



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

E.T.S.I. TELECOMUNICACIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN INGENIERÍA DE TECNOLOGÍAS DE TELECOMUNICACIÓN

**Análisis de registros MEG en pacientes con  
esquizofrenia mediante medidas de  
conectividad y sincronización**

Autor:

**D. Javier Criado Marcos**

Tutor:

**D. Carlos Gómez Peña**

Valladolid, 14 de Septiembre de 2015



---

**TÍTULO:**                    **Análisis de registros MEG en  
pacientes con esquizofrenia mediante  
medidas de conectividad y  
sincronización**

**AUTOR:**                    **D. Javier Criado Marcos**

**TUTOR:**                    **D. Carlos Gómez Peña**

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

---

**TRIBUNAL**

---

**PRESIDENTE:**            **D. Jesús Poza Crespo**

**VOCAL:**                    **Dña. María García Gadañón**

**SECRETARIO:**            **D. Carlos Gómez Peña**

**SUPLENTE:**                **D. Roberto Hornero Sánchez**

**SUPLENTE:**

---

**FECHA:**                    **14 de septiembre de 2015**

**CALIFICACIÓN:**

---



# Resumen

---

La esquizofrenia (SZ) es un trastorno mental que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Es una enfermedad muy heterogénea, pues no hay ningún síntoma que sea característico, ni todas las personas muestran siempre los mismos. La SZ afecta a la corteza cerebral causando alteraciones en la actividad electromagnética cerebral. Sin embargo, no hay ninguna técnica que permita diagnosticarla enfermedad con una fiabilidad del 100%. En este Trabajo Fin de Grado (TFG) se va a estudiar la actividad cerebral, con el objetivo de mostrar las carencias funcionales y estructurales asociadas a la esquizofrenia.

Se ha analizado la actividad magnetoencefalográfica (MEG) de 15 enfermos con SZ y de 17 sujetos sanos de control, mediante diferentes parámetros de red sobre varias medidas de conectividad. Para realizar un análisis más exhaustivo se han separado estos registros MEG en cinco bandas de frecuencia, delta (1-4 Hz), zeta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (30-65 Hz).

Respecto a los métodos utilizados, se han calculado cuatro medidas de conectividad: coherencia (COH), synchronization likelihood (SL), phase locking value (PLV) y causalidad de granger lineal (GC). A partir de tres de estos métodos se han calculado seis parámetros de red (no se han podido calcular sobre la GC ya que no es una medida simétrica): grado del nodo, longitud mínima de camino, coeficiente de agrupamiento, coeficiente de asortatividad, centralidad del nodo y eficiencia global.

Para las medidas de conectividad, los resultados de COH, SL y PLV son muy similares, siendo la COH la medida que muestra mayores diferencias entre pacientes y controles, sobre todo en banda gamma y en los canales centrales. En cuanto a los métodos derivados de la teoría de redes complejas, se han encontrado diferencias significativas ( $p$ -valor $<0,05$ ) con la mayoría de parámetros, principalmente para las bandas gamma y zeta.

En resumen, las diferentes medidas de conectividad y los parámetros derivados de la teoría de redes complejas reflejan las alteraciones que la enfermedad de la esquizofrenia provoca en la actividad cerebral de los enfermos que la sufren. Estas alteraciones podrían deberse a diferencias en la integración cerebral en los procesos esquizofrénicos. No obstante, este TFG supone únicamente un primer paso para comprender los mecanismos neuronales asociados a la esquizofrenia.



# Abstract

---

Schizophrenia is a mental disorder that affects approximately 1% of the world population. It is a heterogeneous disease, as there are not characteristic. It affects the cerebral cortex and causes some changes in the electromagnetic brain. However, the diagnostic accuracy is lower than 100%, regardless the diagnostic technique. In this work, brain activity in schizophrenia has been studied, in order to show functional and structural deficiencies associated with it.

To achieve this aim, magnetoencephalographic activity (MEG) of 15 patients diagnosed with schizophrenia and 17 healthy control subjects was analyzed by means of different connectivity measures and network parameters in the typical frequency bands: delta (1-4 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) and gamma (30-65 Hz).

Four measures were employed to study the connectivity patterns in schizophrenia: coherence (COH), Synchronization Likelihood (SL), Phase Locking Value (PLV) and linear Granger Causality (GC). Additionally, six network parameters: node degree, shortest path length, clustering coefficient, assortativity coefficient, betweenness centrality and global efficiency were calculated from COH, SL and PLV results. The aforementioned parameters were not calculated from GC adjacency matrix, as GC is an asymmetric measure.

The connectivity results obtained with COH, SL and PLV were similar, although COH showed differences more statistically significant between schizophrenic patients and controls than the other measures, mainly in the gamma band and center channels. Moreover, significant differences ( $p$ -value  $<0.05$ ) were also found with several parameters derived from the theory of complex networks, especially in gamma and zeta bands.

In summary, connectivity measures and graph theory parameters seem to reveal the brain alterations suffered by schizophrenia patients. These changes may be due to disturbances in the integration of brain function in schizophrenic processes. This work represents only a first step to understand the neural mechanisms associated with schizophrenia.





## **Palabras Clave**

---

Esquizofrenia, magnetoencefalografía, bandas de frecuencia, medidas de conectividad, teoría de grafos, parámetros de red.

## **Keywords**

---

Schizophrenia, magnetoencephalography, frequency bands, connectivity measures, graph theory, network parameters.

# Agradecimientos

---

Quisiera dar las gracias a mi tutor Carlos Gómez Peña y a Jesús Poza Crespo, por toda la ayuda que me han prestado y por guiarme en cada paso que he dado en este Trabajo Fin de Grado.

También agradecer al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) de la Universidad de Valladolid el haber hecho posible esta investigación.

Gracias a mi familia por todo el ánimo y apoyo que me han dado a lo largo del grado, y por su esfuerzo para que pueda estar realizando este trabajo.

Por último quiero dar las gracias a Elena, por toda su ayuda y por los ratos que hemos pasado trabajando juntos en el laboratorio.

# Índice

## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

1.1.	<i>INTRODUCCIÓN AL PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS</i> .....	2
1.2.	<i>HIPÓTESIS DE PARTIDA</i> .....	2
1.3.	<i>OBJETIVOS</i> .....	3
1.4.	<i>PLAN DE TRABAJO</i> .....	4
1.5.	<i>DESCRIPCIÓN DE LA MEMORIA</i> .....	5

## CAPÍTULO 2. ENFERMEDAD DE LA ESQUIZOFRENIA

2.1.	<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	8
2.2.	<i>EPIDEMIOLOGÍA</i> .....	8
2.3.	<i>SÍNTOMAS</i> .....	9
2.4.	<i>TIPOS DE ESQUIZOFRENIA</i> .....	11
2.5.	<i>FASES DE LA ESQUIZOFRENIA</i> .....	12
2.6.	<i>TRATAMIENTO</i> .....	13
2.6.1.	<i>TIPOS DE TRATAMIENTOS</i> .....	13
2.6.1.1.	<i>Antipsicóticos típicos o convencionales</i> .....	14
2.6.1.2.	<i>Antipsicóticos atípicos o de segunda generación</i> .....	15
2.6.1.3.	<i>Recomendaciones generales de los tratamientos antipsicóticos</i> .....	17
2.6.2.	<i>TERAPIA ELECTROCONVULSIVA</i> .....	17

## CAPÍTULO 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

3.1.	<i>INTRODUCCIÓN A LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA (MEG)</i> .....	20
3.2.	<i>INSTRUMENTACIÓN</i> .....	20
3.2.1.	<i>SENSORES SQUID</i> .....	20
3.2.2.	<i>CONTENEDORES CRIOGÉNICOS</i> .....	22
3.3.	<i>REDUCCIÓN DEL RUIDO</i> .....	22
3.4.	<i>GENERACIÓN DE LA SEÑAL</i> .....	24
3.5.	<i>COMPARATIVA CON OTRAS TÉCNICAS</i> .....	25
3.5.1.	<i>EEG</i> .....	26
3.5.2.	<i>fMRI</i> .....	27
3.5.3.	<i>PET Y SPECT</i> .....	27
3.5.4.	<i>MRS</i> .....	27
3.6.	<i>DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS</i> .....	29
3.7.	<i>CARACTERÍSTICAS DE LOS REGISTROS MEG</i> .....	29

## CAPÍTULO 4. MÉTODOS

<b>4.1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2.</b>	<b>MEDIDAS DE CONECTIVIDAD</b> .....	<b>32</b>
4.2.1.	COHERENCIA (COH).....	32
4.2.2.	PHASE LOCKING VALUE (PLV).....	33
4.2.3.	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD (SL).....	33
4.2.4.	CAUSALIDAD DE GRANGER LINEAL (GC).....	35
<b>4.3.</b>	<b>TEORÍA DE GRAFOS</b> .....	<b>36</b>
4.3.1.	MEDIDAS BÁSICAS (BASIC MEASURES) .....	38
4.3.1.1.	Grado del nodo (Node Degree) .....	38
4.3.1.2.	Longitud mínima de Camino (Shortest Path Length).....	38
4.3.2.	MEDIDAS DE SEGREGACIÓN (MEASURES OF SEGREGATION) .....	38
4.3.2.1.	Coefficiente de agrupamiento (Clustering coefficient) .....	39
4.3.3.	MEDIDAS DE RESISTENCIA (MEASURES OF RESILIENCE) .....	39
4.3.3.1.	Coefficiente de asortatividad (Assortativity coefficient) .....	39
4.3.4.	MEDIDAS DE CENTRALIDAD (MEASURES OF CENTRALITY).....	40
4.3.4.1.	Centralidad del nodo (Betweenness centrality) .....	40
4.3.5.	MEDIDAS DE INTEGRACIÓN (MEASURES OF INTEGRATION) .....	40
4.3.5.1.	Eficiencia Global (Global Efficiency) .....	41
<b>4.4.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>41</b>
<b>4.4.1.</b>	<b>TEST ESTADÍSTICO ANOVA1</b> .....	<b>42</b>
<b>4.4.2.</b>	<b>MÉTODO FALSE DISCOVERY RATE (FDR)</b> .....	<b>43</b>
<b>4.4.3.</b>	<b>DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES</b> .....	<b>43</b>

## CAPÍTULO 5. RESULTADOS

<b>5.1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>46</b>
<b>5.2.</b>	<b>PREPROCESADO</b> .....	<b>46</b>
<b>5.3.</b>	<b>MEDIDAS DE CONECTIVIDAD</b> .....	<b>46</b>
5.3.1.	COHERENCIA.....	47
5.3.2.	PHASE LOCKING VALUE.....	49
5.3.3.	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD .....	51
5.3.4.	CAUSALIDAD DE GRANGER .....	53
<b>5.4.</b>	<b>ANÁLISIS DE RED</b> .....	<b>55</b>
5.4.1.	COHERENCIA.....	56
5.4.2.	PHASE LOCKING VALUE.....	61
5.4.3.	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD .....	66
<b>5.5.</b>	<b>INFLUENCIA DE LA UMBRALIZACIÓN EN LOS PARÁMETROS DE RED</b>	<b>71</b>

## **CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN**

<b>6.1.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>74</b>
<b>6.2.</b>	<b><i>EVALUACIÓN DE LAS MEDIDAS DE CONECTIVIDAD</i></b> .....	<b>74</b>
<b>6.3.</b>	<b><i>EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE RED</i></b> .....	<b>77</b>

## **CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS**

<b>7.1.</b>	<b><i>CONCLUSIONES</i></b> .....	<b>82</b>
<b>7.2.</b>	<b><i>LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN</i></b> .....	<b>82</b>

## **CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA**

<b>8.</b>	<b><i>BIBLIOGRAFÍA</i></b> .....	<b>85</b>
-----------	----------------------------------	-----------

	<b>APÉNDICE A. SIGLAS</b> .....	<b>89</b>
--	---------------------------------	-----------

	<b>APÉNDICE B. PLIEGO DE CONDICIONES</b> .....	<b>90</b>
--	--	-----------

	<b>APÉNDICE C. PRESUPUESTO.</b> .....	<b>96</b>
--	---------------------------------------	-----------



## Índice de Figuras

<b>Ilustración 2. 1</b> Representación gráfica de la afectación cognitiva en los trastornos psiquiátricos (Pardo, 2005).....	10
<b>Ilustración 3. 1</b> Esquema básico de un sensor SQUID. (a) Diagrama de un sensor SQUID dc. El campo externo $B_{ext}$ está conectado mediante el transformador de flujo al SQUID. En el gradiómetro hay una bobina de compensación en serie con $L_p$ . (b) El voltaje medio $V$ que atraviesa el SQUID depende de la corriente dc $I_b$ y es función periódica del flujo $\phi_a$ acoplado al anillo SQUID.....	21
<b>Ilustración 3. 2.</b> Estructura de un sensor SQUID dc (Hämäläinen et ál, 1993). .....	21
<b>Ilustración 3. 3.</b> Estructura de un sensor SQUID rf (Hämäläinen et ál, 1993). .....	22
<b>Ilustración 3. 4</b> Resumen instrumentación. <b>a)</b> Diagrama de bloques de un sistema típico MEG. El vector de sensores SQUID esta bañado en helio líquido. <b>b)</b> Casco del MEG sobre un modelo, una muestra de la distribución de la respuesta auditiva evocada y sus mapas de contorno, que muestran un patrón bipolar (las líneas continuas indican el flujo magnético dentro del cerebro y las líneas punteadas, el flujo magnético hacia fuera del cerebro) <b>c)</b> Representación esquemática de las medidas del MEG en relación con la orientación de las células piramidales en la corteza; solo los componentes tangenciales de una corriente neuronal generan cambios magnéticos medibles por el SQUID. <b>d)</b> Muestra de ondas MEG de respuestas evocadas auditivas, y localización del componente seleccionado calculado como fuente dipolar usando un modelo esférico de la cabeza basado en las imágenes de resonancia magnética del propio sujeto y como fuente distribuida sobre el cerebro estándar .....	23
<b>Ilustración 3. 5</b> Generación fisiológica de las señales MEG .....	24
<b>Ilustración 3. 6</b> Gráfico comparativo de las diferentes técnicas del estudio funcional cerebral en función de su resolución temporal, espacial y grado de invasividad (Sola, 1999).....	26
<b>Ilustración 3. 7</b> Técnicas de registro de la actividad cerebral .....	28
<b>Ilustración 4. 1</b> a) Enlaces direccionales, b) enlaces no direccionales (Rubinov et ál, 2010). ..	37
<b>Ilustración 4. 2</b> Ejemplo de un boxplot con outliers .....	44
<b>Ilustración 6. 1</b> Distribución de los grupos de canales utilizados por (Kissler et ál, 2003) (A) izquierda frontal; (B) izquierda fronto-temporal; (C) izquierda posterior-temporal; (D) izquierda occipital; (E) izquierda central; (F) frontal derecha; (G) derecha fronto-temporal; (H) derecha posterior-temporal; (I) derecha occipital; (J) derecha central (Kissler et ál, 2003). ..	76
<b>Ilustración 6. 2</b> Longitud de camino en banda alpha para umbrales entre 0.01 y 0.05. Los triángulos indican diferencias significativas ( $p$ -valor<0.05) entre los grupos (Micheloyannis et ál, 2006).....	78
<b>Ilustración 6. 3</b> (A) Longitud de camino normalizada. (B) Coeficiente de Clustering. Gráfica de rombos ( ) para los controles y cuadrados ( ) para los pacientes.....	79

## Índice de Tablas

<b>Tabla 3. 1.</b> Datos sociodemográficos de los grupos .....	29
<b>Tabla 5. 1.</b> Distribución de las bandas de frecuencias clásicas .....	46
<b>Tabla 5. 2.</b> Distribución de los valores de coherencia por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los p-valores.....	48
<b>Tabla 5. 3</b> Distribución de los valores de PLV por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los p-valores.....	50
<b>Tabla 5. 4</b> Distribución de los valores de SL por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los p-valores.....	52
<b>Tabla 5. 5</b> Distribución de los valores de GC por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los p-valores.....	54
<b>Tabla 5. 6</b> <i>p-valores para los parámetros de red calculados sobre la coherencia</i> .....	56
<b>Tabla 5. 7</b> Valor de los parámetros de red calculados sobre la coherencia .....	58
<b>Tabla 5. 8</b> Distribución de los p-valores para el coeficiente de agrupamiento calculado sobre la coherencia en las bandas theta, beta y gamma .....	59
<b>Tabla 5. 9</b> Distribución de los p-valores para el grado del nodo calculado sobre la coherencia en las bandas theta, beta y gamma .....	60
<b>Tabla 5. 10</b> <i>p-valores para los parámetros de red calculados sobre el PLV</i> .....	61
<b>Tabla 5. 11</b> Valor de los parámetros de red calculados sobre el PLV .....	63
<b>Tabla 5. 12</b> Distribución de los p-valores para el coeficiente de agrupamiento calculado sobre el PLV en las bandas theta y gamma .....	64
<b>Tabla 5. 13</b> Distribución de los p-valores para el grado del nodo calculado sobre el PLV en las bandas theta, beta y gamma.....	65
<b>Tabla 5. 14</b> <i>p-valores para los parámetros de red calculados sobre la SL</i> .....	66
<b>Tabla 5. 15</b> Valor de los parámetros de red calculados sobre la SL.....	68



<b>Tabla 5. 16</b> Distribución de los p-valores para el coeficiente de agrupamiento calculado sobre la SL en las bandas theta, beta y gamma.....	69
<b>Tabla 5. 17</b> Distribución de los p-valores para el grado del nodo calculado sobre la SL en las bandas theta, beta y gamma.....	70
<b>Tabla 5. 18</b> Resultados de la umbralización para los parámetros de red.....	72



## CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

<i>1.1.</i>	<i>INTRODUCCIÓN AL PROCESADO DE SEÑALES BIOMÉDICAS.....</i>	<i>2</i>
<i>1.2.</i>	<i>HIPÓTESIS DE PARTIDA .....</i>	<i>2</i>
<i>1.3.</i>	<i>OBJETIVOS .....</i>	<i>3</i>
<i>1.4.</i>	<i>PLAN DE TRABAJO .....</i>	<i>4</i>
<i>1.5.</i>	<i>DESCRIPCIÓN DE LA MEMORIA .....</i>	<i>5</i>

### **1.1. *Introducción al procesado de señales biomédicas***

Este Trabajo fin de Grado se engloba dentro de la Ingeniería Biomédica, más específicamente dentro del procesado de las señales biomédicas. La Ingeniería Biomédica aplica las técnicas y métodos de la ingeniería a la comprensión, definición y resolución de problemas relacionados con la medicina y la biología (Gómez, 2009).

Las señales biomédicas son una variación de la corriente eléctrica o magnética que utilizamos para transmitir información extraídas de una estructura biológica. De forma general, el procesado de señales biomédicas se pueden dividir en tres etapas:

1. Registro (detección, muestreo, digitalización, preprocesado y almacenamiento de la señal).
2. Procesado (segmentación, filtrado y determinación de los patrones a detectar).
3. Clasificación y extracción de características.

Las señales biomédicas pueden clasificarse en función del tipo de variación que representen, es decir, de su origen en: eléctrico (p. ej. electroencefalograma, electrocardiograma, electromiograma, electrooculograma, electroenterograma, electrogastrograma y electroretinograma), magnético (p. ej. magnetoencefalograma y magnetocardiograma), químico (p. ej. proteínas y enzimas), hidráulico (p. ej. presión y flujo sanguíneos y pletismograma), mecánico (p. ej. mecanomiograma y presión de flujo aéreo), acústico (p. ej. fonocardiograma y ecografía), óptico (p. ej. saturación de oxígeno en sangre), etc (Poza, 2008).

La señal biomédica que se va a estudiar en este TFG consiste en el registro de la actividad magnética espontánea producida por el cerebro, denominada magnetoencefalograma (MEG). La actividad MEG refleja el flujo de corriente de las partes del cerebro en funcionamiento y es sensible, fundamentalmente, a las corrientes intracelulares generadas en las neuronas (Poza, 2008). Concretamente se analizarán magnetoencefalogramas pertenecientes a pacientes con la enfermedad de la esquizofrenia y a sujetos de control haciendo uso de métodos de análisis, que nos permiten extraer diferentes características de las señales.

### **1.2. *Hipótesis de partida***

La esquizofrenia es un trastorno mental, calificado dentro de los llamados trastornos psicóticos, aquellos en los que los pacientes pierden el contacto con la realidad. Se ha demostrado que al realizar tareas que activan la corteza frontal los pacientes con esquizofrenia muestran un menor incremento del flujo sanguíneo cerebral y de su metabolismo de la glucosa, ya estén sometidos a un tratamiento antipsicótico o

no. La disfunción más significativa se da en la corteza prefrontal dorsolateral. La hipoactivación de esta zona se ha asociado con el síndrome de pobreza psicomotora, pobreza del lenguaje, aplanamiento afectivo y retardo motor, que son equivalentes al conjunto de síntomas negativos (Pardo, 2005).

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica no invasiva que permite el registro de señales magnéticas generadas por el cerebro. Es la única técnica, junto con la electroencefalografía (EEG), capaz de medir la actividad neuronal directamente. La MEG, al contrario que las EEG, proporciona registros que no dependen de un punto de referencia y las propiedades resistivas del cráneo y del cuero cabelludo se ven menos afectados por los campos magnéticos que por los eléctricos. También la MEG posee una mayor sensibilidad para captar la señal y tiene una resolución espacial superior al EEG. (Gómez, 2009).

Por ello, en este Trabajo fin de Grado analizaremos registros MEG pertenecientes a sujetos de control y a pacientes con esquizofrenia, en los que deberían quedar reflejados los cambios producidos por la enfermedad.

### **1.3. Objetivos**

Actualmente no disponemos de ninguna prueba específica que sirva para diagnosticar esta enfermedad. Para su diagnóstico, nos basamos en las entrevistas clínicas del psiquiatra tanto con el paciente como con la familia. También podemos realizar una resonancia magnética o un TAC, tomografía axial computarizada, pruebas analíticas, exploración neurológica, electroencefalograma, análisis de tóxicos en orina, electrocardiograma y otras pruebas que pueden apoyar el diagnóstico y excluir otras posibles enfermedades.

Hay que tener en cuenta que el hecho de que una persona presente un primer síntoma psicótico no significa que tenga esquizofrenia ya que existen otros trastornos que pueden manifestarse también con síntomas psicóticos. Para diagnosticar una psicosis como la esquizofrenia, la mayoría de las guías recomiendan que los síntomas deben ser continuos durante al menos seis meses y que los episodios tengan ciertas características específicas (Díaz, 2013).

Por todo esto, en este Trabajo fin de Grado (TFG) se van a aplicar una serie de parámetros de red sobre medidas de conectividad para estudiar los registros MEG en pacientes diagnosticados con esquizofrenia y sujetos de control. Después de esto se comprobará si existen diferencias en algún parámetro entre los dos grupos con el objetivo de que sirva para diagnosticar esta enfermedad o que pueda servir de apoyo.

#### 1.4. *Plan de trabajo*

Para poder cumplir los objetivos de este TFG se ha seguido el plan de trabajo que se expone a continuación:

**1. Selección de pacientes con esquizofrenia.** Los sujetos que participaron en el estudio procedían del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario San Carlos.

**2. Registro de señales MEG pertenecientes a enfermos con esquizofrenia y sujetos de control.** Se ha empleado un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500WH de la empresa 4D Neuroimaging, en una habitación aislada magnéticamente situada en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los registros se han tomado con los sujetos despiertos, en reposo y con los ojos cerrados. Se les pidió que evitaran realizar movimientos con el fin de reducir el número de artefactos en los registros. Para cada sujeto se registraron un total de 5 minutos de actividad MEG espontánea a 678.17Hz, con un filtrado hardware entre 0.1 y 200Hz. Esto se submuestreó por un factor de 4, obteniendo una frecuencia de muestreo de 169.549 Hz (Fernández et ál, 2011)

**3. Cálculo de las medidas de conectividad y de los parámetros de red seleccionados para el estudio.** Todos los algoritmos están implementados en Matlab® con el objetivo de aplicarlos después sobre los registros MEG de los sujetos del estudio. Para calcular las medidas de conectividad vamos a utilizar el *toolbox* de Matlab® HERMES, desarrollado por el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid en colaboración con el Grupo de Ingenieros Electrónicos y Bioingeniería de la Universidad de Tenerife. Para calcular los parámetros de red utilizaremos el *toolbox* de Matlab® *Brain Connectivity Toolbox*, BCT, desarrollado por Rubinov, M., y Sporns, O. (Rubinov & Sporns, 2010).

**4. Procesado de las señales MEG de los sujeto de estudio.** Se ha realizado mediante el análisis de las medidas de conectividad entre los distintos canales y de los parámetros de red, que han permitido extraer características propias de la enfermedad que no pueden ser registradas con otro tipo de análisis.

**5. Análisis estadístico de los resultados obtenidos** con el fin de verificar la eficacia de los diferentes parámetros calculados. Se ha empleado el test ANOVA1, así como una corrección: fast discovery rate, FDR, utilizada para realizar una visualización más selectiva de los *p*-valores más relevantes, para comprobar la utilidad de los parámetros de red a la hora de diferenciar a los pacientes de los sujetos de control.

**6. Extracción de conclusiones** a partir de los principales resultados obtenidos.

### 1.5. Descripción de la memoria

En este apartado se describe la organización de esta memoria, que se divide en 8 capítulos. Su contenido, además del presente capítulo de Introducción, se detalla a continuación:

- **Capítulo 2. Esquizofrenia.** En este capítulo se realiza una introducción a la enfermedad de la esquizofrenia. Se describirá su sintomatología, así como las principales tipos de esquizofrenia que se pueden dar. Más tarde se exponen las fases que se pueden distinguir. Para terminar veremos los tipos de tratamiento que podemos utilizar, desde tratamientos basados en medicamentos hasta la terapia electroconvulsiva.
- **Capítulo 3. Magnetoencefalografía.** En este capítulo se presentan los fundamentos y las características de los registros de MEG. Una parte muy importante de este capítulo será la descripción detallada de las partes que se compone un sistema de registro de la actividad MEG, estas son: dispositivos superconductores de interferencia cuántica, o sensores SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*), un contenedor criogénico y una habitación aislada magnéticamente. Veremos cómo se generan estas señales MEG y técnicas para reducir el ruido. Además, se comparará la MEG con otras técnicas de neuroimagen que pueden utilizarse para estudiar la actividad cerebral, como la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*), la tomografía por emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), las imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*), espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *Magnetic Resonance Spectroscopy*) y la electroencefalografía (EEG, *electroencephalography*). Terminaremos exponiendo los datos sociodemográficos de los sujetos que participan en el estudio y el procedimiento para realizar el rechazo de artefactos.
- **Capítulo 4. Métodos aplicados.** En este capítulo se describen los métodos aplicados para caracterizar la conectividad cerebral MEG, la Coherencia (COH), Phase Locking Value (PLV), Synchronization Likelihood (SL) y Causalidad de Granger (GC). Finalmente, se detallan las técnicas de análisis estadístico utilizadas para comprobar los resultados obtenidos.
- **Capítulo 5. Resultados.** Se presentan los resultados más significativos obtenidos para las medidas de conectividad y los parámetros de red. Para ello se muestran distintas gráficas y figuras.

- **Capítulo 6. Discusión.** Se van a discutir los resultados del apartado anterior comparándolos con estudios previos al nuestro, en el que se analiza la enfermedad con métodos similares y se obtienen resultados parecidos.
- **Capítulo 7. Conclusión y líneas futuras:** Por último se detallan las conclusiones más importantes del estudio, así como las limitaciones de este.
- **Bibliografía y referencias:** En este capítulo se muestran los estudios previos y las fuentes bibliográficas consultadas.
- **Apéndice de siglas:** recoge las siglas, acrónimos y abreviaturas que aparecen a lo largo de la memoria.
- **Apéndice pliego de condiciones:** En este apartado se enumeran las condiciones que es necesario cumplir para llevar a cabo la ejecución de lo contenido en este proyecto. Además, se detallan los medio bibliográfico, *software* y *hardware* necesarios para la realización del mismo.
- **Apéndice de presupuesto:** recoge el presupuesto destinado para la realización del proyecto.



## CAPITULO 2. ENFERMEDAD DE LA ESQUIZOFRENIA

<b>2.1.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>8</b>
<b>2.2.</b>	<b><i>EPIDEMIOLOGÍA</i></b> .....	<b>8</b>
<b>2.3.</b>	<b><i>SÍNTOMAS</i></b> .....	<b>9</b>
<b>2.4.</b>	<b><i>TIPOS DE ESQUIZOFRENIA</i></b> .....	<b>11</b>
<b>2.5.</b>	<b><i>FASES DE LA ESQUIZOFRENIA</i></b> .....	<b>12</b>
<b>2.6.</b>	<b><i>TRATAMIENTO</i></b> .....	<b>13</b>
2.6.1.	<i>TIPOS DE TRATAMIENTOS</i> .....	13
2.6.1.1.	<i>Antipsicóticos típicos o convencionales</i> .....	14
2.6.1.2.	<i>Antipsicóticos atípicos o de segunda generación</i> .....	15
2.6.1.3.	<i>Recomendaciones generales de los tratamientos antipsicóticos</i> .....	17
2.6.2.	<i>TERAPIA ELECTROCONVULSIVA</i> .....	17

### 2.1. *Introducción*

La esquizofrenia es un trastorno mental, calificado dentro de los llamados trastornos psicóticos, aquellos en los que los pacientes pierden el contacto con la realidad.

Afecta aproximadamente a un 1% de la población con independencia de la raza, clase social o sexo, aunque aparece con más frecuencia en los hombres. El inicio del trastorno suele comenzar en la adolescencia, entre los 15 y los 30 años en los hombres y entre los 25 y los 35 años en las mujeres.

No se conoce con seguridad que es lo que provoca la esquizofrenia, pero tiene un componente genético demostrado, esto significa que los hijos de pacientes con esquizofrenia tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad que las personas sin antecedentes familiares.

Además de este componente genético, podemos añadir una serie de factores externos como los siguientes:

- Consumo de drogas (cannabis, cocaína, anfetaminas, etc.) y alcohol.
- Cambios en el patrón del sueño.
- Acontecimientos vitales estresantes.

Esta unión de predisposición genética y circunstancias externas puede producir un desequilibrio químico cerebral que precipita una serie de cambios en los neurotransmisores, principalmente los dependientes de la dopamina y la serotonina, que desencadenan la esquizofrenia (Díaz, 2013).

### 2.2. *Epidemiología*

La duración de la esquizofrenia es variable, pero los resultados de la mayor parte de los estudios establecen que se diagnostica en 1 de cada 100 habitantes y el trastorno parece distribuirse uniformemente en todo el mundo.

Debido a que la esquizofrenia suele aparecer en una fase temprana y a menudo puede ser de carácter crónico, los costes provocados por el trastorno son elevados. Según estudios llevados a cabo por la *American Psychiatric Association* (APA), la esquizofrenia causó unos gastos de 2,5% del total de gastos de asistencia sanitaria, lo que equivale a unos 16.000-19.000 millones de dólares. Los costes indirectos, como la pérdida de productividad y la carga familiar se estimaron en unos 46.000 millones de dólares. Los casos de desempleo pueden llegar un 70-80% en los casos graves (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

La incidencia de la esquizofrenia según un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en ocho lugares de siete países mostró un rango de incidencia entre 7

y 14 por 100.000 y los autores concluyeron que los resultados apoyaban que la esquizofrenia ocurría con frecuencia comparable en diferentes poblaciones.

Sin embargo, una revisión de 158 estudios realizados entre 1965 y 2001 llevados a cabo en 32 países estableció una media de incidencia anual de 15,2 por 100.000, con cifras más elevadas en los países desarrollados con un rango de entre 7,7 y 43,0 por 100.000.

En una revisión de 188 estudios sobre la prevalencia de la esquizofrenia en 46 países, muestra generalmente valores comprendidos entre 4 y 7/1000, dependiendo del tipo de estimación empleado.

Para finalizar se debe considerar la mortalidad en la esquizofrenia desde una perspectiva epidemiológica, ya que la mortalidad en esquizofrénicos es consistente y más alta, entre dos y tres veces mayor, que en la población general. Las causas debemos buscarlas en los suicidios, muertes violentas, enfermedades cardiovasculares y el uso de antipsicóticos y polifarmacia en la esquizofrenia (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

### 2.3. *Síntomas*

La forma de iniciarse puede ser tanto desde una forma lenta y progresiva hasta un comienzo agudo y brusco, aunque muchos de los pacientes ya presentan algunas dificultades sociales y académicas desde la infancia. Además, en los años previos al inicio más significativo de la enfermedad, podemos observar una disminución de la atención y concentración, mayor tristeza y ansiedad, dificultad para dormir, tendencia al aislamiento de amigos y familiares y un deterioro del funcionamiento personal.

Estos síntomas se dividen en (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009):

- **Síntomas positivos:** son rasgos nuevos que aparecen en el paciente como por ejemplo, los delirios, las alucinaciones, los cambios en el pensamiento y en su conducta.
- **Síntomas negativos:** aquellos que nos indican un empobrecimiento de la personalidad del paciente, principalmente son su estado anímico y sus relaciones sociales.
- **Síntomas cognitivos:** constituyen una merma en la atención, memoria y ciertas funciones ejecutivas que incluyen dificultades de concentración y memoria, como la falta de atención, lentitud de pensamiento y falta de aceptación de la enfermedad. Las alteraciones cognitivas no parecen estar causadas por los síntomas negativos de la enfermedad, aunque ambos aspectos se relacionan de un modo complejo. Las alteraciones cognitivas se asocian más con la pobreza del lenguaje y una peor función

social y ocupacional pero se asocian menos con el aplanamiento afectivo. En la **Ilustración 2.1** podemos ver una representación gráfica de los deterioros cognitivos en los trastornos psiquiátricos donde vemos que la esquizofrenia presenta un alto grado de deterioro cognitivo que varía en función del tipo de esquizofrenia que padece el paciente (Cuesta et ál. 2000).

La función mnésica está especialmente afectada en los pacientes con esquizofrenia, ya que presentan un severo deterioro de la memoria declarativa verbal y espacial así como de la memoria episódica, en un rango de deterioro entre 2 y 3 desviaciones estándar bajo los valores normales. Por otro lado la capacidad de recordar información adquirida hace mucho tiempo antes esta indemne (Barrera, 2006).

Se ha demostrado que al realizar tareas que activan la corteza frontal los pacientes con esquizofrenia muestran un menor incremento del flujo sanguíneo cerebral y de su metabolismo de la glucosa, ya estén sometidos a un tratamiento antipsicótico o no. La disfunción más significativa se da en la corteza prefrontal dorsolateral. La hipoactivación de esta zona se ha asociado con el síndrome de pobreza psicomotora, pobreza del lenguaje, aplanamiento afectivo y retardo motor, que son equivalentes al conjunto de síntomas negativos. Otros autores invocan una disfunción fronto-temporal-límbica. Los déficits en la memoria de trabajo, toma de decisiones y otros aspectos de la función ejecutiva se han correlacionado con la hipoactividad de la corteza prefrontal dorsolateral. El trastorno en la memoria declarativa se ha atribuido a una disfunción del lóbulo temporal medial, mientras que el trastorno atencional aparece más disperso; involucraría las conexiones entre tronco encefálico, tálamo y lóbulos frontales (Pardo, 2005).



*Ilustración 2. 1 Representación gráfica de la afectación cognitiva en los trastornos psiquiátricos (Pardo, 2005).*

No hay ningún síntoma que sea característico de este trastorno, ni todas las personas muestran todos los síntomas descritos.

#### **2.4. Tipos de esquizofrenia**

Los tipos de esquizofrenia están definidos por los síntomas que predominan en la evaluación del paciente y es frecuente que el cuadro incluya síntomas característicos de más de un subtipo (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

- **Esquizofrenia paranoide:** la principal característica consiste en la presencia de ideas delirantes y alucinaciones auditivas sin claras alteraciones en el lenguaje y sin mostrar un comportamiento catatónico. Generalmente las ideas delirantes son de persecución, de perjuicio o ambas, pero también pueden presentarse ideas delirantes con otra temática aunque suelen estar organizadas alrededor de un tema coherente. Los síntomas asociados incluyen ansiedad, ira, retraimiento y tendencia a discutir.
- **Esquizofrenia desorganizada:** las características principales son el lenguaje desorganizado, el comportamiento desorganizado y unas alteraciones en las emociones marcadas. Puede haber ideas delirantes y alucinaciones, pero éstas no suelen estar organizadas en torno a un tema coherente. En otros sistemas clasificatorios este tipo se denomina hebefrénico.
- **Esquizofrenia catatónica:** la principal característica de este tipo es una marcada alteración psicomotora que puede incluir inmovilidad, actividad motora excesiva o negativismo extremo. Pueden ser desde el mantenimiento de una postura rígida en contra de intentos de ser movido hasta adaptar posturas raras o inapropiadas.
- **Esquizofrenia residual:** se utiliza cuando ha habido al menos un episodio de esquizofrenia, pero en el cuadro clínico no es acusada la existencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, sobresaliendo los síntomas negativos.
- **Esquizofrenia indiferenciada:** cuando una esquizofrenia no reúne los criterios de los subtipos anteriores o presenta varios síntomas de ellas.

### 2.5. *Fases de la esquizofrenia*

Cuando los síntomas de una esquizofrenia se presentan por primera vez en una persona y desaparecen por completo después de poco tiempo, se habla de un episodio psicótico, normalmente los síntomas negativos suelen desaparecer.

Utilizamos el término esquizofrenia cuando los síntomas se mantienen durante un tiempo más o menos largo, cuando los síntomas vuelven a aparecer y desembocan en sintomatología negativa, se pueden distinguir tres fases (Díaz, 2013):

- **1ª fase prodrómica:** es la fase en la vida de la persona antes de que aparezca la enfermedad. Se llama fase prodrómica a la fase que se produce antes de una crisis, por tanto hay síntomas que nos ayudan a detectarla como tensión y nerviosismo, pérdida del apetito, dificultad para concentrarse, depresión o tristeza.
- **2ª fase activa:** es la fase donde se desencadena la enfermedad, los llamados brotes o crisis y los síntomas que se producen son los positivos. Estas crisis pueden aparecer repentinamente y desarrollar el cuadro completo en unos días o pueden producirse muy lentamente y de forma desapercibida. La duración de las crisis varía según la persona, aunque un mismo enfermo suele tener brotes de duraciones parecidas así como los intervalos entre estos.
- **3ª fase residual:** no la presentan todos los enfermos. En esta fase los síntomas negativos llegan a su culmen y el deterioro personal, social y laboral es grave.

Sin embargo en (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009) se realiza una clasificación de la esquizofrenia diferente, en función de cómo integrar los tratamientos terapéuticos para esta enfermedad:

- **Fase aguda o crisis:** es la fase en la que los pacientes presentan los síntomas psicóticos graves, como delirios y/o alucinaciones y sus pensamientos comienzan a estar muy desorganizados, incluso generalmente no son capaces de cuidar de sí mismos de forma apropiada.
- **Fase de estabilización (o postcrisis):** es la fase en la que se reduce la intensidad de los síntomas psicóticos agudos. La duración puede ser de seis meses o más tras el inicio del episodio agudo (o crisis).
- **Fase estable (o de mantenimiento):** los síntomas pueden haber desaparecido o ser relativamente estables, si persisten suelen ser menos

graves que en la fase aguda. En esta fase algunos pacientes pueden mantenerse asintomáticos, otros pueden presentar síntomas no psicóticos, como tensión, ansiedad, depresión o insomnio. Cuando persisten los síntomas negativos y/o positivos, como delirios, alucinaciones o trastornos del pensamiento, a menudo están presentes en formas atenuadas no psicóticas (por ejemplo, ilusiones en vez de alucinaciones o ideas sobrevaloradas en vez de delirios).

## **2.6. Tratamiento**

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, es decir, es una afección de larga duración. Hoy en día, se puede seguir un tratamiento farmacológico eficaz durante un tiempo necesario y conseguir controlar los síntomas y estabilizarla. También se dispone de tratamientos psicológicos y de rehabilitación que ayudan al paciente a conocer su enfermedad y la forma de afrontarla (Díaz, 2013).

La medicación es importante para el tratamiento, ha sido demostrada su eficacia para atenuar los síntomas en períodos de crisis, para la prevención de recaídas o para la mejora de los síntomas.

Los antipsicóticos son la medicación principal, ya que disminuyen los síntomas y previenen las recaídas. Por otro lado, otras medicaciones son utilizadas tanto para estabilizar el estado de ánimo como para corregir efectos adversos.

La elaboración de un plan de tratamiento para un paciente con esquizofrenia debe ser individual teniendo en cuenta el estado clínico actual, el curso clínico y la frecuencia, gravedad, tratamientos y consecuencias de los episodios anteriores.

Los objetivos son la mejoría del curso clínico, así como la reducción de la frecuencia, gravedad y consecuencias psicosociales de los episodios, aunque dependerán de la fase en que se halle el paciente (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

### **2.6.1. Tipos de tratamientos**

La medicación principal en el tratamiento de la esquizofrenia está constituida por los fármacos antipsicóticos. Son fármacos que protegen al cerebro frente al desequilibrio químico, normalizando las funciones cerebrales alteradas y previniendo las recaídas al regular el sistema nervioso central. Hoy en día, se dispone de una amplia variedad de antipsicóticos y el objetivo es conseguir la dosis óptima de un fármaco que produzca una mejora clínica con los menores efectos secundarios posibles (Díaz, 2013).

Dentro de este tipo de medicación disponemos de dos tipos antipsicóticos típicos, convencionales o de primera generación y antipsicóticos atípicos o de segunda generación.

### 2.6.1.1. *Antipsicóticos típicos o convencionales*

Aparecieron en los años 50 y se centran en controlar la sintomatología positiva de la enfermedad, no son efectivos o incluso empeoran los síntomas negativos. Estos medicamentos tampoco producen ninguna mejora en el control de la sintomatología cognitiva.

Poseen un margen terapéutico de seguridad muy elevado por lo que las sobredosis rara vez son mortales si no se complican con problemas médicos preexistentes o por el consumo simultáneo de alcohol u otras medicaciones.

Los actualmente autorizados en España son los siguientes: clorpromazina, clotiapina, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, periciazina, pimozida, sulpirida, tioproperazina, trifluoperazina y zuclopentixol (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

Sus principales características, así como sus dosis son:

- **Clorpromazina:** la dosis habitual por vía oral oscila entre los 75-300 mg/día, con una posología de inicio de 25 mg, tres veces al día, o 75 mg por la noche.
- **Clotiapina:** se utiliza por vía oral, con una posología de inicio de entre 120-160 mg/día repartidos en varias tomas. La dosis máxima es de 360 mg/día.
- **Haloperidol:** aparte de los efectos adversos de estos medicamentos en general, también pueden provocar hemorragia subaracnoidea y trastornos metabólicos como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. Se puede utilizar por vía oral, intramuscular e intravenosa. Por vía oral la posología de inicio oscila entre 1,5-3 mg, 2-3 veces al día, o 3-5 mg, también 2-3 veces si el paciente tiene un trastorno grave o rebelde. Se debe ajustar la dosis de mantenimiento a la mínima eficaz, 5-10 mg/día. Por vía intramuscular o intravenosa, la posología de inicio es de 2-10 mg y continuar cada 4-8 horas según la respuesta hasta una dosis diaria máxima de 18 mg.
- **Levomepromazina:** se recomienda comenzar con dosis iniciales altas. Se utiliza por vía oral, con una posología de inicio entre 25-50 mg/día, en varias tomas, y aumentar la dosis hasta un máximo de 1g/día, en pacientes encamados.
- **Perfenazina:** se utiliza por vía oral, con una posología de inicio de 4 mg, 3 veces al día, ajustándola según la respuesta del paciente. La dosis máxima es de 24 mg/día.



Se clasifican en tres grupos según su potencia antipsicótica:

- a) Alta potencia, como haloperidol.
- b) Potencia intermedia, como perfenazina.
- c) Baja potencia, como clorpromazina.

Las medicaciones de alta potencia tienen una mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos que la que representan las de baja potencia, y precisan dosis mucho más bajas. Se puede alcanzar la dosis adecuada en dos días. Con este tipo de medicaciones no son más eficaces las dosis altas que las dosis bajas, incluso las dosis altas producen más efectos adversos. Las medicaciones de alta potencia se prescriben con mayor frecuencia que las de baja potencia.

En cuanto a las medicaciones de baja potencia producen sedación e hipotensión ortostática y se debe aumentar la dosis de forma gradual. Pueden causar efectos adversos, muchos de ellos provocados por efectos farmacológicos sobre sistemas de neurotransmisores en regiones distintas de donde se pretende se ejerzan los efectos terapéuticos (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

Ahora se van a enumerar los principales efectos adversos de los antipsicóticos de primera generación (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009):

- Sedación: la reducción de la dosis diaria, consolidación de dosis separadas en una dosis nocturna o el cambio de fármaco pueden reducir la gravedad de la sedación.
- Efectos adversos neurológicos: extra piramidales agudos, como parkinson inducido por la medicación, distonía y acatisia o extrapiramidales crónicos, como la discinesia y la distonía tardías.
- Efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos: como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria y efectos termorreguladores. Los efectos adversos anticolinérgicos pueden aparecer en un 10-50% de los pacientes tratados.
- Convulsiones.
- Efectos alérgicos, dermatológicos y hepáticos.

### **2.6.1.2. Antipsicóticos atípicos o de segunda generación**

Hoy en día se utilizan los antipsicóticos llamados atípicos o de segunda generación ya que no solo actúan sobre los síntomas positivos, sino también porque han

demostrado actuar sobre los síntomas negativos y cognitivos y producen muchos menos efectos secundarios (Díaz, 2013).

En cuanto a los efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación:

- Aumento de peso
- Mareos
- Síntomas extrapiramidales, en general leves y pasajeros.
- La hiperglucemia y la diabetes pueden darse, principalmente en tratamientos de clozapina y olanzapina.

Sus principales características así como sus dosis son (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009):

- **Amisulpride:** la dosis oscila entre 400-800 mg/día, en dos tomas. Además de los síntomas descritos anteriormente se ha observado insomnio, ansiedad, somnolencia, trastornos digestivos, náuseas y vómitos.
- **Aripiprazol:** no altera ni el colesterol, ni los triglicéridos ni la glucosa. Aunque es probable que aparezcan cefaleas y, como en el caso anterior, se ha observado insomnio, ansiedad, somnolencia, náuseas y vómitos. Se utiliza por vía oral, comprimidos, en unas dosis de 10-15 mg/día.
- **Clozapina:** se le considera el antipsicótico con menores efectos adversos extrapiramidales. Se inicia con una posología de 12,5 mg, una o dos veces al día y se debe aumentar lentamente la dosis con incrementos de 25-50 mg/día y posteriormente a 50-100 mg semanales. La dosis máxima es de 900 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son sedación, aumento de peso, hipersalivación, taquicardia, hipotensión y fiebre, siendo muy frecuentes los tres primeros en la mayoría de los pacientes.
- **Olanzapina:** es químicamente parecido a la clozapina. Se utiliza en dosis de 5-20 mg/día, con una posología de inicio de 10 mg. Los efectos adversos más frecuentes y que afectan a aproximadamente al 2% de los pacientes son: aturdimiento, boca seca, acatasia e insomnio. Por encima de los 10 mg/día aumenta la probabilidad de síntomas extrapiramidales y puede provocar aumento de peso preocupante que puede variar de 3,5 a 12 kg en el intervalo de dosis altas. Se utiliza por vía oral en comprimidos y por vía intramuscular.
- **Paliperidona:** Se utiliza un intervalo de 3 a 12 mg al día. La dosis recomendada es de 6 mg por vía oral. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, y con menor frecuencia, otros trastornos del sistema nervioso, cardiovasculares, gastrointestinales e incremento de peso.

### **2.6.1.3. *Recomendaciones generales de los tratamientos antipsicóticos***

Hoy en día, una preocupación de la medicina internacional es la evaluación de la eficacia, efectividad y efectos adversos de los tratamientos farmacológicos, de cada uno de ellos, como de una comparativa.

De las comparaciones de los estudios podemos afirmar que, por regla general, los antipsicóticos de segunda generación deberían ser los elegidos en la fase aguda de la esquizofrenia, ya que el riesgo de efectos adversos extrapiramidales y discinesia tardía es menor. Se ha demostrado que los antipsicóticos de segunda generación son, por los menos, tan eficaces como los medicamentos tradicionales en términos de tasas de respuesta general. Sin embargo, no se dispone de datos adecuados para diferenciar la evaluación de cada antipsicótico de segunda generación para personas con esquizofrenia.

Se considera que hay una evidencia mínima de que los antipsicóticos de segunda generación sean más eficaces que los de primera generación en el tratamiento agudo de los síntomas positivos, aunque parecen ser más efectivos en la prevención de recaídas. Se manejan datos en los que sugieren, pero que no se logra demostrar, mayor eficacia para los síntomas negativos y neurocognitivos. Se da mayor importancia al hecho de que los nuevos antipsicóticos sean mucho mejor tolerados y produzcan menos efectos adversos motores, incluyendo discinesia tardía.

Se puede afirmar que la decisión sobre utilizar la medicación antipsicótica está condicionada por tres factores importantes. Primero, la similitud de los efectos terapéuticos de los dos grupos antipsicóticos frente a los síntomas positivos. Segundo, los diferentes efectos adversos que pueden producir, que serían la causa principal de la falta de adherencia al tratamiento. Y por último las preferencias del paciente por un fármaco u otro. Todo ello confirma que el tratamiento antipsicótico debe ser individual (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

### **2.6.2. *Terapia electroconvulsiva***

La terapia electroconvulsiva (TEC) es siempre un tratamiento de segunda elección en la esquizofrenia, que se utiliza cuando fracasa el tratamiento con antipsicóticos. Los pacientes más comunes son: los esquizofrénicos catatónicos, los contraindicados para los antipsicóticos, los depresivos secundarios y los trastornos esquizofrénicos resistentes.

Todavía no se ha estudiado adecuadamente la eficacia de la TEC como tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, se puede considerar emplearla en el caso de que paciente no responda a la TEC y en el que la farmacología solo haya resultado ineficaz o no sea bien tolerada.

Hoy en día se sugiere la TEC como una opción terapéutica combinada con antipsicóticos, sobre todo cuando se desea una reducción rápida de los síntomas y una mejora global.

Los pacientes con esquizofrenia crónica y resisten a los neurolepticos es muy probable que no respondan a la TEC. Sin embargo, existe evidencia de que la TEC junto con antipsicóticos puede ser beneficiosa al menos para algunos de estos pacientes.

Para poder comenzar el tratamiento TEC debemos comprobar la historia clínica psiquiátrica, realizar un examen psiquiátrico al paciente, otro examen médico general para identificar posibles factores de riesgo, una evaluación anestésica para evaluar el carácter y el grado de riesgo anestésico y una evaluación que resuma las indicaciones del tratamiento, los riesgos y que sugiera si están indicadas otras técnicas de evaluación adicionales, realizando modificaciones del tratamiento o cambios en la TEC.

Los principales efectos adversos de la TEC son de tipo cognitivo, asociándose a un estado confusional postictal transitorio y a un período más prolongado de alteración de la memoria anterógrada y retrógrada, que se resuelve habitualmente a las pocas semanas del cese del tratamiento. También, la TEC provoca un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca, carga de trabajo cardiaco, presión arterial, presión intracraneal y permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2009).

## CAPITULO 3. MAGNETOENCEFALOGRAFÍA

<b>3.1.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN A LA MAGNETOENCEFALOGRAFÍA (MEG)</i></b> .....	<b>20</b>
<b>3.2.</b>	<b><i>INSTRUMENTACIÓN</i></b> .....	<b>20</b>
3.2.1.	<i>SENSORES SQUID</i> .....	20
3.2.2.	<i>CONTENEDORES CRIOGÉNICOS</i> .....	22
<b>3.3.</b>	<b><i>REDUCCIÓN DEL RUIDO</i></b> .....	<b>22</b>
<b>3.4.</b>	<b><i>GENERACIÓN DE LA SEÑAL</i></b> .....	<b>24</b>
<b>3.5.</b>	<b><i>COMPARATIVA CON OTRAS TÉCNICAS</i></b> .....	<b>25</b>
3.5.1.	<i>EEG</i> .....	26
3.5.2.	<i>fMRI</i> .....	27
3.5.3.	<i>PET Y SPECT</i> .....	27
3.5.4.	<i>MRS</i> .....	27
<b>3.6.</b>	<b><i>DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS</i></b> .....	<b>29</b>
<b>3.7.</b>	<b><i>CARACTERÍSTICAS DE LOS REGISTROS MEG</i></b> .....	<b>29</b>

### 3.1. *Introducción a la Magnetoencefalografía (MEG)*

La magnetoencefalografía (MEG) es una técnica de neuroimagen no invasiva que mide los campos magnéticos en la superficie de la cabeza producidos por corrientes neuronales. Una de las principales utilidades de esta técnica es ubicar el origen de la actividad neural en el cerebro con alta resolución temporal (Sola, 1999).

El mayor problema hoy en día es que la única tecnología capaz de captar los campos magnéticos producidos por las neuronas se basa en materiales superconductores, que permiten registrar campos magnéticos del orden de fT (femto-Testas). A pesar de utilizar este tipo de materiales los campos magnéticos son tan débiles que hace que sea necesario emplear técnicas adicionales para atenuar los ruidos ajenos a fuentes cerebrales que afectan a la señal (Gómez, 2008).

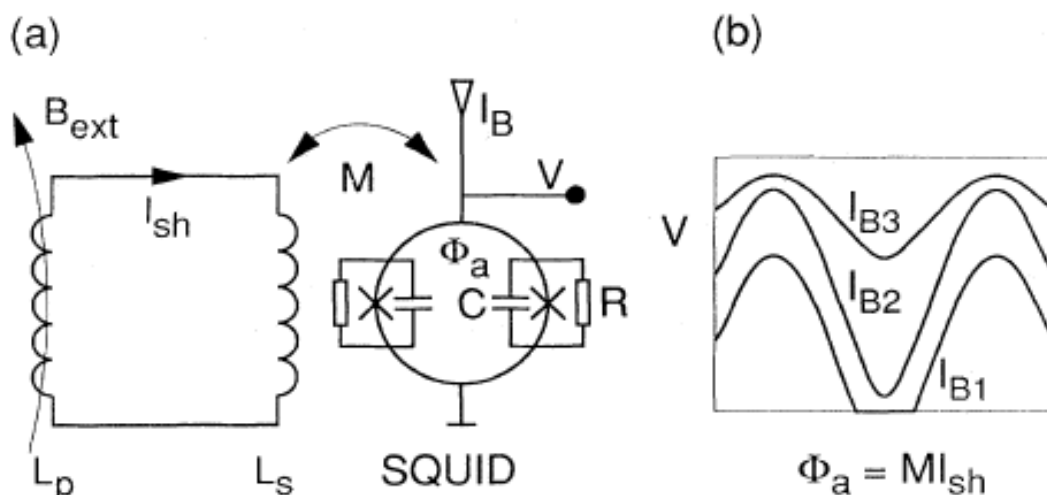
En este apartado vamos a ver, en primer lugar, el sistema de registro de la actividad magnética cerebral. Posteriormente, veremos cómo se van a generar estas señales MEG. Por último, haremos una comparativa de la MEG con otras técnicas de neuroimagen, estudiando sus ventajas e inconvenientes.

### 3.2. *Instrumentación*

Como hemos comentado antes, la única tecnología capaz de captar los campos magnéticos generados por el cerebro se basa en los materiales superconductores, que se comportan como conductores sin resistencia al paso de la corriente a temperaturas próximas al cero absoluto. Los equipos de registro de señales MEG están basados en unos dispositivos superconductores llamados sensores SQUID (*Superconductive Quantum Interference Devices*), basados en el efecto Josephson y que permiten el registro de débiles campos magnéticos. Para adaptar los campos cerebrales y captarlos por los sensores, son necesarios los transformadores de flujo, ya que, aunque los sensores SQUID muestran mucha sensibilidad a los campos magnéticos, su configuración no es adecuada para la detección directa de las señales producidas por el cerebro. Estos equipos se sitúan dentro de un contenedor criogénico lleno de helio líquido, que nos proporciona las temperaturas cercanas al cero absoluto que necesitamos para su correcto funcionamiento. A continuación, vamos a explicar uno por uno cada parte del equipo (Gómez, 2008).

#### 3.2.1. *Sensores SQUID*

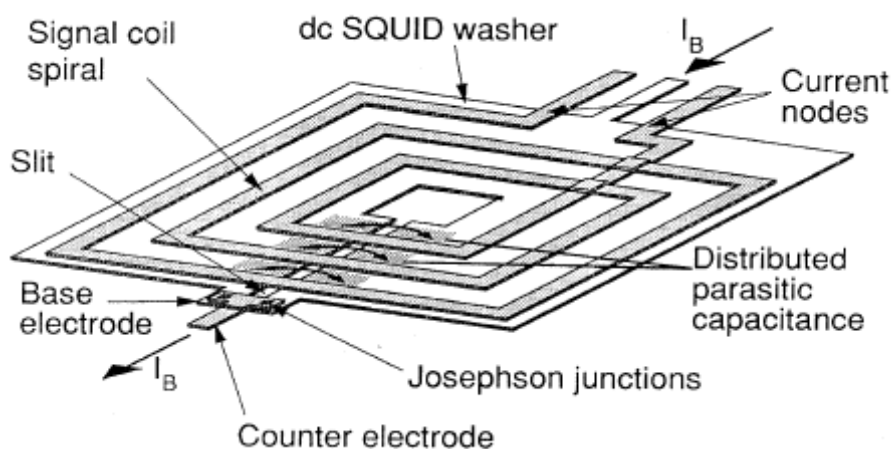
El único dispositivo con suficiente sensibilidad para mediciones biomagnéticas de alta calidad son los sensores SQUID, cuyo esquema podemos ver en la **Ilustración 3.1.**



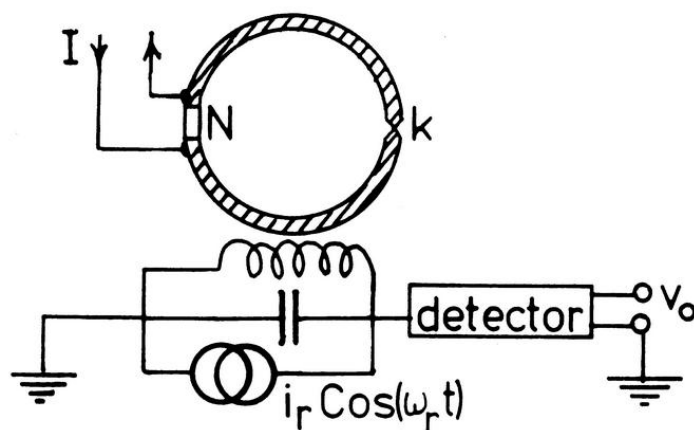
**Ilustración 3. 1** Esquema básico de un sensor SQUID. (a) Diagrama de un sensor SQUID dc. El campo externo  $B_{ext}$  está conectado mediante el transformador de flujo al SQUID. En el gradiómetro hay una bobina de compensación en serie con  $L_p$ . (b) El voltaje medio  $V$  que atraviesa el SQUID depende de la corriente dc  $I_b$  y es función periódica del flujo  $\Phi_a$  acoplado al anillo SQUID.

Los dos tipos de sensores SQUID más conocidos son los dc (*direct current*) y los rf (*radio frequency*) (Hämäläinen et ál, 1993).

Un SQUID dc, como podemos ver en la **Ilustración 3.2**, es un anillo de material superconductor con dos capas de material aislante, denominadas uniones Josephson. Su funcionamiento se basa en el fenómeno cuántico conocido como efecto Josephson, basado en las propiedades que poseen dos piezas de material superconductor separadas por una fina capa de material aislante. Esta capa actúa como una barrera al paso de la corriente, haciendo que todo el anillo se comporte como si fuera resistivo. Sin embargo, si la corriente es suficientemente pequeña, todo el anillo se comporta como un superconductor. Además, esta pequeña corriente se altera en presencia de un campo magnético (Gómez, 2008).



**Ilustración 3. 2.** Estructura de un sensor SQUID dc (Hämäläinen et ál, 1993).



*Ilustración 3. 3. Estructura de un sensor SQUID rf (Hämäläinen et ál, 1993).*

Por otro lado, los SQUID rf (ver **Ilustración 3.3**) fueron muy utilizados hace tiempo, debido a que sólo requieren que exista una unión Josephson. Sin embargo, los equipos MEG actuales utilizan sensores dc implementados en materiales superconductores de baja temperatura ya que su sensibilidad al campo magnético es 10 veces mayor que en el caso de los sensores rf (Gómez, 2008).

### 3.2.2. Contenedores criogénicos

Los SQUID, los transformadores de flujo y las conexiones entre estos están fabricados con elementos superconductores. Hoy en día, todos los equipos comerciales utilizan este tipo de elementos que necesitan estar a temperaturas próximas al cero absoluto. Estas bajas temperaturas se consiguen sumergiendo los componentes superconductores en un tanque especial que contiene helio líquido, el contenedor criogénico (Gómez, 2008).

La construcción del contenedor criogénico es una tarea exigente. No solo los sensores deben estar tan cerca de la fuente como sea posible, sino que también los materiales deben ser no magnéticos y el ruido generado por las corrientes inducidas térmicamente debe ser muy bajo. Este contenedor es un dispositivo muy complejo compuesto de multitud de capas, tanto aislantes como conductoras de calor (Hämäläinen et ál, 1993).

### 3.3. Reducción del ruido

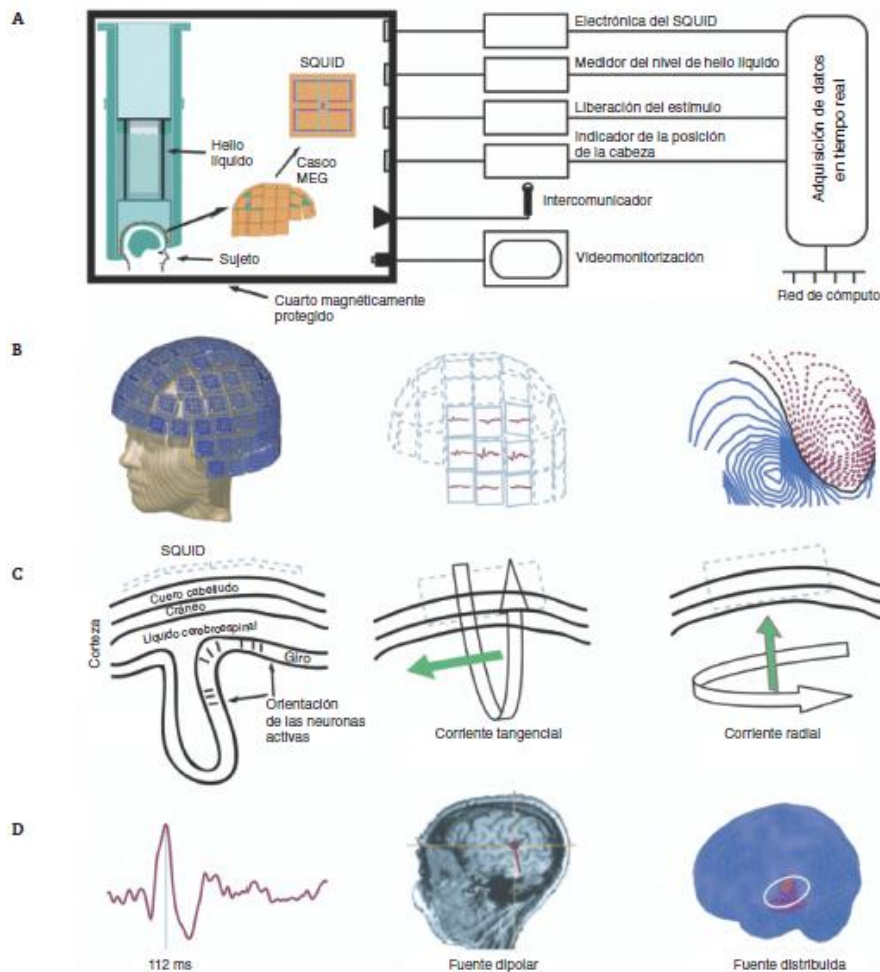
En el entorno del laboratorio, el nivel de ruido magnético es varios órdenes de magnitud más alto que las señales biomagnéticas que queremos medir. Tendríamos interferencias por parte de motores eléctricos, líneas de potencia, ascensores o, por ejemplo, trenes. En estos casos no podremos eliminar las frecuencias de las líneas de potencia y sus armónicos con filtros combo. Muchos generadores de estímulos también producen artefactos. Por ejemplo, el movimiento de los ojos y el parpadeo también son fuentes importantes de artefactos, así como la actividad del sistema cardiaco (Hämäläinen et ál, 1993). Debido a todas estas causas, es necesario que los sistemas de



registro sean capaces de atenuar el ruido. Existen diferentes técnicas para conseguirlo como pueden ser (Hämäläinen et ál, 1993):

- Habitaciones aisladas electromagnéticamente.
- Gradiómetros.
- Cancelar el ruido electrónico.
- Filtrar y promediar los datos neuromagnéticos.
- Filtros RF.

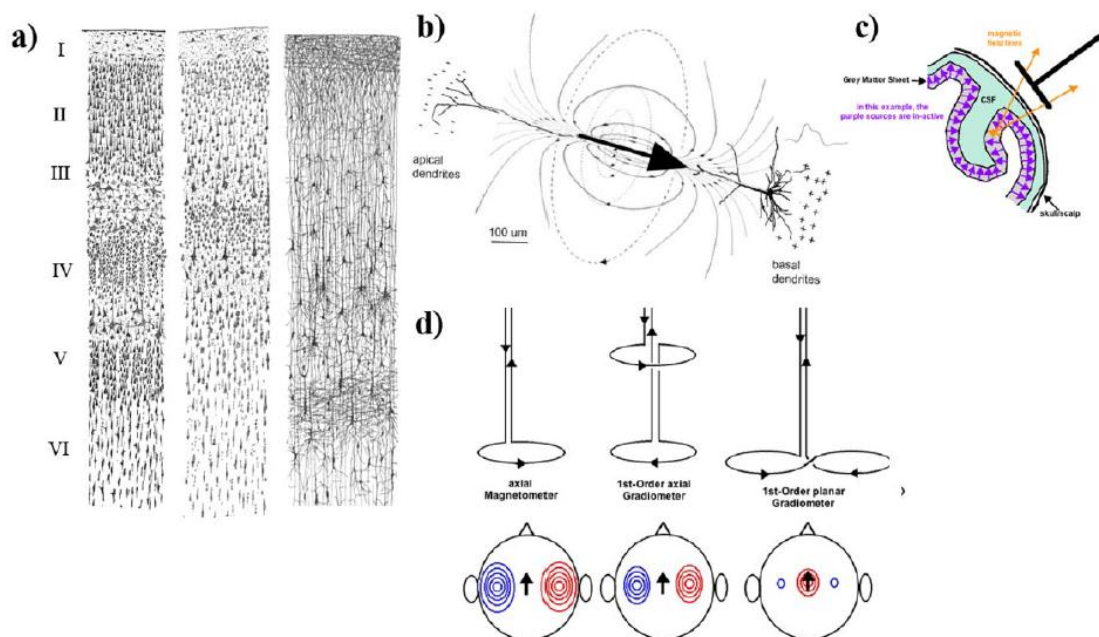
En la **Ilustración 3.4** podemos ver un resumen de toda la instrumentación para captar una señal MEG:



**Ilustración 3.4** Resumen instrumentación. **a)** Diagrama de bloques de un sistema típico MEG. El vector de sensores SQUID está bañado en helio líquido. **b)** Casco del MEG sobre un modelo, una muestra de la distribución de la respuesta auditiva evocada y sus mapas de contorno, que muestran un patrón bipolar (las líneas continuas indican el flujo magnético dentro del cerebro y las líneas punteadas, el flujo magnético hacia fuera del cerebro) **c)** Representación esquemática de las medidas del MEG en relación con la orientación de las células piramidales en la corteza; solo los componentes tangenciales de una corriente neuronal generan cambios magnéticos medibles por el SQUID. **d)** Muestra de ondas MEG de respuestas evocadas auditivas, y localización del componente seleccionado calculado como fuente dipolar usando un modelo esférico de la cabeza basado en las imágenes de resonancia magnética del propio sujeto y como fuente distribuida sobre el cerebro estándar

### 3.4. Generación de la señal

Las neuronas en el cerebro actúan como una pequeña bomba electroquímica. La estimulación de una de éstas causa que un flujo de iones cargados positivamente entre a la célula y genere despolarización. Si la despolarización tiene fuerza suficiente, genera un potencial de acción que causa que la neurona “dispare”. Cuando multitud de ellas se activan simultáneamente, como las que se encuentran en la capa piramidal de la corteza, su corriente neta converge en las dendritas apicales y fluye hacia el cuerpo celular perpendicular a la superficie de la corteza. Estas corrientes eléctricas se acompañan de un campo magnético. Se necesitarían aproximadamente unas 50000 neuronas activas para generar un campo magnético medible fuera del cuero cabelludo (Sola, 1999).



**Fig. 3.5.**

#### *Ilustración 3.5 Generación fisiológica de las señales MEG*

En la **Ilustración 3.5** vemos la generación fisiológica de las señales MEG. La subfigura (a) muestra las seis capas de la corteza cerebral. Estas son vistas como gránulos de Nissl para la visión humana (izquierda), la corteza motor (centro) y un gránulo de Golgi de la pequeña corteza motor (derecha). La subfigura (b) muestra el flujo intracelular de corriente postsináptica en una dendrita que puede ser considerado como una corriente de dipolo equivalente (flecha negra larga). La corriente extracelular se muestra con líneas simples y las líneas de campo magnético como líneas discontinuas. La subfigura (c) muestra un dipolo activo orientado tangencialmente (naranja) en la materia gris de la corteza cerebral con su campo magnético situado fuera de la cabeza y la subfigura (d) muestra las configuraciones de bobina y los patrones de campo magnético en respuesta a una única corriente de dipolo (línea negra) producidas por los tres sistemas de bobinas más comunes utilizados en sistemas comerciales MEG. De izquierda a derecha: magnetómetros, gradiómetros axiales de primer orden y gradiómetros planares de primer orden (Muthukumaraswamy, 2014).

Para poder registrar la señal magnética generada por el cerebro, es preciso conocer previamente cuál es la ubicación espacial de la cabeza del paciente, para lo cual se marcan una serie de puntos sobre los tres ejes del espacio que sirven de referencia para poder situarlos posteriormente sobre imágenes estructurales de tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM). Para establecer dichas referencias, se emplea un sistema de bobinas (*coils*) situadas en regiones diferenciadas de la cabeza que, mediante un programa y un puntero que registra la señal electromagnética de la bobina, la sitúa espacialmente y permite obtener una referencia permanente de la posición de la cabeza (Sola, 1999).

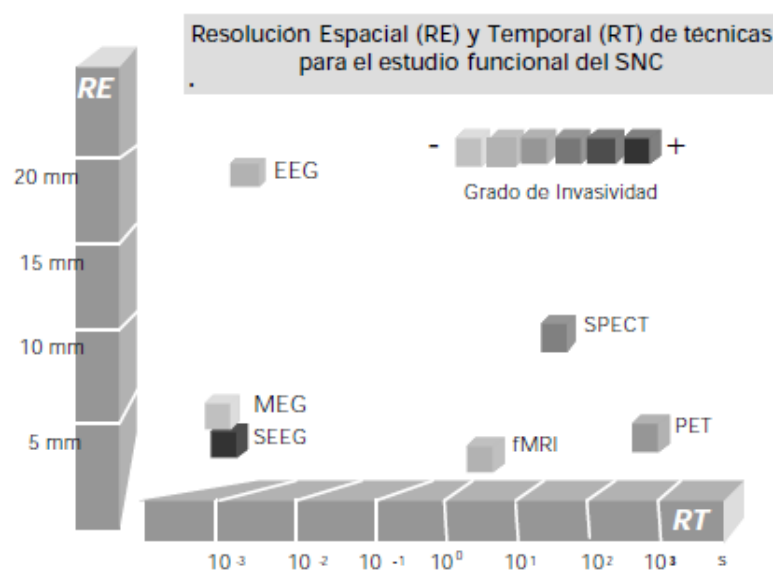
Después se coloca el paciente sentado con la cabeza parcialmente cubierta por el casco captador que no entra en contacto con el *scalp* del paciente y permite realizar estimulación visual, auditiva, etc., simultáneamente al registro, ya que los órganos sensoriales básicos quedan fuera del elemento captador (Sola, 1999).

La señal generada en un punto del cerebro es recogida por los gradiómetros distribuidos por la convexidad del casco con una distancia media de 40 mm entre ellos. Esta señal magnética captada por los gradiómetros (planales o axiales) es convertida en impulsos eléctricos mediante el anillo superconductor del SQUID. Los impulsos más débiles se digitalizan, pero han de pasar un proceso de amplificación y filtrado para poder ser analizados posteriormente. En este momento se puede elegir su frecuencia de muestreo, de hasta 8000 kHz, los filtros de bajas y altas frecuencias, designar un valor ideal de línea de base, elegir los canales con los que se desea trabajar, promediar los estudios de campos evocados para obtener una mejor relación señal a ruido, comparar áreas cerebrales y estimar el origen de dichas señales (Sola, 1999).

### 3.5. *Comparativa con otras técnicas*

Además de la técnica MEG, que hemos utilizado nosotros, existen otras técnicas que se pueden utilizar para estudiar la actividad cerebral, como por ejemplo electroencefalografía (EEG), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía simple por emisión de positrones (SPECT), resonancia magnética funcional (fMRI) y prospección por resonancia magnética (MRS). Estas técnicas pueden complementarse unas con otras. En la **Ilustración 3.6** vemos una comparativa de todas estas técnicas en función de su resolución temporal, espacial y su grado de invasividad.

En este apartado vamos a comparar la técnica MEG con las otras técnicas de análisis funcional del cerebro.



**Ilustración 3. 6** Gráfico comparativo de las diferentes técnicas del estudio funcional cerebral en función de su resolución temporal, espacial y grado de invasividad (Sola, 1999).

### 3.5.1. EEG

La EEG es una técnica que permite registrar actividad eléctrica producida por las neuronas del encéfalo a través de electrodos situados en el cuero cabelludo o en la base del cráneo (Ruiz, 2014).

Los mecanismos de generación de señales MEG y EEG son muy similares. Una de las principales ventajas de la técnica MEG es que se pueden utilizar modelos de seguimiento muy simples para localizar las fuentes. Otra ventaja de la técnica MEG es que los artefactos fisiológicos de la cabeza, como los parpadeos y los movimientos musculares, son más focales en MEG que en EEG, donde los encontramos de una forma difusa. De hecho, una serie de estudios han probado que incluso unos datos EEG “limpios” en el rango de frecuencias más alto, banda gamma, puede estar contaminado con artefactos musculares. Por ello, en los registros MEG siempre tendremos un ratio señal a ruido más alto que en las señales EEG para frecuencias altas (Muthukumaraswamy, 2014).

En términos prácticos, la MEG tiene otra ventaja sobre la EEG, ya que los sujetos no tendrán electrodos aplicados durante largos periodos de tiempo. Por el contrario, los estudios MEG para el sueño son difíciles de realizar debido a los movimientos de la cabeza. Estos estudios se realizan siempre con registros EEG y todavía no se ha publicado ninguno en MEG. Otra desventaja de los registros MEG es que la tecnología es extremadamente cara y se deben realizar en habitaciones con blindaje magnético, que son completamente inmóviles, mientras que los sistemas EEG pueden configurarse en cualquier sitio (Muthukumaraswamy, 2014).

### 3.5.2. *fMRI*

La *fMRI* permite medir los cambios metabólicos de una parte activa del cerebro utilizando imágenes de resonancia magnética. Respecto a la técnica MEG, *fMRI* tiene una resolución espacial muy alta, del orden de 0.1 a 0.3 cm, pero menor resolución temporal. Con las nuevas técnicas de *multislice eco planares* de adquisición rápida, pueden obtener imágenes de todo el cerebro en unos 2 o 3 s, aunque todavía no se acercan al tiempo real (Sola, 1999).

Al igual que las técnicas anteriores no mide directamente la actividad neuronal, sino que mide los cambios vasculares y metabólicos que se supone que generan. Esto conlleva dos inconvenientes:

1. El retraso entre activación neuronal y cambios metabólicos suficientemente intensos para ser medidos, con lo que dejan un ‘vacío’ temporal en el que no sabemos qué ocurre.
2. La autorregulación cerebral es compleja y en ciertas enfermedades puede alterarse, con lo que podemos tener errores en las mediciones (Sola, 1999).

### 3.5.3. *PET y SPECT*

Estas técnicas utilizan la radiación procedente de la transformación de partículas o radionucleidos. Ambas están limitadas y no pueden repetirse tantas veces como se quiera, ya que se somete al paciente a una radiación con efecto acumulativo.

La técnica *SPECT* utiliza Tecnecio para la radiación, cuya vida media en el espacio intravascular es relativamente alta (del orden de horas), con lo que no puede repetirse el estudio hasta que la emisión haya desaparecido. Esta técnica es útil para la medición de flujo cerebral con un coste relativamente bajo, pero con cierto riesgo (Sola, 1999).

La técnica *PET* tiene la misma limitación de dosis y un mayor coste de instalación y mantenimiento de los aparatos y de los estudios, debido a que necesitan un ciclotrón. La vida media de los compuestos es más baja (del orden de minutos) y tiene mejor resolución espacial respecto a la técnica anterior, del orden de 0,4 a 1 cm<sup>3</sup>. Es una buena técnica para el rastreo de tumores y para estudios funcionales en los que no se precise una gran resolución temporal (Sola, 1999).

### 3.5.4. *MRS*

Esta técnica permite la detección directa de metabolitos en el cuerpo humano de forma no invasiva. Desde un punto de vista psicofarmacológico, de todos los metabolitos de los que podemos obtener imágenes, los más interesantes son el GABA, el glutamato y la glutamina. Se han realizado varios estudios combinando las técnicas MEG y *MRS*, aunque la interpretación de las concentraciones de metabolitos medidos es difícil (Muthukumaraswamy, 2014).

La MRS puede medir volúmenes de hasta 10 cm<sup>3</sup> con una resolución temporal de decenas de segundos, aunque es mayor cuanto más volumen se mida. Tanto esta técnica como la fMRI tienen el inconveniente de generar y someter al paciente a campos magnéticos del orden de 20 a 80000 veces el campo magnético de la tierra (Sola, 1999).

En la **Ilustración 3.7** vemos los diferentes dispositivos utilizados para capturar señales con las técnicas descritas.

**(a) Dispositivo EEG**



**(b) Dispositivo MEG**



**(c) Dispositivo fMRI**



**(d) Dispositivo MRS**



**(e) Dispositivo SPECT**



**(f) Dispositivo PET**



*Ilustración 3.7 Técnicas de registro de la actividad cerebral*

### 3.6. Datos sociodemográficos

En este estudio se ha analizado la actividad MEG de 32 sujetos, que procedían del Instituto de Psiquiatría y Salud Mental del Hospital Universitario San Carlos. El grupo de pacientes está formado por 15 enfermos diagnosticados con esquizofrenia con una edad de  $31,93 \pm 6,6$  (media  $\pm$  desviación estandar), mientras que después contamos con 17 sujetos sanos, con una edad de  $32,29 \pm 6,12$ . En la Tabla 3.1 vemos los datos sociodemográficos de los dos grupos de sujetos.

Esquizofrénicos			Controles		
Id	Género	Edad	Id	Género	Edad
LOLA02	Hombre	24	Cont19	Hombre	30
LOLA06	Mujer	32	Cont22	Hombre	31
LOLA09	Hombre	23	Beata10a	Mujer	26
LOLA11	Hombre	32	Cont30	Hombre	33
LOLA12	Hombre	30	Cont40	Hombre	40
LOLA14	Hombre	32	Cont42a	Hombre	24
LOLA16	Hombre	45	Cont46	Mujer	27
LOLA18	Hombre	28	Cont49	Hombre	40
LOLA19	Hombre	27	Cont59	Mujer	40
LOLA20	Hombre	23	Cont1med	Mujer	30
LOLA22	Hombre	42	Control23	Hombre	36
LOLA23	Hombre	35	Cont73Beat	Hombre	23
LOLA24	Mujer	31	Camilo05	Mujer	42
EsqLilly01	Mujer	38	Interfe60	Hombre	29
LOLA17	Mujer	37	Cont129	Hombre	26
			Cont16b	Hombre	36
			Interfe58	Hombre	36

*Tabla 3. 1. Datos sociodemográficos de los grupos*

### 3.7. Características de los registros MEG

Las señales MEG fueron registradas mediante un magnetómetro de 148 canales, modelo MAGNES 2500WH de la empresa 4D Neuroimaging, en una habitación aislada magnéticamente situada en el Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego de la Universidad Complutense de Madrid. Los registros se han tomado con los sujetos despiertos, en reposo y con los ojos cerrados. Se les pidió que evitaran realizar movimientos con el fin de reducir el número de artefactos en los registros. Para cada sujeto se registraron un total de 5 minutos de actividad MEG espontánea a 678.17Hz, con un filtrado hardware entre 0.1 y 200Hz. Esto se submuestreó por un factor de 4, obteniendo una frecuencia de muestreo de 169.549 Hz. Por último, las señales se filtraron entre 1 y 65 Hz con un filtro de ventana de Hamming. Se obtuvieron un total

de 50863 muestras, que se dividieron en épocas de 5 segundos (848 muestras) a las que se aplicó el procesado. (Fernández et *ál*, 2011).

Para el rechazo de artefactos se realizó un análisis visual, para eliminar todas las épocas contaminadas posibles, así como, un análisis de componentes independientes ICA (con lo que conseguimos rechazar los artefactos oculares y del corazón).



## CAPITULO 4. MÉTODOS

<b>4.1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2.</b>	<b>MEDIDAS DE CONECTIVIDAD</b> .....	<b>32</b>
4.2.1.	COHERENCIA (COH).....	32
4.2.2.	PHASE LOCKING VALUE (PLV).....	33
4.2.3.	SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD (SL).....	33
4.2.4.	CAUSALIDAD DE GRANGER LINEAL (GC).....	35
<b>4.3.</b>	<b>TEORÍA DE GRAFOS</b> .....	<b>36</b>
4.3.1.	MEDIDAS BÁSICAS (BASIC MEASURES) .....	38
4.3.1.1.	Grado del nodo (Node Degree) .....	38
4.3.1.2.	Longitud mínima de Camino (Shortest Path Length).....	38
4.3.2.	MEDIDAS DE SEGREGACIÓN (MEASURES OF SEGREGATION) .....	38
4.3.2.1.	Coefficiente de agrupamiento (Clustering coefficient) .....	39
4.3.3.	MEDIDAS DE RESISTENCIA (MEASURES OF RESILIENCE) .....	39
4.3.3.1.	Coefficiente de asortatividad (Assortativity coefficient) .....	39
4.3.4.	MEDIDAS DE CENTRALIDAD (MEASURES OF CENTRALITY).....	40
4.3.4.1.	Centralidad del nodo (Betweenness centrality) .....	40
4.3.5.	MEDIDAS DE INTEGRACIÓN (MEASURES OF INTEGRATION) .....	40
4.3.5.1.	Eficiencia Global (Global Efficiency).....	41
<b>4.4.</b>	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>41</b>
<b>4.4.1.</b>	<b>TEST ESTADÍSTICO ANOVA1</b> .....	<b>42</b>
<b>4.4.2.</b>	<b>MÉTODO FALSE DISCOVERY RATE (FDR)</b> .....	<b>43</b>
<b>4.4.3.</b>	<b>DIAGRAMAS DE CAJAS Y BIGOTES</b> .....	<b>43</b>

#### 4.1. Introducción

En este punto se van a explicar los métodos aplicados a la base de datos de registros MEG del proyecto, para cada una de las 5 bandas analizadas. Comenzaremos con las medidas de conectividad. Con ello, podremos obtener los pesos de las conexiones entre nodos, necesarios para el análisis de grafos que realizaremos posteriormente. El análisis de grafos tiene como objetivo la caracterización de la actividad cerebral como una red formada esencialmente por nodos y vértices (Stam et ál, 2007).

#### 4.2. Medidas de conectividad

En este TFG se han seleccionado diferentes medidas de conectividad para poder abordar las diferentes categorías en las que están agrupadas. En concreto se ha calculado la Coherencia, (COH) como medida clásica, el *Phase Locking Value* (PLV) como medida de sincronización de fase, la *Synchronization Likelihood* (SL) como medida de sincronización generalizada y la causalidad de Granger (GC) como medida direccional (Niso et ál, 2013).

##### 4.2.1. Coherencia (COH)

La coherencia es una medida clásica de conectividad que muestra la correlación lineal entre dos variables  $x(t)$  e  $y(t)$  en función de la frecuencia,  $f$ . Se define como el módulo al cuadrado de la función de coherencia ( $K$ ), que es el ratio 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  $S_{yy}(f)$  (Niso et ál, 2013).

$$K_{xy}(f) = \frac{S_{xy}(f)}{\sqrt{S_{xx}(f) * S_{yy}(f)}} \quad (4.1)$$

Luego la coherencia viene definida como:

$$COH_{xy}(f) = |K_{xy}(f)|^2 = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f) * S_{yy}(f)} \quad (4.2)$$

Mientras que las densidades espectrales las calcularíamos de la siguiente forma:

$$S_{xx}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |X_n(f)|^2 \quad (4.3)$$

$$S_{yy}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N |Y_n(f)|^2 \quad (4.4)$$

$$S_{xy}(f) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N Y_n(f) * X_n^*(f) \quad (4.5)$$

### 4.2.2. Phase Locking Value (PLV)

El PLV es una medida de sincronización de fase que solamente hace uso de la diferencia relativa de fase y se define como:

$$PLV = \left| \langle e^{i\Delta\phi_{rel}(t)} \rangle \right| = \left| \left\langle \frac{1}{N} * \sum_{n=1}^N e^{i\Delta\phi_{rel}(t_n)} \right\rangle \right| = \frac{\sqrt{\langle \cos(\Delta\phi_{rel}(t)) \rangle^2 + \langle \sin(\Delta\phi_{rel}(t)) \rangle^2}}{\sqrt{\langle \cos(\Delta\phi_{rel}(t)) \rangle^2 + \langle \sin(\Delta\phi_{rel}(t)) \rangle^2}} \quad (4.6)$$

donde  $\langle \rangle$  indica tiempo medio.

El PLV estima como está distribuida la fase relativa alrededor de la circunferencia unidad. Cuando tenemos una fuerte sincronización de fase entre  $X$  e  $Y$ , la fase relativa ocupa una pequeña porción del círculo y el PLV está cerca de 1. Pero si nuestro sistema no está sincronizado, la fase relativa se extiende todo sobre el círculo unidad y el PLV resultante es bajo. El PLV trata la variabilidad entre ensayos de la diferencia de fase en el tiempo. También podemos referirnos al PLV como Media de la coherencia de fase (Mormann, 2000) cuando tratamos con datos continuos en lugar de respuestas evocadas.

El valor del PLV puede estar distribuido entre 0 y 1, es decir  $0 \leq PLV \leq 1$ , (Niso et ál, 2013).

### 4.2.3. Synchronization Likelihood (SL)

La medida *Synchronization Likelihood* es una medida de sincronización generalizada. Estas medidas se refieren a una situación en el que el estado de un sistema dinámico  $Y$  es función de este u otro  $X$ , es decir  $Y = F(X)$ . La existencia de una sincronización generalizada entre  $X$  e  $Y$  tiene una importante consecuencia: estados similares tienden a ocurrir en tiempos similares en ambos subsistemas. En términos de la señal que el sistema genera, esto significa que si los patrones temporales en  $x(t)$  en los tiempos  $t_i$  y  $t_j$  son similares, igualmente los patrones en  $y(t)$  en estos mismos tiempos serían similares (Niso et ál, 2013).

*Synchronization Likelihood* (Stam & van Dijk, 2002), es el índice más popular para estimar la sincronización generalizada en datos neurosicológicos. Este índice, que está estrechamente relacionado con el concepto de información mutua generalizada, se basa en la detección de patrones que ocurren simultáneamente, que pueden ser complejos y ampliamente diferentes a través de las señales. En comparación con los demás índices de sincronización generalizados, que evalúan la existencia de conectividad entre solo dos señales,  $x(t)$  e  $y(t)$ , el índice SL es realmente multivariable, ya que da una estimación normalizada de las interdependencias dinámicas entre  $M$ , que será siempre  $\geq 2$ , series de tiempo  $x_1(t), \dots, x_M(t)$ . Entonces los correspondientes vectores de retardo  $d$ -dimensionales en un tiempo  $n$  están definidos como:

$$x_{1,n} = (x_1(n), x_1(n - \tau), \dots, x_1(n - (d - 1) * \tau))$$

$$x_{2,n} = (x_2(n), x_2(n - \tau), \dots, x_2(n - (d - 1) * \tau))$$

$$\vdots$$

$$\vdots$$
(4.7)

$$x_{M,n} = (x_M(n), x_M(n - \tau), \dots, x_M(n - (d - 1) * \tau))$$

donde  $\tau$  es el tiempo de retardo.

La probabilidad de que dos vectores integrados en una señal  $x_m(t)$  ( $m=1, \dots, M$ ) están más cerca el uno al otro que una distancia  $\varepsilon$  dada un tiempo  $n$ , está dado por:

$$P_{m,n}^\varepsilon = \frac{1}{2*(w_2-w_1)} * \sum_{w_1 < |n-j| < w_2}^N \theta(\varepsilon - |x_{m,n} - x_{m,j}|)$$
(4.8)

donde  $\theta$  es la función de Heaviside que está definida como:

$$\theta(x) = \begin{cases} 1 & \text{si } x > 0 \\ 0 & \text{resto} \end{cases}$$
(4.9)

$w_1$  es la ventana de Theiler, que se usa para evitar los efectos de la auto correlación en los cálculos y  $w_2$  es una ventana que acentúa la resolución en el tiempo de una medida de sincronización y es elegido como  $w_1 \ll w_2 \ll N$  (Niso et ál, 2013).

Ahora nosotros determinamos para cada par de tiempos discretos  $(n,j)$  dentro de la ventana de tiempo  $w_1 < |n - j| < w_2$  el número de canales  $H_{n,j}$  donde los vectores integrados  $x_{m,n}$  y  $x_{m,j}$  estarán más cercanos que una distancia crítica  $\varepsilon_{m,n}$ :

$$H_{n,j} = \sum_{m=1}^M \theta(\varepsilon_{m,n} - |x_{m,n} - x_{m,j}|)$$
(4.10)

Este número se encuentra en el rango entre 0 y  $M$ , y refleja cuantas de las señales integradas se parecen entre sí. Luego, nosotros definimos la  $S_{m,n,j}$  para cada señal  $m$  y un par de tiempos discretos  $(n,j)$  como:

$$\text{Si } |x_{m,n} - x_{m,j}| < \varepsilon_n: S_{m,n,j} = \frac{H_{n,j}-1}{M-1}$$
(4.11)

$$\text{Si } |x_{m,n} - x_{m,j}| \geq \varepsilon_n: S_{m,n,j} = 0$$

Para una media total de todas las  $j$ , nosotros obtenemos la  $SL_{m,n}$ , como:

$$SL_{m,n} = \frac{1}{2(w_2-w_1)} * \sum_{w_1 < |n-j| < w_2}^N S_{m,n,j} \quad (4.12)$$

$SL_{m,n}$  describe como de fuerte es la sincronización entre el canal  $x_m(t)$  en un tiempo  $n$  con todos los otros  $M-1$  canales.

Podemos, finalmente, conseguir un valor para la SL en todo el intervalo de tiempo considerando  $SL_m$  como la media de todos los  $SL_{m,n}$  en todo  $n$ . (Niso et ál, 2013).

#### 4.2.4. Causalidad de Granger lineal (GC)

Para dos señales medidas simultáneamente  $x(t)$  e  $y(t)$ , si se puede predecir la primera señal mejor, incorporando la información anterior de la segunda señal, en lugar de usar solamente la información de la primera, entonces la segunda señal se dice que es causal con la primera. Con esto, cuando añadimos valores pasados de  $x(t)$  a una regresión de  $y(t)$  mejoraremos la predicción que obtenemos (Niso et ál, 2013).

Para un modelo auto regresivo uni-variante, tenemos:

$$\begin{aligned} x(n) &= \sum_{k=1}^P a_{x,k} x(n-k) + u_x(n) \\ y(n) &= \sum_{k=1}^P a_{y,k} y(n-k) + u_y(n) \end{aligned} \quad (4.13)$$

donde  $a_{i,j}$  son los parámetros modelo (coeficientes normalmente estimados por el método de los mínimos cuadrados),  $p$  es el orden del modelo autoregresivo y  $u_i$  son los residuos asociados con el modelo. Aquí, la predicción de cada señal,  $x$  e  $y$ , está formada solo por su propio pasado,  $\bar{x}$  e  $\bar{y}$  respectivamente. La varianza de los residuos se denota como:

$$V_{x|\bar{x}} = var(u_x) \quad (4.14)$$

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

Y para un modelo auto regresivo vi-variante:

$$\begin{aligned}
 x(n) &= \sum_{k=1}^P a_{x|x,k} x(n-k) - \sum_{k=1}^P a_{x|y,k} y(n-k) + u_{xy}(n) \\
 y(n) &= \sum_{k=1}^P a_{y|x,k} x(n-k) - \sum_{k=1}^P a_{y|y,k} y(n-k) + u_{yx}(n)
 \end{aligned}
 \tag{4.15}$$

donde los residuos ahora dependen del valor pasado de ambas señales y sus varianzas son:

$$\begin{aligned}
 V_{x|\bar{x},\bar{y}} &= \text{var}(u_{xy}) \\
 V_{y|\bar{x},\bar{y}} &= \text{var}(u_{yx})
 \end{aligned}
 \tag{4.16}$$

donde  $\text{var}(\cdot)$  es la varianza a lo largo del tiempo y  $x|\bar{x},\bar{y}$  es la predicción de  $x(t)$  por las muestras pasadas de valores de  $x(t)$  e  $y(t)$  (Niso et ál, 2013).

Luego, la causalidad de Granger de  $y$  a  $x$ , predecir  $x$  de  $y$ , es:

$$GC_{y \rightarrow x} = \ln\left(\frac{V_{x|\bar{x}}}{V_{x|\bar{x},\bar{y}}}\right)
 \tag{4.17}$$

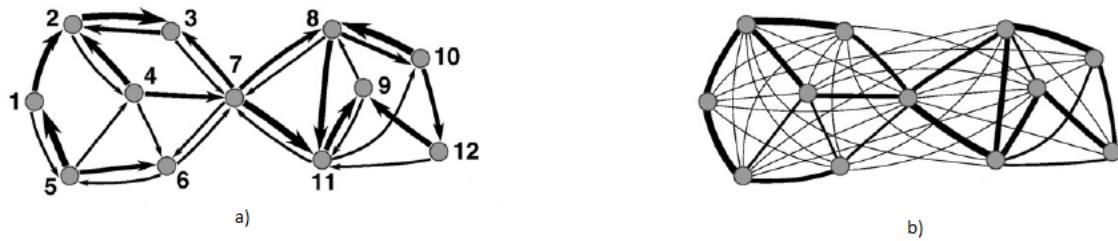
y el resultado varía entre  $0 \leq GC_{Y \rightarrow X} \leq \infty$ . (Niso et ál. 2013).

### 4.3. Teoría de grafos

La teoría de grafos es un campo de las matemáticas que trata sobre la teoría de las redes complejas y el estudio de grafos. En principio, una red puede ser representada por grafos, que son un conjunto de vértices y sus correspondientes enlaces (Stam et ál, 2010b). Los nodos en las redes cerebrales a gran escala, por lo general, representan regiones del cerebro, mientras que los enlaces representan conexiones anatómicas, funcionales, o efectivas, dependiendo del conjunto de datos (Rubinov et ál, 2010).

Teniendo en cuenta el tipo de enlace podemos hacer varias clasificaciones: dependiendo de su peso o de su direccionalidad.

- I. **Teniendo en cuenta su direccionalidad:** los enlaces pueden ser directos, cuando importa el sentido de las conexiones en los enlaces o indirectos cuando no importa el sentido de las conexiones en los enlaces.



**Ilustración 4.1** a) Enlaces direccionales, b) enlaces no direccionales (Rubinov et ál, 2010).

**II. Teniendo en cuenta su peso:** los enlaces se diferencian teniendo en cuenta los pesos que posean.

**a. Enlaces binarios:** denotan la presencia o ausencia de conexión entre dos nodos ( $a_{ij} = 0$  o  $1$ ). Para generarlos utilizamos un umbral, asignando con valor 1 los valores superiores y con valor 0 los valores inferiores.

**b. Enlaces ponderados:** guardan información sobre la robustez de la conexión entre dos nodos mediante la asignación de un peso a la conexión ( $w_{ij}$ ), comprendido entre 0 o 1, es decir  $0 < w_{ij} < 1$ . (Rubinov et ál, 2010).

Para representar la información relativa a los enlaces entre pares de nodos de un grafo en una red neuronal, se va a emplear un concepto conocido como matriz de adyacencia. Dicha matriz será cuadrada y contendrá tantas filas y columnas como número de nodos contenga el grafo. Cada punto de esta matriz indicará la presencia o no de una conexión, si tratamos con una red binaria, o la fuerza de la conexión, si tratamos con una red ponderada.

De esta manera, en nuestro caso se va a definir una red con  $N=148$  nodos, de tal manera que cada nodo se corresponda con un canal MEG, y con los pesos de los nodos.

A partir de esta definición de la red, ésta puede caracterizarse mediante distintos parámetros que se pueden clasificar en medidas básicas (*Basic measures*), medidas de segregación (*Measures of segregation*), medidas de integración (*Measures of integration*), medidas de centralidad (*Measures of centrality*) y medidas de resistencia (*Measures of resilience*) (Rubinov et ál, 2010).

La forma de implementar estas medidas variará dependiendo de si la red es ponderada o binaria. En nuestro caso se van a emplear las dos, ya que primero utilizaremos una red ponderada y después una red binaria para estudiar la influencia de la umbralización en los parámetros de red.

### 4.3.1. Medidas básicas (Basic measures)

#### 4.3.1.1. Grado del nodo (Node Degree)

Indica el número de enlaces conectados a un nodo. En un grafo ponderado la medida equivalente es la fuerza de los nodos (suma de los pesos de todos sus nodos incidentes).

- Para redes binarias:

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (4.18)$$

- Para redes ponderadas:

$$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (4.19)$$

#### 4.3.1.2. Longitud mínima de Camino (Shortest Path Length)

Indica el número de conexiones en el camino más corto entre dos nodos. En un grafo ponderado será el camino con menos suma de los pesos de los enlaces entre dos vértices (notar que no es necesario el camino con el menor número de enlaces) (Rubinov et ál., 2010).

- Para redes binarias:

$$d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv} \quad (4.20)$$

Hay que denotar que para vértices desconectados  $d_{ij} = \infty$ .

- Para redes ponderadas:

$$d_{ij}^w = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} f(w_{uv}) \quad (4.21)$$

donde  $f$  es un mapa de pesos de longitud y  $g_{i \leftrightarrow j}$  es el camino con menor peso entre  $i$  y  $j$ .

### 4.3.2. Medidas de segregación (Measures of segregation)

La segregación funcional en el cerebro es la capacidad de que el procesamiento especializado ocurra dentro de los grupos densamente interconectados en las regiones del cerebro. Las medidas de segregación cuantifican principalmente la presencia de tales grupos, conocidos como clusters o módulos, dentro de la red. Las medidas de segregación tienen interpretaciones sencillas en redes anatómicas y funcionales. La presencia de clusters en las redes anatómicas sugiere el potencial de segregación funcional en estas redes, mientras que la presencia de clusters en redes funcionales sugiere una organización de dependencias estadísticas indicativas de procesamiento neuronal segregado (Rubinov et ál., 2010).



#### 4.3.2.1. *Coefficiente de agrupamiento (Clustering coefficient)*

Es una medida de conexión local de un grafo. Cuantifica el número de enlaces presentes entre los nodos vecinos dividido entre el número total posible de nodos entre los vecinos.

El coeficiente de agrupamiento se utiliza para estimar la densidad local de los enlaces entre grupos de nodos vecinos, en nuestro casos canales MEG. Tal y como está definido, el valor depende de los pesos de las conexiones y de la estructura de la red, pero también dependen del tamaño de la misma (Rubinov *et ál.*, 2010).

- Para redes binarias:

$$C = \frac{1}{n} * \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} * \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i-1)} \quad (4.22)$$

- Para redes ponderadas:

$$C^w = \frac{1}{n} * \sum_{i \in N} \frac{2t_i^w}{k_i(k_i-1)} \quad (4.23)$$

#### 4.3.3. *Medidas de resistencia (Measures of resilience)*

La conectividad cerebral influye en la capacidad que tienen las lesiones neuropatológicas en afectar a la actividad cerebral funcional. Por ejemplo, el grado de deterioro funcional se determina en gran medida por la región anatómica afectada en un accidente cerebrovascular, o por la capacidad de la conectividad anatómica para soportar cambios degenerativos en la enfermedad de Alzheimer (Rubinov *et ál.*, 2010).

El análisis de redes complejas es capaz de caracterizar directa e indirectamente tales propiedades de resistencia de la red.

#### 4.3.3.1. *Coefficiente de asortatividad (Assortativity coefficient)*

Es un coeficiente de correlación entre los grados de todos los nodos en dos extremos opuestos de un enlace. Las redes con un coeficiente de asortatividad positivo es más probable que tengan un núcleo de *hubs* (nodos con un alto coeficiente de participación) de alto grado mutuamente interconectados. Por otro lado, las redes con un coeficiente negativo de asortatividad es más probable que se hayan distribuido ampliamente y, por consiguiente, los *hubs* sean más vulnerables (Rubinov *et ál.*, 2010).

- Para redes binarias:

$$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} k_i k_j - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i^2 + k_j^2) - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} (k_i + k_j) \right]^2} \quad (4.24)$$

- Para redes ponderadas:

$$r^w = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} w_{ij} k_i^w k_j^w - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} ((k_i^w)^2 + (k_j^w)^2) - \left[ l^{-1} \sum_{(i,j) \in L} \frac{1}{2} w_{ij} (k_i^w + k_j^w) \right]^2} \quad (4.25)$$

#### 4.3.4. Medidas de centralidad (Measures of centrality)

Las regiones cerebrales importantes (*hubs*) con frecuencia interaccionan con muchas otras regiones, facilitando la integración funcional, y jugando un papel clave en la resistencia de la red. Las medidas de centralidad del nodo evalúan la importancia de los diversos nodos individualmente en los criterios anteriores (Rubinov *et ál.*, 2010).

##### 4.3.4.1. Centralidad del nodo (Betweenness centrality)

Es la fracción de todos los caminos más cortos que pasan a través de un particular vértice o enlace.

$$b_i = \frac{1}{(n-1)(n-2)} * \sum_{\substack{h,j \in N \\ h \neq j, h \neq i, j \neq i}} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}} \quad (4.26)$$

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

La centralidad del nodo se calcula de forma equivalente en redes ponderadas o binarias, teniendo en cuenta que la longitud de los caminos debe estar calculada respectivamente para redes ponderadas o binarias (Rubinov *et ál.*, 2010).

##### 4.3.5. Medidas de integración (Measures of integration)

La integración funcional en el cerebro es la capacidad para combinar rápidamente la información específica de las diferentes regiones del cerebro. Las medidas de integración caracterizan este concepto estimando la facilidad con la que las regiones se comunican y están basadas en el concepto de camino. Los caminos representan rutas potenciales de flujo de información entre pares de regiones del cerebro. La longitud del camino como consecuencia estima el potencial de la

integración funcional entre regiones del cerebro, con lo que caminos cortos implican fuerte potencial para la integración. Las rutas en las redes funcionales representan secuencias de asociaciones estadísticas y pueden no corresponderse con el flujo de información sobre las conexiones anatómicas. Como consecuencia, las medidas de la red según trayectorias funcionales son más difíciles de interpretar. Estas medidas pueden ser más fáciles de interpretar cuando la información acerca de las conexiones anatómicas está disponible para los mismos temas (Rubinov *et ál.*, 2010).

#### 4.3.5.1. *Eficiencia Global (Global Efficiency)*

Es la media de la inversa del camino más corto colocando el valor a cero para enlaces entre vértices desconectados, con lo que está inversamente relacionada con la longitud mínima de camino. Una opción para calcularla es calcular primero la eficiencia local,  $E_i$ , y promediarlas todas.

- Para redes binarias:

$$E = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n-1} \quad (4.27)$$

- Para redes ponderadas:

$$E^w = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} (d_{ij}^w)^{-1}}{n-1} \quad (4.28)$$

#### 4.4. *Análisis estadístico*

Después de realizar los cálculos anteriores vamos a aplicar un test estadístico. Con ello queremos comprobar si podemos diferenciar los registros MEG de los grupos de control y esquizofrenia.

Para las medidas de la teoría de grafos también llevaremos a cabo los diagramas de cajas y bigotes, lo que nos permitirá visualizar las distribuciones de los datos de los diferentes grupos y comprobar si tenemos diferencias significativas.

#### 4.4.1. Test estadístico ANOVA

El propósito de estos test, como hemos dicho antes, es determinar si los datos de varios grupos tienen una media común. Es decir, nos permite encontrar si diferentes grupos de una variable independiente tienen diferentes efectos sobre una variable respuesta  $y$ . El test ANOVA es un caso especialmente simple del modelo lineal:

$$y_{ij} = \alpha_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (4.29)$$

con las siguientes consideraciones:

- $y_{ij}$  es una observación, en la que  $i$  representa el número de observación, y  $j$  representa un grupo diferente de una predicción de la variable  $y$ . Todas las  $y_j$  son independientes.
- $\alpha_{ij}$  representa la población media del grupo  $j$ .
- $\varepsilon_i$  es un error aleatorio, independiente y distribuido de forma normal, con media cero y varianza constante.

Este modelo asume que las columnas de  $y$  son una constante  $\alpha_i$  mas una componente de error  $\varepsilon_i$ . ANOVA nos ayuda a determinar si esta constante es la misma.

ANOVA intenta diferenciar el caso hipotético en que todos los grupos son iguales contra el caso alternativo en el que al menos uno de los grupos es diferentes de los otros, en nuestro solo vamos a tener dos grupos controles y enfermos, es decir:

$$H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \dots = \alpha_k \quad (4.30)$$

$$H_1: \text{no todos los grupos son iguales}$$

Este test asume que las muestras de la población están distribuidas de forma normal, hecho que puede no ser cierto, podríamos comprobarlo utilizando por ejemplo la función de Matlab, *normplot*.

Estos test para la diferencia en los grupos significan partir la variación total de los datos en dos componentes:

- Variación del grupo sobre el total de la media, por ejemplo,  $\bar{y}_j - \bar{y}$  (variación entre los grupos, donde  $\bar{y}_j$  es la muestra del grupo  $j$ , y  $\bar{y}$  es la media total de la muestra).
- Variación de las observaciones en cada grupo de la estimación de la media del grupo  $y_{ij} - \bar{y}_j$ .

En otras palabras, ANOVA divide el total de la suma al cuadrado (SST) en dos sumas efectivas entre grupos (SSR) y la suma de los cuadrados de los errores (SSE):

$$\underbrace{\sum_i \sum_j (y_{ij} - \bar{y})^2}_{SST} = \underbrace{\sum_j n_j * (\bar{y}_j - \bar{y})^2}_{SSR} + \underbrace{\sum_i \sum_j (y_{ij} - \bar{y}_j)^2}_{SSE} \quad (4.31)$$

donde  $n_j$  es el tamaño de la muestra par el grupo  $j$ ,  $j = 1, 2, \dots, k$ .

Luego ANOVA compara la variación entre grupos con la variación sin grupos. Si el ratio de la variación sin-grupo entre variación con-grupo es significativamente alta, se puede concluir que hay una diferencia significativa entre los grupos.

#### 4.4.2. Método *False Discovery Rate* (FDR)

En nuestro estudio, en algunas ocasiones, teníamos demasiadas diferencias que podían no ser significativas, por lo que hemos optado por utilizar un método denominado FDR (*False Discovery Rate*) para eliminar las diferencias que no sean significativas.

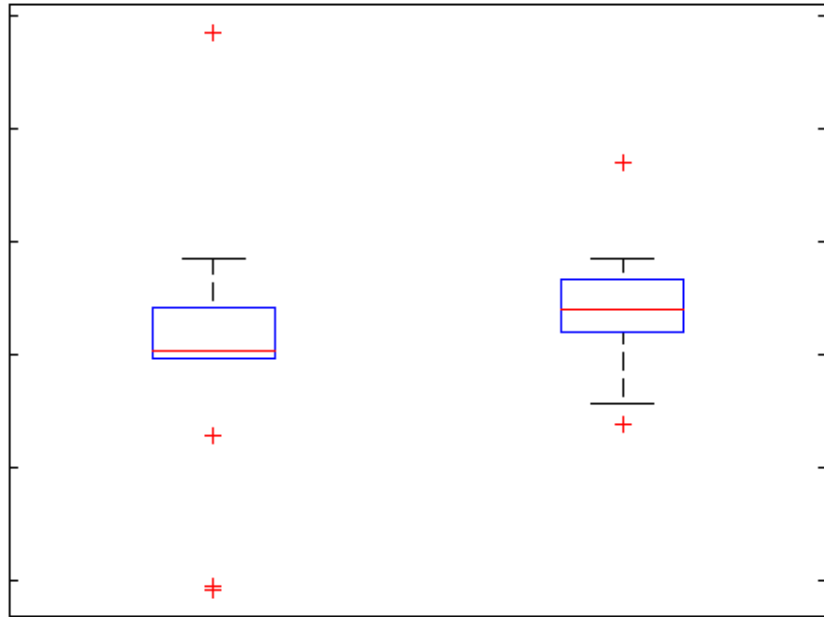
Este método varía el umbral de decisión, adaptándolo en función de la cantidad de datos. Es más sensible que otros métodos similares, ya que utiliza una métrica más tolerante para detectar las diferencias que no sean significativas. Sin embargo, si realmente no hay señal en el cerebro, el método FDR tiene el mismo control que los métodos estándar. Esto indica, que si la hipótesis es verdadera en todas partes, el procedimiento FDR controlará la oportunidad de un falso positivo en cualquier zona del cerebro.

#### 4.4.3. Diagramas de cajas y bigotes

Los diagramas de cajas y bigotes, también denominados *boxplots*, sirven para organizar un conjunto de datos. Están formados por tres cuartiles y los valores mínimos y máximos de los datos, dispuestos sobre un rectángulo vertical. Las líneas que sobresalen de la caja se prolongan hasta el mínimo, por abajo, y el máximo, por arriba y se los denomina bigotes (Ruiz, 2014).

Cualquier valor que no se encuentra en este rango se le denomina *outlier*, y lo identificamos con un símbolo '+'.

En cuanto a los cuartiles: el primer cuartil o percentil 25 es el valor por debajo del cual ocurre el 25% de las observaciones, lado inferior, el segundo cuartil o mediana es el valor de la variable que ocupa el lugar central, la línea horizontal que cruza el rectángulo y el tercer cuartil o percentil 75 es el valor por debajo del cual se encuentra el 75% de los datos, lado superior. En la siguiente figura tenemos un ejemplo:



*Ilustración 4. 2 Ejemplo de un boxplot con outliers*

## CAPITULO 5. RESULTADOS

<b>5.1.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN</i></b> .....	<b>46</b>
<b>5.2.</b>	<b><i>PREPROCESADO</i></b> .....	<b>46</b>
<b>5.3.</b>	<b><i>MEDIDAS DE CONECTIVIDAD</i></b> .....	<b>46</b>
5.3.1.	<i>COHERENCIA</i> .....	47
5.3.2.	<i>PHASE LOCKING VALUE</i> .....	49
5.3.3.	<i>SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD</i> .....	51
5.3.4.	<i>CAUSALIDAD DE GRANGER</i> .....	53
<b>5.4.</b>	<b><i>ANÁLISIS DE RED</i></b> .....	<b>55</b>
5.4.1.	<i>COHERENCIA</i> .....	56
5.4.2.	<i>PHASE LOCKING VALUE</i> .....	61
5.4.3.	<i>SYNCHRONIZATION LIKELIHOOD</i> .....	66
<b>5.5.</b>	<b><i>INFLUENCIA DE LA UMBRALIZACIÓN EN LOS PARÁMETROS DE RED</i></b> .	<b>71</b>

### 5.1. *Introducción*

En este capítulo se van a mostrar los resultados obtenidos sobre nuestra base de datos, con los parámetros descritos anteriormente. Primero vamos a hacer un análisis de las medidas de conectividad COH, PLV, SL y GC. A continuación, sobre todas estas medidas vamos a calcular los parámetros de la teoría de grafos descritos. Únicamente excluirémos la GC, ya que no podemos aplicar teoría de grafos debido a que su matriz de adyacencia no es simétrica.

Para calcular las medidas de conectividad vamos a utilizar el *toolbox* de Matlab HERMES, desarrollado por el Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid en colaboración con el Grupo de Ingenieros Electrónicos y Bioingeniería de la Universidad de Tenerife.

En segundo lugar, utilizaremos el *toolbox* de Matlab *Brain Connectivity Toolbox*, BCT, desarrollado por Rubinov, M., y Sporns, O. para calcular las medidas derivadas de la teoría de grafos (Rubinov & Sporns, 2010).

### 5.2. *Preprocesado*

Para realizar un análisis más exhaustivo de las características espectrales de los registros, se va a llevar a cabo un análisis dividiendo el espectro en las bandas de frecuencia clásicas, como se muestra en la siguiente tabla.

Bandas de frecuencia	Principio (Hz)	Final (Hz)
<b>Delta</b>	1	4
<b>Theta</b>	4	8
<b>Alpha</b>	8	13
<b>Beta</b>	13	30
<b>Gamma</b>	30	65

*Tabla 5. 1. Distribución de las bandas de frecuencias clásicas*

Este preprocesado se realiza antes de introducir los registros MEG en el *toolbox* HERMES, con lo que todos los resultados que vamos a obtener estarán divididos en las cinco bandas descritas.

### 5.3. *Medidas de conectividad*

Para cada una de las medidas de conectividad descritas se van a calcular los resultados de la misma forma. Se van a introducir en HERMES los registros MEG, almacenados en una matriz de 148 canales x 848 muestras x 60 épocas para cada sujeto.



Además, hay que diferenciar las matrices pertenecientes a cada uno de los dos grupos, control y esquizofrenia. Con esto se va a obtener una matriz de conectividad de 148 canales x 148 canales, simétrica para todas las medidas salvo para la causalidad de Granger, en la que tendremos un valor comparativo entre dos canales en cada punto de la matriz. Después se van a promediar estas matrices diferenciando los dos grupos, para tener una única matriz de conectividad por grupo, que son las que vamos a comparar.

Seguidamente, se van a calcular los  $p$ -valores correspondientes a la comparación entre los dos grupos utilizando el test ANOVA1, corregido mediante el método FDR descrito anteriormente.

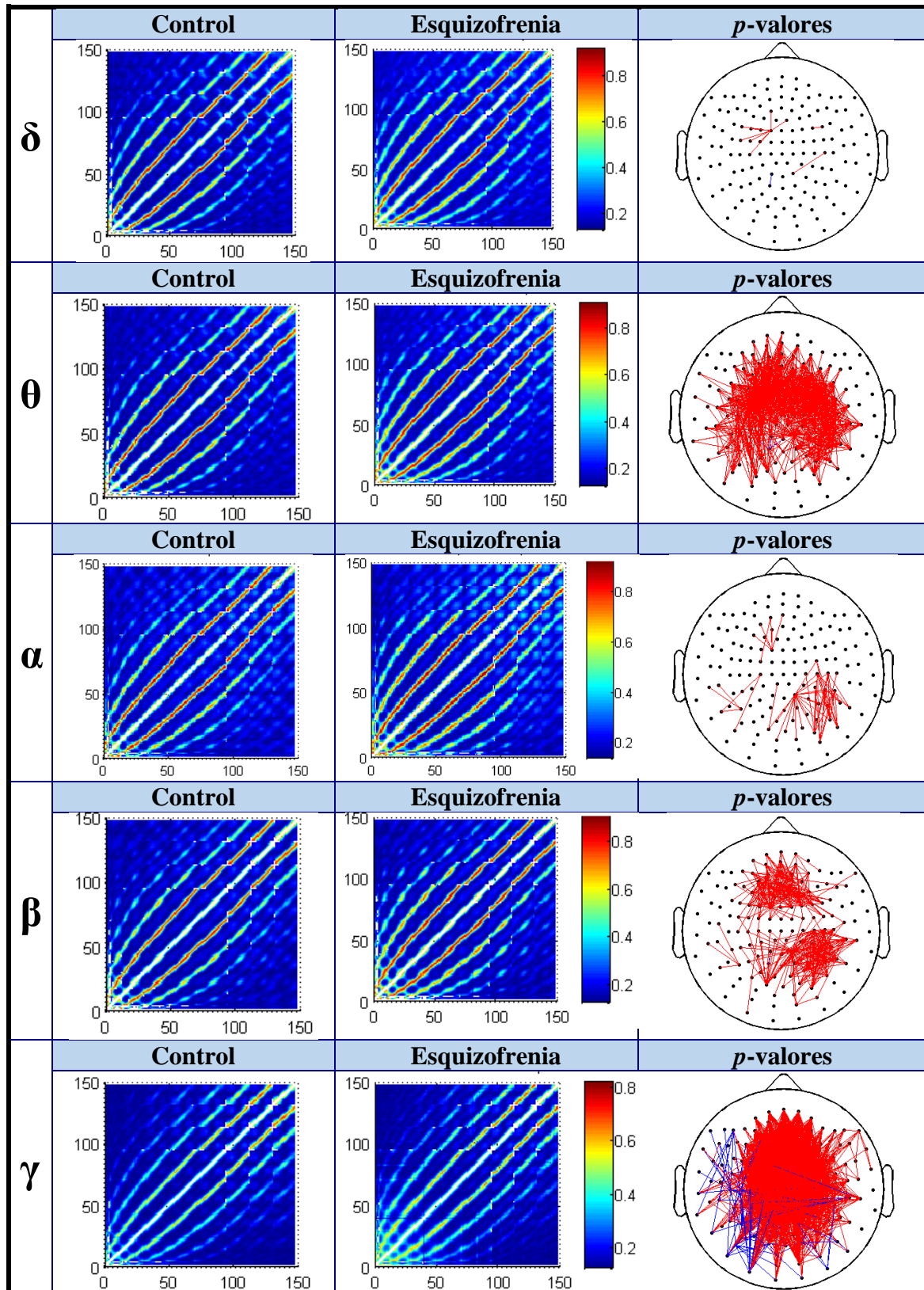
### 5.3.1. Coherencia

En la **Tabla 5.2** tenemos los resultados obtenidos para los dos grupos, controles a la izquierda, esquizofrénicos en el centro y  $p$ -valores, después de aplicar el método de la FDR, a la derecha. El color rojo indica que los valores de coherencia son más altos para los pacientes esquizofrénicos que para los controles, mientras que el color azul en los  $p$ -valores indica lo contrario.

En la distribución de los  $p$ -valores vemos que las diferencias más significativas se encuentran en las bandas theta y gamma, donde vemos que el valor de coherencia es más alto en los pacientes que en los controles (color rojo predominante).

En la banda beta tenemos algunas diferencias fuera de los canales centrales en la parte anterior y la parte lateral derecha del cerebro.

En las otras dos bandas, delta y alpha, no tenemos diferencias significativas.



*Tabla 5. 2. Distribución de los valores de coherencia por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los  $p$ -valores.*

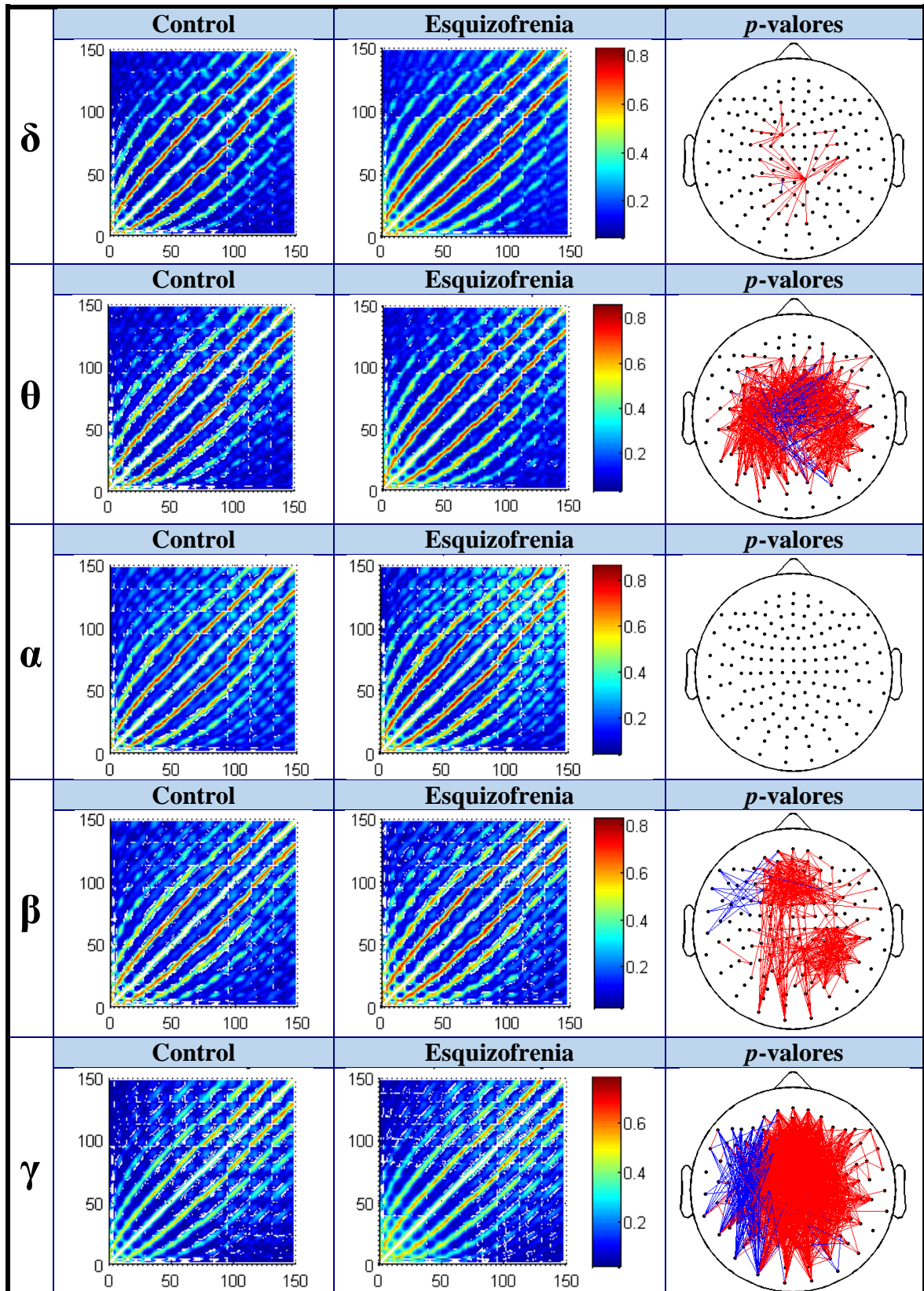
### 5.3.2. *Phase Locking Value*

En la **Tabla 5.3** tenemos los resultados obtenidos para los dos grupos, controles a la izquierda, esquizofrénicos en el centro y  $p$ -valores, después de aplicar el método de la FDR, a la derecha. El color rojo indica que los valores de PLV son más altos para los pacientes esquizofrénicos que para los controles, mientras que el color azul en los  $p$ -valores indica lo contrario.

La distribución de los  $p$ -valores indica que las diferencias más significativas se encuentran en las bandas theta y gamma, donde vemos que el valor del PLV es más alto en los pacientes que en los controles (color rojo predominante), en la zona central del cerebro. Así como podemos observar una disminución de los valores de los pacientes en la zona lateral izquierda en la banda gamma.

En la banda beta tenemos algunas diferencias fuera de los canales centrales en la parte anterior y la parte lateral derecha del cerebro. En las otras dos bandas, delta y alpha, no tenemos diferencias significativas.

Vemos que los resultados son similares para la medida PLV y para la medida anterior, COH.



*Tabla 5. 3 Distribución de los valores de PLV por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los  $p$ -valores.*

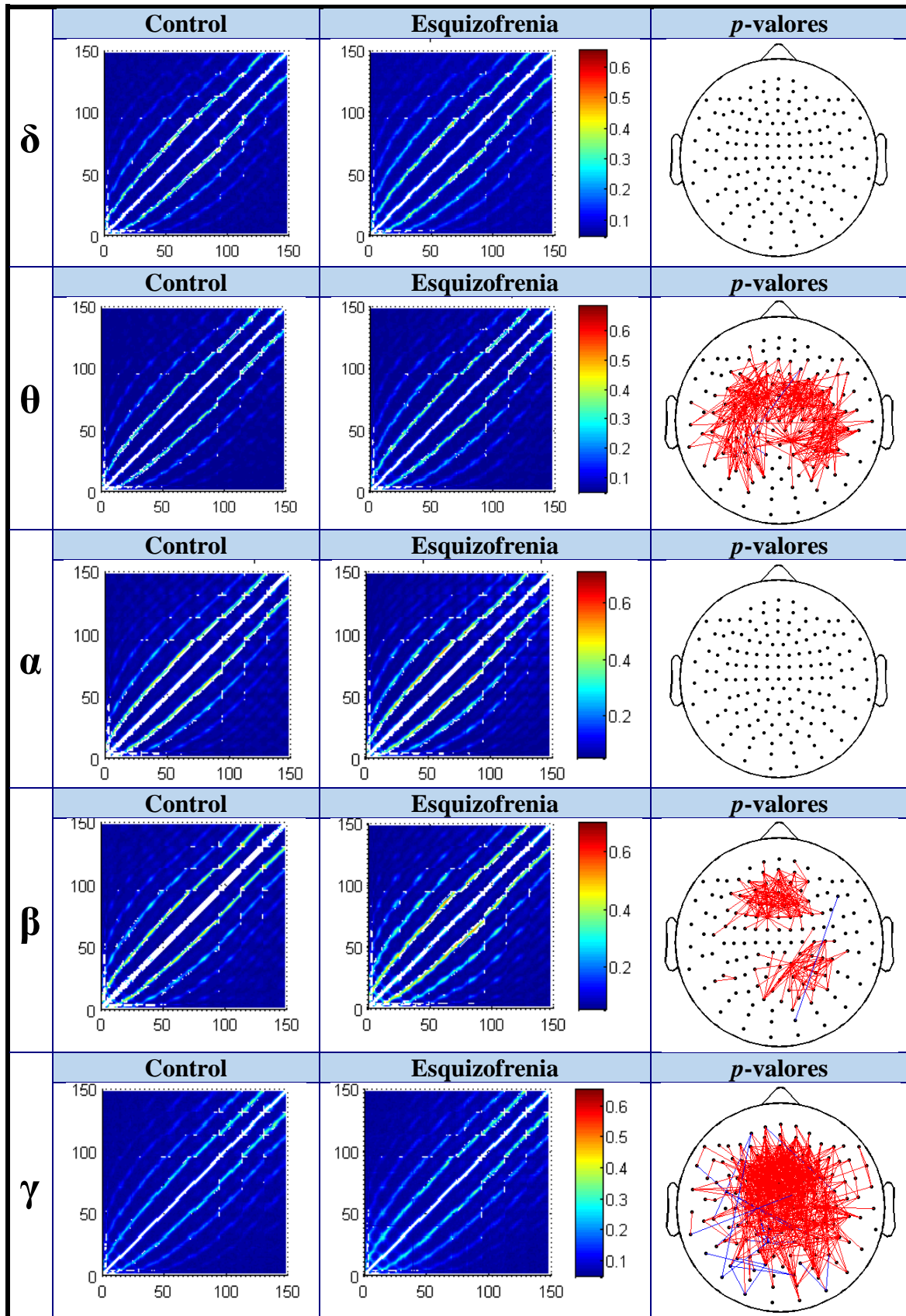
### 5.3.3. *Synchronization Likelihood*

En la **Tabla 5.4** tenemos los resultados obtenidos para los dos grupos, controles a la izquierda, esquizofrénicos en el centro y  $p$ -valores, después de aplicar el método de la FDR, a la derecha. El color rojo indica que los valores de SL son más altos para los pacientes esquizofrénicos que para los controles, mientras que el color azul en los  $p$ -valores indica lo contrario.

La distribución de los  $p$ -valores indica que las diferencias más significativas se encuentran, otra vez, en las bandas theta y gamma, donde vemos que el valor de SL es más alto en los pacientes que en los controles (color rojo predominante), y se extiende desde la zona central del cerebro hacia fuera.

En la banda beta tenemos algunas diferencias, al igual que en las otras medidas, fuera de los canales centrales, en la parte anterior del cerebro. En las otras dos bandas, delta y alpha, no tenemos diferencias significativas.

Hemos visto que los resultados son similares para las tres medidas de conectividad (PLV, SL y COH).



*Tabla 5. 4* Distribución de los valores de SL por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los  $p$ -valores.

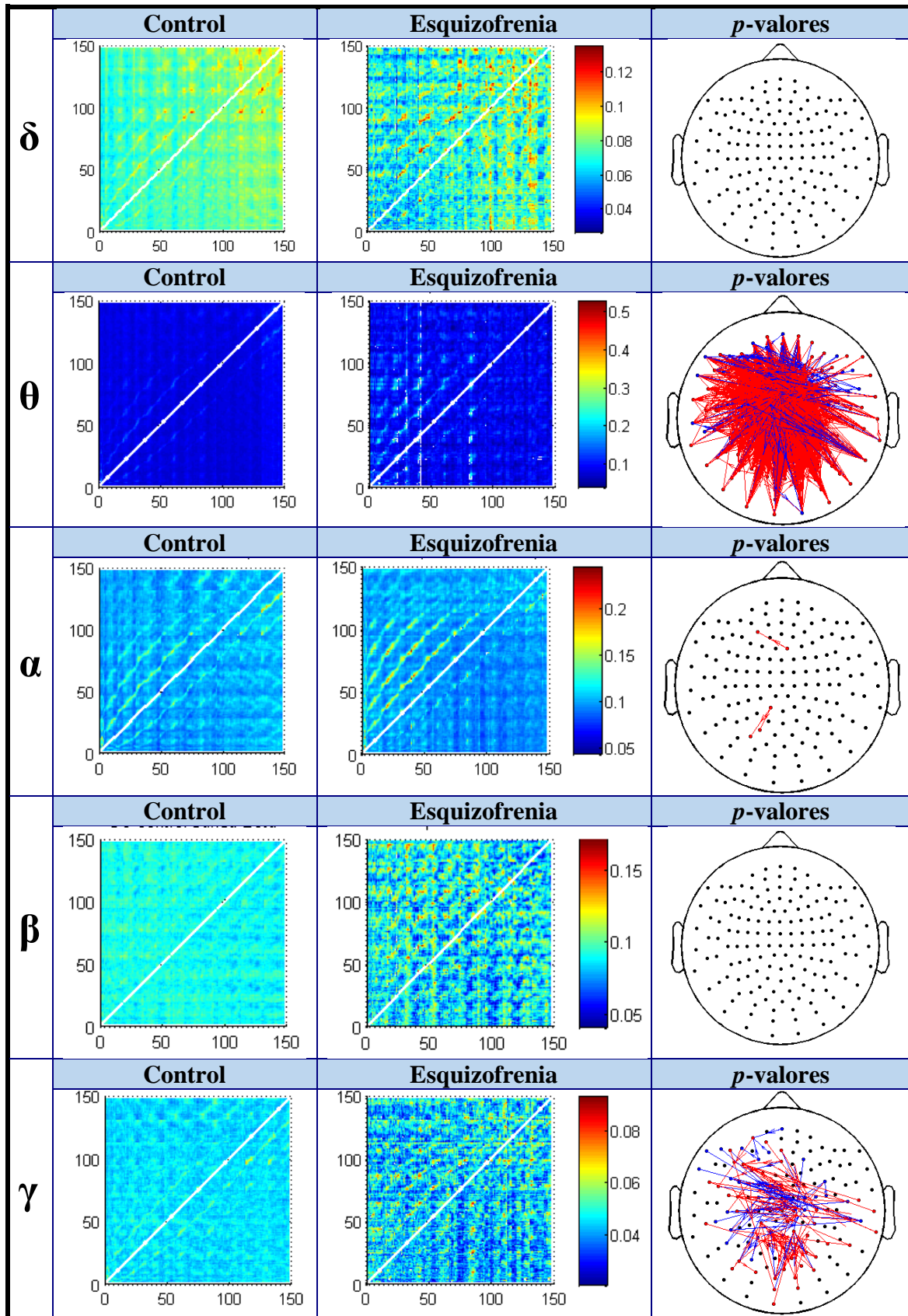
#### 5.3.4. Causalidad de Granger

En la **Tabla 5.5** tenemos los resultados obtenidos para los dos grupos, controles a la izquierda, esquizofrénicos en el centro y  $p$ -valores, después de aplicar el método de la FDR, a la derecha. El color rojo indica que los valores de GC son más altos para los pacientes esquizofrénicos que para los controles, mientras que el color azul en los  $p$ -valores indica lo contrario. En este caso también vamos a tener direccionalidad en las conexiones, ya que la GC es una medida direccional y cómo podemos ver las matrices de controles y esquizofrenia no son simétricas.

La distribución de los  $p$ -valores indica que las diferencias más significativas se encuentran en la banda theta, donde vemos que el valor de GC es diferente en los pacientes y en los controles, siendo más alto en los pacientes (color rojo predominante), extendiéndose por todo el cerebro.

En la banda gamma tenemos muy pocas diferencias. Mientras que en las otras tres bandas delta, alpha y beta, no tenemos diferencias significativas.

Podemos ver que los resultados son completamente diferentes en este caso que en el caso de las otras tres medidas de conectividad (PLV, SL y COH). Vemos que antes obteníamos valores medios de 0,1-0,15 y unos valores máximos de 0,8. Mientras que para esta medida la media varía mucho dependiendo de las bandas, situación que antes no ocurría. Para la GC obtenemos unos valores máximos de 0,2, salvo para la banda theta, que encontramos valores similares a las tres medidas anteriores y es la única banda en la que encontramos diferencias significativas.



*Tabla 5. 5 Distribución de los valores de GC por bandas. De arriba a abajo: bandas delta, theta, alfa, beta y gamma. De izquierda a derecha: valores para los controles, valores para los pacientes y distribución de los  $p$ -valores.*



#### 5.4. *Análisis de red*

Después de calcular las medidas de conectividad, vamos a calcular los parámetros de red que describimos en el apartado 4.2 sobre las matrices de adyacencia de cada sujeto.

Se van a calcular diferentes tipos de medidas: básicas, de segregación, de integración, de centralidad y de resistencia, para intentar analizar con mayor detalle la influencia de la enfermedad, en este caso esquizofrenia, en los registros MEG que disponemos.

Para cada parámetro de red vamos a mostrar los boxplot, diferenciando entre los dos grupos, control y esquizofrenia, y diferenciando también entre las cinco bandas en las que hemos dividido los registros.

Después, para las medidas en las que se pueda, en este caso: grado del nodo (*Node Degree*), coeficiente de agrupamiento (*Clustering coefficient*), y centralidad del nodo (*Betweenness centrality*), se van a mostrar unas figuras comparativas de la distribución de la medida entre los 148 sensores que estamos utilizando. En estas figuras se van a mostrar en un tono más oscuro los  $p$ -valores menores que 0.05, que es el límite que hemos utilizado para que las diferencias entre los grupos sean significativas.

Por último, se va a mostrar en una tabla los  $p$ -valores obtenidos en la comparación entre controles y pacientes con esquizofrenia para cada una de las medidas de red y bandas de frecuencia.

### 5.4.1. Coherencia

En la **Tabla 5.6** vemos un resumen de los  $p$ -valores obtenidos para cada banda de los seis parámetros de red calculados sobre la coherencia. Se han marcado en negro los parámetros con  $p$ -valores menores de 0.05, que son los que serían útiles para diferenciar los dos grupos.

Vemos que los parámetros más eficaces serían la longitud mínima de camino y la eficiencia global que nos permite diferenciar los dos grupos en todas las bandas. También vemos que en la banda gamma TODOS los parámetros nos permitirían diferenciar ambos grupos.

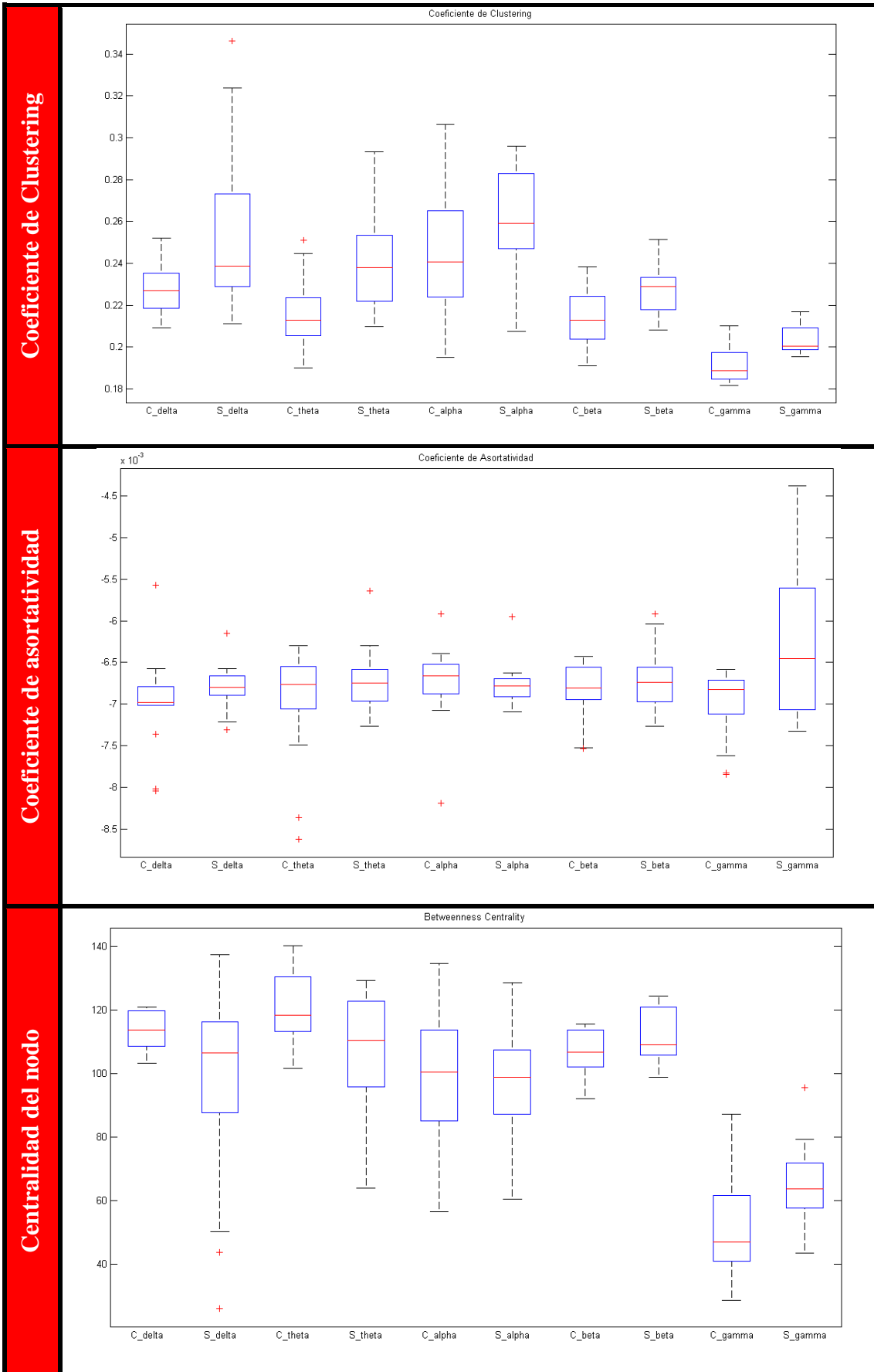
Con el grado del nodo y el coeficiente de agrupamiento también podríamos diferenciar ambos grupos, salvo en la banda alpha. Aunque esta banda es en la que menos diferencias hemos encontrado en todos los resultados.

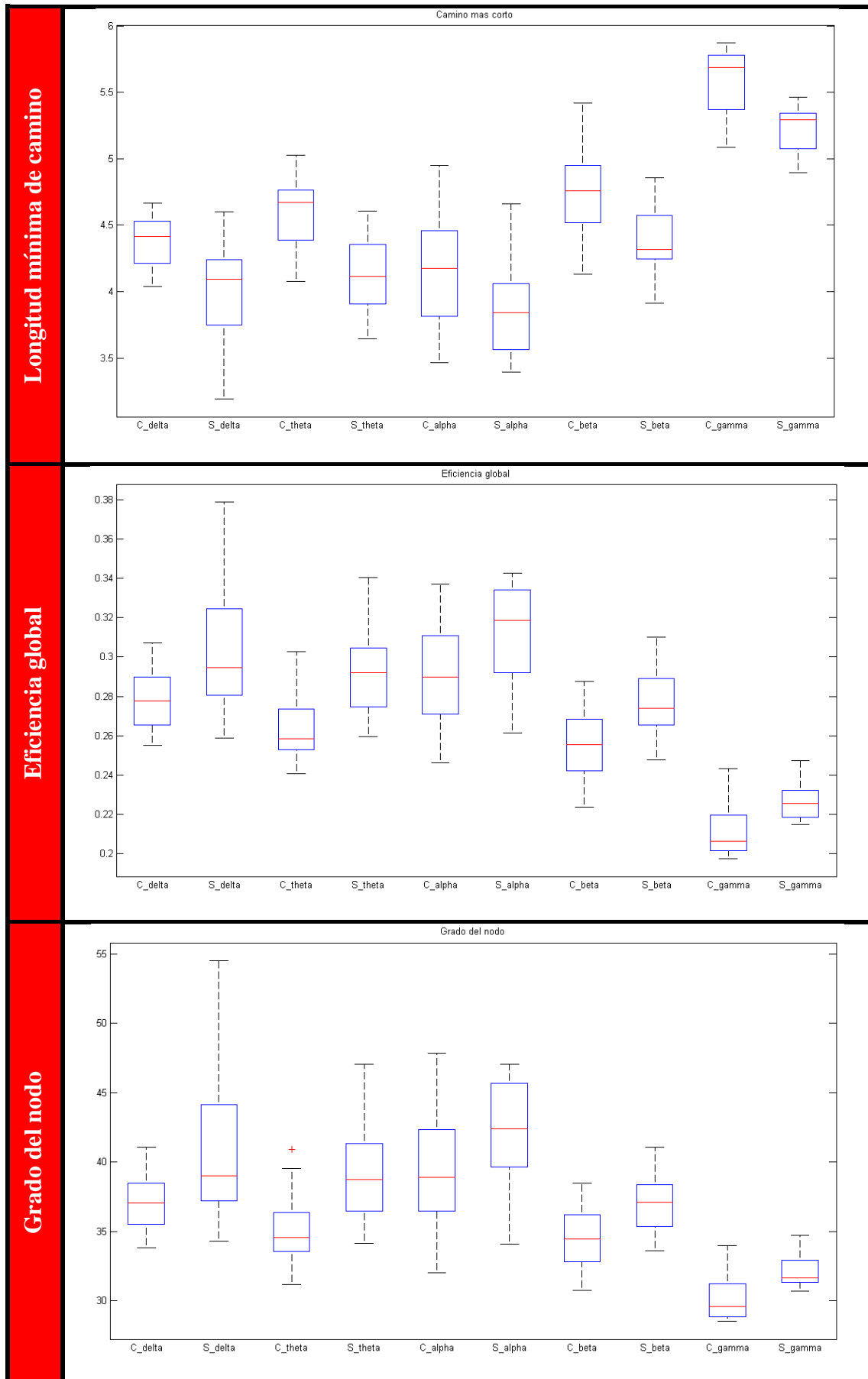
Vemos que los valores más altos se producen en el coeficiente de asortatividad, que solo nos permitiría diferenciar los grupos para la banda gamma y en la centralidad del nodo que encontramos diferencias en las bandas gamma y theta.

En la Tabla 5.7. vemos los valores de estos parámetros para cada banda y podemos observar las diferencias entre los dos grupos.

Parámetro	Bandas				
	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
<b>Coef. agrupamiento</b>	<b>0.016208</b>	<b>0.0010241</b>	0.09474	<b>0.0043742</b>	<b>0.00013694</b>
<b>Coef. de asortatividad</b>	0.26206	0.22065	0.80575	0.22617	<b>0.0079372</b>
<b>Centralidad del nodo</b>	0.051052	<b>0.024209</b>	0.88841	0.071974	<b>0.012219</b>
<b>Long. mínima de camino</b>	<b>0.0034445</b>	<b>0.00012406</b>	<b>0.041385</b>	<b>0.0021982</b>	<b>7.9221e-06</b>
<b>Eficiencia global</b>	<b>0.010039</b>	<b>0.00029075</b>	<b>0.019836</b>	<b>0.0011288</b>	<b>0.00047963</b>
<b>Grado del nodo</b>	<b>0.016</b>	<b>0.00073682</b>	0.052917	<b>0.0022484</b>	<b>0.00047294</b>

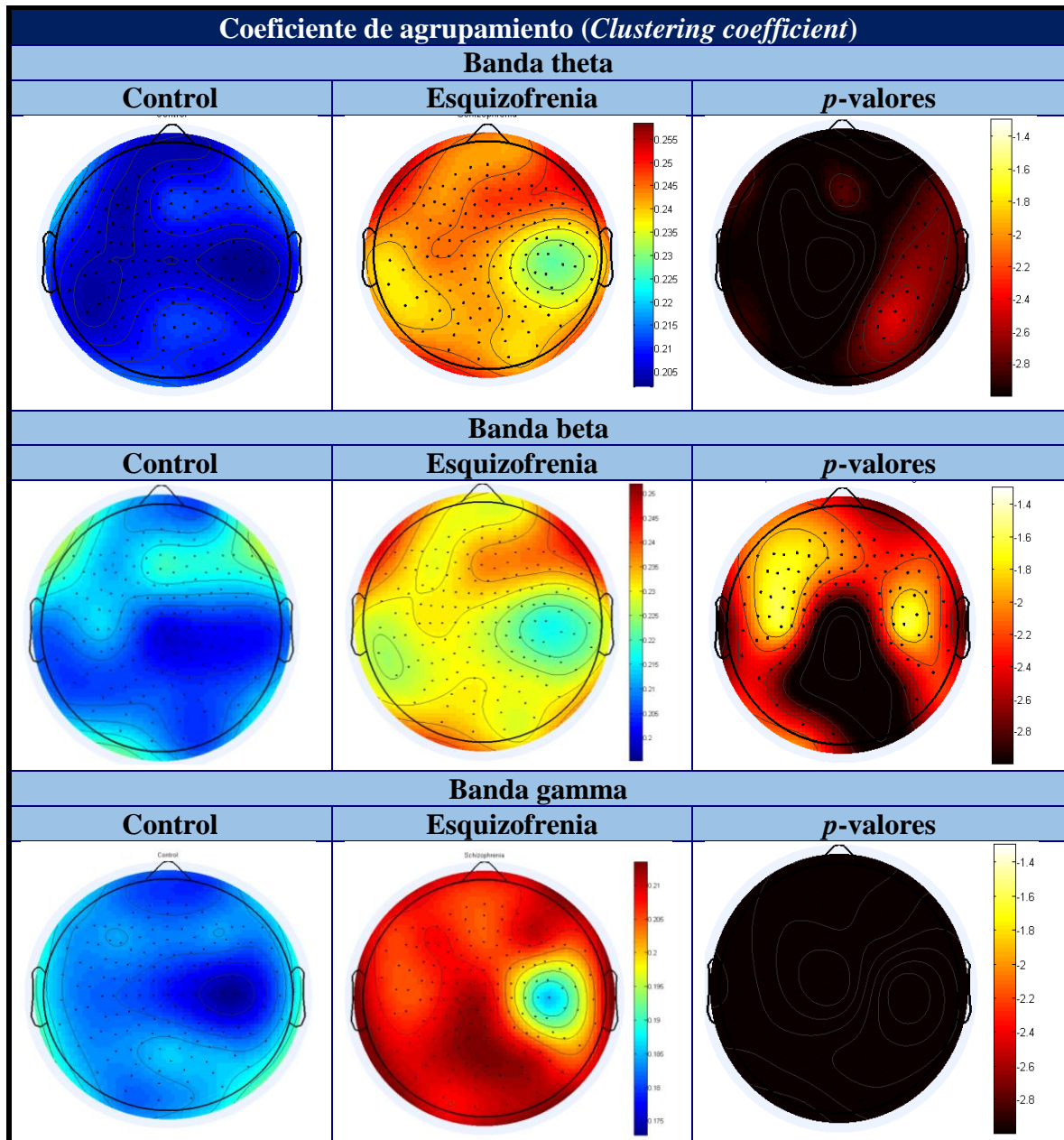
**Tabla 5. 6**  $p$ -valores para los parámetros de red calculados sobre la coherencia



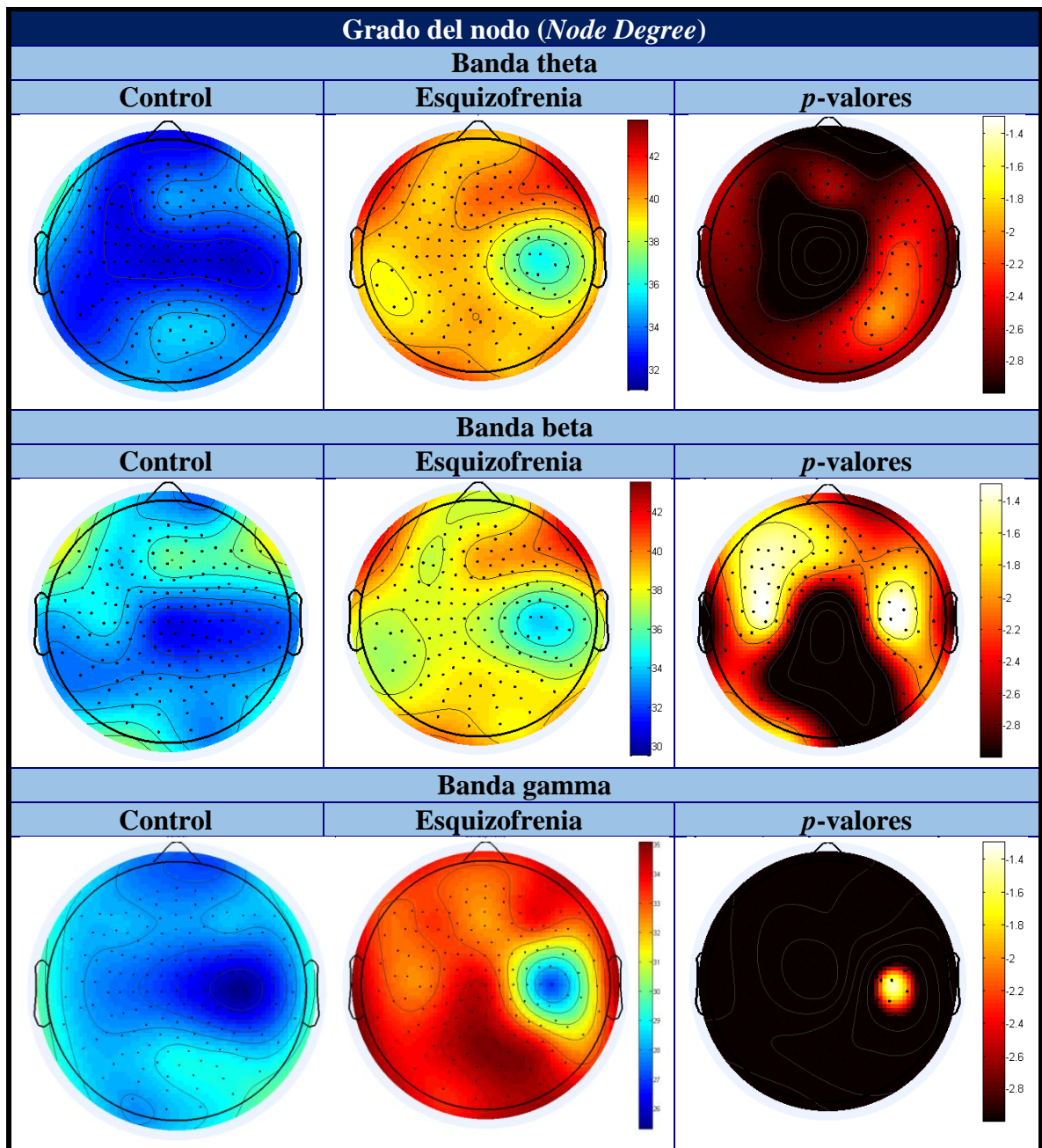


**Tabla 5. 7** Valor de los parámetros de red calculados sobre la coherencia

De los parámetros anteriores se puede calcular la distribución de los  $p$ -valores alrededor de los sensores para el coeficiente de agrupamiento y el grado del nodo. En las **tablas 5.8 y 5.9** vemos esta distribución para las bandas theta, beta y gamma. Hemos obviado la banda alpha y delta ya que en ellas, como hemos visto anteriormente no tenemos muchos  $p$ -valores significativos.



**Tabla 5. 8** Distribución de los  $p$ -valores para el coeficiente de agrupamiento calculado sobre la coherencia en las bandas theta, beta y gamma



**Tabla 5. 9** Distribución de los *p*-valores para el grado del nodo calculado sobre la coherencia en las bandas theta, beta y gamma

### 5.4.2. Phase Locking Value

En la **Tabla 5.10** vemos un resumen de los  $p$ -valores obtenidos para cada banda de los seis parámetros de red calculados sobre el PLV. Se han marcado en negro los parámetros con  $p$ -valores menores de 0.05, que son los que serían útiles para diferenciar los dos grupos.

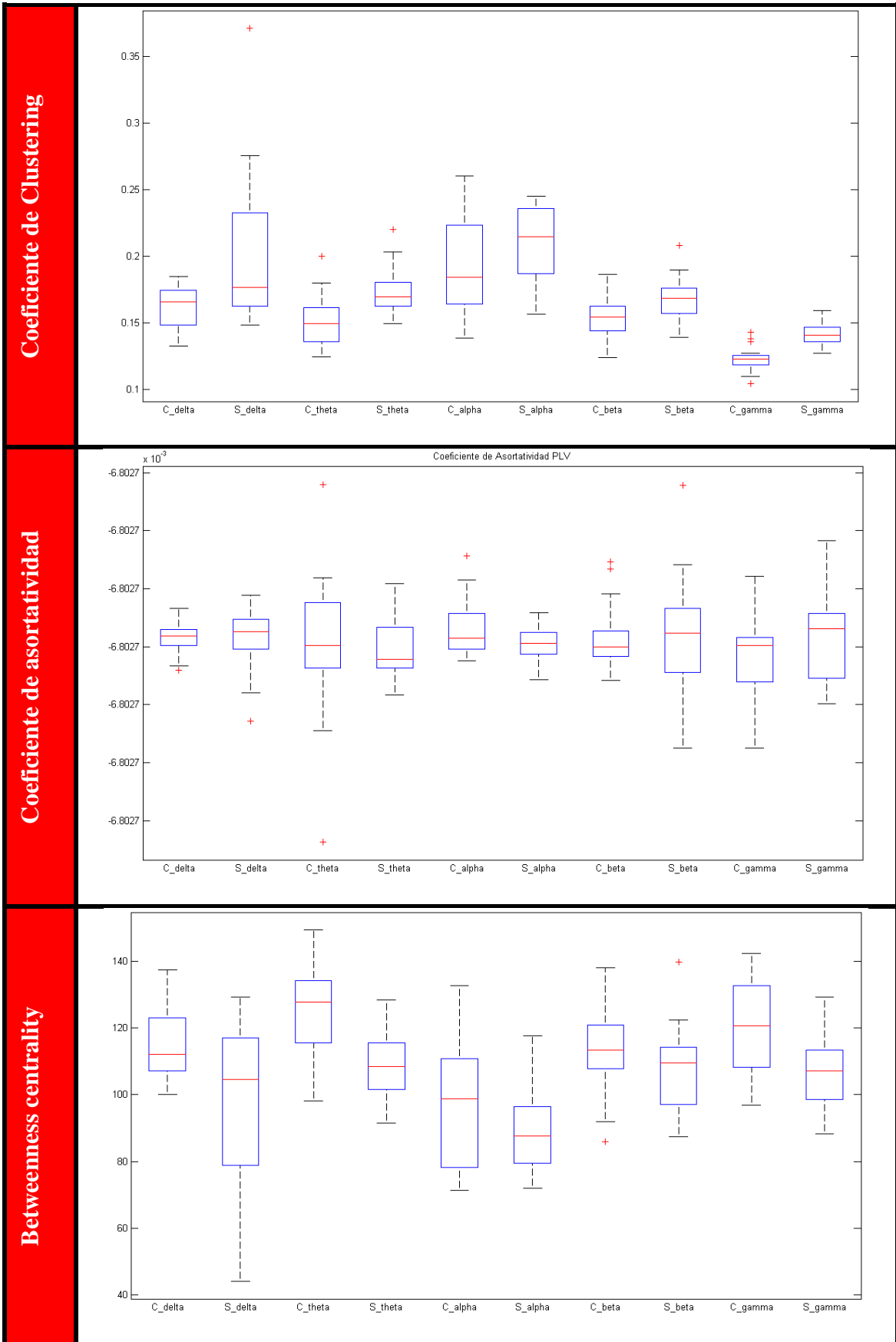
Podemos ver que, salvo el coeficiente de asortatividad, todos los parámetros nos permitirían diferenciar los dos grupos salvo en la banda alpha en la que apenas tenemos diferencias.

Los  $p$ -valores son similares a los calculados sobre la coherencia, aunque podemos ver que para este caso, calculadas sobre el PLV, tenemos más  $p$ -valores significativos.

En la **Tabla 5.11.** vemos los valores de estos parámetros para cada banda y podemos observar las diferencias entre los dos grupos.

Parámetro	Bandas				
	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
<b>Coef. agrupamiento</b>	<b>0.019108</b>	<b>0.0013437</b>	0.16675	<b>0.041694</b>	<b>2.4236e-6</b>
Coef. de asortatividad	0.64622	0.76974	0.051082	0.89611	0.16659
<b>Centralidad del nodo</b>	<b>0.01299</b>	<b>0.0012551</b>	0.23458	0.32507	<b>0.006625</b>
<b>Long. mínima de camino</b>	<b>0.0056831</b>	<b>6.6494e-5</b>	0.061657	<b>0.0057908</b>	<b>7.6819e-7</b>
<b>Eficiencia global</b>	<b>0.01733</b>	<b>0.00031042</b>	0.066369	<b>0.0044274</b>	<b>1.6015e-5</b>
<b>Grado del nodo</b>	<b>0.018704</b>	<b>0.00064798</b>	0.10503	<b>0.014272</b>	<b>4.5437e-6</b>

*Tabla 5. 10 p-valores para los parámetros de red calculados sobre el PLV*





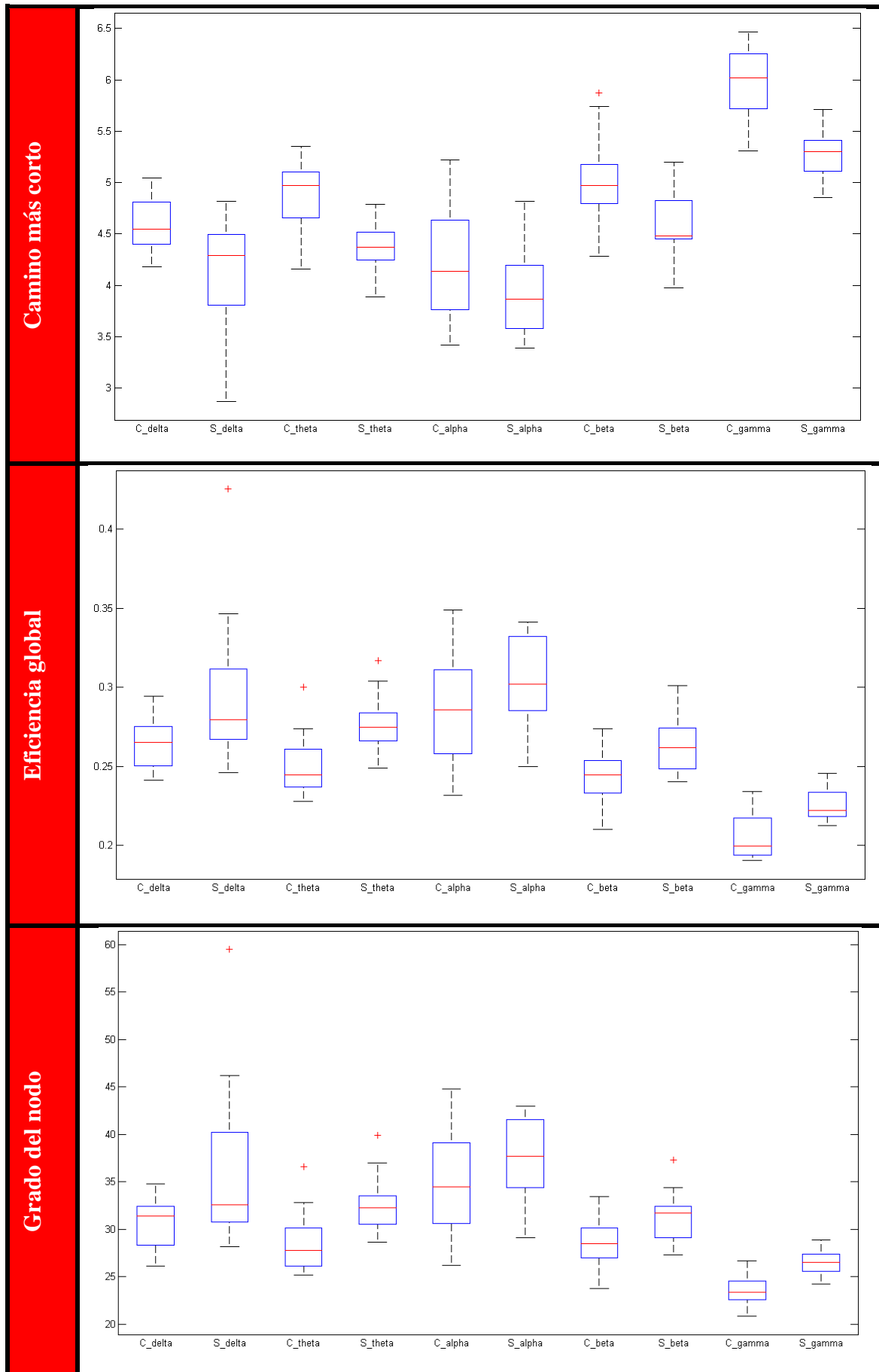
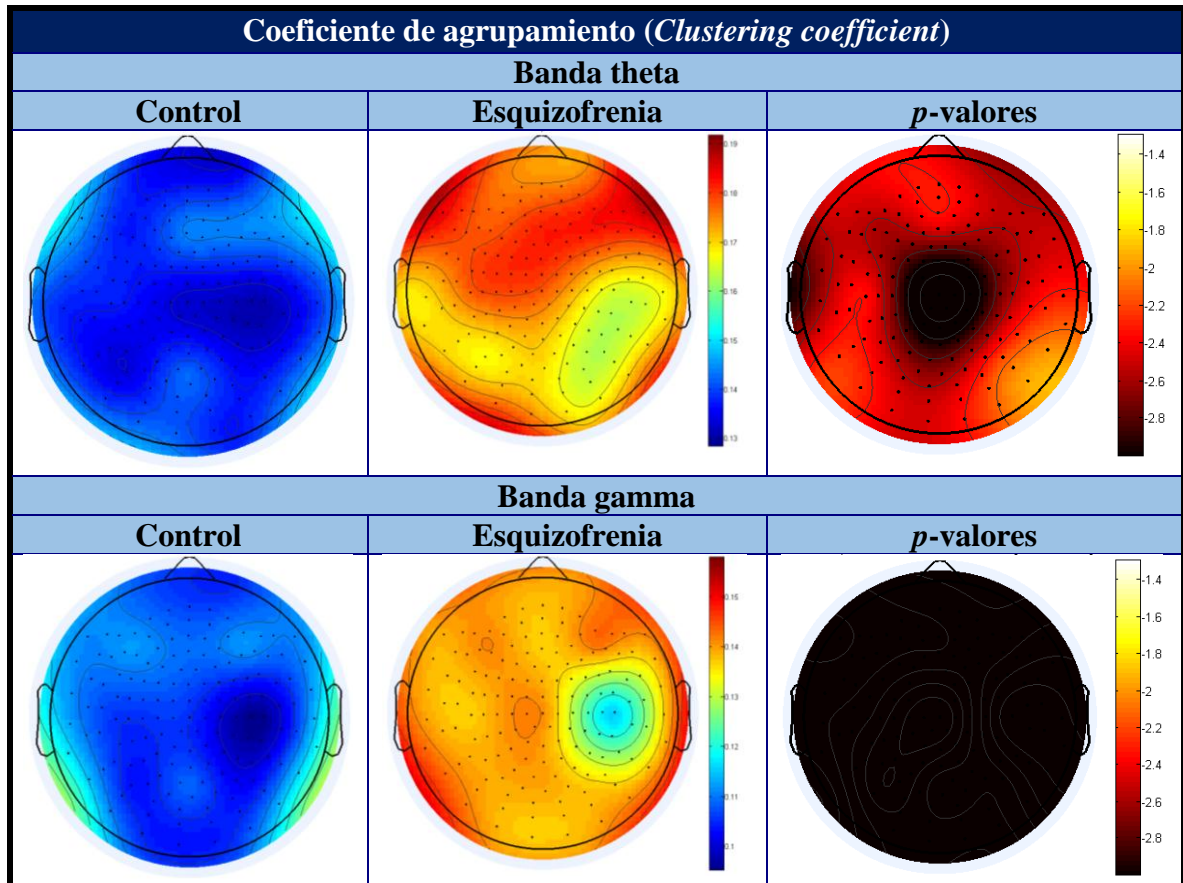
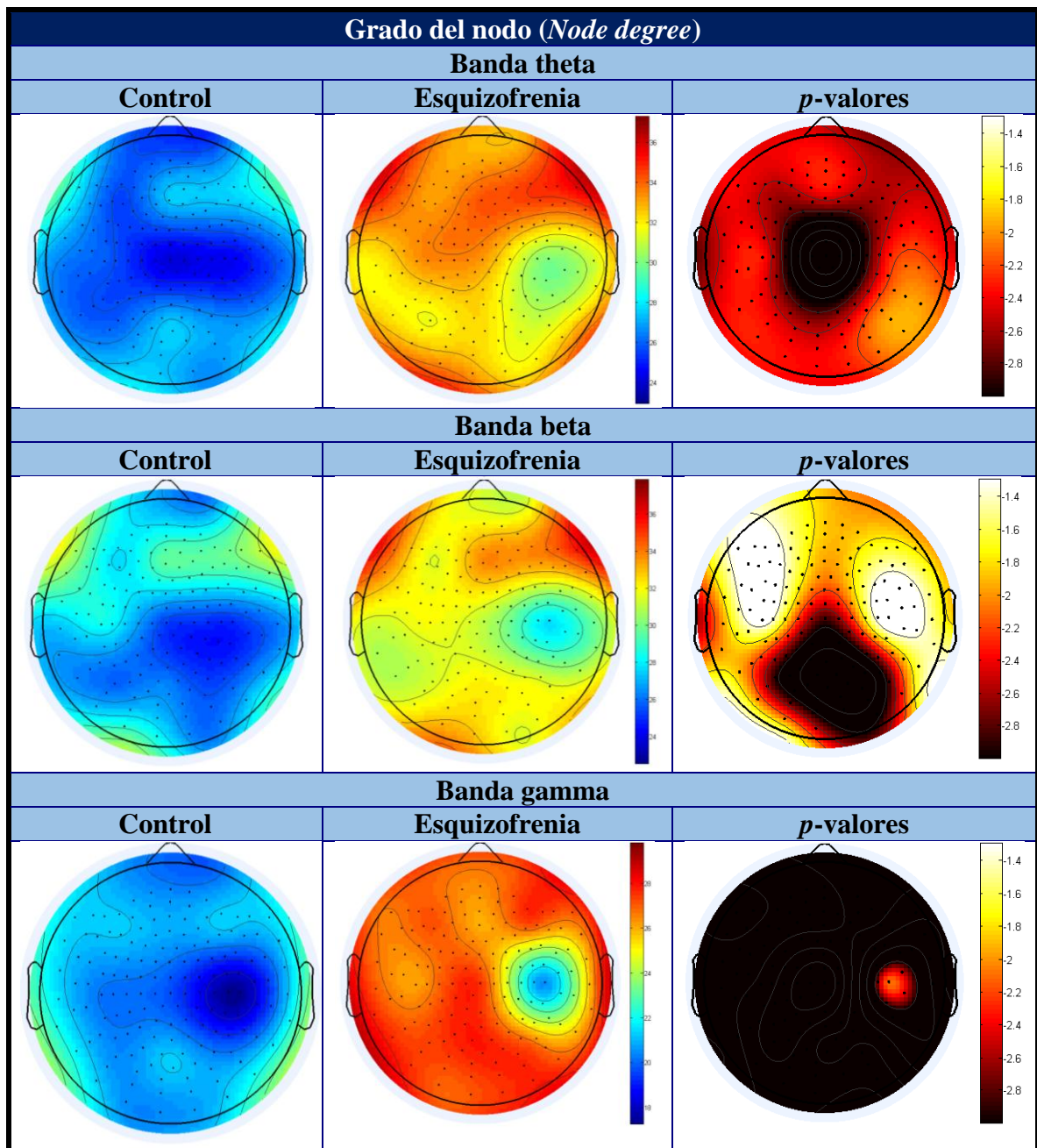


Tabla 5. 11 Valor de los parámetros de red calculados sobre el PLV

De los parámetros anteriores se puede calcular la distribución de los  $p$ -valores alrededor de los sensores para el coeficiente de agrupamiento y el grado del nodo. En las **tablas 5.12 y 5.13** vemos esta distribución para las bandas theta y gamma. Hemos obviado las bandas alpha, beta y delta ya que en ellas, como hemos visto anteriormente no tenemos muchas diferencias significativas



*Tabla 5. 12* Distribución de los  $p$ -valores para el coeficiente de agrupamiento calculado sobre el PLV en las bandas theta y gamma



*Tabla 5. 13* Distribución de los *p*-valores para el grado del nodo calculado sobre el PLV en las bandas theta, beta y gamma

### 5.4.3. Synchronization Likelihood

En la **Tabla 5.14** vemos un resumen de los  $p$ -valores obtenidos para cada banda de los seis parámetros de red calculados sobre el SL. Se han marcado en negro los parámetros con  $p$ -valores menores de 0.05, que son los que serían útiles para diferenciar los dos grupos.

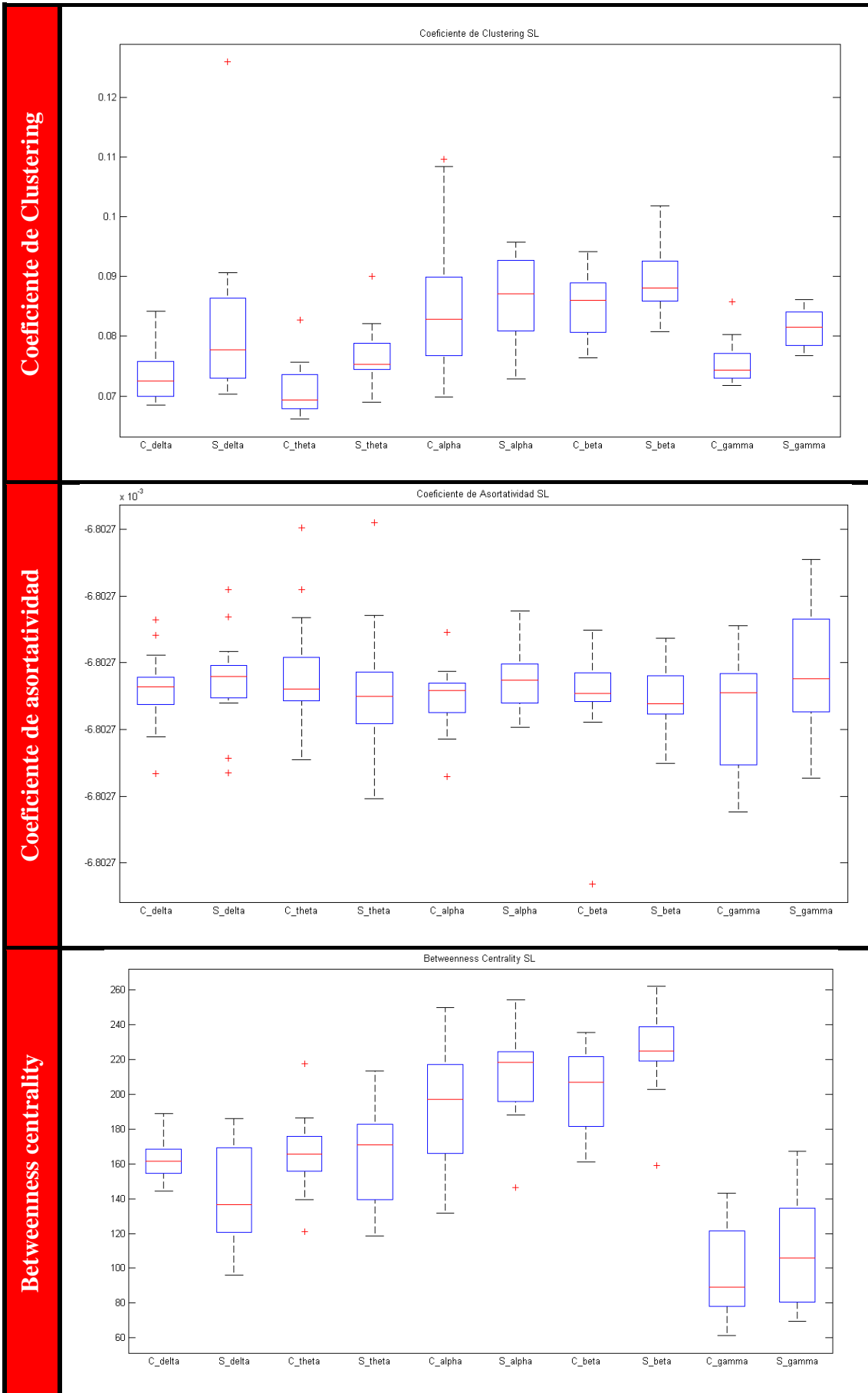
Podemos ver, de nuevo, que salvo el coeficiente de asortatividad, todos los parámetros nos permitirían diferenciar los dos grupos salvo en la banda alpha en la que apenas tenemos diferencias. Volvemos a ver que la mejor banda para diferenciar ambos grupos vuelve a ser la banda gamma.

Los  $p$ -valores vuelven a ser similares a los calculados sobre las otras dos medidas de conectividad, PLV y COH.

En la **Tabla 5.15**. vemos los valores de estos parámetros para cada banda y podemos observar las diferencias entre los dos grupos.

Parámetro	Bandas				
	Delta	Theta	Alpha	Beta	Gamma
<b>Coef. agrupamiento</b>	<b>0.01591</b>	<b>0.0016194</b>	0.57975	<b>0.036311</b>	<b>5.1425e-5</b>
<b>Coef. de asortatividad</b>	0.47867	0.25468	0.1205	0.91828	<b>0.048268</b>
<b>Centralidad del nodo</b>	<b>0.010227</b>	0.92924	0.045216	<b>0.0080274</b>	0.21359
<b>Long. mínima de camino</b>	<b>0.0058319</b>	<b>0.00084795</b>	0.2703	<b>0.0075223</b>	<b>0.00011309</b>
<b>Eficiencia global</b>	<b>0.045908</b>	<b>0.0045346</b>	0.18046	<b>0.0045832</b>	<b>0.0020081</b>
<b>Grado del nodo</b>	<b>0.028614</b>	<b>0.0024997</b>	0.35189	0.14079	<b>0.00043193</b>

*Tabla 5. 14 p-valores para los parámetros de red calculados sobre la SL*



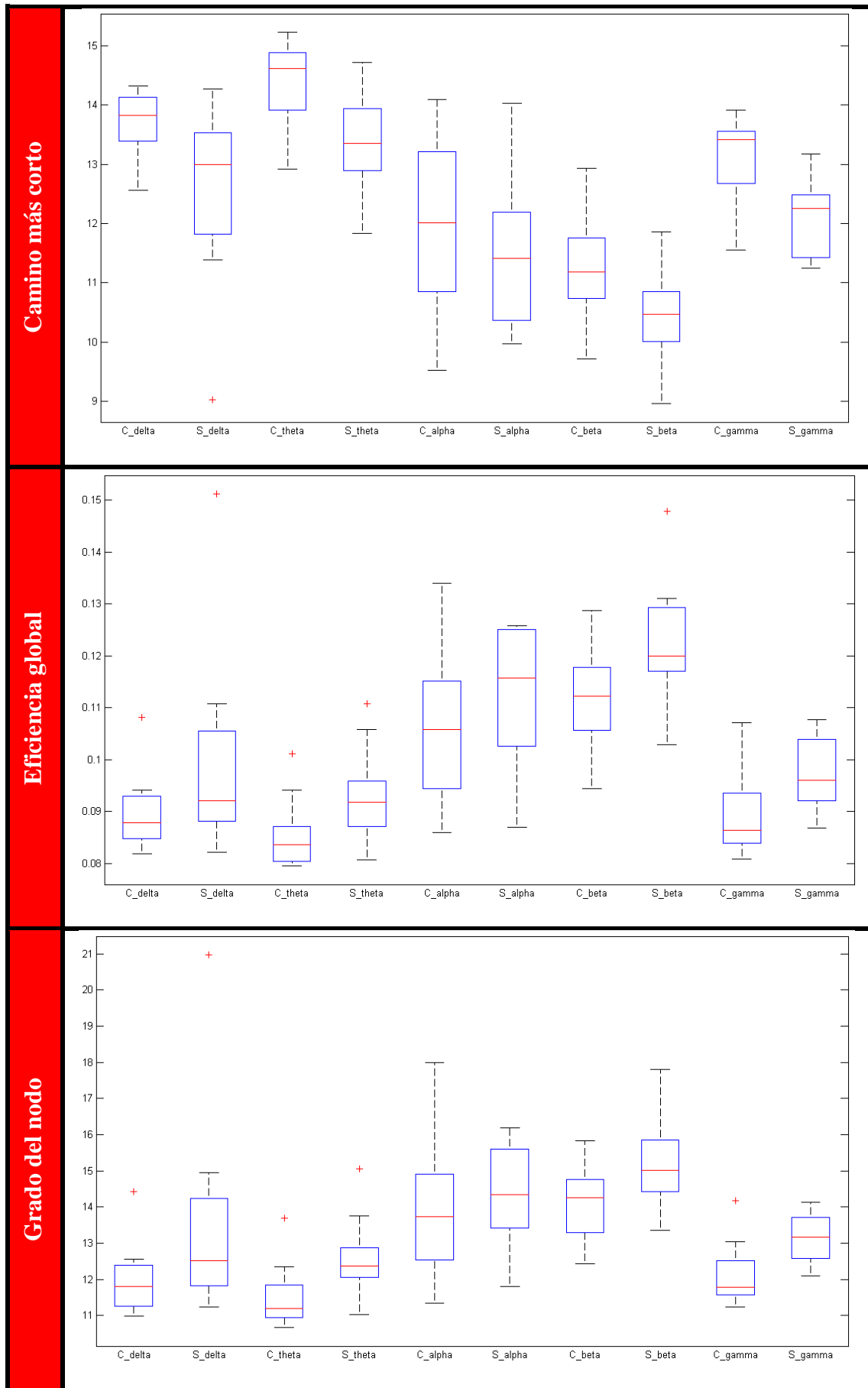
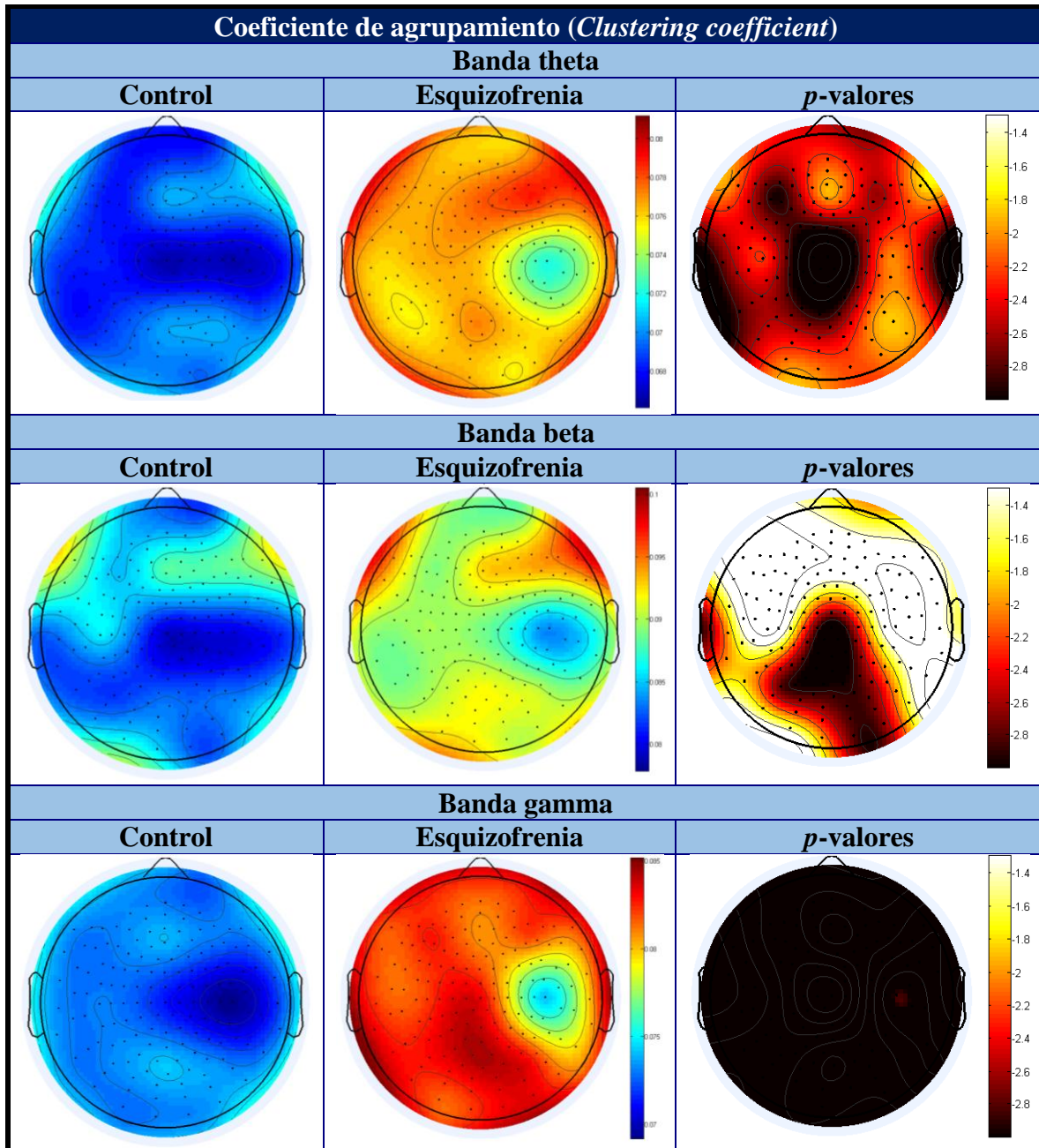
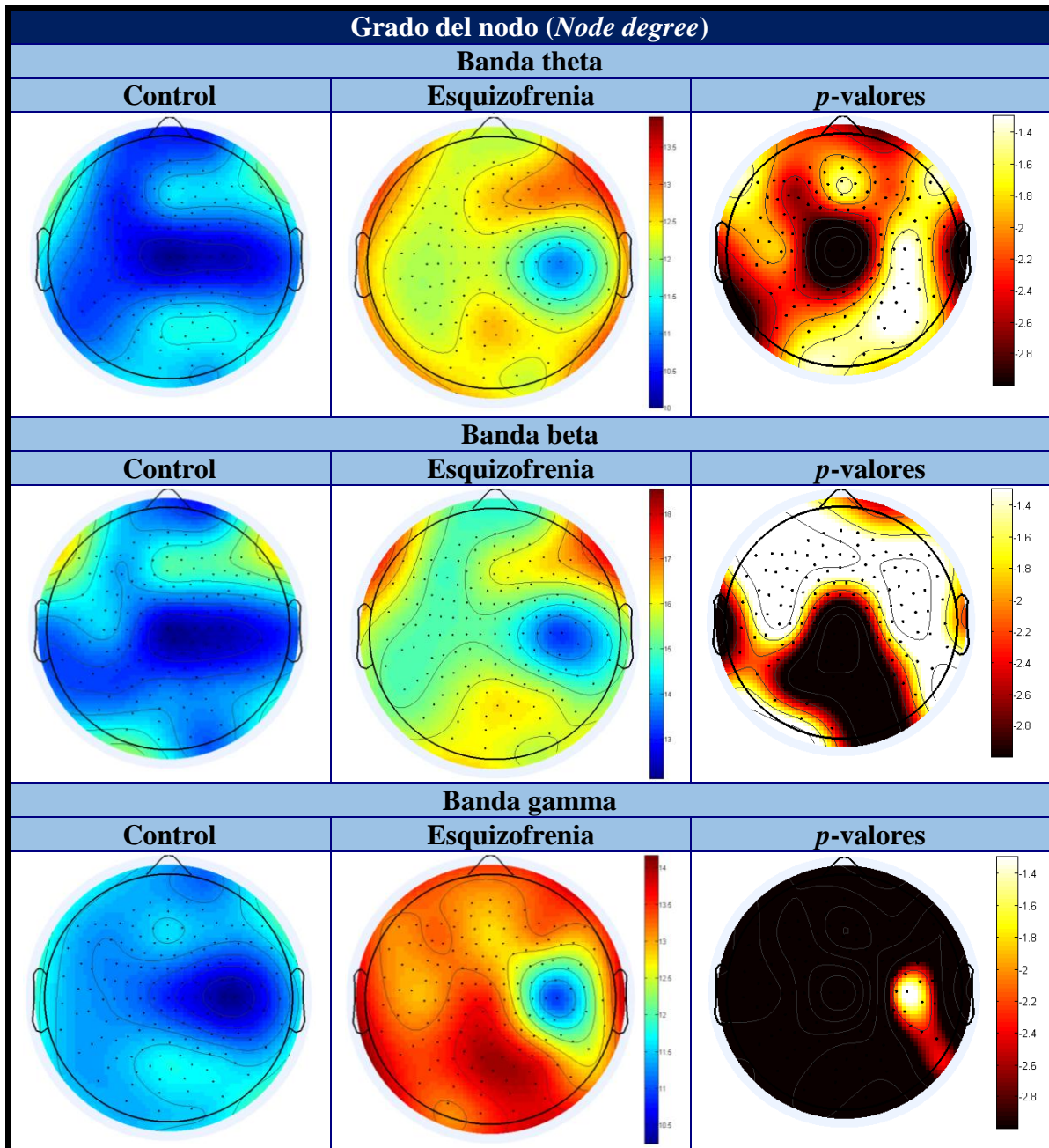


Tabla 5. 15 Valor de los parámetros de red calculados sobre la SL

De los parámetros anteriores se puede calcular la distribución de los  $p$ -valores alrededor de los sensores para el coeficiente de agrupamiento y el grado del nodo. En las **tablas 5.16 y 5.17** vemos esta distribución para las bandas theta, beta y gamma. Hemos obviado las bandas alpha y delta ya que en ellas, como hemos visto anteriormente no tenemos muchas diferencias significativas



**Tabla 5. 16** Distribución de los  $p$ -valores para el coeficiente de agrupamiento calculado sobre la SL en las bandas theta, beta y gamma



*Tabla 5. 17* Distribución de los *p*-valores para el grado del nodo calculado sobre la SL en las bandas theta, beta y gamma



### 5.5. Influencia de la umbralización en los parámetros de red

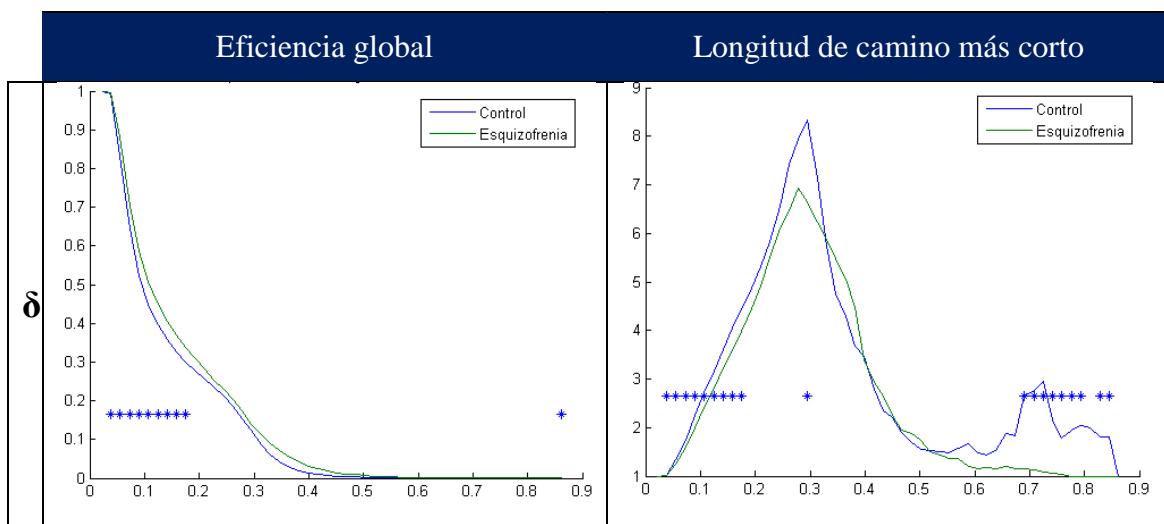
Para terminar, se ha realizado un estudio de influencia de la umbralización para la teoría de grafos. Hasta ahora habíamos usado una red ponderada, en este apartado se obtendrán los parámetros de red utilizando una red binaria. Vamos a calcular dos parámetros de red para el estudio, que van a ser la eficiencia global y la longitud de camino más corto.

Hemos realizado el estudio con 50 umbrales equiespaciados desde el valor más bajo de SL hasta el más alto. Después de calcular la matriz binaria en función del umbral se procederá a calcular los parámetros de red. Se ha marcado con un asterisco los umbrales para los que el  $p$ -valor va a ser significativo ( $<0.05$ ).

En la **Tabla 5.18** vemos los resultados, en los que podemos ver que para cada parámetro de red los  $p$ -valores se estructuran en zonas, con lo que si se quisiera realizar un estudio de redes binarias se tendrá que usar un umbral de esas zonas con  $p$ -valores significativos para conseguir diferencias.

Vemos que tenemos mayores  $p$ -valores significativos en las bandas en las que antes habíamos encontrado más diferencias (theta, beta y gamma), mientras que en las otras dos bandas (delta y alpha) tenemos menos diferencias.

Es interesante destacar el corte que se produce entre las gráficas de Controles y Esquizofrenia para la medida de longitud de camino más corto, ya que indica que este parámetro cambia de tendencia y los valores para los controles pasan a ser mayores que para los pacientes o viceversa.



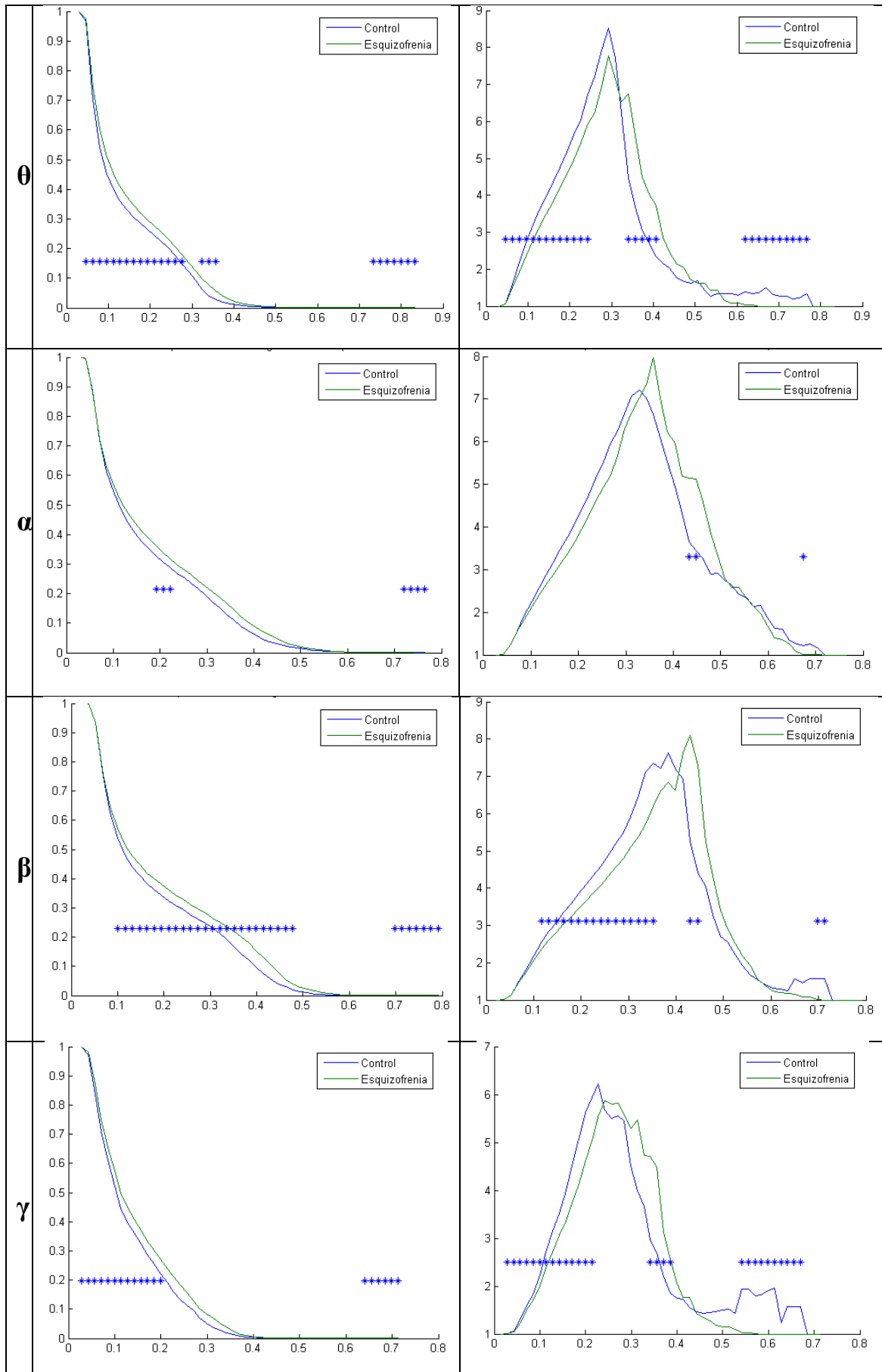


Tabla 5. 18 Resultados de la umbralización para los parámetros de red

## CAPITULO 6. DISCUSIÓN

<b>6.1.</b>	<b><i>INTRODUCCIÓN.....</i></b>	<b>74</b>
<b>6.2.</b>	<b><i>EVALUACIÓN DE LAS MEDIDAS DE CONECTIVIDAD .....</i></b>	<b>74</b>
<b>6.3.</b>	<b><i>EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE RED.....</i></b>	<b>77</b>

### 6.1. *Introducción*

Aunque en las primeras descripciones del trastorno esquizofrénico ya se hacía notar el déficit cognitivo, ha sido en las últimas décadas cuando más atención ha despertado esta cuestión. Esto ha dado lugar a un importante cuerpo de investigación que ha abundado en la descripción, cuantificación y especificación de los déficits. Por ello, en este TFG se han empleado diversos parámetros de red calculados a partir de medidas de conectividad para estudiar la actividad MEG espontánea de pacientes esquizofrénicos y sujetos de control. El objetivo es caracterizar la enfermedad de la esquizofrenia para tratar de obtener una ayuda en el diagnóstico.

En este capítulo, se van a discutir todos los resultados obtenidos, comparándolos con otros estudios previos, para observar si nuestros resultados son similares a ellos, con el fin de comprobar si alguno de los parámetros nos permite distinguir a los grupos.

### 6.2. *Evaluación de las medidas de conectividad*

La aplicación de medidas de conectividad permite obtener información sobre el sincronismo de la actividad espontánea cerebral en distintas regiones del cerebro. En este apartado vamos a analizar nuestros resultados relacionándolos con otros estudios previos. Hemos utilizado la COH, ya que es la más clásica y la que más se ha utilizado en estudios anteriores. Además en la sección de resultados comprobamos que la SL, el PLV y la COH seguía un patrón similar, siendo en esta última en la que más diferencias encontramos. En cuanto a la causalidad de Granger no se ha encontrado ningún estudio previo sobre esta medida en la esquizofrenia. Nuestros resultados nos han indicado, principalmente, una gran variación en las bandas de alta frecuencia (banda gamma), en relación con estos, se van a valorar otros estudios anteriores similares.

En estudios previos que investigan el papel de la alta frecuencia en procesos cognitivos, la banda gamma se relaciona generalmente con el uso de los estímulos físicos. No existen evidencias que indiquen que el aumento de la actividad en gamma sea provocado por una tarea cognitiva en ausencia de estímulos externos. Sin embargo, en ausencia de cualquier tipo de estimulación externa, se ha observado un aumento de la coherencia en esta banda de frecuencias. Algunas investigaciones anteriores han revelado una posible relación entre el aumento de la actividad en altas frecuencias en registros EEG/MEG en el cerebro y el procesamiento de información alterada en la esquizofrenia. Varios estudios anteriores han mostrado incrementos en la actividad en bandas altas en registros EEG de esquizofrenia (Kennard et ál, 1955; Itil et ál, 1972; Giannitrapani and Kayton, 1974).

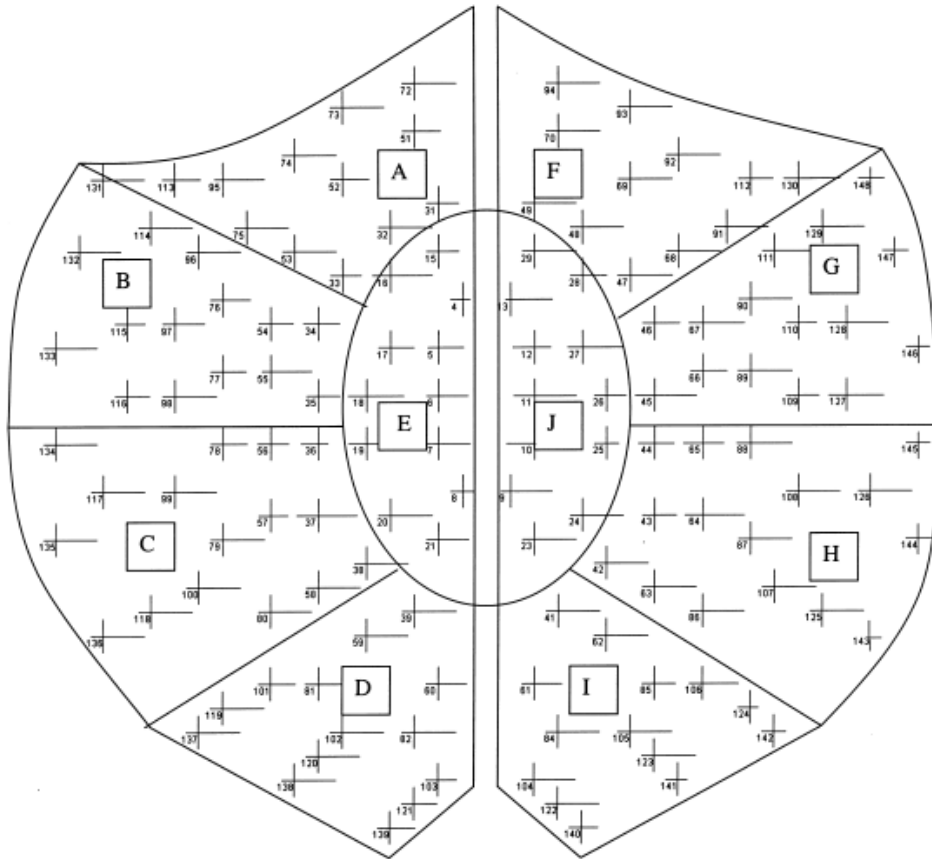
En general la mayoría de los estudios muestran un incremento de la coherencia en las bandas altas de frecuencia. Esto concuerda con los resultados que se han obtenido en este TFG, aunque este aumento se vería reflejado principalmente en la banda gamma (30-65 Hz). Por ejemplo, Sperling et ál. (1996) encontraron un aumento bilateral de la

actividad magnetoencefalográfica en el rango de 12,5 a 30 Hz en las regiones temporales en tres pacientes esquizofrénicos con alucinaciones. En nuestro caso, apenas tenemos diferencias en este rango de frecuencias. Por otra parte, un estudio de Baldeweg *et ál.*, (1998) describe el caso de un paciente con intensas alucinaciones en los que las fuentes de oscilaciones electroencefalográficas en banda gamma se localizan principalmente en las regiones somato sensoriales del hemisferio derecho. Por el contrario, nuestros resultados muestran que las principales diferencias se encuentran en la zona central. Esto puede deberse a la heterogeneidad de la enfermedad. De hecho, Kissler *et ál.* (2003) afirman que los diferentes patrones de actividad en banda gamma en la esquizofrenia no están bien documentados, incluso varios estudios muestran un incremento de la actividad en banda beta en la esquizofrenia (Pascual-Marqui *et ál.*, 1999; Serafetinides, 1984) y a pesar del hecho de que los estudios mencionados antes indican que las oscilaciones en alta frecuencia podrían estar relacionadas con las alucinaciones. Este tipo de estudios dan impulso a la hipótesis de que la actividad espectral de la banda gamma puede reflejar algún aspecto tanto del procesamiento normal como de los fallos. Aunque esta posibilidad todavía no ha sido investigada a fondo (Kissler *et ál.*, 2003).

Kissler *et ál.* (2003) en su estudio obtuvieron únicamente diferencias significativas en los valores de potencia de los registros MEG en la banda beta ( $p$ -valor = 0.08). Este mismo estudio reveló que, ante demandas cognitivas, los sujetos sanos incrementan su potencia en el la zona fronto-temporal izquierda en la banda gamma. Por el contrario los pacientes con esquizofrenia no muestran este efecto (rango de frecuencias entre 30 y 45 Hz), o lo hacen en la región fronto-temporal derecha (rango entre 45 y 71 Hz). En la banda de frecuencias de 60 a 71 Hz los pacientes muestran menos actividad en la banda gamma en la región fronto-temporal, posterior-temporal y occipital, independientemente de la tarea. En la **figura 6.1.** podemos ver la distribución cerebral que Kissler *et ál.*, (2003) siguen en su estudio.

Científicos de la Universidad de California (Light *et ál.*, 2006) realizaron un estudio sobre la esquizofrenia con 100 enfermos y 80 controles en el que obtuvieron que los pacientes con esquizofrenia tienen déficits selectivos en la habilidad para generar oscilaciones en la “frecuencia gamma” en respuesta a estimulaciones auditivas, hecho que ya había sido observado en artículos anteriores (Kwon *et ál.*, 1999). Por tanto, los resultados muestran un déficit de COH en la banda gamma, aunque los déficits no se correlacionan con los factores demográficos o los síntomas clínicos.

Los resultados del estudio de (Light *et ál.*, 2006) son importantes por varias razones. En primer lugar, la coherencia de fase entre ensayos en banda gamma se ha demostrado en repetidas ocasiones que acompañan a muchas funciones neurocognitivas distribuidas en sujetos normales (Babiloni *et ál.*, 2004; Crone *et ál.*, 2001; Debener *et ál.*, 2003; Fell *et ál.* 2001; Ford *et ál.* 2005; Gruber *et ál.* 2004; Herrmann *et ál.* 2004; Howard *et ál.* 2003; Lutzenberger *et ál.* 2002; Miltner *et ál.* 1999; Palva *et ál.* 2002; Pesaran *et ál.* 2002; Summerfield and Mangels 2005; Tallon-Baudry *et ál.* 2005; Tiitinen *et ál.* 1993).



**Ilustración 6. 1** Distribución de los grupos de canales utilizados por (Kissler et ál, 2003) (A) izquierda frontal; (B) izquierda fronto-temporal; (C) izquierda posterior-temporal; (D) izquierda occipital; (E) izquierda central; (F) frontal derecha; (G) derecha fronto-temporal; (H) derecha posterior-temporal; (I) derecha occipital; (J) derecha central (Kissler et ál, 2003).

Estos autores concluyeron que los pacientes con esquizofrenia tienen déficits en frecuencias específicas para generar y mantener las oscilaciones de coherencia en el rango de banda gamma, reflejando una degradación de la actividad de la red neuronal básica (Light et ál, 2006). Nuestro análisis de registros de actividad basal ha revelado una pequeña disminución general en los valores de coherencia para la banda gamma, aunque la zona central en los pacientes esquizofrénicos se ve afectada con un aumento significativo respecto a otras bandas.

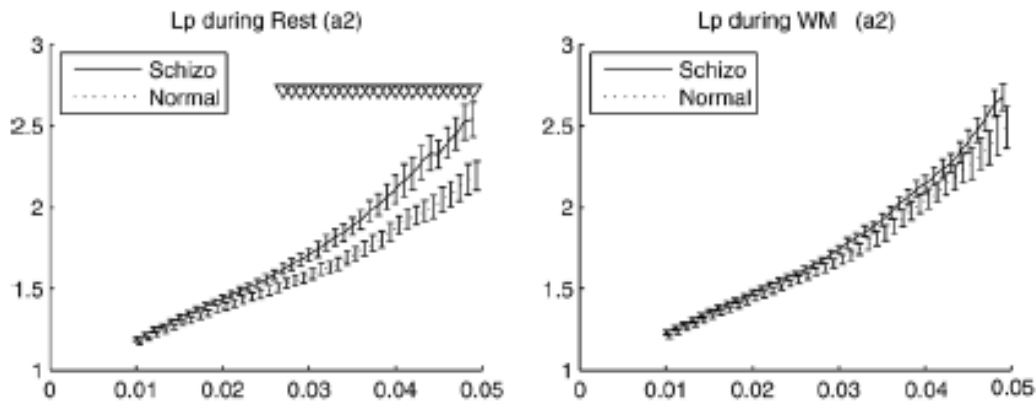
### 6.3. *Evaluación de los parámetros de red*

La aplicación de medidas de teoría de grafos permite interpretar y determinar la estructura y funcionamiento de la red neuronal. En este apartado vamos analizar nuestros resultados relacionándolos con otros estudios previos.

En el trabajo de Vangelis Sakkalis et *ál*, (2006), presentado en la conferencia IEEE Engineering in Medicine and Biology Conference, se calcularon tres parámetros de red (longitud de camino, coeficiente de clustering y grado del nodo) a partir de valores de COH. Estos análisis se realizaron a partir de registros EEG, recogidos de 30 electrodos de acuerdo al sistema internacional 10/20, pertenecientes a 20 controles y 20 pacientes esquizofrénicos. Sus resultados mostraron diferencias significativas en banda gamma en las regiones frontales, fronto-central y temporal. En nuestro caso, estas diferencias también se producen en banda gamma pero, como vimos en la sección de resultados, se producen en todas las regiones cerebrales (Sakkalis et *ál*, 2006). Exponen que estas diferencias en la integración cerebral en los procesos esquizofrénicos se han estudiado desde las primeras descripciones de la enfermedad y están siendo reforzados por los hallazgos clínicos. Descubrimientos anatómicos y electrofísicos apoyan esta hipótesis. Estos métodos clínicos utilizan la evaluación en banda gamma para apoyar la hipótesis de la desconexión, es decir, la alteración de los procesos de integración. Varios estudios alternativos de la esquizofrenia en banda gamma indican que hay una reducción global de la cantidad de nodos conectados y la fuerza de la sincronización en esa banda de frecuencias en los esquizofrénicos. Además, existen diferencias entre la actividad gamma en los hemisferios izquierdos y derechos (Sakkalis V. et *ál*, 2006). No obstante, en nuestros resultados no se muestran estos efectos, como ya hemos comentado.

Otro estudio de Micheloyannis (2006) en colaboración con C. J. Stam y otros científicos realizan un análisis de registros EEG utilizando la medida de conectividad SL, que también se ha analizado en nuestro caso, para las bandas alfa, beta y gamma. Después calcula el coeficiente de clustering y la longitud de camino y, al igual que nosotros, realiza un estudio sobre la influencia de la umbralización. Su patrón de resultados es similar al nuestro, pero utilizan un intervalo menor (0.01 a 0.05), mientras que en nuestro caso se ha umbralizado entre el valor mínimo y el máximo de la medida de conectividad, entre 0 y 1 aproximadamente. En la **Ilustración 6.2.** vemos los resultados que han obtenido en el estudio.

En cuanto a los resultados, en el estudio de (Micheloyannis et *ál*, 2006) se intentan demostrar las propiedades “small world” de la red y demuestran que para el grupo de control si existen estas propiedades, pero el grupo de pacientes esquizofrénicos no las presenta (Micheloyannis et *ál*, 2006).

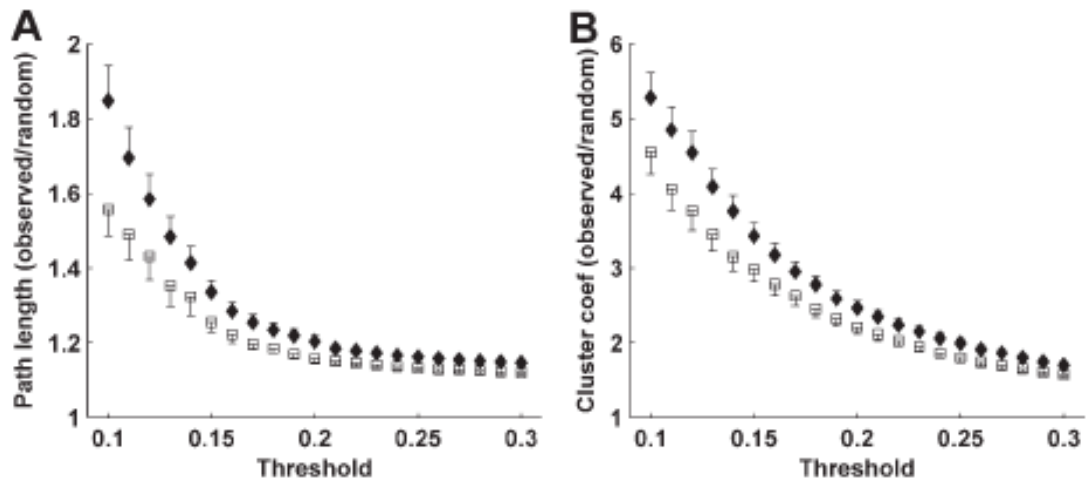


**Ilustración 6. 2** Longitud de camino en banda alpha para umbrales entre 0.01 y 0.05. Los triángulos indican diferencias significativas ( $p$ -valor $<0.05$ ) entre los grupos (Micheloyannis *et ál*, 2006)

Un estudio de Mikail Rubinov (Rubinov *et ál*, 2009) de la universidad de New South Wales utiliza el coeficiente de agrupamiento, la longitud de camino y la centralidad del nodo para calificar la topología de la red. La gráficas de ambos grupos mostraron altos niveles de agrupamiento local (*clustering coefficient*) combinado con longitudes de camino cortas, así como la presencia de nodos centrales fuertes, características que pueden relacionarse con una topología “*small-world*”. Este tipo de redes se han descrito en estudios MEG y EEG, donde han sido encontrados redes “*small-world*” distorsionadas en pacientes con tumores cerebrales (Bartolomei *et ál*, 2006) y enfermos de Alzheimer (Stam *et ál*, 2007). Por tanto, asumiendo una topología “*small-world*” como óptima para la salud, el análisis de redes cerebrales puede avanzar la hipótesis de desconexión en la esquizofrenia a través de una caracterización de las desconexiones y una evaluación de su impacto en las propiedades topográficas globales del sistema cortical.

Centrándonos en la esquizofrenia, Micheloyannis *et ál*, (2006) encontraron una reducción de las propiedades de las redes “*small-world*” de redes corticales en esta enfermedad (Rubinov *et ál*, 2009). Además, Rubinov *et ál*, (2009) analizaron el efecto de la umbralización en los parámetros de la longitud de camino y el coeficiente de clustering obteniendo, de forma contraria a nuestros resultados, que los patrones se mantienen, es decir, no se producen cruces entre las gráficas de controles y esquizofrénicos, como puede observarse en la **Ilustración 6.3**. Además, esta figura muestra que los valores siempre son más altos para los controles. En nuestro caso, no analizamos de esta forma el coeficiente de clustering, pero si la longitud de camino, obteniendo resultados diferentes. No obstante, hay que destacar que nuestros resultados están separados por bandas de frecuencia. Otra diferencia entre nuestro estudio y el mencionado de Rubinov, es el cálculo de los parámetros. Rubinov *et ál*, (2009) utilizaron parámetros normalizados, al contrario que en nuestro caso. Por ello, no es posible realizar una comparación directa de los resultados. Además, el número de canales utilizado no es el mismo, 42 respecto a 148 que utilizamos en nuestro estudio.





**Ilustración 6.3** (A) Longitud de camino normalizada. (B) Coeficiente de Clustering. Gráfica de rombos (◆) para los controles y cuadrados (□) para los pacientes.

Su principal conclusión es que el grupo de pacientes muestra un coeficiente de clustering menor y longitudes de camino más cortas en comparación con los sujetos de control. Siendo todavía redes “small-world”, estos efectos son consistentes con una aleatorización de la arquitectura de la red, probablemente asociados con un gran número de enlaces conectando grupos separados. Esta “aleatorización” de la red podría ser la base de los trastornos cognitivos en la esquizofrenia (Rubinov et ál, 2009).



**CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS**

**7.1. CONCLUSIONES..... 82**  
**7.2. LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN ..... 82**

### 7.1. Conclusiones

En este estudio hemos realizado un análisis de la enfermedad de la esquizofrenia mediante medidas de conectividad y parámetros de red. Se han encontrado estudios previos que calculan parámetros de red pero siempre sobre la coherencia, como consecuencia, se han comparado con estudios anteriores los parámetros sobre la misma.

Los resultados obtenidos son, en parte, similares a estudios previos, ya que se han encontrado diferencias significativas en la alta frecuencia que concordaría con los estudios previos. En nuestro caso, se ha comprobado que con la mayoría de parámetros de red podríamos diferenciar a los dos grupos, que era uno de los objetivos principales de este estudio.

Ha sido muy interesante separar los registros en bandas, ya que hemos podido comprobar que había bandas muy afectadas, pero también se ha comprobado que en la banda alpha apenas hay diferencias.

El estudio puede considerarse innovador por usar la técnica MEG, ya que la mayoría de los estudios utilizan la técnica EEG, principalmente por ser más cómoda de registrar. También puede conservarse innovador ya que utiliza medidas de conectividad, como la SL, PLV y GC que no hemos visto en estudios previos.

En cuanto a las medidas de conectividad hemos comprobado que los resultados de la COH, PLV y SL son muy similares y podemos establecer muy pocas diferencias entre los resultados de cada método. Se ha visto que casi todos los parámetros nos proporcionan diferencias significativas entre los dos grupos por lo menos en alguna de las bandas ( $p$ -valores  $< 0.05$ ). **Los buenos resultados de este trabajo indican que los métodos propuestos son adecuados para diferenciar pacientes con esquizofrenia de sujetos de control basándonos en el análisis de su actividad MEG espontánea, lo que podría suponer una importante ayuda para el diagnóstico de la esquizofrenia en la práctica clínica.**

### 7.2. Líneas futuras de investigación

En este TFG se ha analizado la actividad MEG espontánea de 15 enfermos con esquizofrenia y en 17 sujetos de control sanos, mediante medidas de conectividad y parámetros de red, pero nuestro estudio podría mejorarse en algunos aspectos.

Sería importante haber analizado los parámetros de red subrogados (normalizados), ya que así podríamos haber comprobado los valores de nuestros parámetros de red con otros estudios que tuvieran diferentes tamaños de la red. Sin los parámetros normalizados podemos comprobar que las zonas afectadas o si los patrones son los mismos, pero no sus valores.

Por limitaciones de tiempo no se ha podido calcular, pero habría sido interesante, el índice “small-world” ya que hemos visto que hay estudios previos a los nuestros que lo calculan y podríamos haber comprobado nuestros resultados con ellos.

Para mejorar el estudio se podría ampliar la base de datos de pacientes y controles, con ello conseguiríamos que nuestros resultados se vieran menos afectados por muestras (pacientes o controles) defectuosas debido a cualquier causa, por ejemplo artefactos no eliminados o pacientes más o menos afectados que el resto.

Otro aspecto interesante, como hemos visto en estudios, es la comparación de nuestros dos grupos, con otro grupo de pacientes que han sido sometidos a un tratamiento anterior. Con esto podríamos comprobar el efecto del tratamiento, observando si este nuevo grupo consigue volver a acercar sus resultados hacia los controles.

En resumen, en este TFG se han estudiado diferentes medidas de conectividad y parámetros de red para analizar las alteraciones provocadas por la esquizofrenia en la actividad MEG espontánea. La mayoría de los parámetros han mostrado cambios significativos en la actividad cerebral, aunque este estudio es solo un primer paso en el análisis del cerebro como una red neuronal compleja de nodos interconectados.



## 8. Bibliografía

- Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Vecchio F, Cola B, et al (2004): Functional frontoparietal connectivity during short-term memory as revealed by high-resolution EEG coherence analysis. *Behav Neurosci* 118:687–697.
- Baldeweg T, Spence S, Gruzelier J. (1998). Gamma band electroencephalographic oscillations in a patient with somatic hallucinations. *Lancet* 352, 620-621.
- Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baayen JC, Reijneveld JC, Postma TJ, Heimans JJ, van Dijk BW, de Munck JC, de Jongh A, Cover KS, Stam CJ (2006): Disturbed functional connectivity in brain tumours patients: Evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin Neurophysiol* 117: 2039–2049.
- Barrera, A. (2006). Los trastornos cognitivos de la esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 44(3), 215–221.
- Colombo, M. (2012). Olaf Sporns: Networks of the Brain. *Minds and Machines*, 23(2), 259–262.
- Crone NE, Hao L, Hart J Jr., Boatman D, Lesser RP, Irizarry R, Gordon B (2001): Electrographic gamma activity during word production in spoken and sign language. *Neurology* 57:2045–2053.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., & Zarzuela, a. (2000). Neuropsicología y esquizofrenia Neuropsychology and schizophrenia. *ANALES Sis San Navarra*, 23(Supl. 1), 51–62.
- Debener S, Herrmann CS, Kranczioch C, Gembris D, Engel AK (2003): Topdown attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport* 14:683– 686.
- Díaz M. M. (2013). Afrontando la esquizofrenia. Guía para pacientes y familiares. Enfoque Editorial S.C.
- Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, Fernandez G (2001): Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 4: 1259 –1264.
- Fernández, A., López-Ibor, M. I., Turrero, A., Santos, J. M., Morón, M. D., Hornero, R., ... López-Ibor, J. J. (2011). Lempel-Ziv complexity in schizophrenia: A MEG study. *Clinical Neurophysiology*, 122(11), 2227–2235.
- Ford JM, Gray M, Faustman WO, Heinks TH, Mathalon DH (2005): Reduced gamma band coherence to distorted feedback during speech when what you say is not what you hear. *Int J Psychophysiol* 57: 143–150.
- Giannitrapani D, Kayton L. (1974) Schizophrenia and EEG spectral analysis. *Electroenceph clin Neurophysiol* 36: 377-386.

- 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*.
- Gruber T, Tsivilis D, Montaldi D, Muller MM (2004): Induced gamma band responses: An early marker of memory encoding and retrieval. *Neuroreport 15*: 1837–1841.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413–497.
- Herrmann CS, Munk MH, Engel AK (2004): Cognitive functions of gamma band activity: Memory match and utilization. *Trends Cogn Sci 8*:347–355.
- Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, et al (2003): Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex 13*:1369–1374.
- Itil TM, Saletu B, Davis S. (1972). EEG endings in chronic schizophrenics based on digital computer period analysis and analog power spectra. *Biol Psychiatry 5*: 1-13.
- Kissler, J., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Elbert, T. (2003). MEG gamma band activity in schizophrenia patients during mental arithmetic and at rest. *Psychophysiology*, 40, S17–S18.
- Kennard MA, Rabinovitch MS, Fister WP. (1995). The use of frequency analysis in the interpretation of the EEGs of patients with psychological disorders. *Electroenceph clin Neurophysiol 7*: 29-38.
- Kwon JS, O’Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, Nestor PG, et al (1999): Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry 56*: 1001–1005.
- Lutzenberger W, Ripper B, Busse L, Birbaumer N, Kaiser J (2002): Dynamics of gamma band activity during an audiospatial working memory task in humans. *J Neurosci 22*:5630-5638.
- Light, G. a., Hsu, J. L., Hsieh, M. H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N. R., & Braff, D. L. (2006). Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in Schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 60(11), 1231–1240.
- Micheloyannis, S., Pachou, E., Stam, C. J., Breakspear, M., Bitsios, P., Vourkas, M., ... Zervakis, M. (2006). Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 60–66.
- Miltner WH, Braun C, Arnold M, Witte H, Taub E (1999): Coherence of gamma band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature 397*:434–436.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno*.



- Mormann, F. (2000). Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D*, 144(3-4), 358–69.
- Muthukumaraswamy, S. D. (2014). The use of magnetoencephalography in the study of psychopharmacology (pharmaco-MEG). *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, (June).
- 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.
- Palva S, Palva JM, Shtyrov Y, Kujala T, Ilmoniemi RJ, Kaila K, Naatanen R (2002): Distinct gamma band evoked responses to speech and nonspeech sounds in humans. *J Neurosci* 22: RC211.
- Pardo, V. (2005). Trastornos cognitivos en la esquizofrenia I. Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos : puesta al día. *Rev Psiquiatr Urug*, 69(1), 71–83.
- Pascual-Marqui R, Lehmann D, Koenig T, Kochi K, Merlo MCG, Hell D, Koukkou M. (1990). Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naïve, productive schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 90,169-179.
- Pesaran B, Pezaris JS, Sahani M, Mitra PP, Andersen RA (2002): Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci* 5:805– 811.
- Poza, J. (2008). ‘Tesis Doctoral: Análisis tiempo-frecuencia de la actividad magnetoencefalográfica espontánea en la enfermedad del alzheimer’. *Universidad de Valladolid*.
- Rubinov, M., Knock, S. a., Stam, C. J., Micheloyannis, S., Harris, a. W. F., Williams, L. M., & Breakspear, M. (2009). Small-world properties of nonlinear brain activity in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 30(2), 403–416.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069.
- Ruiz, S. (2014). ‘Trabajo Fin de Grado: Análisis de registros MEG en pacientes con depresión’. *Universidad de Valladolid*.
- Sakkalis V., Oikonomou T., Pachou E., Tollis I., Micheloyannis S., Zervakis M. (2006). Time-significant wavelet coherence for the evaluation of schizophrenic brain activity using a graph theory approach. *ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY SOCIETY*.
- Serafetinides EA (1984) EEG lateral asymmetries in psychiatric disorders. *Biol Psychol* 19(3-4), 237-246.
- Sperling W, Vieth J, Martus M, Demling J, Barocka A. (1999). Spontaneous slow and fast MEG activity in male schizophrenics treated with clozapine. *Psychopharmacol (Berl)* 142(4), 375-382.

- Sola, R. G. (1999). Magnetoencefalografía : una nueva técnica de diagnóstico funcional en neurociencia. *Revue Neurologique*, 28(11), 1077–1090.
- Stam, C. J., Jones, B. F., Nolte, G., Breakspear, M., & Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 17(1), 92–99.
- Stam, C. J. (2010b) Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: A complex networks perspective. *Clinical Neurophysiology*, vol. 116, pp. 2266 – 2301.
- Summerfield C, Mangels JA (2005): Functional coupling between frontal and parietal lobes during recognition memory. *Neuroreport* 16:117–122.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (1996): Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16:4240–4249.
- Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Naatanen R (1993): Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364:59–60.
- Zhang, Y., & Zhang, W. (2015). Magnetoencefalografía : mapeo de la dinámica, *Elsevier España*, 21(1), 45–53.

# Apéndice A. Siglas

SL: Synchronization Likelihood.

PLV: Phase Locking Value.

COH: Coherencia.

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

EEG: Electroencefalografía (*Electroencephalography*).

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

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

MEG: Magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*).

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

MRS: Espectroscopia por Resonancia Magnética (*Magnetic Resonance Spectroscopy*).

FDR: fast discovery rate.

GIB: Grupo de Ingeniería Biomédica.

fT: femto-Tesla.

SQUID: Dispositivo superconductor de interferencia cuántica (*Superconducting Quantum Interference Device*).

WT: Transformada wavelet (*Wavelet Transform*).

Rf: Radio-frecuencia (*radio frequency*).

ICA: análisis de componentes independientes.

RM: resonancia magnética.

TAC: Tomografía axial computerizada (*Computerized Axial Tomography*).

# 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 proyecto Análisis de registros MEG en pacientes con esquizofrenia mediante medidas de conectividad y sincronización. Para ello se supondrá que el proyecto 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 proyecto. 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 proyecto ha sido decidida por parte de la empresa cliente o de otras, la obra a realizar se regulara 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 realizara 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 partidaalzada 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 proyecto 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 proyecto, 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 Proyecto.
- 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 Proyecto, 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 proyecto pasa a la etapa de desarrollo, cualquier modificación que se realice sobre él, deberá ser notificada al

Ingeniero Director del Proyecto 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 proyecto 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 proyecto, 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 proyecto 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.
- Memoria USB 8 GB

### **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 7.8.0.347 (R2009a). Copyright 1984-2009, The MathWorks, Inc.
- Microsoft® Word 2010 (14.0.4762.1000) MSO. Copyright 2010 Microsoft Corporation.
- Microsoft® Excel 2010 (14.0.4756.1000) MSO. Copyright 2010 Microsoft Corporation.
- Microsoft® PowerPoint 2010 (14.0.4754.1000) MSO. Copyright 2010 Microsoft Corporation.
- Microsoft® Paint Versión 6.1. Copyright 2009 Microsoft Corporation.
- Adobe Reader® 10.1.4. Copyright 1984-20011 Adobe Systems y sus concesionarios de licencia.
- Microsoft® Bloc de notas Versión 6.1. Copyright 2009 Microsoft Corporation.
- WinRAR 4.10. Copyright 1993-2012 by Alexander Roshal.
- Microsoft® Windows 7 Profesional.

# Apéndice C. Presupuesto.

## Ejecución material.

Intel® Core i7-2670QM, CPU 2.2GHz, 4GB de RAM.....	800 €
Impresora HP Photosmart serie 7800.....	110 €
Memoria USB 8 GB.....	10 €
Software empleado.....	499 €
<hr/>	
TOTAL EJECUCIÓN MATERIAL.....	1419 €

## Gastos generales.

16% sobre la ejecución material.....	227.04 €
--------------------------------------	----------

## Beneficio industrial.

6% sobre la ejecución material.....	85.14 €
-------------------------------------	---------

## Material fungible.

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

## **Honorarios del proyecto.**

300 horas a 30 € la hora..... 9000 €

**Subtotal de proyecto.....10896.18 €**

### **I.V.A. aplicable.**

21% del subtotal del proyecto.....2288.16 €

**Total de proyecto..... 13184.34 €**

El total del presupuesto asciende a:

TRECE MIL CIENTO OCHENTA Y CUATRO EUROS CON TREINTA Y CUATRO  
CÉNTIMOS DE EURO.

En Valladolid, 14 de Septiembre de 2014.

Fdo.: Javier Criado Marcos