de frecuencia (uno para el grupo de control y otro para el grupo de enfermos con depresión). Además, se llevó a cabo un análisis estadístico *one-way ANOVA* a fin de encontrar diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Por último, a fin de completar al análisis de red se realizó por cada parámetro de red de carácter global y banda de frecuencia un examen de la influencia de la umbralización en los parámetros de red; es decir, analizar cómo se ve afectado el resultado final según qué umbral se use como referencia para binarizar las matrices de conectividad, obteniendo así grafos binarios.

5.4.1. Conceptos y medidas básicas

5.4.1.1. Grado del nodo

En lo que respecta a valores promedio del grado del nodo no existen diferencias significativas (Tabla 5.1) entre ambos grupos de estudio en ninguna banda, para ninguna medida de conectividad usada. Sin embargo, tras realizar el análisis estadístico a nivel de sensor y representar el resultado según su distribución espacial, se aprecian, por lo general, diferencias significativas en la zona central, salvo en la banda *delta* (Figuras 5.6 - 8).

El cálculo del grado del nodo con base la COH muestra, en promedio, un mayor grado del nodo en controles que en enfermos con depresión en las bandas *delta*, *alfa* y *beta*, como se puede ver en la Figura 5.5. En *zeta* y *gamma* ocurre lo contrario, es decir, mayor grado del nodo en pacientes que en controles. Además, en *gamma* se aprecia una reducción del grado del nodo, lo que sugiere un déficit de red.

Al utilizar los resultados de SL se observa, en todas las bandas salvo en la *gamma*, un mayor grado del nodo en el grupo de control que en el grupo de enfermos con. Por el contrario, en la banda *gamma* se aprecia un comportamiento inverso.

Los resultados de este parámetro de red, con base la medida PLV, sugieren un mayor grado del nodo en controles que en enfermos en las bandas *delta*, *zeta* y *alfa*. En las bandas *beta* y *gamma* tiene lugar el comportamiento contrario: mayor grado del nodo para el grupo de enfermos que para el grupo del control.

	δ	θ	α	β	γ
COH	0.57707	0.45041	0.57707	0.51369	0.33201
SL	0.36580	0.38385	0.53512	0.53176	0.35333
PLV	0.44098	0.49692	0.52473	0.50822	0.41394

Tabla 5.1. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos para el promedio del parámetro de red “grado del nodo” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.

5.1.1.1. Longitud de camino más corto

El parámetro de red denominado longitud de camino más corto no presenta diferencias significativas tras realizar el análisis estadístico (Tabla 5.2).

En la Figura 5.9 se aprecia la tendencia de la longitud de camino más corto en función de la medida de conectividad utilizada. Las tres posibilidades muestran la misma tendencia: menor longitud de camino en controles que en enfermos en las bandas *delta*, *zeta*, *alfa* y *beta*, y mayor longitud de camino en enfermos con depresión que en controles en la banda *gamma*. Además cabe destacar que la banda *gamma*, para COH y PLV presenta valores mayores para ambos grupos que el resto de bandas.

	δ	θ	α	β	γ
COH	0.44285	0.91412	0.72733	0.89143	0.44111
SL	0.31772	0.42607	0.34597	0.83962	0.50597
PLV	0.42585	0.73160	0.65079	0.98177	0.75132

Tabla 5.2. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos del parámetro de red “longitud de camino más corto” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.

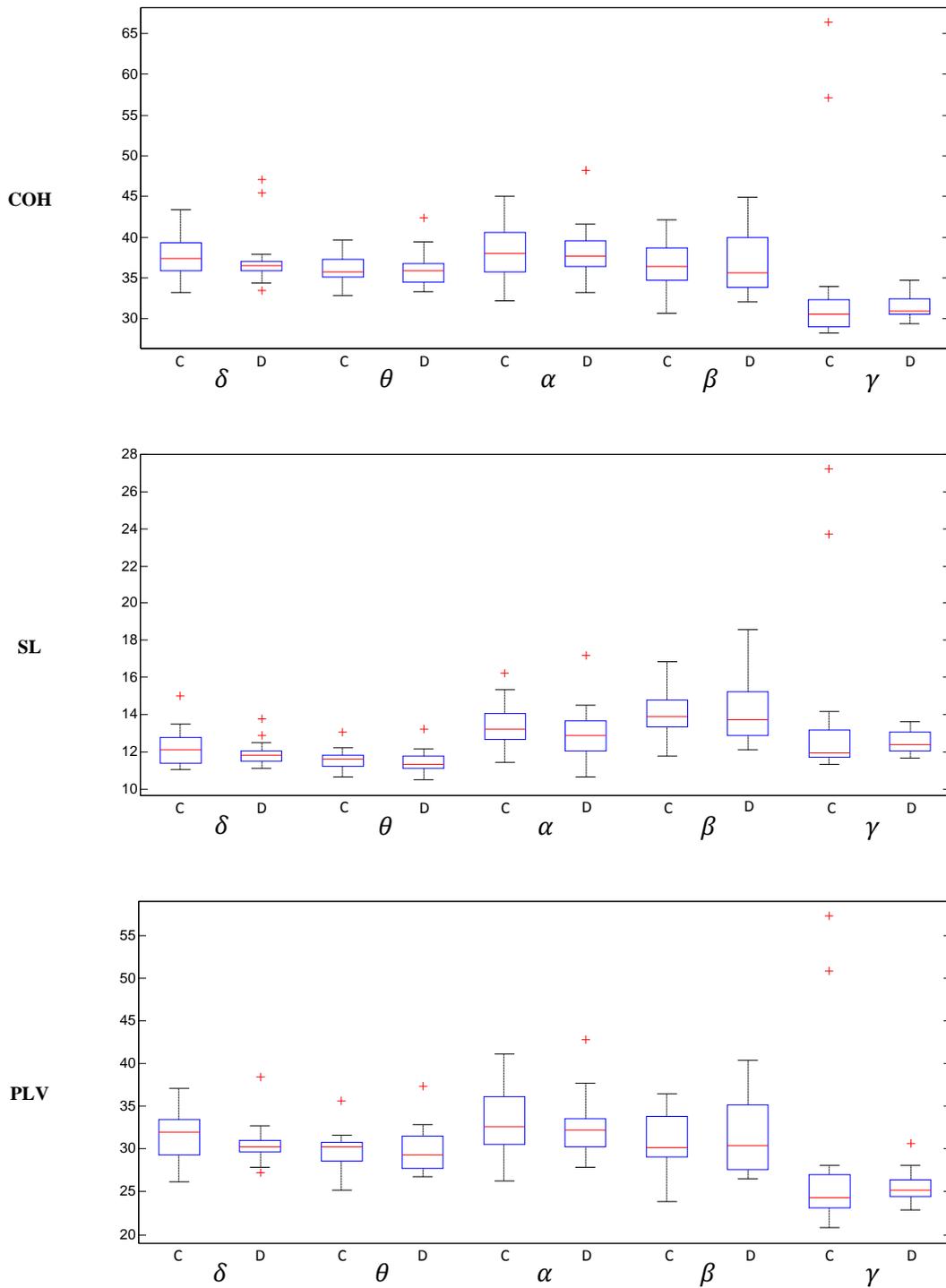


Figura 5.5. Boxplots comparativos para el grado del nodo, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).

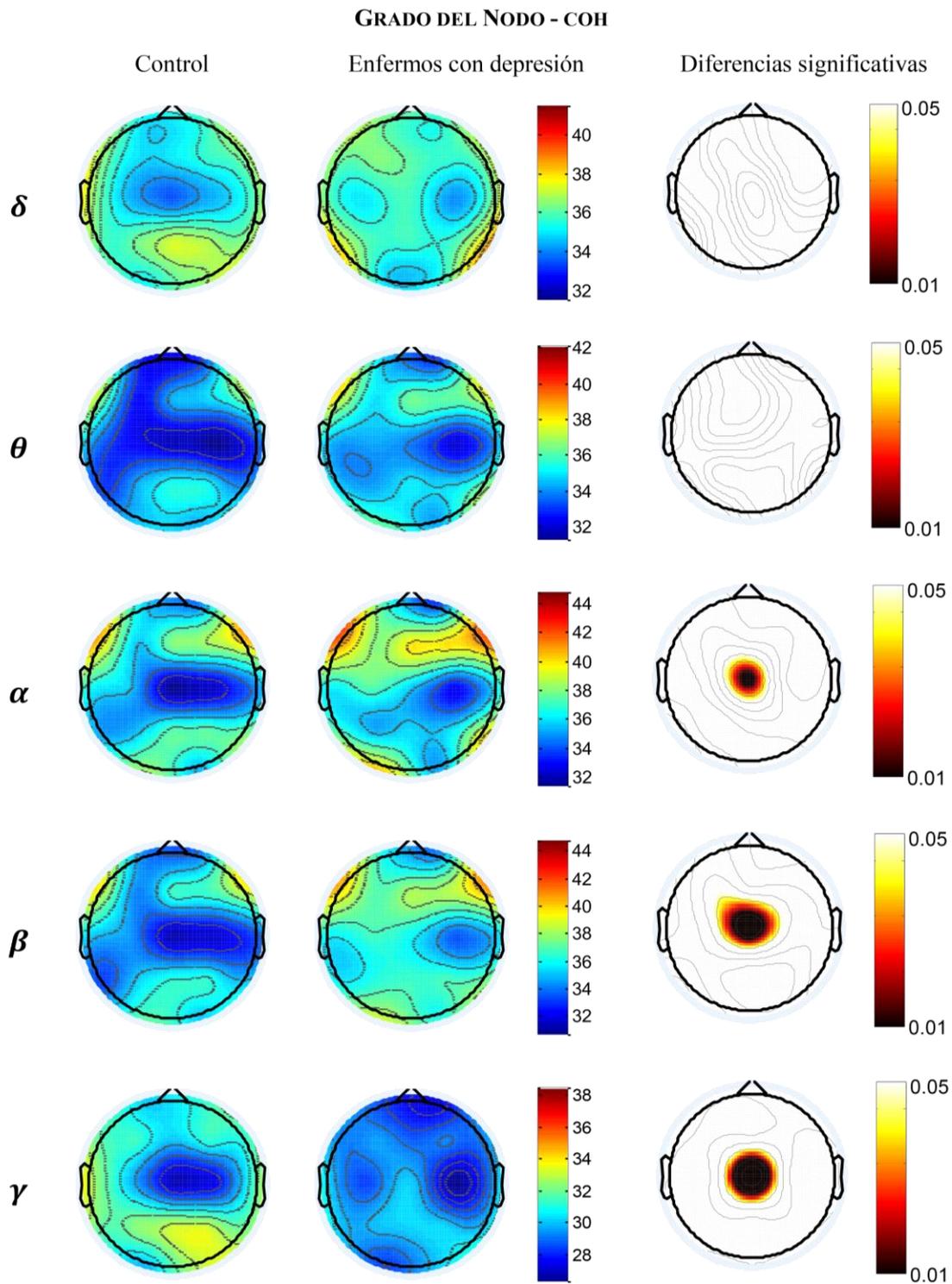


Figura 5.6. Distribución espacial del parámetro de red “grado del nodo” con base la medida de conectividad COH en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

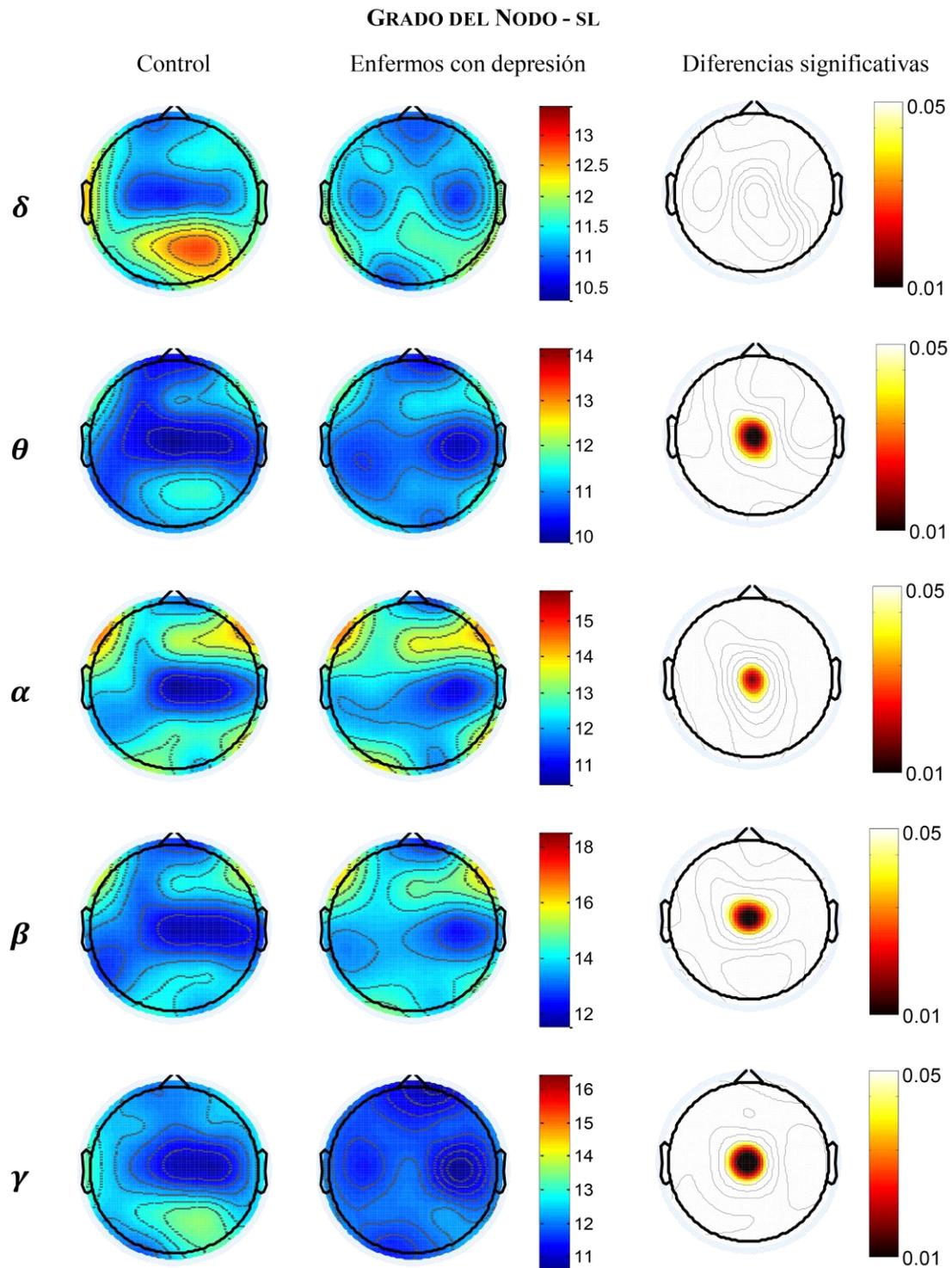


Figura 5.7. Distribución espacial del parámetro de red “grado del nodo” con base la medida de conectividad SL en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

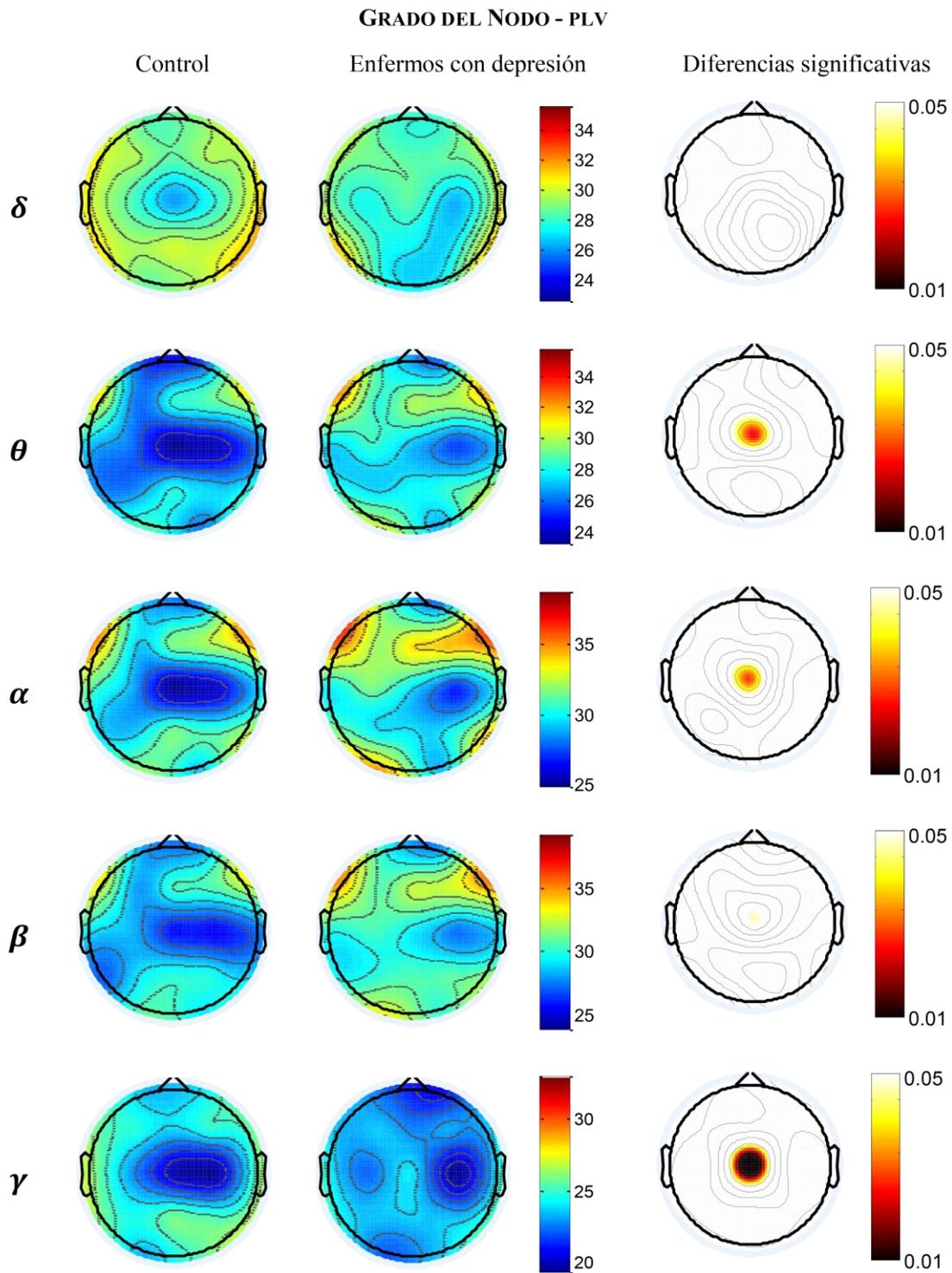


Figura 5.8. Distribución espacial del parámetro de red “grado del nodo” con base la medida de conectividad PLV en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

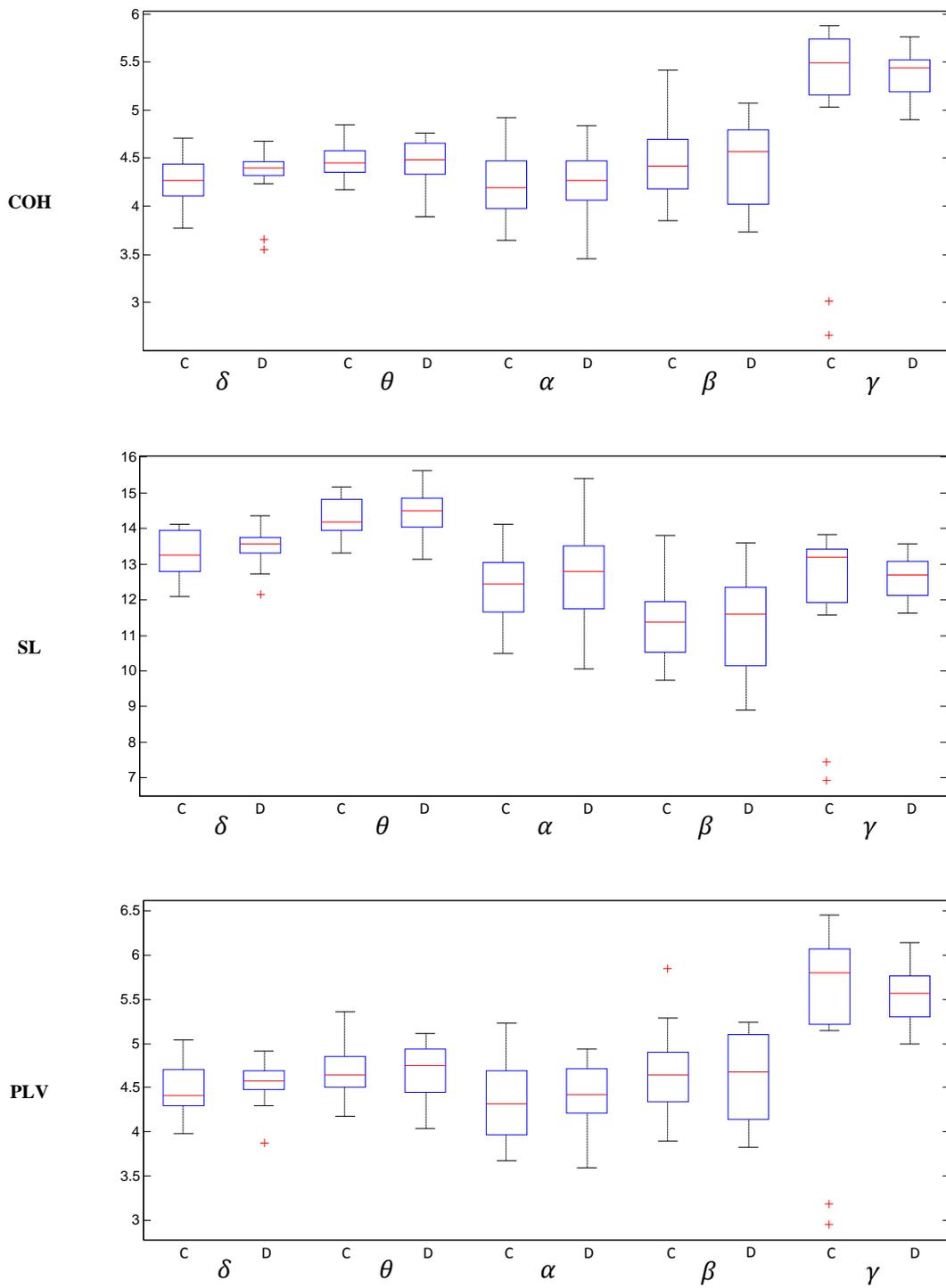


Tabla 5.9. Boxplots comparativos para la longitud de camino más corto, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).

5.1.2. Medidas de integración

5.1.2.1. Eficiencia global

La **Tabla 5.3** recoge los p-valores obtenidos de la eficiencia global para cada medida de conectividad y banda de frecuencia, no presentando $p < 0.05$. Es decir, este parámetro de red no muestra diferencias significativas para ninguna variable.

Respecto a la tendencia que presenta la eficiencia global en el espectro de frecuencias, expuesta en la **Figura 5.10**, se puede decir que COH y SL muestran mayor eficiencia global en controles que en enfermos en las bandas *delta*, *zeta*, *alfa* y *beta*, y mayor eficiencia global en enfermos que en controles en la banda *gamma*. La eficiencia global con base el PLV muestra resultados superiores en controles que en enfermos en las bandas *delta*, *zeta* y *alfa*, y resultados superiores en enfermos que en controles en las bandas *beta* y *gamma*. Cabe destacar que con COH y PLV se aprecia un descenso sustancial de la eficiencia global en la banda *gamma* en ambos grupos.

	δ	θ	α	β	γ
COH	0.30723	0.82054	0.73183	0.91693	0.29090
SL	0.11415	0.21854	0.42504	0.88288	0.28904
PLV	0.30982	0.95891	0.56734	0.97148	0.37265

Tabla 5.3. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos del parámetro de red “eficiencia global” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.

5.1.3. Medidas de segregación

5.1.3.1. Coeficiente de agrupamiento

El coeficiente de agrupamiento tampoco muestra diferencias significativas en lo que a valores promedio se refiere (Tabla 4). Analizando el comportamiento a nivel de canal, únicamente aparecen diferencias significativas en *alfa*, *beta* y *gamma*, en un área muy reducida de la región central (Figuras 5.12 - 14).

Respecto a la tendencia que sigue este parámetro de red según de qué medida de conectividad se parta para su cálculo se aprecia en la Figura 5.11 que para COH las bandas *delta* y *beta* muestran valores mayores de coeficiente de agrupamiento en controles que en enfermos con depresión. Por el contrario, las bandas *zeta*, *alfa* y *gamma* presentan resultados superiores en enfermos que en controles.

El coeficiente de agrupamiento posee tendencias similares para SL y PLV: valores superiores del parámetro en el grupo de control para bandas *delta*, *zeta*, *alfa* y *beta*, y valores superiores en el grupo de enfermos con depresión en la banda *gamma*, como se observa en la Figura 5.11.

5.1.4. Medidas de centralidad

5.1.4.1. *Betweenness centrality*

Este parámetro de red no muestra diferencias significativas en cuanto al análisis estadístico para valores promedio se refiere (Tabla 5.5). Sin embargo, a nivel local, de sensor, sí se aprecian diferencias significativas. En la Figura 5.16 cabe destacar que para la COH las bandas *alfa* y *beta* presentan diferencias significativas en la zona central, anterior derecha y posterior derecha. La *betweenness centrality* calculada a partir de la SL (Figura 5.17) presenta diferencias significativas relevantes en la zona central para las bandas *zeta*, *alfa* y *beta*, y en la zona anterior para la banda *delta*. En cuanto a los resultados de *betweenness centrality* obtenidos a partir del PLV, las diferencias significativas más destacables se encuentran en la zona central para las bandas *delta*, *alfa* y *gamma* (Figura 5.18).

En la Figura 5.15 se aprecia que para las bandas de frecuencia *delta*, *zeta*, *alfa* y *beta* la *betweenness centrality* es mayor en controles que en enfermos para los resultados obtenidos a partir de la COH, comportamiento contrario al que ocurre en la banda *gamma*. Respecto a los resultados obtenidos a partir de la SL se observa que la *betweenness centrality* tiende a aumentar con la frecuencia siguiendo las bandas *delta*, *zeta*, *alfa* y *beta* y siendo en estas bandas donde los controles presentan valores superiores a los enfermos con depresión. Sin embargo, en la banda *gamma* estos valores sufren un descenso notable, siendo éstos, por otro lado, mayores en enfermos que en controles. Con el PLV la *betweenness centrality* presenta valores superiores en enfermos con depresión que en controles en las bandas *delta*, *alfa* y *gamma*, y valores superiores en controles que en enfermos en *zeta* y *gamma*.

	δ	θ	α	β	γ
COH	0.52098	0.51226	0.62887	0.57998	0.29218
SL	0.43563	0.44268	0.48142	0.58139	0.30109
PLV	0.43879	0.55781	0.50862	0.55639	0.36331

Tabla 5.4. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos para el promedio del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.

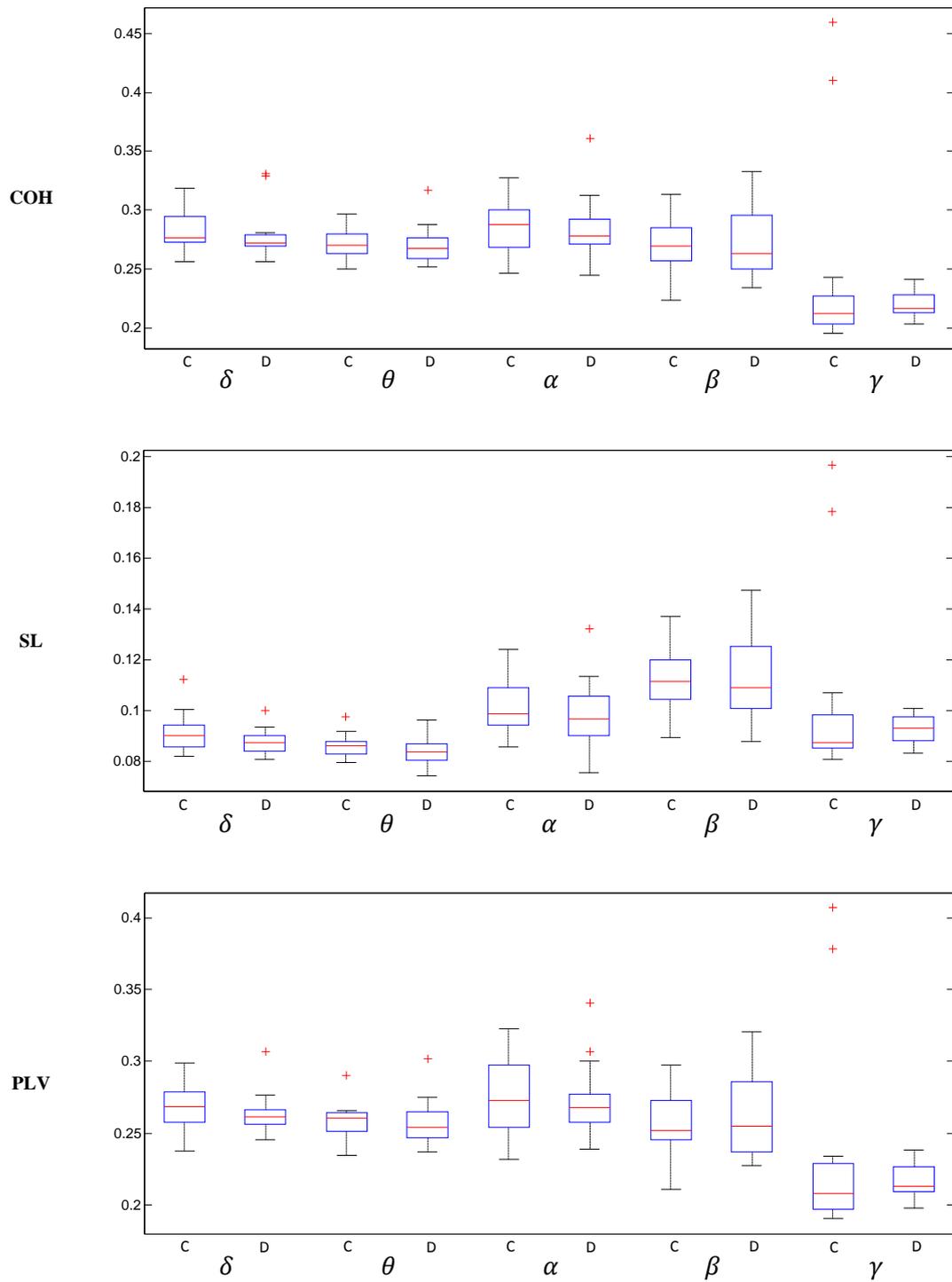


Figura 5.10. Boxplots comparativos para la eficiencia global, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).

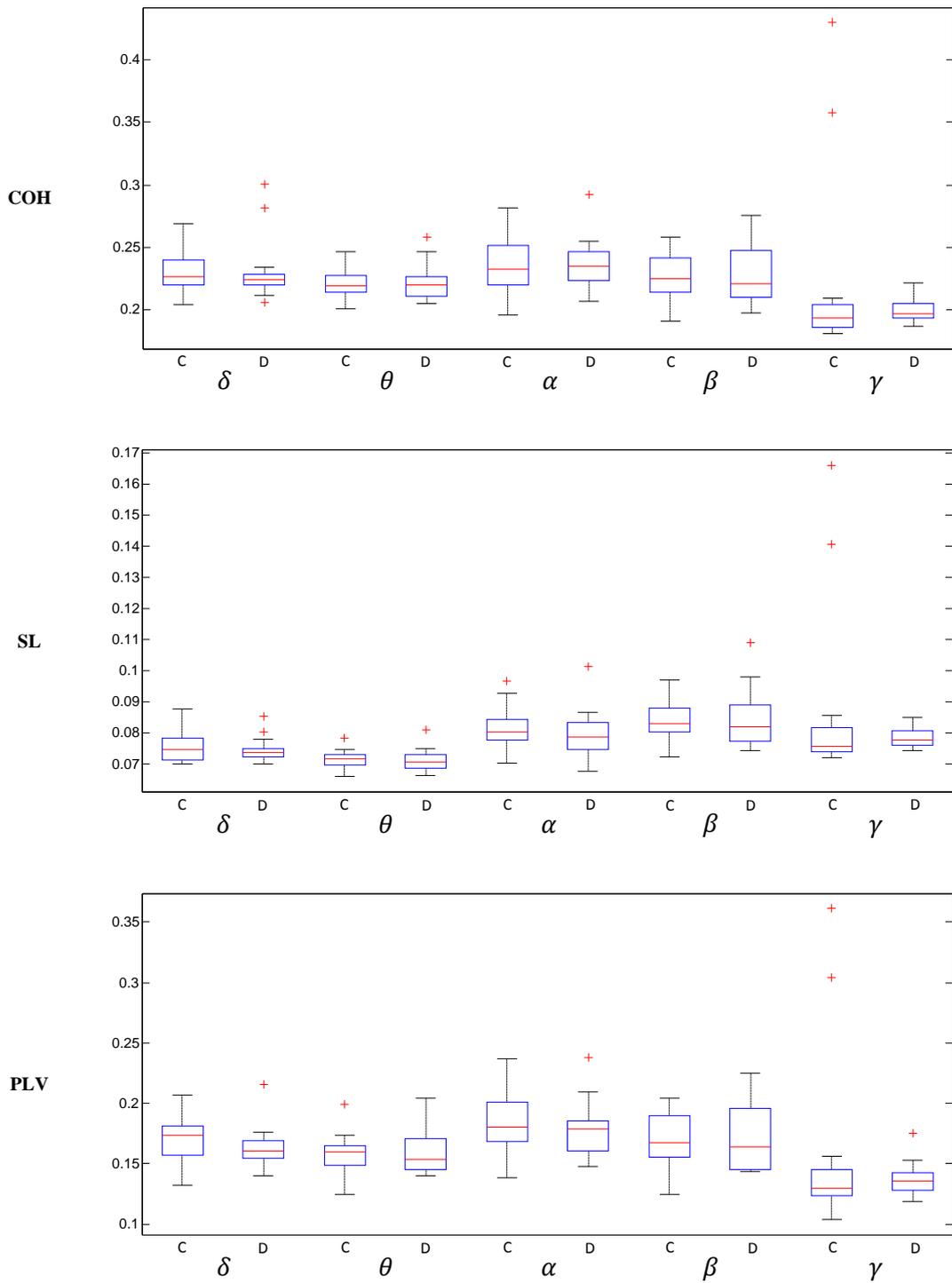


Figura 5.11. Boxplots comparativos para el coeficiente de agrupamiento, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).

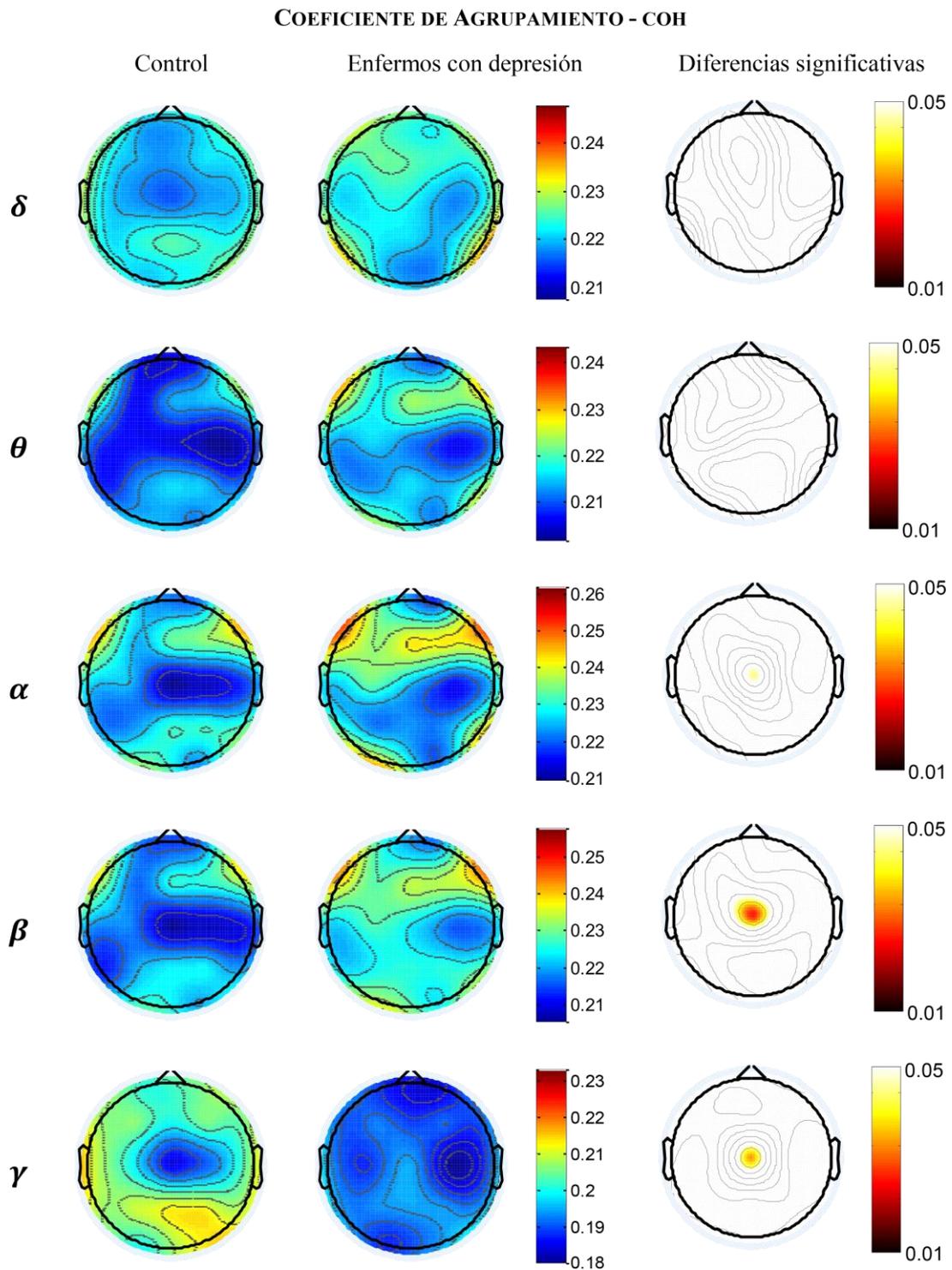


Figura 5.12. Distribución espacial del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” con base la medida de conectividad COH en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

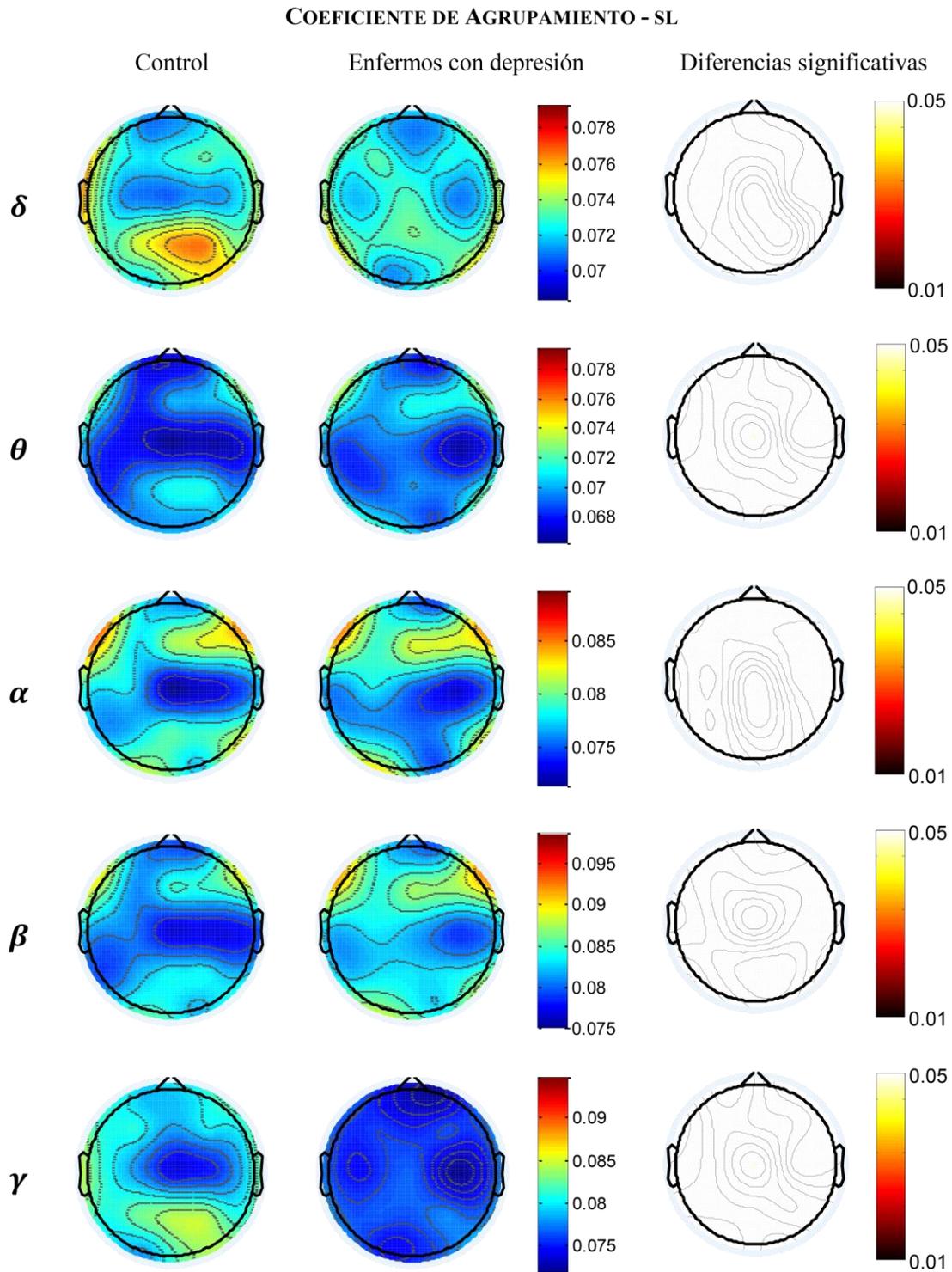


Figura 5.13. Distribución espacial del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” con base la medida de conectividad SL en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

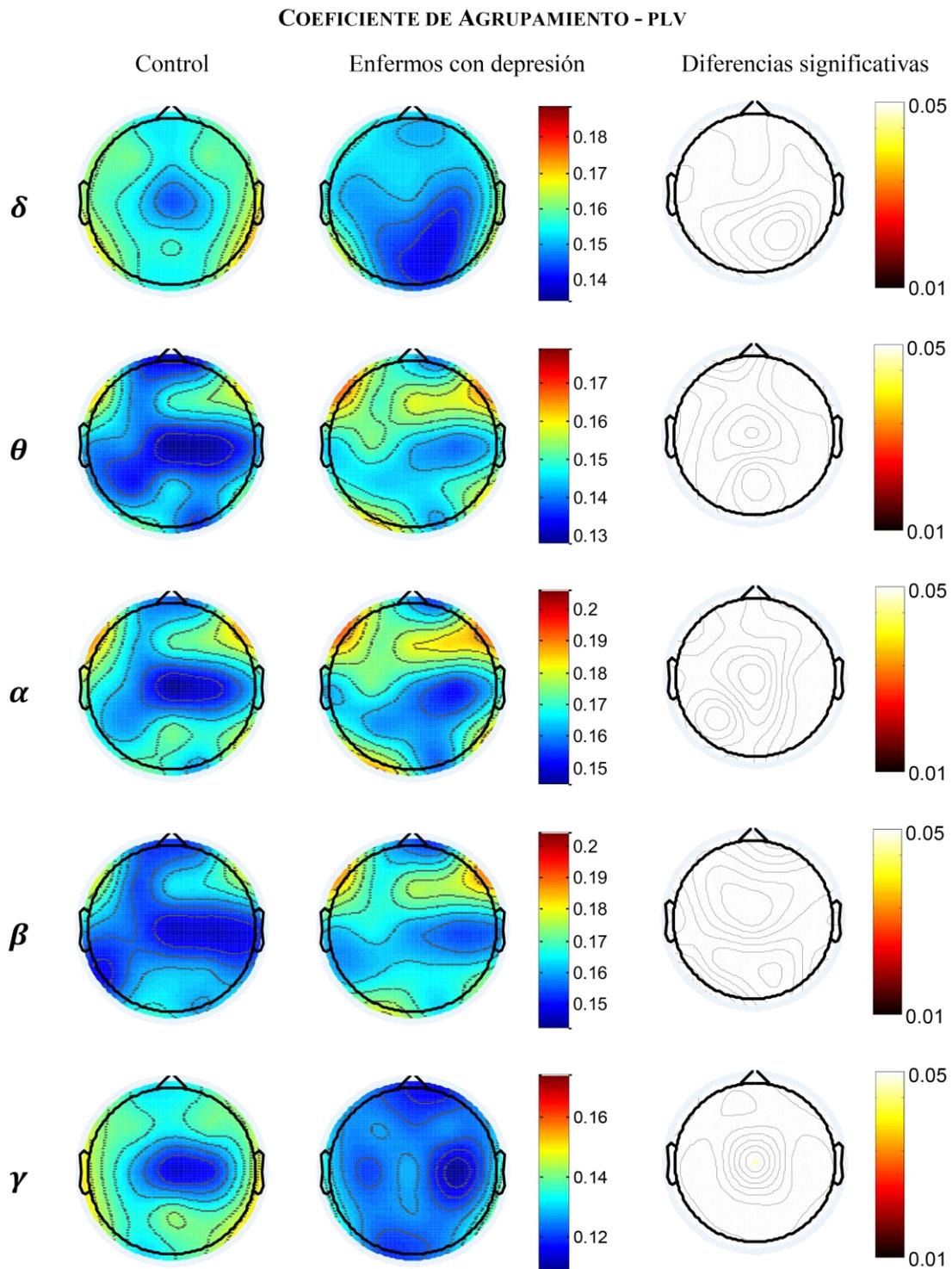


Figura 5.14. Distribución espacial del parámetro de red “coeficiente de agrupamiento” con base la medida de conectividad PLV en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

	δ	θ	α	β	γ
COH	0.44687	0.48825	0.47348	0.43823	0.43198
SL	0.38842	0.44480	0.45957	0.48717	0.48628
PLV	0.46081	0.50319	0.46546	0.44961	0.46529

Tabla 5.5. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos para el promedio del parámetro de red “betweenness centrality” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.

5.1.5. Medidas de resistencia/capacidad de adaptación

5.1.5.1. Coeficiente de asortatividad

El coeficiente de asortatividad presenta diferencias significativas en la banda *beta* tras el análisis realizado a partir de la COH y en la banda *alfa* tras el análisis realizado a partir de la SL. Estos valores se recogen en la Tabla 5.6.

El comportamiento que presenta este parámetro de red se observa en la Figura 5.19. Los resultados obtenidos a partir de la COH muestran menor asortatividad en controles que en enfermos en la banda *zeta* y mayor asortatividad en controles que en enfermos en la banda *beta*. Por otro lado, las bandas *delta*, *alfa* y *gamma* muestran tendencias similares. En lo que se refiere a la SL se observa menor asortatividad en controles que en enfermos con depresión en las bandas *delta*, *zeta* y *alfa* y mayor asortatividad en controles que en enfermos en *beta* y *gamma*. En último lugar, los resultados obtenidos a partir del PLV presentan mayor asortatividad en controles que en enfermos en las bandas *delta* y *beta* y menor asortatividad en controles que en enfermos en *zeta*. Las bandas *alfa* y *gamma* parecen obtener comportamientos similares en ambos grupos.

	δ	θ	α	β	γ
COH	0.80933	0.20178	0.1378	0.01219*	0.32113
SL	0.09926	0.74461	0.03609*	0.50262	0.50983
PLV	0.43947	0.17108	0.77167	0.34368	0.39872

Tabla 5.6. Tabla en la que se recogen los p-valores obtenidos del parámetro de red “coeficiente de asortatividad” para cada medida de conectividad y por banda de frecuencia.

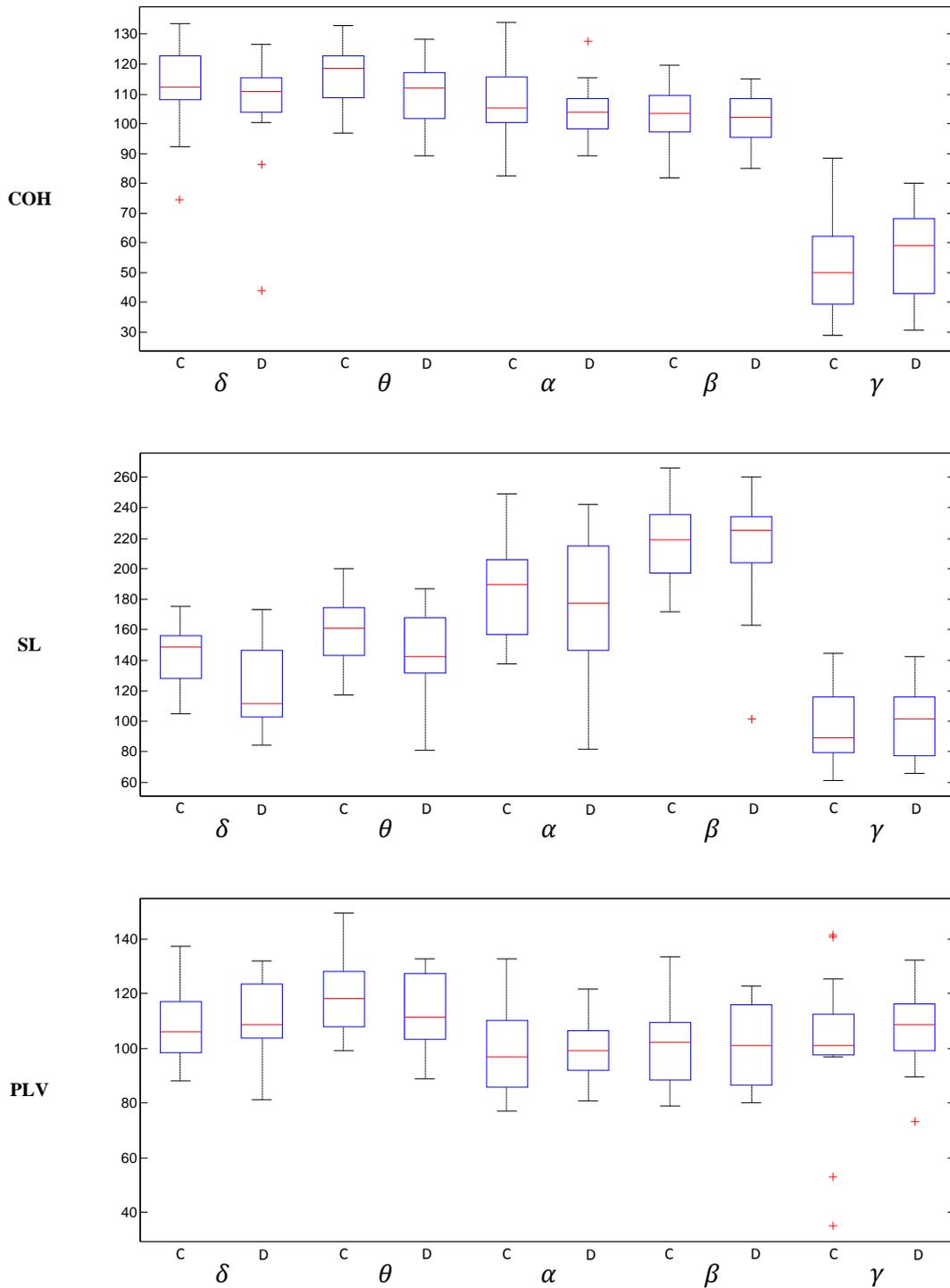


Figura 5.15. Boxplots comparativos para betweenness centrality, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).

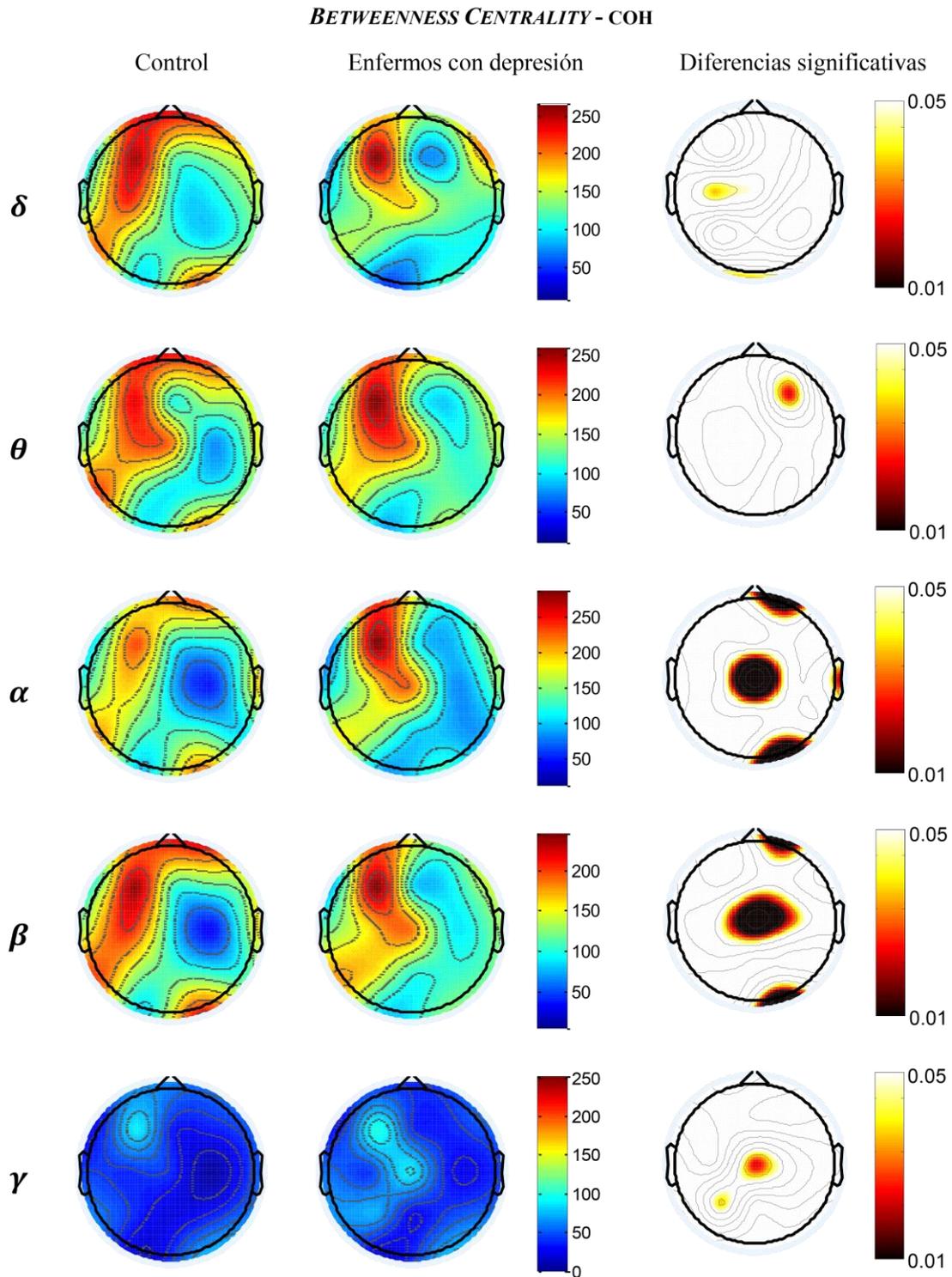


Figura 5.16. Distribución espacial del parámetro de red “betweenness centrality” con base la medida de conectividad COH en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

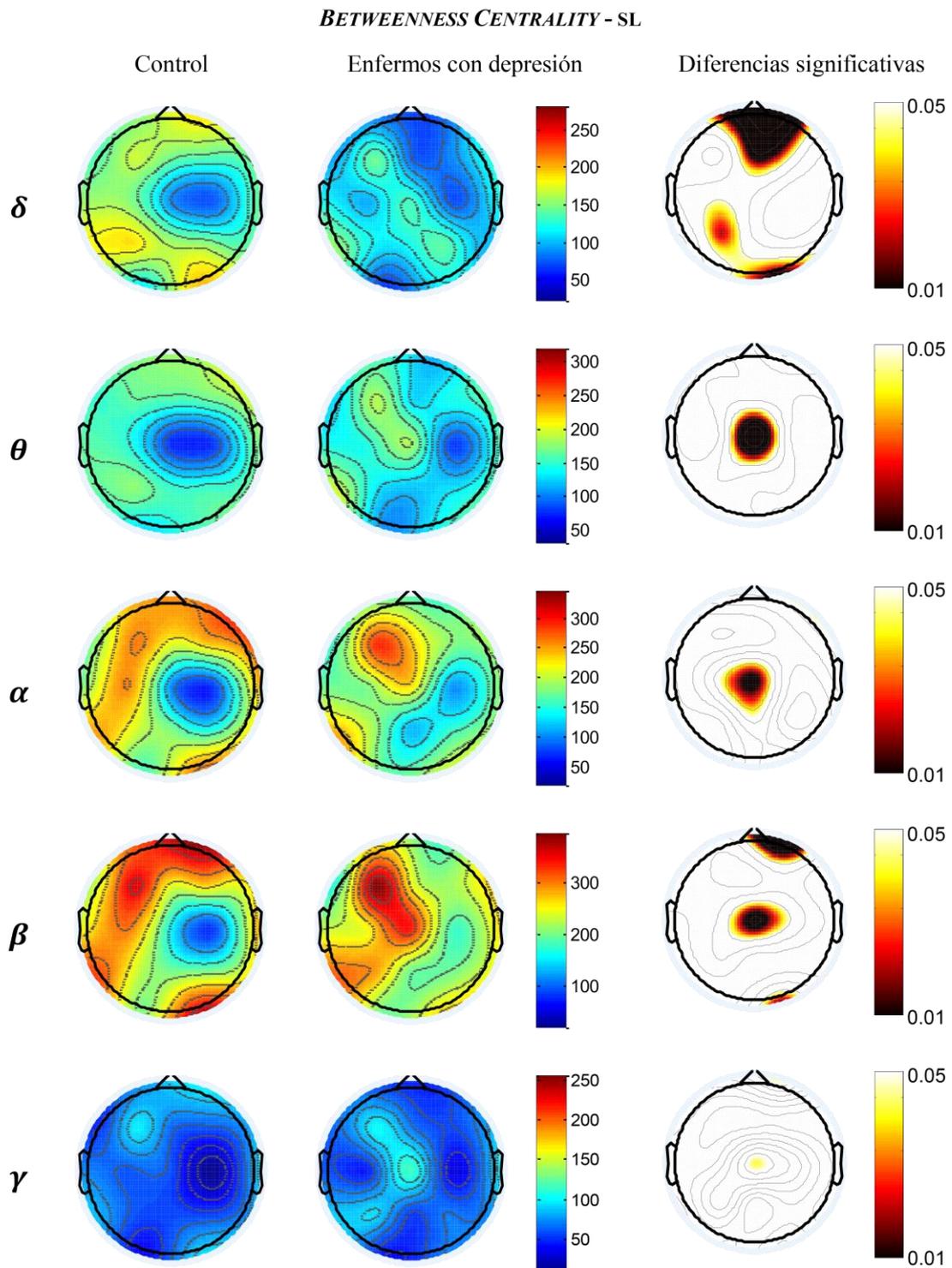


Figura 5.17. Distribución espacial del parámetro de red “betweenness centrality” con base la medida de conectividad SL en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

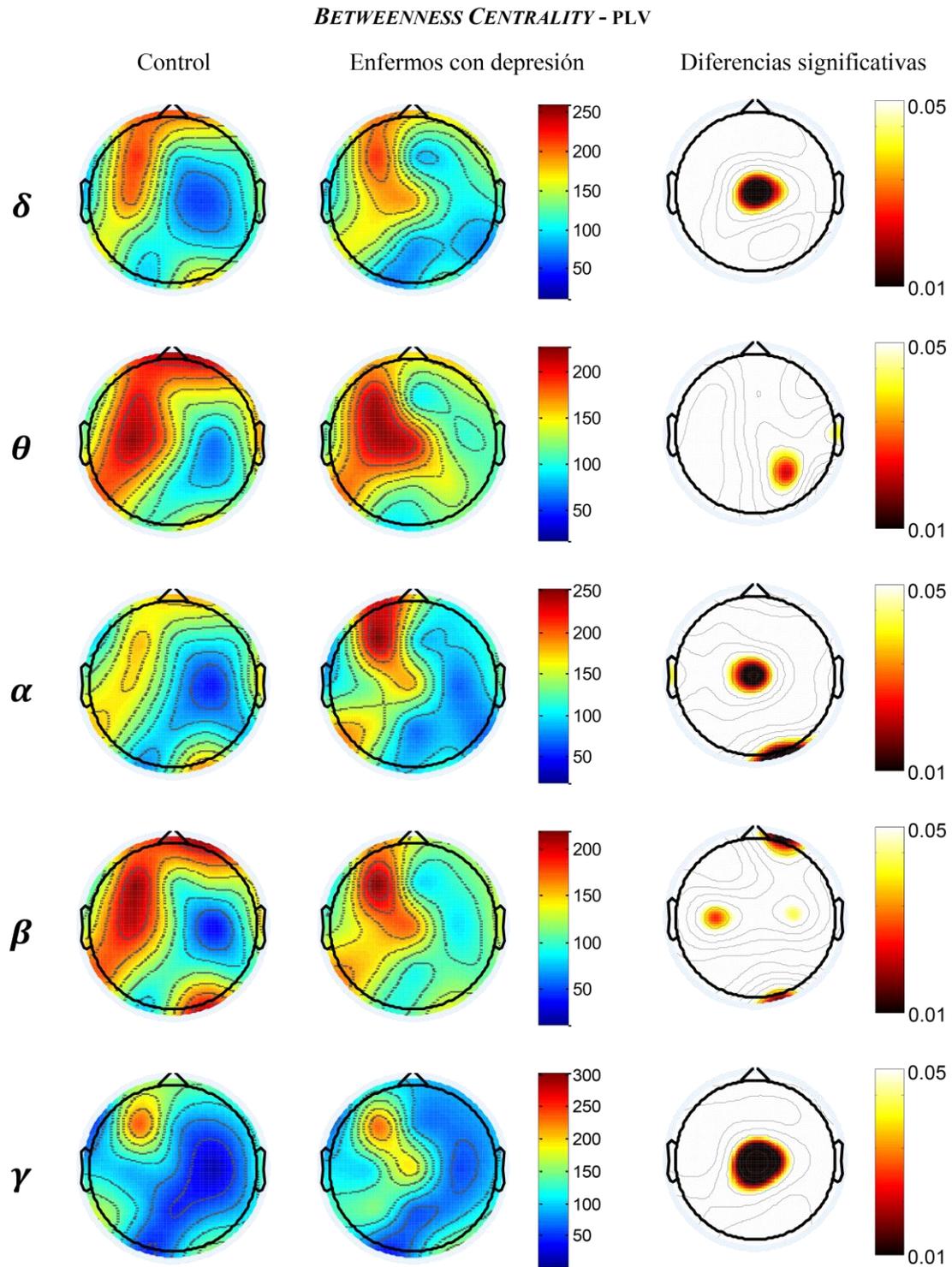


Figura 5.18. Distribución espacial del parámetro de red “betweenness centrality” con base la medida de conectividad PLV en controles (izquierda) y enfermos con depresión (centro). Distribución espacial anatómica de las diferencias significativas ($p < 0.05$) (derecha).

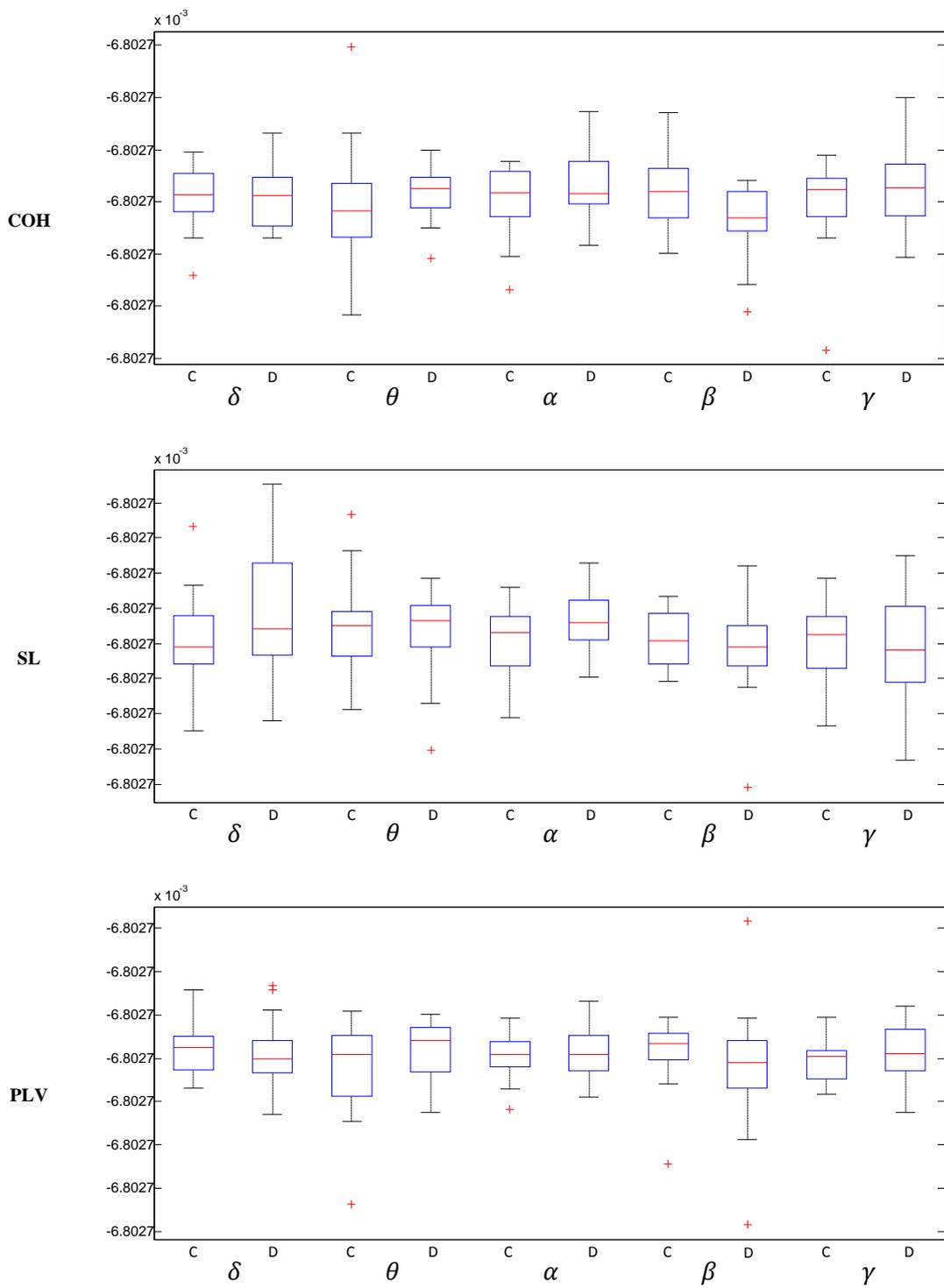


Figura 5.19. Boxplots comparativos para el coeficiente de asortatividad, con base las medidas de conectividad: COH, SL y PLV. Para cada medida de conectividad se estudia la distribución que sigue la medida de red en cada una de las bandas de frecuencia analizadas. En cada banda de frecuencia se puede apreciar la distribución que sigue el grupo de control (C) y el grupo de enfermos con depresión (D).

5.1.6. Influencia de la umbralización en los parámetros de red

Este análisis de la influencia de la umbralización de los parámetros de red se llevó a cabo únicamente para la SL. Se estudió la tendencia que sigue cada grupo de estudio, con valores promedio, para un total de 50 umbrales diferentes, tomados estos de forma equidistante entre el máximo y el mínimo valor obtenido por de SL en cada banda. Es decir, se analiza cómo afecta a los resultados el umbral elegido para binarizar.

5.1.6.1. Asortatividad

En la Figura 5.20 se puede observar que es, únicamente en la banda *zeta* donde se mantiene la tendencia de que, en promedio, el grupo de control posee un coeficiente de asortatividad mayor que el grupo enfermo con depresión.

Sin embargo, en el resto de bandas existen puntos donde cambia la tendencia. En la banda *delta*, en torno a un umbral de 0.5 encontramos que en un breve intervalo, el grupo de enfermos con depresión presente un coeficiente de asortatividad promedio mayor que el grupo de control; aunque es cierto que no se encuentran diferencias significativas en tal intervalo. En la banda *alfa* existe un cambio breve de tendencia en torno a 0.45. Aunque se recupera la tendencia en la que los controles presentan mayor asortatividad que los enfermos con depresión, en un umbral cerca de 0.62 los controles presentan menor asortatividad. En cuanto a la banda *beta*, se aprecia un resultado similar que para la banda *delta*, pero en este caso en torno a un umbral de 0.58. Por otro lado, en la banda *gamma* existen dos breves y leves cambios, pero no existen diferencias significativas.

5.1.6.2. Eficiencia global

La eficiencia global promedio apenas varía su tendencia al modificar el umbral de SL. Además, a medida que se analizan frecuencias mayores se encuentran menos diferencias significativas (Figura 5.21).

5.1.6.3. Longitud de camino característica

En el caso de grafos binarios no existe la longitud de camino más corto, dado que se carece de pesos con los que calcular tal parámetro de red. Sin embargo, para grafos binarios contamos con el parámetro longitud de camino característica.

En la Figura 5.22 se pueden observar cambios de tendencia dispares según la banda de frecuencia a analizar. La banda *delta* es la que parece cambiar menos su tendencia. Lo más destacado es el cambio que realiza en torno a 0.3, donde pasa de valores

del parámetro mayores para los enfermos con depresión que para los controles a todo lo contrario. Las banda *zeta* y *alfa* muestran varios cambios similares en umbrales aproximados, aunque la banda *alfa* no presenta diferencias significativas. En la banda *gamma* únicamente se produce un cambio de tendencia, pasando en torno a 0.36 de valores superiores para depresivos respecto a controles a valores mayores para controles que para el grupo de enfermos con depresión.

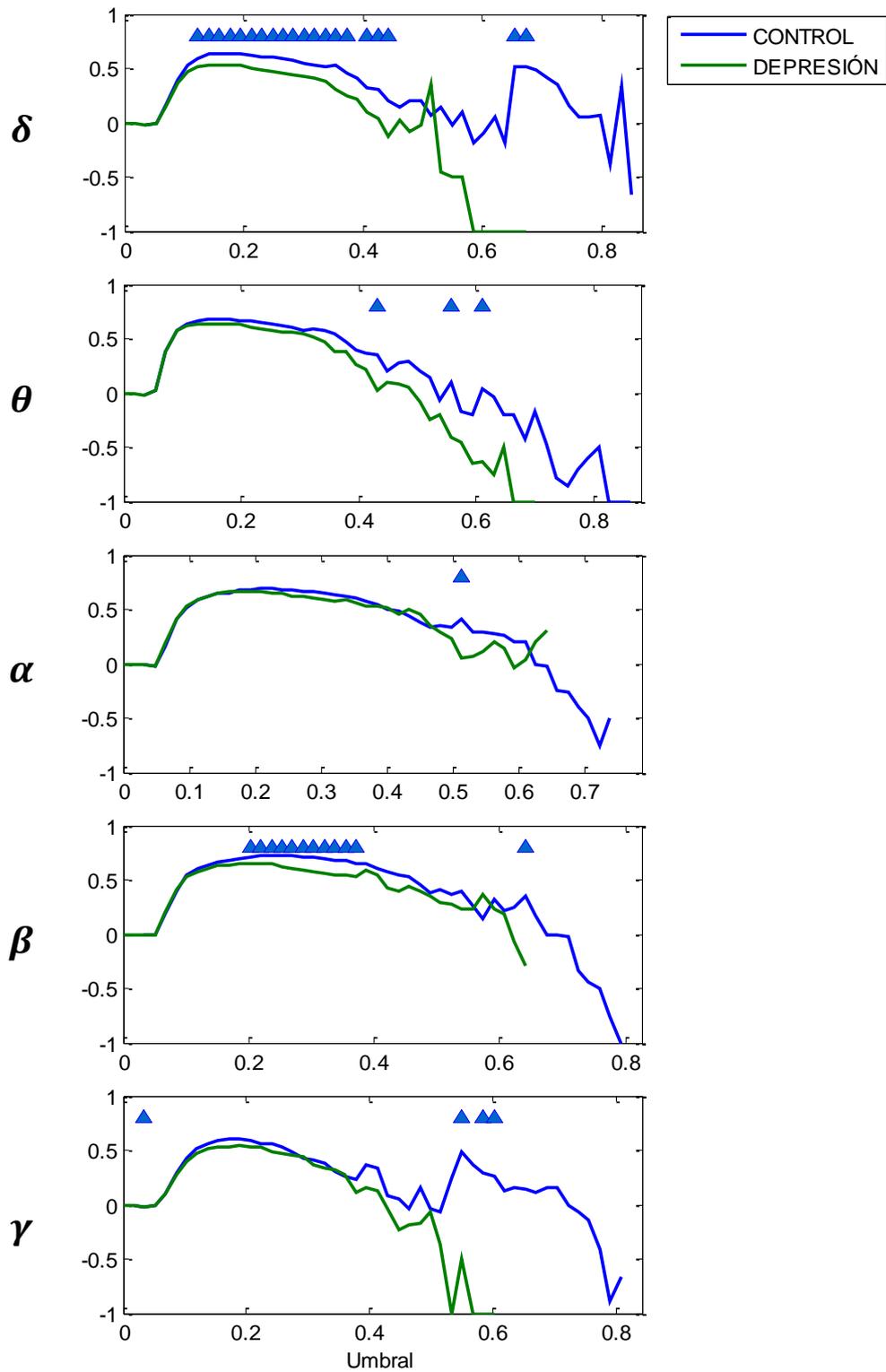


Figura 5.20. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la asortatividad tomando el grafo binario. Se muestran valores promedio. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo.

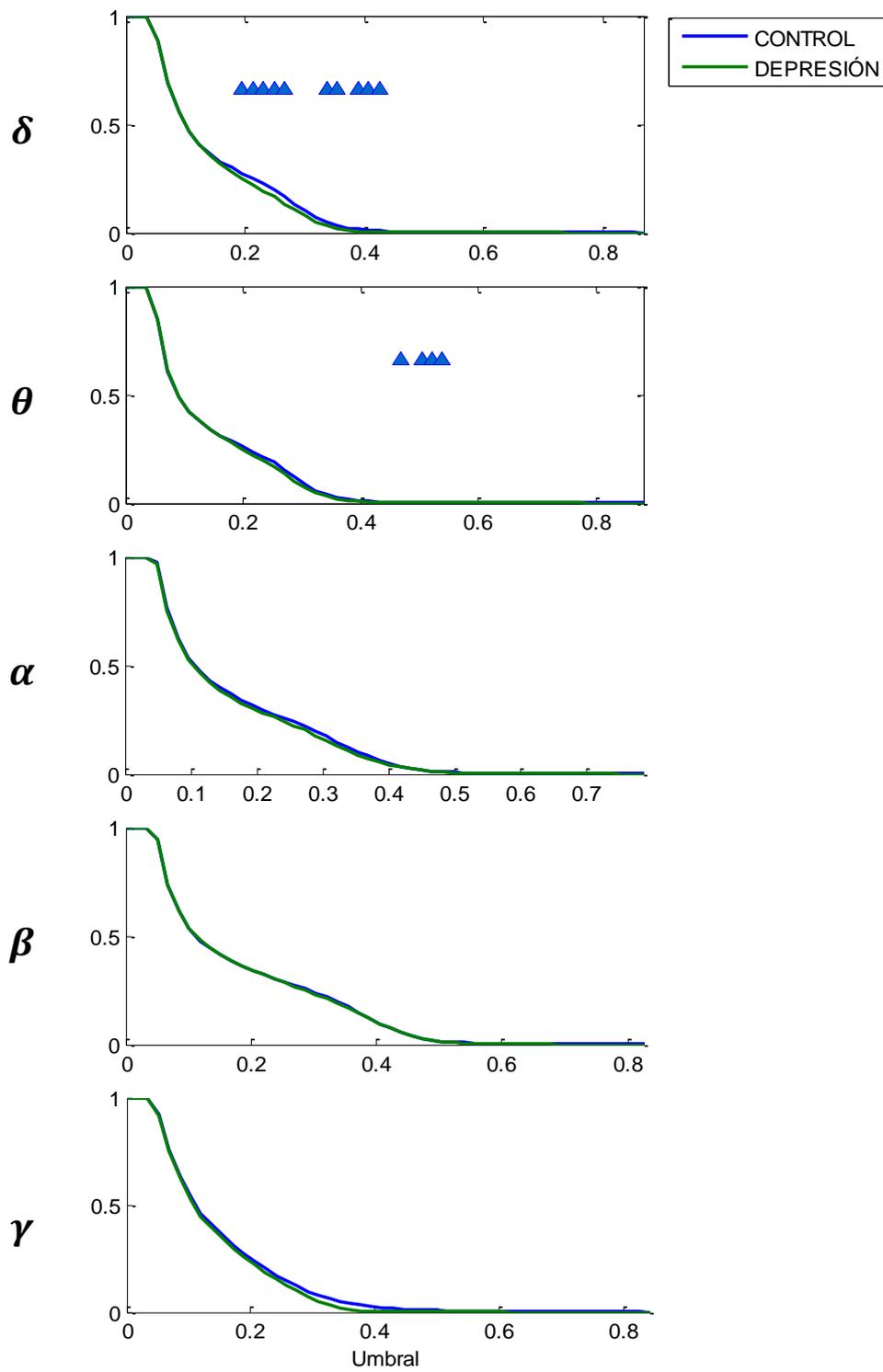


Figura 5.21. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la eficiencia global tomando el grafo binario. Se muestran valores promedio. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo.

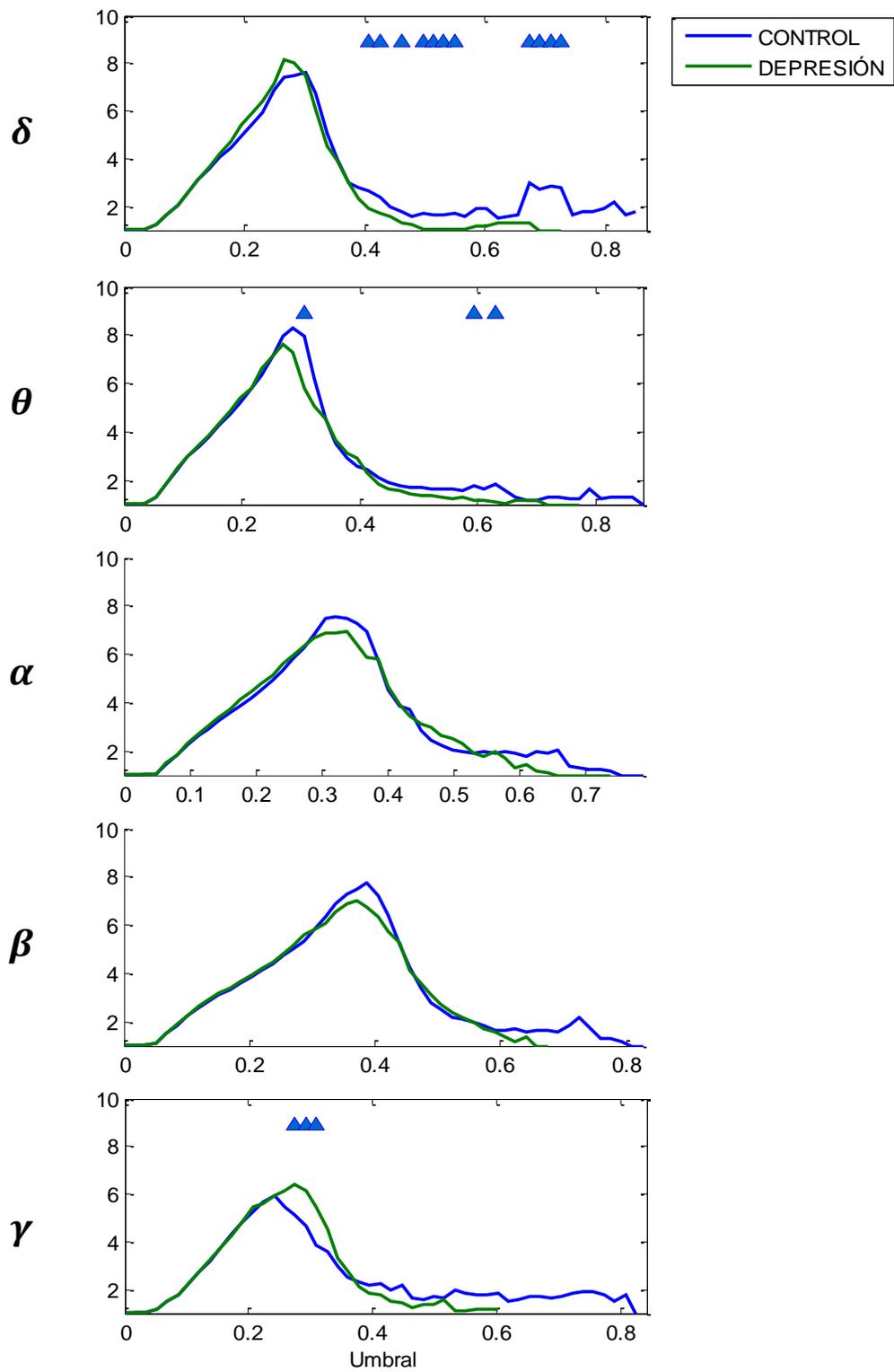


Figura 5.22. Influencia de la umbralización de la SL para el cálculo de la longitud de camino característica tomando el grafo binario. Se muestran valores promedio. Aquellos umbrales donde existen diferencias significativas se encuentran marcados con un triángulo.

Discusión

6.1. INTRODUCCIÓN	91
6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	91
6.2.1. Parámetros de acoplamiento	91
6.2.2. Parámetros de red	93
6.2.3. Influencia de la umbralización	94

6.1. INTRODUCCIÓN

Durante este estudio se ha analizado la actividad magnetoencefalográfica espontánea de 39 sujetos: 20 pacientes diagnosticados con depresión, a los que se realizó el registro de actividad MEG antes de recibir tratamiento, y 19 sujetos de control. El procesamiento de estos datos ha consistido en el cálculo de medidas que facilitan la conectividad existente entre los 148 canales de los que consta el dispositivo de registro (MAGNES 2500 WH 4D Neuroimaging®), así como de parámetros de red, de forma que se ha podido analizar la red neuronal como sistema y como regiones independientes.

A continuación se discutirán los resultados obtenidos, comparándolos con estudios previos en este campo de investigación.

6.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las redes cerebrales han sido ampliamente estudiadas con respecto a diferentes dimensiones espaciales y temporales, incluyendo genes, sinapsis, neuronas en cada región del cerebro y todo el cerebro por completo. La complejidad estructural del cerebro humano refleja su composición en diferentes dimensiones y sus patrones de cognición, sentimientos, comportamientos y enfermedades (Guo *et al.*, 2014).

6.2.1. Parámetros de acoplamiento

Existen numerosos estudios previos sobre depresión a partir de registros electroencefalográficos. Estos estudios muestran que los pacientes con depresión poseen asimetría hemisférica cuando sus señales EEG son comparadas con sujetos sanos (Acharya *et al.*, 2015). En este estudio se ha observado que las conexiones con diferencias significativas tampoco presentan un patrón simétrico, en general.

Muchos de estos estudios están basados en la potencia relativa. La potencia relativa se puede entender como un grupo de neuronas activas, a nivel local, produciendo oscilaciones de forma síncrona. A finales de los años 80, Brenner y John mostraron una reducción de la potencia relativa en la banda *delta* (Brenner *et al.*, 1986; John *et al.*, 1988). Sin embargo, un estudio realizado por Knott mostró un comportamiento contrario (Knott *et al.*, 1987). Se ha podido comprobar que ambos comportamientos tienen lugar,

existiendo tanto incrementos como decrementos de sincronización localizados. El estudio realizado por John (John *et al.*, 1988) presentó un aumento de la potencia relativa en las bandas *zeta* y *alfa*. Por otro lado, un estudio anterior mostró una reducción de la potencia en la banda *alfa* (Flor-Henry & Koles, 1984). En esta misma banda, la banda *alfa*, Gotlib encontró diferencias significativas entre la potencia de la banda *alfa* de los frontales izquierdo y derecho en sujetos sanos, pero sin diferencias en enfermos con depresión, lo que implicaba una hipoactivación del frontal izquierdo en enfermos con depresión (Gotlib, 1998). Este comportamiento ha sido confirmado en el presente estudio mediante el cálculo de COH no sólo para la banda *alfa*, sino para *delta* y *zeta* también. Respecto a la banda *beta* hay estudios que sugieren un aumento de la potencia relativa (Knott *et al.*, 1987). Por el contrario, Brenner muestra una reducción de la potencia relativa en esta banda (Brenner *et al.*, 1986). Se ha observado que podría existir un aumento de potencia relativa en la zona central y posterior izquierda, además de una reducción en la región superior de ambos hemisferios. Aunque existen resultados opuestos, la mayoría de los estudios, exponen para las bandas de frecuencia más bajas una reducción de la potencia relativa y para las bandas de frecuencia superiores un aumento de la potencia relativa. Se puede decir, entonces, que existe una disminución de la sincronización entre canales en los enfermos con depresión. Esto sugiere valores de las medidas de conectividad menores en los pacientes con depresión que en los sujetos de control, por su lado, el presente estudio muestra incrementos de sincronización bastante localizados.

Un estudio realizado en el año 2007 analizó la topología de la sincronía estructural de EEG (conectividad funcional). Aunque *zeta* y *alfa* poseían topografías de sincronización de áreas corticales similares, la banda *alfa* presentaba un mayor acoplamiento en el hemisferio derecho, siendo la sincronización estructural de pares EEG absolutamente simétrica en el caso de los controles (Fingelkurts *et al.*, 2007). En el presente estudio se ha confirmado esta asimetría en la banda *alfa*, de manera notable con el PLV; sin embargo, aunque es cierto que se encuentran más conexiones con diferencias significativas en el hemisferio derecho, éstas suponen decrementos de conectividad. Fingelkurts presentó pruebas de que el estado depresivo de pacientes en condiciones de reposo resultaba en un aumento generalizado y significativo de la conectividad funcional entre áreas, sobre todo para distancias de cortas, así como un aumento significativo de la fuerza de tales conexiones de corto alcance y también conexiones de largo alcance (Fingelkurts *et al.*, 2007).

En lo que respecta a la complejidad cerebral en enfermos con depresión, algunos informes indican que la complejidad EEG es menor en los pacientes deprimidos que en los controles (Pezard *et al.*, 1996). Estos hallazgos indirectamente implican aumento de la interdependencia funcional de los procesos cerebrales de los pacientes deprimidos. En contraposición, otro estudio encontró que los valores de complejidad de Lempel-Ziv (LZC) eran mayores en los pacientes con depresión que en los sujetos de control (Li *et al.*, 2008). El aumento de la complejidad puede ser debido a la aleatoriedad de la red, lo que podría sugerir una mayor desconexión, lo que implica un déficit de red. Estudios más recientes aportan pruebas de un aumento anormal de la conectividad funcional cerebral en pacientes con depresión (Li *et al.*, 2015) y reducciones en la actividad de la banda *delta* (Cheng *et al.*, 2015). En lo que a diferenciación entre enfermos con depresión y sujetos sanos se refiere, Kalev y Bachmann muestran en su estudio que la selección específica de

bandas de frecuencia de EEG mejora la diferenciación de los sujetos depresivos frente a los controles en todas las bandas de frecuencia EEG excepto *alfa*. Además, obtuvieron los mejores resultados de diferenciación en la banda *beta* (Kalev & Bachmann, 2015). Se ha observado en el presente estudio que no en todas las bandas de frecuencia se obtienen los mismos resultados, por lo que conviene hacer una selección de bandas a fin de diferenciar de forma óptima los enfermos con depresión de los sujetos sanos.

En contraposición al elevado número de estudios sobre depresión realizados a partir de registros EEG, no existen muchos estudios sobre la caracterización de la depresión a partir de registros MEG, y los hasta ahora publicados son bastante recientes. Un estudio sobre complejidad encontró que la complejidad neuronal de MEG, cuantificada usando LZC, era anormal en pacientes con depresión. Los valores de LZC aumentaban linealmente con la edad en los sujetos de control, pero esta tendencia no fue observada en los enfermos con depresión. Además, encontró que los valores de LZC eran mayores en los pacientes deprimidos frente a los controles en la región anterior (Méndez *et al.*, 2012).

En el año 2013, un estudio MEG encontró que en la banda *zeta* los pacientes deprimidos presentaban potencias inferiores frente a los controles, y potencias superiores en las bandas *alfa* y *beta*, sobre todo en el hemisferio izquierdo; estas bandas incluyeron aumento de la actividad *beta* en la zona central izquierda, frontal y parietal (Lu *et al.*, 2013), comportamiento confirmado, en parte, con el cálculo de SL y PLV, y un aumento de la actividad *alfa* en el área temporal izquierdo, frontal izquierdo y frontal medio (Lu *et al.*, 2013), esquema encontrado en el presente estudio con la COH.

Este estudio, además sugiere mayores decrementos de conectividad de carácter general en bandas bajas, como *delta* y *zeta*, si bien es cierto que se analizan los resultados por áreas, encontrando en estas bandas anormalidades en la zona anterior izquierda. En la banda *beta* se suelen encontrar patrones de decremento de conectividad simétricos para ambos hemisferios. Además, conforme aumenta la frecuencia, en las bandas *beta* y *gamma* existen incrementos mayores en el área posterior izquierda.

6.2.2. Parámetros de red

En este momento no existe ningún estudio publicado acerca del análisis de red mediante teoría de grafos a partir de registros MEG que caracterice la depresión. Sin embargo, sí existen estudios cuyos datos de partida no hayan sido adquiridos mediante MEG. Estos estudios han demostrado que las redes cerebrales de sujetos sanos poseen alto agrupamiento local y reducidas longitudes de camino más corto (*i.e.*, alta eficiencia global), sugiriendo una configuración *small-world* (Gong & He, 2015).

Un estudio reciente ha utilizado la teoría de grafos para diferenciar pacientes enfermos con depresión de sujetos sanos a partir de registros de fMRI. La medida *small-worldness* fue la más útil para la clasificación de individuos (Sacchet *et al.*, 2015), medida que no se ha analizado en el presente estudio.

Al igual que en el análisis de conectividad entre canales, en el análisis de red también existen resultados opuestos. En el estudio de Zhang (Zhang *et al.*, 2011) el grupo de enfermos con depresión mostraba reducidas longitudes de camino y elevada eficiencia global. El patrón opuesto, es decir, incremento de la longitud de camino y decremento de la eficiencia global fue observado en un estudio posterior (Meng *et al.*, 2013), lo que sugiere una configuración más aleatoria (*random*).

En el presente estudio no se han observado diferencias significativas en lo que a eficiencia global se refiere, pero sí se ha observado que para frecuencias bajas, (*i.e.*, bandas *delta*, *zeta* y *alfa*) la eficiencia global es siempre menor en enfermos que en controles, y a frecuencias elevadas (*gamma*) tiende al comportamiento contrario. La banda *beta* muestra ambas posiciones según la medida de conectividad de partida. En cuanto a la longitud de camino más corto, ésta es siempre mayor en los enfermos que en los controles, salvo en la banda *gamma*. Tendencia opuesta a la eficiencia global. Este estudio, por tanto, se encuentra en consonancia con (Meng *et al.*, 2013), y caracterizando la red cerebral que poseen los enfermos con depresión como una red aleatoria (Stam & van Straaten, 2012).

6.2.3. Influencia de la umbralización

En lo que respecta a la elección de umbral para transformar un grafo ponderado en un grafo binario se ha de tener en cuenta que para una misma banda de frecuencia y un mismo parámetro de red se obtienen diversos comportamientos: umbrales para los que los enfermos con depresión presentan, en promedio, valores superiores a los de los sujetos de control, umbrales en los que son los sujetos sanos los que muestran, en promedio, resultados superiores que los enfermos con depresión, umbrales en los que aparecen diferencias significativas y umbrales que no presentan diferencias significativas al comparar los resultados obtenidos para controles y enfermos. Este último suceso es recurrente en todo este análisis. Todas estas características hacen difícil la elección de un umbral óptimo para binarizar un grafo ponderado, dado que esto provoca cambios en la estructura de la red.

La tendencia de cada parámetro de red se mantiene, sin grandes diferencias, en todas las bandas. La asortatividad se mantiene aproximadamente constante para umbrales muy reducidos, siguiendo con un aumento casi lineal hasta llegar a un punto en el que se mantiene y comienza a decaer. Por su parte, la eficiencia global comienza también manteniéndose constante para umbrales reducidos y disminuyendo de forma casi exponencial. La longitud de camino característica comienza con un aumento lineal hasta que alcanza su valor máximo para caer después. En los tres parámetros estudiados se observa que a partir de un umbral éstos se reducen, lo cual puede ser debido a que el grafo se transforme rápidamente en *sparse*.

En lo que al análisis de bandas se refiere, la banda *alfa* es la que presenta unos rasgos de asortatividad y longitud de camino característica contrarios, lo cual es de esperar, pues mientras la longitud de camino característica mide la desconexión de la red, la asortatividad mide la conexión entre nodos similares. En las bandas *beta* y *gamma* ocurre algo similar.

Existe un estudio en el que se analiza la enfermedad de Alzheimer que discute sobre este aspecto. (Stam *et al.*, 2007). En él se analizan el coeficiente de agrupamiento medio y la longitud de camino característica. Para valores bajos de umbral se obtuvieron altos valores de coeficiente de agrupamiento medio y a medida que se iba aumentando el umbral éste comenzaba a decrecer. En todo el rango de umbrales investigado los controles obtuvieron mayores valores de coeficiente de agrupamiento que los enfermos de Alzheimer. Por el contrario, en el caso de la longitud de camino característica los controles seguían una tendencia creciente (rango en el que los enfermos se encuentran por encima de los controles), mientras que los enfermos de Alzheimer, tras un rango de tendencia creciente comenzaban a decaer (umbral a partir del cual los enfermos se sitúan por debajo de los controles). La diferencia de resultados entre este estudio y el de Stam puede ser debida a la diferencia de umbrales, dado que el rango analizado era menor, tratándose en este estudio a mayor escala.

En el presente estudio se ha visto que con un umbral de aproximadamente 0.4 en la SL se mantiene la tendencia, sin grandes variaciones, en todas las bandas para los tres parámetros de red analizados. Probablemente, la umbralización afecte más a las bandas de bajas frecuencias y por ello se encuentran más diferencias significativas en ellas.

Conclusiones y líneas futuras

7.1. GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS	99
7.2. CONCLUSIONES	99
7.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS	100

7.1. GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS OBJETIVOS

Al comienzo de este documento se expuso el principal objetivo de este trabajo. Con el fin de llevarlo a cabo, a los registros MEG de enfermos con depresión y de sujetos de control de que se disponían se aplicaron las medidas de conectividad COH, SL, PLV y GC, y los parámetros de red grado del nodo, longitud de camino más corto, eficiencia global, coeficiente de agrupamiento, *betweenness centrality* y asortatividad. Se compararon los resultados obtenidos para cada grupo de estudio, mostrando las diferencias significativas en caso de haberlas, en las cinco bandas de frecuencia analizadas y localizando tales diferencias a nivel espacial.

Se puede decir entonces que el objetivo propuesto ha sido alcanzado, siendo éste: la aplicación de diferentes medidas de conectividad y parámetros de red para estudiar la actividad MEG espontánea en pacientes diagnosticados con depresión mayor en una situación de pre-tratamiento y comparar los resultados con los obtenidos para sujetos de control, a fin de extraer las diferencias entre ambos grupos de estudio y poder realizar una caracterización neuronal de esta enfermedad.

7.2. CONCLUSIONES

A lo largo de este trabajo se ha podido observar cómo **este trastorno mental surge de una disfunción cerebral a nivel de sistema, y no sólo de regiones independientes**. Por lo tanto, en el campo de desarrollo del modelo de diagnóstico, todas las actividades regionales deben considerarse relacionadas, no independientes (Lu *et al.*, 2013).

Se ha visto que existen numerosos estudios sobre la depresión a fin de analizar los cambios que ésta produce en aquellos que la sufren. Es de destacar que no ha sido hasta este último par de años cuando se ha utilizado la teoría de grafos con el objetivo de caracterizar el cerebro de los enfermos con depresión como la red compleja que es.

En este TFG se han abordado muchos aspectos acerca de la caracterización de la depresión: medidas de acoplamiento, análisis de red, influencia de la umbralización de la medida de acoplamiento que sirva de base al análisis de red. Se ha podido observar cómo las técnicas de acoplamiento y las bandas de frecuencia analizadas pueden influir en los resultados obtenidos.

Debido a la poca heterogeneidad de las poblaciones de estudio **no se han podido establecer apenas diferencias significativas**. Si bien es cierto que, aún en ausencia de estas diferencias se ha observado el comportamiento y/o tendencia de cada uno de los parámetros estudiados, encontrándose, por lo general, un **déficit de red** en lo que a la depresión respecta. Cabe destacar que el ritmo de la banda *gamma* pocas veces se ajusta a la tendencia que suelen seguir las medidas o parámetros para el resto de bandas de frecuencia.

7.3. LIMITACIONES Y LÍNEAS FUTURAS

La gran limitación de este trabajo ha sido la poca heterogeneidad de las poblaciones de estudio, así como el reducido número de éstas. Este estudio ha sido llevado a cabo únicamente entre dos poblaciones, enfermos con depresión y sujetos sanos, ambos con la misma condición: ausencia de tratamiento (*drug-naïve*). Sería interesante repetir el estudio comparando lo obtenido con una tercera población: el grupo de enfermos tras ser sometidos a un tratamiento. Un punto interesante sería ampliar la base de datos de registros MEG a fin de observar si disponiendo de más sujetos en el estudio se encuentran más diferencias significativas.

Otra limitación ha sido la computación de las diferentes medidas de acoplamiento y parámetros de red, puesto que ésta requería de bastante tiempo. Sería interesante repetir el procedimiento llevado a cabo en este estudio pero con otras medidas de acoplamiento y/u otros parámetros de red.

En el preprocesado de las señales MEG se tuvo que optar por reducir el número de *trials* a fin de que todos los sujetos fueran evaluados y comparados de forma exacta. Una prueba potencial sería la influencia del número de *trials* y si diferentes sujetos pueden poseer diferente número de *trials*.

No se ha analizado si los patrones de conectividad y de red observados se producen también en otras enfermedades o son característicos de la depresión. Esta sería una línea investigación clave si el objetivo principal fuera el diagnóstico de depresión, es decir, poder decir con bastante exactitud que una persona sufre esa enfermedad (entre otras posibles) y no simplemente distinguir entre personas que la padecen y sujetos sanos.

Bibliografía

- Acharya, U. R., Sudarshan, V. K., Adeli, H., Santhosh, J., Koh, J. E. W., & Adeli, A. (2015). Computer-Aided Diagnosis of Depression Using EEG Signals. *European Neurology*, 73(5-6),
- Ahopelto, J., Karp, P. J., Katila, T. E., Lukander, A., & Makipaa, P. (1974). Biomagnetic measurements using the gradiometer technique. *Intl Conf on Biomedical Transducers. Book of abstracts*: 1347.
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*. American Psychiatric Association Publishing.
- Aragonès, E., Lluís Piñol, J., & Labad, A. (2009). Comorbilidad de la depresión mayor con otros trastornos mentales comunes en pacientes de atención primaria. *Atención Primaria*, 41(10), 545–551.
- Baule, G., & Mcfee, R. (1963). Detection of the Magnetic Field of the Heart. *American Heart Journal*, 66(1), 95–96.
- Beck, A. T., Ward, C., & Mendelson, M. (1961). Beck depression inventory (BDI). *Archives of General Psychiatry*, 4(6), 561-571.
- Birleson, P., Hudson, I., Buchanan, D. G., & Wolff, S. (1987). Clinical evaluation of a self-rating scale for depressive disorder in childhood (Depression Self-Rating Scale). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 28(1), 43-60.
- Brenner, D., Williamson, S. J., & Kaufmann, L. (1975). Visually evoked magnetic fields of the human brain. *Science*, 190(4213), 480-482.
- Brenner, R. P., Ulrich, R. F., Spiker, D. G., Sclabassi, R. J., Reynolds, C. F., Marin, R. S., & Boller, F. (1986). Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 64(6), 483-492.
- Brodmann, K. (1994). *Localisation in the Cerebral Cortex*. Smith-Gordon, Londres.
- Bronzino, J. (2000). *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press LLC, Boca Raton.
- Cheng, P., Goldschmied, J., Casement, M., Kim, H. S., Hoffmann, R., Armitage, R., & Deldin, P. (2015). Reduction in delta activity predicted improved negative affect in Major Depressive Disorder. *Psychiatry Research*, 228(3), 715–718.
- Clarke, J. (1980). Fluctuations analysis. En *SQUID, 80: superconducting quantum interference devices and their applications*. Walter de Gruyter.
- Cohen D. (1972). Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 175(4022), 664-666.

- Cohen, A. (2000). 52. Biomedical signals: Origin and dynamic characteristics; frequency-domain analysis. En *The biomedical engineering handbook, 2nd Edition*. CRC Press LLC, Boca Raton.
- Cohen, D., & Halgren, E. (2009). Magnetoencephalography. En *Encyclopedia of Neuroscience*. Academic Press, Oxford.
- Edwards, J. C. (2009). Principles of NMR. *Process NMR Associates LLC, 87A Sand Pit Rd, Danbury CT, 6810*.
- Enderle, J. D., & Bronzino, J. D. (2012). *Introduction to biomedical engineering*. Academic press, Oxford.
- Fingelkurts, A. a., Fingelkurts, A. a., Rytsälä, H., Suominen, K., Isometsä, E., & Kähkönen, S. (2007). Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Human Brain Mapping, 28*(3), 247–261.
- Flor-Henry, P., & Koles, Z. J. (1984). Statistical quantitative EEG studies of depression, mania, schizophrenia and normals. *Biological Psychology, 19*(3-4), 257–279.
- Gadea, L. D. (2007). 6. Tomografía por emisión de fotón único. En *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos* (pp. 127-154). Editorial Masson.
- Goldberg, D., Bridges, K., Duncan-Jones, P., & Grayson, D. (1988). Detecting anxiety and depression in general medical settings. *BMJ, 297*(6653), 897-899.
- Gómez, C. (2009). Tesis Doctoral: Análisis no lineal de registros magnetoencefalográficos para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. *Universidad de Valladolid*.
- Gong, Q., & He, Y. (2014). Depression, Neuroimaging and Connectomics: A Selective Overview. *Biological Psychiatry, 223–235*.
- Gotlib, I. H. (1998). EEG Alpha Asymmetry, Depression, and Cognitive Functioning. *Cognition & Emotion, 12*(3), 449–478.
- Guadarrama, L., Escobar, A., & Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. *Revista de La Facultad de Medicina UNAM, 49*(2), 7.
- Guo, H., Cheng, C., Cao, X. H., Xiang, J., Chen, J. J., & Zhang, K. R. (2014). Resting-state functional connectivity abnormalities in first-onset unmedicated depression. *Neural Regeneration Research*.
- Granger, C. (1969). Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica. Journal of the Econometric Society, 37*(3), 424–438.

- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. (1993). Magnetoencephalography-theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413-497.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56.
- Hamilton, M. (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, 6(4), 278-296.
- Hari, R., Levänen, S., & Raij, T. (2000). Timing of human cortical functions during cognition: role of MEG. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(12), 455-462.
- Hari, R., & Salmelin, R. (2012). Magnetoencephalography: From SQUIDs to neuroscience. Neuroimage 20th Anniversary Special Edition. *NeuroImage*, 61(2), 386-396.
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The efficacy of cognitive behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Cognitive therapy and research*, 36(5), 427-440.
- Hounsfield, G. N. (1980). Nobel Award Address: Computed medical imaging. *Medical Physics*, 7(4), 283.
- Ioannides, A. A. (2006). Magnetoencephalography as a research tool in neuroscience: state of the art. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 12(6), 524-544.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 371-375.
- Josephson, B. D. (1962). Possible new effects in superconductive tunnelling. *Physics Letters*, 1(7), 251-253.
- Kalev, K., & Bachmann, M. (2015). Selection of EEG Frequency Bands for Detection of Depression. En *16th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering*. Springer International Publishing.
- Kovacs, M. (1984). The Children's Depression, Inventory (CDI). *Psychopharmacology bulletin*, 21(4), 995-998.
- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194-208.
- Li, Y., Tong, S., Liu, D., Gai, Y., Wang, X., Wang, J., Qiu, Y., & Zhu, Y. (2008). Abnormal EEG complexity in patients with schizophrenia and depression. *Clinical Neurophysiology*, 119(6), 1232-1241.

- Li, Y., Cao, D., Wei, L., Tang, Y., & Wang, J. (2015). Abnormal functional connectivity of EEG gamma band in patients with depression during emotional face processing. *Clinical Neurophysiology*.
- Lu, Q., Jiang, H., Luo, G., Han, Y., & Yao, Z. (2013). Multichannel matching pursuit of MEG signals for discriminative oscillation pattern detection in depression. *International Journal of Psychophysiology*, 88(2), 206–212.
- Lubin, B. (1965). Adjective checklists for measurement of depression. *Archives of General Psychiatry*, 12(1), 57-62.
- Maestú, C., Gómez-Utrero, E., Piñero, R., & Sola, R. G. (1999). Magnetoencefalografía : una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Revue Neurologique*, 28(11), 1077–1090.
- Martí, J. (1988). 8. Medidas en el sistema nervioso y muscular. En *Introducción a la Bioingeniería*. Marcombo Boixareu, Barcelona.
- MathWorks (2015). One-Way ANOVA. <http://es.mathworks.com/help/stats/one-way-anova.html>. Último acceso: 3 de septiembre de 2015.
- Méndez, M. A., Zuluaga, P., Hornero, R., Gómez, C., Escudero, J., Rodríguez-Palancas, A., & Fernández, A. (2012). Complexity analysis of spontaneous brain activity: effects of depression and antidepressant treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 26(5), 636–643.
- Meng, C., Brandl, F., Tahmasian, M., Shao, J., Manoliu, A., Scherr, M., Schwerthöffer, D., Bäuml, J., Förstl, H., Zimmer, C., Wohlschläger, A. M., Riedl, V., & Sorg, C. (2013). Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression. *Brain*, awt290.
- Montez, T., Linkenkaer-Hansen, K., Van Dijk, B. W., & Stam, C. J. (2006). Synchronization likelihood with explicit time-frequency priors. *NeuroImage*, 33(4), 1117–1125.
- Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry*, 134(4), 382-389.
- National Institute of Mental Health. (2007). Depression. https://www.nimh.nih.gov/health/publications/depression/depression-booklet_34625.pdf. Último acceso: 3 de septiembre de 2015.
- National Institutes of Health Public Access (2012). BrainFacts Book. *Changes*, 29(6), 997–1003.
- Neter, J., Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J., & Wasserman, W. (1996). Applied Linear Statistical Models.
- Newman, M. E. J. (2010). *Networks. An introduction*. Oxford University Press, Oxford.

- Niso, G., Bruña, R., Pereda, E., Gutiérrez, R., Bajo, R., Maestú, F., & Del-Pozo, F. (2013). HERMES: Towards an integrated toolbox to characterize functional and effective brain connectivity. *Neuroinformatics*, *11*(4), 405–434.
- Onnela, J. P., Saramäki, J., Kertész, J., & Kaski, K. (2005). Intensity and coherence of motifs in weighted complex networks. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, *71*(6), 1–4.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en> (Versión actual). Último acceso: 3 de septiembre de 2015.
- Pezard, L., Nandrino, J. L., Renault, B., Massiou, F. El, Allilaire, J. F., Müller, J., Varela, F., & Martinerie, J. (1996). Depression as a dynamical disease. *Biological Psychiatry*, *39*(12), 991–999.
- Pichot, P., Aliño, J. J. L. I., & Miyar, M. V. (1995). DSM-IV. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Editorial Masson, México.
- Pollock, V. E., & Schneider, L. S. (1990). Quantitative, waking EEG research on depression. *Biological Psychiatry*, *27*(7), 757–780.
- Poza, J. (2008). Tesis Doctoral: Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad de Alzheimer. *Universidad de Valladolid*.
- Robins, L. N., Helzer, J. E., Croughan, J., & Ratcliff, K. S. (1981). National Institute of Mental Health diagnostic interview schedule: its history, characteristics, and validity. *Archives of General Psychiatry*, *38*(4), 381–389.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). *Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations*. *NeuroImage*, *52*(3), 1059–1069.
- Sacchet, M. D., Prasad, G., Foland-Ross, L. C., Thompson, P. M., & Gotlib, I. H. (2015). Support Vector Machine Classification of Major Depressive Disorder Using Diffusion-Weighted Neuroimaging and Graph Theory. *Frontiers in Psychiatry*, *6*(February), 1–10.
- Sánchez-Hernández, O., Méndez, F. X., & Garber, J. (2014). Prevención de la depresión en niños y adolescentes: revisión y reflexión. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, *19*(1), 63–76.
- Seipel, J. H., & Morrow, R. D. (1960). The magnetic field accompanying neuronal activity: a new method for the study of the nervous system. *Journal of the Washington Academy of Sciences*, *50*(6), 1–4.
- Sequeira Cordero, A., & Fornaguera Trías, J. (2009). Neurobiología de la depresión. *Revista Mexicana de Neurociencia*, *10*(6), 462–478.

- Stam, C. J. (2010). Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 128–134.
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, 123(6), 1067–1087.
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., Risch, S. C., & George, M. S. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11(4), 426–435.
- Tordesillas-Gutiérrez, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., & Facorro, B. C. (2007). 5. Tomografía por emisión de positrones. En *Neuroimagen: técnicas y procesos cognitivos*. Editorial Masson.
- Theiler, J. (1986). Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data. *Physical Review A*, 34(3), 2427–2432.
- Tsuang, M. T., Woolson, R. F., & Simpson, J. C. (1980). The Iowa Structured Psychiatric Interview: Rationale, reliability, and validity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 62(283), 1-38.
- Van Den Heuvel, M. P., & Pol, H. E. H. (2011). Exploración de la red cerebral: una revisión de la conectividad funcional en la RMf en estado de reposo. *Psiquiatría Biológica*, 18(1), 28–41.
- Vázquez, F. L., Muñoz, R. F., & Becoña, E. (2000). Depresión: Diagnóstico, modelos teóricos y tratamiento a finales del siglo XX. *Psicología Conductual*, 8(3), 417–449.
- Villalobos, V. & Bonilla, E. (1988). La depresión: Aspectos bioquímicos y farmacológicos. Revisión. *Investigación Clínica*, 29(3), 141-172.
- Vrba, J., & Robinson, S. E. (2001). Signal processing in magnetoencephalography. *Methods*, 25(2), 249–271.
- Weissman, M. M. (2007). Recent non-medication trials of interpersonal psychotherapy for depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(1), 117-122.
- Wiener, N. (1956). 8. The Theory of Prediction. En *Modern mathematics for the engineers*. McGraw-Hill, Nueva York.
- Williamson, S. J., & Kaufman, L. (1981). Biomagnetism. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 22(2), 129–201.

- World Federation for Mental Health. (2010). DEPRESSION : What you know can help you international perspectives on depression for people living with depression and their families. http://wfmh.com/wp-content/uploads/2013/11/WFMH_GIAS_Depression_English.pdf Último acceso: 3 de septiembre de 2015.
- World Federation for Mental Health. (2012). Depression: a global crisis. http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf. Último acceso: 3 de septiembre de 2015.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1983). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49.
- Zhang, J., Wang, J., Wu, Q., Kuang, W., Huang, X., He, Y., & Gong, Q. (2011). Disrupted brain connectivity networks in drug-naive, first-episode major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 70(4), 334-342.
- Zhang, Y., Zhang, W., Alcántara, V. R., & Silva-Pereyra, J. (2014). Magnetoencefalografía: mapeo de la dinámica espaciotemporal de la actividad neuronal. *Suma Psicológica*, 21(1), 45-53.
- Zung, W. W. (1965). A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 12(1), 63-70.

Apéndice A

Siglas

5-HT: 5-Hidroxitriptamina, serotonina.

ANOVA1: análisis simple de la varianza (*one-way ANalysis Of VAriance*).

APA: Asociación Estadounidense de Psiquiatría (*American Psychiatric Association*).

AR: Autorregresivo.

BCT: *Brain Connectivity Toolbox*.

BOLD: *Blood Oxygenation Level Dependent*.

BDI: Inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*).

CBF: flujo sanguíneo cerebral.

CBT: Terapia cognitivo-conductual (*Cognitive Behavioral Therapy*).

CBV: volumen sanguíneo.

CDI: Inventario de depresión para niños (*Children Depression Inventory*).

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión.

COH: Coherencia.

CTB: *Center for Biomedical Technology*.

DACL: Lista de adjetivos depresivos (*Depression Adjective Checklist*).

DBS: Estimulación cerebral profunda (*Deep Brain Stimulation*).

DIS: Protocolo de entrevista diagnóstica (*Diagnostic Interview Schedule*).

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

ECT: Terapia electroconvulsiva (*Electroconvulsive Therapy*).

EEG: Electroencefalografía (*Electroencephalography*).

ENASEM: Estudio Nacional sobre Salud y Envejecimiento en México.

EPI: *Echo Planar Imaging*.

EVRA: Escala Visual Relacionada con el Ánimo.

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

GC: Causalidad de Granger (*Granger Causality*).

GDS: Escala de evaluación para la depresión geriátrica (*Geriatric Depression Scale*).

HERMES: HERramientas de Medida de la Sincronización.

HDRS: Escala de Depresión de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*).

IPT: Terapia interpersonal (*Interpersonal Therapy*).

ISPI: Entrevista psiquiátrica estructurada de Iowa (*Iowa Structured Psychiatric Interview*).

LZC: Complejidad de Lempel-Ziv (*Lempel-Ziv Complexity*).

MADRS: Escala de Montgomery-Asberg para la depresión (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*).

MAO: monoaminoxidasa (*monoamine oxidase*).

MAOI: Inhibidor de la monoaminoxidasa (*monoamine oxidase inhibitor*).

MEG: Magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*).

MIT: *Massachusetts Institute of Technology*.

NIMH: Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (*National Institute of Mental Health*).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PET: Tomografía por emisión de positrones (*Positron Emission Tomography*).

PLV: *Phase Locking Value*.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

rTMS: Estimulación magnética repetitiva transcraneal (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*).

SADD: *Schedule for Standardized Assessment of Depressive Disorders*.

SL: *Synchronization Likelihood*.

SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único (*Single Photon Emission Computed Tomography*).

SDS: Escala de autoevaluación para la depresión (*Self-Rating Depression Scale*).

SNRI: Inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (*Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor*).

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Device*.

SSRI: Inhibidor de la recaptación de serotonina (*Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor*).

TC: Tomografía Computarizada.

TEA: Trastornos del Estado de Ánimo.

TFG: Trabajo Fin de Grado.

VNS: Estimulación del nervio vago (*Vagus Nerve Stimulation*).

Apéndice B

Pliego de condiciones

B.1. CONDICIONES DEL PROYECTO

El presente apartado contiene los requisitos legales que se han de cumplir para la realización del Trabajo Fin de Grado *Caracterización de la actividad neuronal en pacientes con depresión mediante técnicas de acoplamiento*. Para ello se supondrá que el TFG ha sido encargado por una empresa cliente a una empresa de desarrollo de software, con la finalidad de utilizar las herramientas desarrolladas como medio para el diagnóstico de la depresión.

La empresa desarrolladora ha de seguir una línea de investigación con objeto de desarrollar el trabajo. Esta línea de investigación, junto con el posterior desarrollo del programa, está amparada por las condiciones particulares del siguiente pliego.

Supuesto que la utilización industrial de los métodos recogidos en el presente trabajo ha sido decidida por parte de la empresa cliente o de otras, la obra a realizar se regulará por las siguientes condiciones:

- Condición 1:

La modalidad de contratación será el concurso. El proyecto se adjudicará a la propuesta más favorable, sin atender exclusivamente al presupuesto del proyecto, sino atendiendo también a las garantías ofertadas. La empresa que somete el proyecto a concurso se reserva el derecho de declararlo desierto.

- Condición 2:

El montaje y mecanización completa de los equipos necesarios para el desarrollo del proyecto será realizado en su totalidad por la empresa licitadora.

- Condición 3:

En la oferta se hará constar el precio total por el que se compromete a realizar la obra y el porcentaje de baja que se supone este precio en relación con un importe límite, si este se hubiera fijado.

- Condición 4:

La obra o proyecto se realizará bajo la dirección técnica de un Ingeniero de Telecomunicación, auxiliado por el número de Ingenieros Técnicos Programadores que sea preciso para el desarrollo de la misma.

- Condición 5:

Aparte del Ingeniero Director, el contratista tendrá derecho a contratar al resto del personal, pudiendo ceder esta prerrogativa a favor del Ingeniero Director, quien no estará obligado a aceptarla.

- Condición 6:

El contratista tiene derecho a sacar copias a su costa de los planos, pliego de condiciones y presupuestos. El Ingeniero autor del proyecto autorizará con su firma las copias solicitadas por el contratista después de confrontarlas.

- Condición 7:

Se abonará al contratista la obra que realmente ejecute con sujeción al proyecto que sirvió de base para la contratación, a las modificaciones autorizadas por la superioridad o a las órdenes que, con arreglo a sus facultades, le haya comunicado por escrito al Ingeniero Director de obras siempre que dicha obra se haya ejecutado de acuerdo a los preceptos de los pliegos de condiciones. Las modificaciones y la valoración de las diversas unidades se harán de acuerdo con dichos preceptos, sin que el importe total pueda exceder de los presupuestos aprobados. Por consiguiente, el número de unidades que se consignan en el proyecto o en el presupuesto, no podrán servir de fundamento para entablar reclamaciones de ninguna clase, salvo en los casos de rescisión.

- Condición 8:

Tanto en las certificaciones de obra como en la liquidación final, se abonarán los trabajos realizados por el contratista a los precios de ejecución material que figuran en el presupuesto para cada unidad de la obra.

- Condición 9:

Si, excepcionalmente, se hubiera ejecutado algún trabajo que no se ajustase a las condiciones de la contrata pero que, sin embargo, es admisible a juicio del Ingeniero Director de obras, se dará conocimiento a la Dirección, proponiendo a la vez la rebaja de precios que el Ingeniero considere justa y, si la Dirección resolviera aceptar la obra, quedará el contratista obligado a conformarse con la rebaja acordada.

- Condición 10:

Cuando se juzgue necesario emplear materiales o ejecutar obras que no figuren en el presupuesto de la contrata, se evaluará su importe en función de los precios asignados a otras obras o materiales análogos si los hubiere y, cuando no los hubiere, se discutirán entre el Ingeniero Director y el contratista, sometiéndolos a la aprobación de la Dirección. Los nuevos precios convenidos por uno u otro procedimiento se sujetarán siempre al establecido en el punto anterior.

- Condición 11:

Cuando el contratista, con la autorización del Ingeniero Director de obras, emplee material de calidad más elevada o de mayores prestaciones de lo estipulado en el proyecto, sustituya una clase de desarrollo por otra que tenga asignado mayor precio, ejecute con mayores dimensiones cualquier otra parte de las obras o, en general, introduzca en ellas cualquier modificación que sea beneficiosa a juicio del Ingeniero Director de obras, no tendrá derecho sino a lo que le correspondería si se hubiera realizado la obra con estricta sujeción a lo proyectado y contratado.

- Condición 12:

Las cantidades calculadas para obras accesorias, aunque figuren por partida alzada en el presupuesto final, no serán abonadas sino a los precios de la contrata, según las condiciones de la misma y los proyectos particulares que para ellas se formen o, en su defecto, por lo que resulte de su medición final.

- Condición 13:

El contratista queda obligado a abonar al Ingeniero autor del trabajo y director de obras, así como a los Ingenieros Técnicos, el importe de sus respectivos honorarios facultativos por formación del proyecto, dirección técnica y administración en su caso, con arreglo a las tarifas y honorarios vigentes.

- Condición 14:

Concluida la ejecución de la obra, será reconocida por el Ingeniero Director que a tal efecto designe la empresa.

- Condición 15:

La garantía definitiva será del 4% del presupuesto y, la provisional, del 2%.

- Condición 16:

La forma de pago será por certificaciones mensuales de la obra ejecutada de acuerdo con los precios del presupuesto, deducida la baja si la hubiera.

- Condición 17:

La fecha de comienzo de la obra será a partir de los quince días naturales del replanteo oficial de las mismas, y la definitiva, al año de haber ejecutado la provisional, procediéndose, si no existe reclamación alguna, a la reclamación de la fianza.

- Condición 18:

Si el contratista, al efectuar el replanteo, observase algún error en el proyecto, deberá comunicarlo en el plazo de quince días al Ingeniero Director de obras pues, transcurrido ese plazo, será responsable de la exactitud del proyecto.

- Condición 19:

El contratista está obligado a designar una persona responsable que se reunirá con el Ingeniero Director o con el delegado que este designe, para todo lo relacionado con ella. Al ser el Ingeniero Director el que interpreta el proyecto, el contratista deberá consultarle cualquier duda que surja en su realización.

- Condición 20:

Durante la realización de la obra, habrá visitas de seguimiento del desarrollo por personal facultativo de la empresa cliente, para hacer las comprobaciones que se crean oportunas. Es obligación del contratista la conservación de la obra ya ejecutada hasta la recepción de la misma, por lo que el deterioro total o parcial de ella, aunque sea por agentes externos a su empresa, deberá ser reparado o construido por su cuenta.

- Condición 21:

El contratista deberá realizar la obra en el plazo mencionado a partir de la fecha del contrato, incurriendo en multa por retraso en la ejecución siempre que este no sea debido a causas de fuerza mayor. A la terminación de la obra se hará una recepción provisional, previo reconocimiento y examen por la dirección técnica, el depositario de efectos, el interventor y el jefe de servicio o un representante, con la conformidad del contratista.

- Condición 22:

Hecha la recepción provisional, se certificará al contratista el resto de la obra, reservándose a la administración el importe de los gastos de conservación de la misma hasta su recepción definitiva y la fianza durante el tiempo señalado como plazo de garantía. La recepción definitiva se hará en las mismas condiciones que la provisional, extendiéndose el acta correspondiente. El Director técnico propondrá a la Junta Económica la devolución de la fianza al contratista de acuerdo con las condiciones económicas establecidas.

- Condición 23:

Las tarifas para la determinación de honorarios, reguladas por orden de la Presidencia del Gobierno el 19 de octubre de 1961, se aplicarán sobre el denominado en la actualidad “Presupuesto de Ejecución de contrata”, y anteriormente llamado “Presupuesto de Ejecución Material” que hoy designa otro concepto.

La empresa de desarrollo de software que ha desarrollado este trabajo, lo entregará a la empresa cliente bajo las condiciones generales ya formuladas, debiendo añadirse las siguientes condiciones particulares:

- Condición particular 1:

La propiedad intelectual de los procesos descritos y analizados en el presente trabajo, pertenecen por entero a la empresa desarrolladora, representada por el Ingeniero Director del Trabajo.

- Condición particular 2:

La empresa desarrolladora se reserva el derecho a la utilización total o parcial de los resultados de la investigación realizada bien para desarrollar el siguiente proyecto, bien para su publicación o bien para su uso en trabajos posteriores, para la misma empresa cliente o para otra.

- Condición particular 3:

Cualquier tipo de reproducción aparte de las reseñadas en las condiciones generales, bien sea para uso particular de la empresa cliente, o para cualquier otra aplicación, contará con la autorización expresa y por escrito del Ingeniero Director del Trabajo, que actuará en representación de la empresa de desarrollo de software.

- Condición particular 4:

En la autorización se ha de hacer constar la aplicación a que se destinan sus reproducciones así como su cantidad.

- Condición particular 5:

En todas las reproducciones se indicará su procedencia, explicando el nombre del proyecto, nombre del Ingeniero Director y empresa desarrolladora.

- Condición particular 6:

Si el trabajo pasa a la etapa de desarrollo, cualquier modificación que se realice sobre él, deberá ser notificada al Ingeniero Director del Trabajo y, a criterio de éste, la empresa desarrolladora decidirá aceptar o no la modificación propuesta.

- Condición particular 7:

Si la modificación se acepta, la empresa desarrolladora se hará responsable, al mismo nivel que el trabajo inicial, del proyecto que resulta al añadirla.

- Condición particular 8:

Si la modificación no es aceptada, por el contrario, la empresa desarrolladora declinará toda responsabilidad que se derive de la aplicación o influencia de la misma.

- Condición particular 9:

Si la empresa cliente decide desarrollar industrialmente uno o varios productos en los que resulte parcial o totalmente aplicable el estudio de este trabajo, deberá comunicarlo a la empresa desarrolladora.

- Condición particular 10:

La empresa desarrolladora no se responsabiliza de los efectos laterales que se puedan producir en el momento en que se utilice la herramienta objeto del presente proyecto para la realización de otras aplicaciones.

- Condición particular 11:

La empresa desarrolladora tendrá prioridad respecto a otras en la elaboración de los proyectos auxiliares que fuese necesario realizar para dicha aplicación industrial, siempre que no haga explícita una renuncia a este hecho. En este caso, deberá autorizar expresamente los proyectos presentados por otros.

- Condición particular 12:

El Ingeniero Director del Trabajo será responsable de la dirección de la aplicación industrial siempre que la empresa desarrolladora lo estime oportuno. En caso contrario, la persona asignada deberá contar con la autorización del mismo, quien delegará en él las responsabilidades que ostente.

B.2. DOCUMENTACIÓN

- Servicio de la Biblioteca de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la Universidad de Valladolid.
- Servicio de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.
- Servicio de la Biblioteca Pública de Valladolid.
- Acceso a Internet y a revistas electrónicas de la Universidad de Valladolid y a revistas digitales relacionadas con el tema del proyecto.

B.3. HARDWARE

- Magnetómetro MAGNES 2500 WH, de la empresa 4D Neuroimaging.
- Intel Core i7-2670QM, CPU 2.20GHz, 4GB de RAM.
- Impresora HP Photosmart serie 7800.
- CD-ROM.
- Disco duro extraíble 1 TB.

B.4. SOFTWARE

- Señales MEG registradas con un magnetómetro MAGNES 2500 WH. Centro de magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid.
- MATLAB Versión 8.2.0.701 (R2013b). Copyright 1984-2013, The MathWorks, Inc.
- *Toolbox* HERMES.
- *Toolbox* BCT.
- Microsoft Word 2013 (15.0.4569.1506) MSO. Copyright 2013 Microsoft Corporation.
- Microsoft Excel 2013 (15.0.4569.1506) MSO. Copyright 2013 Microsoft Corporation.
- Microsoft PowerPoint 2013 (15.0.4569.1506) MSO. Copyright 2013 Microsoft Corporation.
- Microsoft Paint Versión 10.0. Copyright 2015 Microsoft Corporation.
- PDFXChange Viewer 2.5. (Compilación 214.1) Copyright 2005-2014 Tracker Software Products Ltd.
- Adobe Photoshop CC Versión 14.0. Copyright 1990-2013 Adobe Systems Incorporated.
- Microsoft Windows 10 (Compilación 10240).

Apéndice C

Presupuesto

Ejecución material

Intel® Core i7-2670QM, CPU 2.2GHz, 4GB de RAM	800 €
Impresora HP Photosmart serie 7800.....	110 €
Disco duro extraíble 1 TB	69 €
Software empleado.....	499 €
TOTAL EJECUCIÓN MATERIAL	1478 €

Gastos generales

16% sobre la ejecución material.....	236.48 €
--------------------------------------	----------

Beneficio industrial.

6% sobre la ejecución material.....	88.68 €
-------------------------------------	---------

Material fungible

Gastos de impresión (tóner y papel).....	150 €
CD-ROM's.....	15 €
TOTAL MATERIAL FUNGIBLE	165 €

Honorarios del proyecto

450 horas a 30 € la hora	13500 €
--------------------------------	---------

Subtotal de proyecto.....	15468.16 €
---------------------------	------------

I.V.A. aplicable

21% del subtotal del proyecto	3248.31 €
-------------------------------------	-----------

Total de proyecto.....	18716.47 €
------------------------	------------

El total del presupuesto asciende a:

DIECIOCHO MIL SETECIENTOS DIECISÉIS EUROS CON CUARENTA Y SIETE CÉNTIMOS DE EURO.

En Valladolid, septiembre de 2015

Fdo: Elena Martín González

