



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo Fin de Grado
Grado en Ingeniería Biomédica

Estudio de los patrones de activación local en la actividad neuronal espontánea

Autor:

D. Álvaro Basterra García

Tutores:

Dr. D. Carlos Gómez Peña
D. Aarón Maturana Candelas

Valladolid, julio de 2023

TÍTULO: **Estudio de los patrones de activación local en la actividad neuronal espontánea**

AUTOR: **D. Álvaro Basterra García**

TUTOR/ES: **Dr. D. Carlos Gómez Peña**
D. Aarón Maturana Candelas

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

Tribunal

PRESIDENTE: **Dra. D^a. María García Gadañón**

SECRETARIA: **Dr. D. Carlos Gómez Peña**

VOCAL: **Dr. D. Jesús Poza Crespo**

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

S. SUPLENTE: **Dr. D. Daniel Álvarez González**

FECHA: **2023**

CALIFICACIÓN:

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a Carlos Gómez Peña y a Aarón Maturana Candelas, mis tutores de TFG, por ofrecerme la oportunidad de realizar este trabajo, además de la gran ayuda que he recibido a lo largo de la realización de este.

Agradecer también al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB) por todo lo que me han apoyado y enseñado, además de ofrecerme su infraestructura y laboratorio para realizar este trabajo en condiciones. Especialmente, me gustaría agradecer a Víctor Gutiérrez de Pablo, cuya ayuda ha sido también indispensable. Mención merecen también todos los voluntarios que se han ofrecido a formar parte del experimento.

A mi familia, que siempre han confiado en mi capacidad para lograr todo lo que me he propuesto. A mis amigos de la Universidad, especialmente Ana, Inés, Leyre, Marcos, María y Sergio, por el apoyo fundamental que he recibido por su parte a lo largo de la carrera y durante la elaboración del trabajo. A todos mis amigos, no dudo en que seguiréis apoyándome de la misma forma en la que lo hacéis durante mucho más tiempo.

Gracias a todos.

Resumen

La actividad electroencefalográfica (EEG) espontánea es aquella que se produce de forma natural en ausencia de estímulos específicos. El registro de la actividad EEG en estado de reposo (RS, *resting-state*) puede realizarse permitiendo la divagación mental (MW, *mind-wandering*) o bien guiando de alguna forma dicha actividad (EGRS, *externally guided resting-state*). Sin embargo, la mayoría de los estudios no distinguen entre ambos protocolos, lo que podría generar un sesgo que dificultaría la interpretación de los resultados. Por ello, en el presente trabajo se ha realizado un estudio comparativo, mediante el análisis de patrones de activación local, de diferentes paradigmas de registro de la actividad EEG espontánea. Para ello, se registró la actividad cerebral en 30 sujetos jóvenes cognitivamente sanos durante una fase de EGRS y otra de MW. Tras el preprocesado de los registros, se procedió a caracterizar la actividad cerebral mediante el uso de parámetros espectrales (*e.g.*, potencias relativas, frecuencia mediana, entropía espectral), no lineales (*e.g.*, complejidad de Lempel-Ziv, auto-información mutua, entropía aproximada) y de dinámica (parámetros de Hjorth). Nuestros resultados revelaron que existe un mayor número de diferencias estadísticamente significativas entre ambos paradigmas con los ojos abiertos que con ellos cerrados. Además, se observó una aceleración de la actividad cerebral (aumento de RP en altas frecuencias y disminución en bajas) en el EGRS en comparación con el MW. La actividad EEG en el EGRS también parece estar asociada a una mayor complejidad. En conclusión, los patrones de activación local evocados durante un paradigma EEG en estado de reposo con cierta estructura presentan diferencias estadísticamente significativas con uno sin estructura fundamentalmente en el contenido espectral, pero no cuando se analizan las propiedades no lineales y de dinámica de las señales. Esto podría deberse a que durante el MW la atención y el nivel de alerta disminuyen, mientras que el EGRS se caracteriza por una mayor focalización de la atención a un objetivo específico.

Palabras clave

EEG, paradigmas, activación local, *externally guided resting-state*, *mind-wandering*, análisis espectral, análisis no lineal, análisis de dinámica.

Abstract

Spontaneous electroencephalographic (EEG) activity is that which occurs naturally in the absence of specific stimuli. The recording of resting-state EEG activity (RS, *resting-state*) can be performed either by allowing mental wandering (MW, *mind-wandering*) or by guiding this activity in some way (EGRS, *externally guided resting-state*). However, most studies do not distinguish between the two protocols, which could generate a bias that would hinder the interpretation of the results. Therefore, in the present work, a comparative study was carried out, by analyzing local activation patterns, of different paradigms for recording spontaneous EEG activity. For this purpose, brain activity was recorded in 30 cognitively healthy young subjects during an EGRS phase and a MW phase. After preprocessing the recordings, we proceeded to characterize brain activity using spectral (*e.g.*, relative powers, median frequency, spectral entropy), nonlinear (*e.g.*, Lempel-Ziv complexity, mutual self-information, approximate entropy) and dynamics (Hjorth parameters) parameters. Our results revealed that there is a greater number of statistically significant differences between the two paradigms with eyes open than with eyes closed. In addition, an acceleration of brain activity (relative power increase at high frequencies and decrease at low frequencies) was observed in the EGRS compared to the MW. EEG activity in the EGRS also appears to be associated with greater complexity. In conclusion, the local activation patterns evoked during a resting-state EEG paradigm with some structure present statistically significant differences with an unstructured one primarily in spectral content, but not when analyzing the nonlinear and dynamics properties of the signals. This could be due to the fact that during MW attention and alertness decrease, whereas EGRS is characterized by a greater focus of attention to a specific target.

Keywords

EEG, paradigms, local activation, *externally guided resting-state*, *mind-wandering*, spectral analysis, nonlinear analysis, dynamics analysis.

Índice general

Capítulo 1. Introducción	1
1.1 Introducción al procesado de señales biomédicas	1
1.2 Actividad cerebral: análisis espectral y no lineal	1
1.3 Resting-state vs. Externally guided resting-state	2
1.4 Motivación.....	3
1.5 Hipótesis.....	3
1.6 Objetivos	3
1.7 Descripción del documento	4
Capítulo 2. Electroencefalografía	7
2.1 Introducción a la electroencefalografía	7
2.2 Neurofisiología.....	8
2.3 Ritmos fisiológicos de la señal EEG	8
2.4 Registros EEG	10
2.5 Resting-state (RS).....	11
2.6 Externally guided resting-state	14
Capítulo 3. Materiales y métodos	17
3.1 Introducción.....	17
3.2 Diseño del experimento.....	17
3.3 Características de la base de datos creada	18
3.4 Protocolo de adquisición del EEG.....	19
3.5 Método de localización de fuentes: sLORETA.....	22
3.6 Métodos de procesado del EEG	22
3.6.1 Análisis espectral	22
3.6.2 Análisis no lineal.....	25
3.6.3 Análisis de la dinámica cerebral	29
3.7 Análisis estadístico	30
Capítulo 4. Resultados	33
4.1 Introducción.....	33
4.2 Resultados	33
Capítulo 5. Discusión y conclusiones	47
5.1 Discusión	47
5.2 Limitaciones y líneas futuras.....	50
5.3 Cumplimiento de los objetivos del trabajo de fin de grado.....	51
5.4 Conclusiones	52
Bibliografía 53	
Glosario de siglas y acrónimos	61

Índice de figuras

Figura 1. Ritmos cerebrales que se presentan en un registro EEG. Imagen adaptada de (Jafari et al., 2020). 9

Figura 2. Representación gráfica de la colocación de los electrodos en el sistema 10-5. Los electrodos etiquetados corresponden al sistema 10-20 (Müller-Putz, 2020). 11

Figura 3. Comparación de las Default Mode Networks (DMN) en ratas, monos y humanos. Las regiones que componen dichas redes exhiben una actividad neuronal correlacionada durante el estado de reposo. Imagen extraída de (Cabral et al., 2014). . 13

Figura 4. Redes de estado de reposo presentes en sujetos sanos detectadas con fMRI. Se detectaron 10 patrones diferentes con relevancia funcional mediante el tensor probabilistic independent component analysis, que consisten en regiones que se sabe que están involucradas en la función motora, el procesamiento visual, el funcionamiento ejecutivo, el procesamiento auditivo, la memoria y la red de modo predeterminado, cada uno con cambios en la señal BOLD de hasta un 3%. Imagen extraída directamente de (Cabral et al., 2014). 15

Figura 5. Diagrama de bloques de las etapas llevadas a cabo en el análisis de las señales EEG: adquisición de datos, preprocesado, extracción de características por análisis no lineal y espectral y análisis estadístico de los resultados..... 18

Figura 6. Respuesta al impulso del filtro FIR elimina banda comprendido entre 49,8 y 50,2 Hz en la imagen superior y paso banda comprendido entre 1 y 70 Hz en la imagen inferior. 20

Figura 7. Época de 5 segundos, antes (arriba) y después (abajo) de aplicar ICA para la eliminación de artefactos oculares..... 21

Figura 8. Representación de las métricas espectrales. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa la RP de cada banda de frecuencia. a) RP in Delta (RP-Delta). (b) RP in Theta (RP-Theta). (c) RP in Alpha (RP-Alpha). (d) RP in Beta1 (RP-Beta1). (e) RP in Beta2 (RP-Beta2). (f) RP in Gamma (RP-Gamma)..... 36

Figura 9. *Violin plots* que representan la distribución de valores para las métricas espectrales: (a) MF. (b) IAF. (c) TF. (d) SEF95. (e) Spectral Variance. (f) Spectral Skewness. Pueden observarse seis distribuciones para ojos abiertos y seis para ojos cerrados, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y Estructurado, que es el promedio de las cuatro tareas anteriores) y el *mind-wandering* (MW). 37

Figura 10. Representación de las métricas espectrales. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos

grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) Spectral Kurtosis. (b) SE. (c) TE. (d) ETE. (e) RE. 38

Figura 11. Representación de las métricas no lineales. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) LZC. (b) AMI. (c) HFD. (d) KFD. (e) ApEn. (f) SampEn. (g) Fuzzy Entropy (FuzzyEn). (h) Central Tendency Measure (CTM). 41

Figura 12. Representación de las métricas de dinámica. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) Movilidad Hjorth. (b) Complejidad Hjorth. (c) Actividad Hjorth. (d) Temporal Variance. (e) Temporal Skewness. (f) Temporal Kurtosis. 43

Figura 13. Representación de las métricas de dinámica. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) First Derivative Variance. (b) First Derivative Skewness. (c) First derivative Kurtosis. (d) Second Derivative Variance. (e) Second Derivative Skewness. (f) Second Derivative Kurtosis. 44

Índice de tablas

Tabla 1. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos abiertos. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Relative Power (*RP*) para cada banda de frecuencias, Median Frequency (*MF*), Individual Alpha Frequency (*IAF*), Transition Frequency (*TF*), Spectral Edge Frequency at 95% (*SEF95*), Spectral Variance (*SV*), Spectral Skewness (*SS*), Spectral Kurtosis (*SK*), Spectral Entropy (*SE*), Tsallis Entropy (*TE*), Escort-Tsallis Entropy (*ETE*), Rényi Entropy (*RE*). 39

Tabla 2. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos cerrados. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Relative Power (*RP*) para cada banda de frecuencias, Median Frequency (*MF*), Individual Alpha Frequency (*IAF*), Transition Frequency (*TF*), Spectral Edge Frequency at 95% (*SEF95*), Spectral Variance (*SV*), Spectral Skewness (*SS*), Spectral Kurtosis (*SK*), Spectral Entropy (*SE*), Tsallis Entropy (*TE*), Escort-Tsallis Entropy (*ETE*), Rényi Entropy (*RE*). 40

Tabla 3. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos abiertos. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Lempel-Ziv Complexity (*LZC*), Auto-Mutual Information (*AMI*), Higuchi Fractal Dimension (*HFD*), Katz Fractal Dimension (*KFD*), Approximate Entropy (*ApEn*), Sample Entropy (*SampEn*), Fuzzy Entropy (*FuzzyEn*) y Central Tendency Measure (*CTM*). 42

Tabla 4. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos cerrados. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Lempel-Ziv Complexity (*LZC*), Auto-Mutual Information (*AMI*), Higuchi Fractal Dimension (*HFD*), Katz Fractal Dimension (*KFD*), Approximate Entropy (*ApEn*), Sample Entropy (*SampEn*), Fuzzy Entropy (*FuzzyEn*) y Central Tendency Measure (*CTM*). 42

Tabla 5. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos abiertos. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Movilidad, Complejidad y Actividad de Hjorth, Temporal Variance (*TV*), Temporal Skewness (*TS*), Temporal Kurtosis (*TK*), First Derivative Variance (*FDV*), First Derivative Skewness (*FDS*), First derivative Kurtosis (*FDK*), Second Derivative

Variance (*SDV*), Second Derivative Skewness (*SDS*) y Second Derivative Kurtosis (*SDK*). 45

Tabla 6. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos cerrados. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Movilidad, Complejidad y Actividad de Hjorth, Temporal Variance (*TV*), Temporal Skewness (*TS*), Temporal Kurtosis (*TK*), First Derivative Variance (*FDV*), First Derivative Skewness (*FDS*), First derivative Kurtosis (*FDK*), Second Derivative Variance (*SDV*), Second Derivative Skewness (*SDS*) y Second Derivative Kurtosis (*SDK*). 46

Capítulo 1. Introducción

1.1 Introducción al procesamiento de señales biomédicas

Las señales biomédicas permiten la cuantificación de magnitudes físicas producto de la actividad fisiológica originada por una estructura (u organismo) biológica. Además, permiten conocer las dinámicas y el estado de estas. Por ello, su interpretación es de gran valor para la clínica e investigación. Estas señales pueden ser definidas en función del órgano que las origina y de su naturaleza, pudiendo ser eléctricas (*e.g.*, electroencefalograma, electrocardiograma y electromiograma), acústicas (*e.g.*, fonocardiograma y ecografía), magnéticas (*e.g.*, magnetoencefalograma y magnetocardiograma), mecánicas (*e.g.*, mecanomiograma y presión del flujo aéreo), químicas (*e.g.*, proteínas y enzimas) u ópticas (*e.g.*, saturación de oxígeno en sangre) (Cohen, 2014; Poza, 2008).

Sin embargo, estas señales normalmente se encuentran contaminadas por artefactos procedentes de fuentes biológicas que no son de interés y por ruido provocado por agentes externos, lo que dificulta el análisis de las señales y puede dar lugar a resultados engañosos. Por lo tanto, resulta esencial mitigar la distorsión de estos artefactos en la señal de estudio en una etapa de preprocesado para un posterior análisis de las mismas (Mannan et al., 2018). Además, la inspección visual que tradicionalmente se ha llevado a cabo por el personal clínico resulta poco objetiva, compleja e imprecisa. Por ello se empezaron a crear técnicas de procesado que permitieran obtener métricas que caracterizaran las señales (Poza, 2008).

En el presente trabajo se va a estudiar la señal biomédica obtenida a partir de la actividad eléctrica originada en el cerebro, denominada electroencefalograma (EEG). Esta señal se adquiere a través de electrodos dispuestos en el cuero cabelludo que registran los campos eléctricos generados por la actividad neuronal.

1.2 Actividad cerebral: análisis espectral y no lineal

La actividad eléctrica cerebral es el resultado de potenciales de acción que se transmiten entre las neuronas y que son causa de un intercambio iónico a través de la membrana celular. Estos potenciales se transmiten por el axón neuronal y normalmente viajan en una sola dirección. La electroencefalografía es la medida de los potenciales postsinápticos generados por millones de células piramidales en paralelo (Sanei & Chambers, 2007).

Esta técnica es muy utilizada en la práctica clínica por sus grandes ventajas como su bajo coste, su portabilidad y su buena resolución temporal (Cohen, 2017; Mannan et al., 2018). Actualmente, el EEG es ampliamente utilizado en campos como la

neurociencia, psicología, ciencia cognitiva e investigaciones psicofisiológicas (Mannan et al., 2018). Para la adquisición de estos registros, se emplean fundamentalmente dos tipos de paradigmas: el registro basal y los potenciales evocados (*Event Related Potentials, ERP*) (Bachiller, 2012).

Los parámetros de activación local son empleados en las etapas de procesado de señales biomédicas para caracterizar la activación sincrona de poblaciones abundantes de neuronas. Dichas métricas se pueden agrupar en dos categorías principales: espectrales y no lineales. Los primeros evalúan diferentes características del contenido tiempo-frecuencia, así como la proporción de oscilaciones en cada banda de frecuencias o la frecuencia dominante de la señal. De manera complementaria, los parámetros no lineales se centran en propiedades fundamentales de las señales neuronales, como son la complejidad, la variabilidad y la irregularidad (Rodríguez-González et al., 2020). Además, en el presente estudio también se calcularán indicadores de propiedades estadísticas que permitan caracterizar las señales en el dominio temporal (Hjorth, 1970).

1.3 Resting-state vs. Externally guided resting-state

El estado de reposo (*Resting State, RS*) se caracteriza por un estado de relajación, ausencia de estimulación exógena y de tareas cognitivas (Diaz et al., 2013). En este estado, el sujeto se encuentra consciente y preparado para responder a cualquier estímulo externo o requerimiento cognitivo. Se podría decir que la persona se encuentra en *stand-by*. Sin embargo, el cerebro sigue produciendo patrones que son distinguibles de los observados durante un comportamiento dirigido a un objetivo o cuando el sujeto se queda dormido (Cabral et al., 2014). Por tanto, el RS se utiliza para estudiar la actividad cerebral espontánea, cuando el cerebro funciona sin una tarea o estímulo específico. Además, estudios previos han encontrado una rica complejidad de la actividad en estado de reposo, lo que ofrece información valiosa acerca del funcionamiento del cerebro y las alteraciones de la actividad cerebral en los diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos (Khanna et al., 2015).

Una variante del RS es el denominado *mind-wandering* (MW), que ha sido ampliamente estudiado desde numerosas perspectivas y definido de diferentes formas (Diaz et al., 2013). La definición más adecuada podría ser “pensamiento no relacionado con la tarea”. No obstante, esta definición es muy general y se puede ver afectada por estímulos externos, por lo que también se define a este concepto como “un pensamiento independiente de estímulos” (Yi Jin et al., 2019).

Al protocolo de adquisición de EEG en el que se introducen estímulos o instrucciones externas durante un estado de reposo se le denomina *externally guided resting-state* (EGRS). Dichas instrucciones suelen ser tareas simples y monótonas, como fijar la vista en un punto concreto, escuchar un tono constante o realizar una respiración profunda.

1.4 Motivación

La señal EEG actualmente es, como ya se ha comentado, una herramienta de gran utilidad en la ayuda al diagnóstico de numerosas enfermedades neuronales. En investigación, al llevar a cabo un protocolo para adquirir el EEG, a menudo se opta por realizarlo bajo la guía de un estado de reposo controlado o permitiendo la divagación mental, debido a las ventajas que proporciona esta elección (Wiesman et al., 2022). Sin embargo, estos diferentes paradigmas podrían dar lugar a un sesgo que dificultaría la extracción de resultados fiables. Por ello, el presente trabajo se centra en el estudio comparativo, mediante el análisis de patrones de activación local, de un paradigma EEG en estado de reposo (*resting-state*) con otro que tiene cierta estructura (*externally-guided resting-state*), y de esta manera obtener una clara diferenciación entre estos modelos o, por el contrario, poder unificar ambos criterios de adquisición de actividad eléctrica cerebral.

1.5 Hipótesis

Los registros EEG son de gran utilidad en la investigación y el diagnóstico clínico de numerosas enfermedades neurológicas. Sin embargo, hay incertidumbre acerca de cómo los protocolos de adquisición de los registros pueden afectar a dichas señales. Por tanto, el presente Trabajo Fin de Grado (TFG) plantea como hipótesis de trabajo que **los patrones de activación local evocados durante un paradigma EEG en estado de reposo con cierta estructura no difieren significativamente de aquellos observados en un paradigma en estado de reposo sin estructura, lo que indicaría que el protocolo de adquisición no influye de manera considerable en la actividad local espontánea.**

1.6 Objetivos

El objetivo principal de este TFG es **caracterizar los registros EEG a través de un conjunto de parámetros que permitan observar si los patrones de activación local se ven afectados por el paradigma de adquisición de las señales.** Para ello, se calcularán diferentes medidas espectrales, no lineales y de dinámica. Para conseguirlo, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- i. Revisión del estado del arte sobre RS y protocolos de adquisición de EEG durante estado de reposo. Además, elaborar una búsqueda bibliográfica acerca de técnicas de procesado de las señales que se van a utilizar.
- ii. Diseñar un protocolo de adquisición de registros EEG que permita obtener mediciones precisas de la actividad eléctrica cerebral en estado de reposo guiado y sin guiar.

- iii. Crear una base de datos de estas señales suficientemente amplia y representativa de sujetos jóvenes. Además, recoger un conjunto de variables sociodemográficas que pudieran influenciar los resultados.
- iv. Realizar un preprocesado de las señales EEG para eliminar artefactos o elementos no relacionados con la actividad cerebral que pudieran dificultar el análisis posterior de los resultados.
- v. Implementar métodos de análisis espectral y no lineal aplicados a registros de actividad neuronal.
- vi. Llevar a cabo una recopilación y análisis de los resultados que permita extraer conclusiones acerca de los distintos patrones de activación observados en los diferentes paradigmas de adquisición de los registros.
- vii. Extraer conclusiones sólidas y útiles de los resultados obtenidos, así como plantear limitaciones y futuras líneas de investigación.

1.7 Descripción del documento

Este apartado describe la estructura del TFG, que consta de 6 capítulos. A continuación, se enumeran dichos capítulos junto con una breve explicación de lo que contienen cada uno de ellos.

- **Capítulo 1. Introducción.** Breve introducción al procesado de las señales biomédicas, así como descripción general de la actividad cerebral y una breve comparación entre los dos paradigmas bajo estudio. También incluye la motivación del trabajo, la hipótesis y los objetivos a alcanzar.
- **Capítulo 2. Electroencefalografía.** Se introduce la electroencefalografía, su neurofisiología y los ritmos cerebrales. Además, se aborda la técnica de registro de la actividad cerebral y una explicación más detallada del RS guiado y sin guiar.
- **Capítulo 3. Materiales y métodos.** Descripción detallada del diseño del experimento llevado a cabo. A continuación, se explica la base de datos empleada y las variables recogidas en los sujetos. Seguidamente, se describe el protocolo de adquisición de los registros EEG, que incluye la etapa de preprocesado de los mismos. También se relatan los métodos empleados para trabajar con las señales a nivel de fuente y extraer sus características espectrales, no lineales y de dinámica. Finalmente, se analizan los datos de forma exploratoria y se describen las técnicas utilizadas para realizar el análisis estadístico.

- **Capítulo 4. Resultados.** Se presentarán los resultados obtenidos. Por un lado, se expondrán las representaciones gráficas de las distribuciones de los parámetros extraídos. Además, se llevará a cabo un análisis estadístico para comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes paradigmas estudiados.

- **Capítulo 5. Discusión y conclusiones.** Se realizará una explicación de los resultados obtenidos, incluyendo hipótesis respaldadas por artículos y otros trabajos cuyos resultados también apoyen los obtenidos en este TFG. A continuación, se evaluarán los objetivos alcanzados y se describirán las limitaciones y posibles líneas de investigación futuras. Finalmente, se procederá a extraer una serie de conclusiones derivadas de los resultados obtenidos del presente TFG.

Capítulo 2. Electroencefalografía

2.1 Introducción a la electroencefalografía

La electroencefalografía es una técnica no invasiva que registra la actividad eléctrica cerebral. Esta señal se adquiere a través de unos electrodos colocados en el cuero cabelludo del paciente, y resulta de las corrientes generadas en las neuronas piramidales de la corteza cerebral (Cohen, 2017). No obstante, hay otras formas de adquirir la señal eléctrica cerebral, como los *local field potentials* (LFPs) o EEG local, en la que la señal se registra bastante cerca de las fuentes que la generan, y el electrocorticograma (ECoG), en la que se disponen los electrodos directamente sobre la corteza cerebral (Buzsáki et al., 2012; Gutiérrez de Pablo, 2021).

El EEG no se produce por la actividad de neuronas individuales, sino por las señales generadas por conjuntos abundantes de neuronas que se encuentran activas simultáneamente. Dicha señal es el resultado de la suma de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios procedentes de las células piramidales que se encuentran en posición perpendicular con respecto a la superficie cerebral (Sanei and Chambers, 2007). Estos potenciales generan corrientes de iones, de tal manera que las neuronas actúan como pequeños dipolos eléctricos. La amplitud del EEG adquirido en un sujeto normal en reposo es del orden de 10 a 100 μV . En caso de enfermedades como la epilepsia, la amplitud se puede ver aumentada (Sanei and Chambers, 2007).

Esta técnica tiene numerosas aplicaciones clínicas debido a ser una prueba de bajo coste, no invasiva, segura y capaz de medir la actividad cerebral con una elevada resolución temporal (del orden de milisegundos). Por ello, tiene un uso extendido en el diagnóstico clínico, concretamente en el de epilepsia y trastornos del sueño, así como en la evaluación de trastornos asociados a las vías de transmisión sensorial (Michel & Brunet, 2019). Sin embargo, esta técnica tiene ciertas desventajas como su limitada capacidad para registrar actividad en estructuras cerebrales profundas o su baja resolución espacial (5-9cm) (Abad Martín, 2020).

El EEG ha servido como herramienta fundamental en el diagnóstico de enfermedades cerebrales desde hace ya medio siglo. Las primeras descripciones sobre la actividad eléctrica del cerebro fueron enunciadas en el año 1875 por el fisiólogo inglés Richard Caton, quien las definía como “corrientes eléctricas en la sustancia gris”. No obstante, el desarrollo del EEG se le atribuye principalmente a Hans Berger, fisiólogo y psiquiatra que adquirió el primer registro EEG en humanos en el año 1924, descubriendo un ritmo específico llamado alfa (Millett, 2001). No fue hasta 1929 cuando realizó su primer informe de registros EEG humanos de varios minutos de duración, y desde entonces publicó informes relacionados con el estudio de trastornos cerebrales y descargas epilépticas.

Sin embargo, el EEG ha estado en continuo desarrollo hasta ser ahora una técnica indispensable que ha permitido tener grandes avances en el campo de investigación y del diagnóstico y pronóstico de los pacientes.

2.2 Neurofisiología

La neurona es la unidad funcional básica del sistema nervioso; el punto de unión entre ellas durante la transmisión del impulso nervioso recibe el nombre de sinapsis. A través de ella, las neuronas piramidales perpendiculares a la corteza cerebral generan corrientes electroquímicas que derivan en fluctuaciones de voltaje que pueden ser medidas por sistemas de registro del EEG (Gil-Nagel et al., 2001).

Estas corrientes son el resultado de la suma de potenciales postsinápticos excitatorios (*Excitatory Postsynaptic Potential, EPSP*) e inhibitorios (*Inhibitory Postsynaptic Potential, IPSP*) generados por poblaciones de neuronas activas, que resulta en diferencias de potenciales eléctricos. Dichas corrientes se producen por el bombeo de iones positivos (Ca^{2+} , Na^+ y K^+) y negativos (Cl^-) a través de las membranas celulares en la dirección fijada por el potencial de membrana. Cuando dos potenciales de acción viajan a lo largo de una misma fibra nerviosa, se produce un sumatorio de EPSP que producirá un potencial de acción en la neurona postsináptica siempre que se alcance cierto umbral de potencial de membrana. Si la fibra termina en una sinapsis inhibitoria, entonces se producirá una hiperpolarización que terminará en un IPSP (Sanei and Chambers, 2007). Solamente las poblaciones abundantes de neuronas activándose de manera sincronizada son capaces de generar un potencial que pueda ser medido a través de los electrodos, ya que la señal se atenúa en su recorrido a través del cráneo. Además, el ruido se puede generar dentro del cerebro, por la actividad cerebral aleatoria del paciente (ruido interno), o fuera del cuero cabelludo (ruido externo o ruido del sistema) (Sanei and Chambers, 2007).

2.3 Ritmos fisiológicos de la señal EEG

Muchas enfermedades neuronales se diagnostican mediante la inspección visual de la señal de EEG. En adultos sanos, las amplitudes y frecuencias de dicha señal se pueden ver alteradas de un estado cognitivo a otro. Además, las características de dichas ondas también se pueden ver afectadas por la edad (Sanei and Chambers, 2007). La Figura 1 exhibe los ritmos cerebrales que se presentan en un EEG.

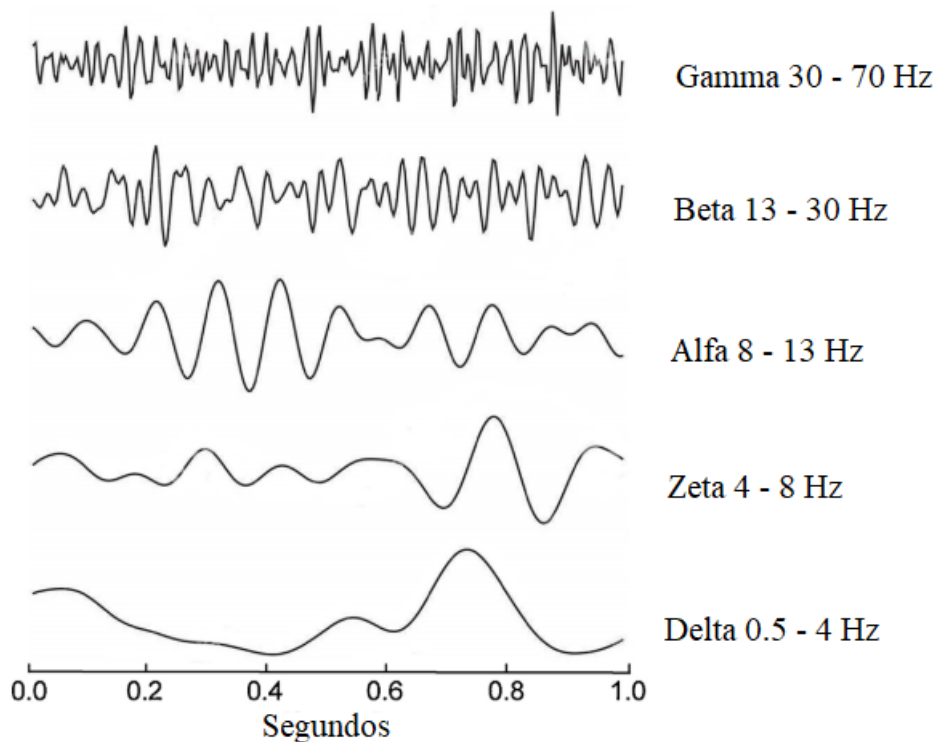


Figura 1. Ritmos cerebrales que se presentan en un registro EEG. Imagen adaptada de (Jafari et al., 2020).

Hans Berger (1873-1941) fue uno de los primeros científicos en observar los ritmos cerebrales que registró en forma de actividad eléctrica en el cuero cabelludo de participantes sanos y despiertos, e introdujo la actual nomenclatura de dichos ritmos mediante letras griegas. Así pues, la actividad electroencefalográfica se puede dividir en cinco bandas de frecuencia: delta (δ), zeta (θ), alfa (α), beta (β) y gamma (γ) (Uhlhaas et al., 2008).

- Ritmos delta (δ): incluye las frecuencias contenidas en el rango de 0,5-4 Hz, y se asocia a estados de sueño profundo y de inconsciencia. Son las oscilaciones más lentas pero que más amplitud presentan (100-200 μ V). Los movimientos musculares cerca de la zona de registro pueden producir artefactos que se confunden con esta banda de frecuencias. No obstante, es fácil distinguirlos mediante los métodos de procesado adecuados (Sanei and Chambers, 2007).
- Ritmos zeta (θ): frecuencias en el rango de 4-8 Hz con una amplitud de 30-60 μ V, aproximadamente. Estos ritmos se presentan fundamentalmente en el hipocampo, aunque también pueden estar presentes en zonas como las cortezas prefrontal, somatosensorial y visual. Esta banda de frecuencias se asocia principalmente a niños o adultos en situaciones de meditación.
- Ritmos alfa (α): incluyen todas aquellas oscilaciones en el rango de 8-13 Hz. Fue el primer ritmo descrito por Berger en 1924. Esta actividad suele presentarse en la corteza parieto-occipital cuando los sujetos se encuentran en estado de relajación y con los ojos cerrados. No obstante, abrir los ojos genera un bloqueo de actividad alfa que se ha asociado con un procesamiento activo de la

información, por lo que existe un debate sobre si esta actividad está relacionada con una función inhibitoria o es un pilar fundamental de la red activa (Uhlhaas et al., 2008) Además, el aumento de ritmos alfa se ha relacionado con trastornos neurológicos como la dislexia (Papagiannopoulou & Lagopoulos, 2016).

- Ritmos beta (β): frecuencias entre los 13 y los 30 Hz y con poca amplitud. Estas frecuencias se pueden dividir en dos nuevas bandas de frecuencia: beta 1, entre 13 y 19 Hz, y beta 2, entre 19 y 30 Hz. Estas oscilaciones se presentan en áreas frontales y fronto-polares. Se ha asociado a numerosas tareas cognitivas que requieren concentración, así como a todo proceso relacionado con la corteza somato-motora, como los movimientos musculares (Uhlhaas et al., 2008).
- Ritmos gamma (γ): frecuencias superiores a los 30 Hz, aunque algunos autores delimitan esta banda hasta los 70 Hz. Estas oscilaciones presentan amplitudes en torno a los 10 y 20 μ V y se han asociado a tareas cognitivas como la atención, la memoria y la coordinación motora (Uhlhaas et al., 2008). La presencia de estos ritmos en la señal de EEG es poco frecuente, pero puede ayudar a confirmar el diagnóstico de ciertos trastornos neuronales (Sanei and Chambers, 2007).

2.4 Registros EEG

Un registro EEG es un procedimiento de obtención de la señal generada por la actividad eléctrica del cerebro. Para ello, se colocan una serie de electrodos sobre el cuero cabelludo del paciente. Aunque la resolución espacial sea mayor cuantos más electrodos se empleen en el registro, esto también se verá reflejado en una mayor carga computacional y coste económico (Gutiérrez de Pablo, 2021). El número de canales que se emplea mayoritariamente es 19, pero se pueden utilizar configuraciones de 32, 64, 128 o más (Michel & Brunet, 2019).

En los registros EEG, la colocación de los electrodos viene indicada por un sistema de posicionamiento estándar. Uno de los más utilizados es el Sistema Internacional 10-20, propuesto por Jasper en 1928 (Müller-Putz, 2020). Este sistema asegura una distancia igual entre cada uno de los electrodos, los cuales se colocan en base a cuatro puntos de referencia anatómicos: el nasión, inión y los puntos preauriculares derecho e izquierdo. A partir de estos puntos, se utiliza el 10% o el 20% de la distancia como intervalo entre electrodos (Sanei and Chambers, 2007). A este sistema se le pueden añadir más electrodos con el fin de obtener una mayor resolución espacial, originando sistemas más detallados como el 10-10 o el 10-5 (Müller-Putz, 2020). También se pueden incorporar más electrodos para medir electrooculograma (EOG), electrocardiograma (ECG) y electromiograma (EMG) (Sanei and Chambers, 2007). En la Figura 2 se muestra la posición de los electrodos en el sistema 10-5, donde solamente se etiquetan aquellos correspondientes al 10-20.

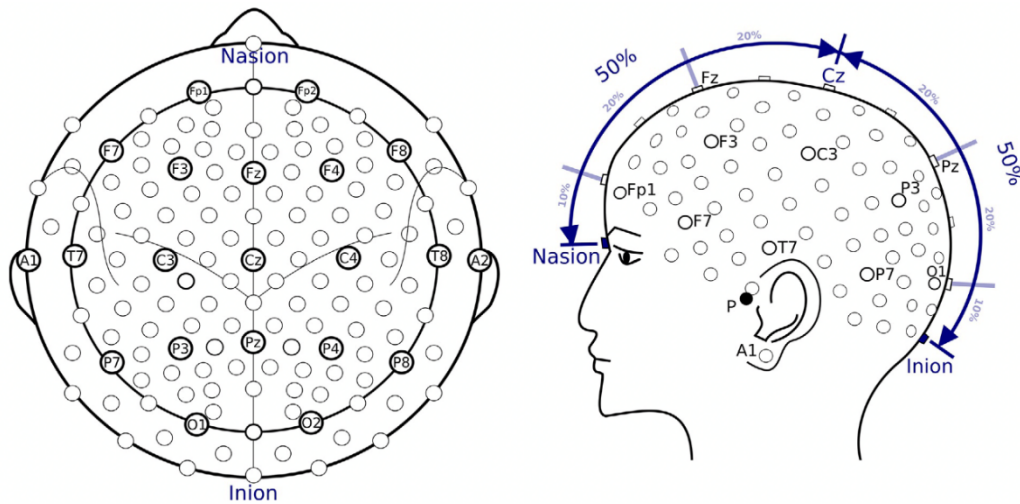


Figura 2. Representación gráfica de la colocación de los electrodos en el sistema 10-5. Los electrodos etiquetados corresponden al sistema 10-20 (Müller-Putz, 2020).

En este sistema, la posición de los electrodos se indica con la letra de la zona cortical donde se sitúan (F = frontal, C = central, P = parietal, O = occipital, T = temporal, y Fp = frontopolar), seguida de un número y una letra (e.g., Cz).

La letra “Z” corresponden a aquellos electrodos situados en la línea media sagital del cráneo, mientras que los números son mayores cuanto más lejos se encuentren de dicha línea, asignado los números impares al hemisferio izquierdo y los pares al derecho.

Se utilizan dos modos de registro en la señal EEG: diferencial o bipolar, y referencial o monopolar. En el primero, las entradas del amplificador diferencial proceden de dos electrodos, mientras que en el segundo caso se utilizan electrodos de referencia. Si la referencia no es neutral, los registros pueden estar sujetos a distorsión topográfica. Sin embargo, la elección de dicha referencia no juega un rol importante en la medida (Sanei and Chambers, 2007). Al emplear una referencia común, el registro se denomina referencial, y típicamente se toma en distintas zonas del cuerpo, como los lóbulos de las orejas o el vértice craneal a través del electrodo Cz (Sanei and Chambers, 2007). En algunos casos, también se utiliza como referencia la media de todos o algunos de los electrodos activos (Ramos-Argüelles et al., 2009).

2.5 Resting-state (RS)

La actividad cerebral intrínseca durante el estado de reposo permite entender una gran cantidad de procesos neuronales subyacentes a una extensa gama de funciones cerebrales en salud y enfermedad, y por ello ha sido ampliamente estudiada en la última década (Wiesman et al., 2022). El RS permite observar las dinámicas cerebrales en señales de magnetoencefalografía (*Magnetoencephalography*, MEG) y EEG normales, especialmente los ritmos alfa (α), que es el rango de frecuencias con la mayor energía en el espectro (Mendoza-Ruiz et al., 2020). Por tanto, el estado de reposo asocia los procesos cognitivos o sensoriales con la dinámica cerebral en sujetos sanos, lo que permite explicar

el funcionamiento cerebral de ciertas patologías o actividades de no reposo (Mendoza-Ruiz et al., 2020). Los protocolos de estado de reposo en estudios M/EEG permiten llevar a cabo una gran variedad de análisis de datos (Wiesman et al., 2022). Además, el uso de paradigmas basados en RS es ideal por su simpleza y comodidad con respecto a los basados en tareas específicas (Cassani et al., 2018; Lew et al., 2021). Asimismo, permite realizar una estandarización directa y tiene una gran sensibilidad en trastornos cerebrales (Diaz et al., 2013).

Desde un punto de vista cognitivo, el RS se puede concebir como un estado en el que la atención se aleja de la tarea en cuestión, es decir, como un pensamiento independiente del estímulo (Diaz et al., 2013). Es un estado neutral despierto que no está asociado a ninguna tarea cognitiva específica y que es propenso a la divagación mental (Raichle & Gusnard, 2001). En los últimos años se han llevado a cabo exploraciones de la actividad cerebral durante el reposo que han desvelado la existencia de patrones de activación temporalmente correlacionados, lo que sugiere que hay cierta conectividad funcional entre diferentes áreas cerebrales (Cabral et al., 2014). Esto ha dado lugar al concepto de redes en estado de reposo (*Resting-state Networks*, RSN). Dichas redes han sido objeto de estudio utilizando diferentes técnicas de neuroimagen. Los estudios basados en resonancia magnética por difusión (*Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*, DT-MRI) han concluido que dichas conexiones funcionales entre distintas regiones cerebrales en RS pueden estar mediadas por fibras de la sustancia blanca (Cabral et al., 2014).

Se han descrito también regiones cerebrales que presentan estas activaciones correlacionadas con cambios en la señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), que fue descrita por Ogawa *et al.* en 1990. Dicha señal se define como una medida de la actividad neuronal en una zona del cerebro ante un aumento de la demanda de oxígeno (Armony et al., 2012; Cabral et al., 2014). Los cambios en dicha señal se han empleado en resonancia magnética funcional (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) como principal técnica en estudios de actividad cerebral en reposo (Cabral et al., 2014). Estos estudios han confirmado el carácter de red del cerebro, y han proporcionado evidencia de múltiples RSN, de las cuales la red cohesiva de modo predeterminado (*Default Mode Network*, DMN) ha sido la más ampliamente conocida y estudiada (Damoiseaux et al., 2006). Se observó que aquellas zonas contenidas en la DMN presentaban una conectividad funcional mayor durante el estado de reposo que durante la ejecución de una tarea. Esta red incluye un grupo de áreas corticales en las zonas prefrontal media, cingular posterior, parietales inferiores derecha e izquierda y temporal media, que presentan actividad durante el estado de reposo. Por ello, la DMN también es conocida como la “*task-negative RSN*”. Aunque se haya investigado esta red fundamentalmente en humanos, también hay evidencia de que se presenta en diferentes animales como felinos, roedores y primates (Raichle, 2015; Rodríguez González, 2018). En la Figura 3 se muestra la comparación de las DMN en diferentes seres vivos.

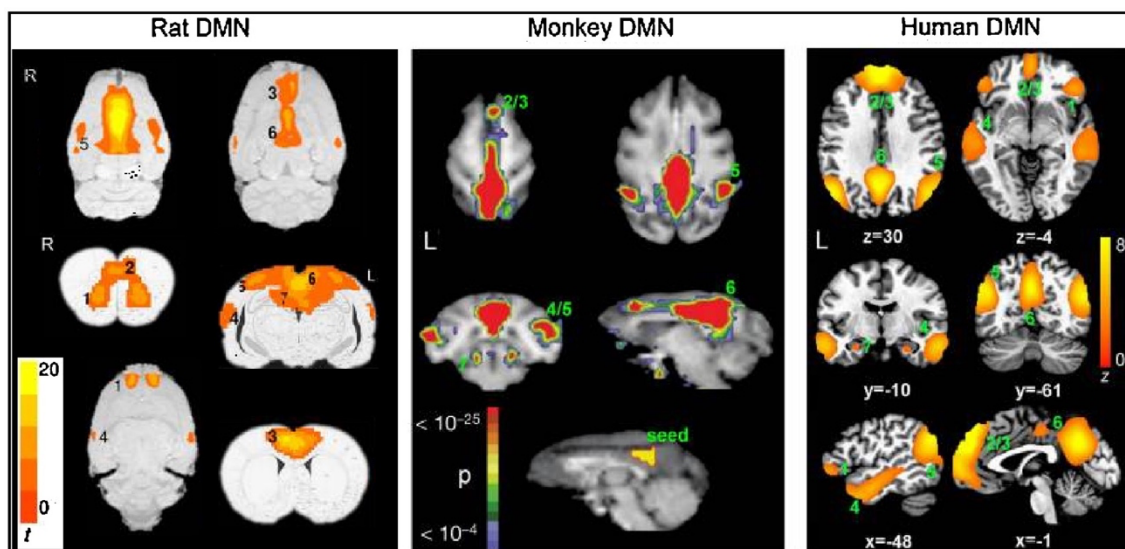


Figura 3. Comparación de las Default Mode Networks (DMN) en ratas, monos y humanos. Las regiones que componen dichas redes exhiben una actividad neuronal correlacionada durante el estado de reposo. Imagen extraída de (Cabral et al., 2014).

Asimismo, se ha detectado evidencia de actividad espontánea coordinada en otras técnicas de imagen como tomografía por emisión de positrones (*Positron-emission Tomography, PET*), EEG, electrofisiología y, más recientemente, MEG (Cabral et al., 2014).

Ya en 2005, los grandes avances de los estudios fMRI en RS revelaron la existencia de RSN robustas caracterizadas por señales temporales particulares aplicando análisis de componentes independientes. Con el fin de observar si estas señales podían estar relacionadas con fluctuaciones de potencia del EEG en una banda de frecuencias concreta, se registraron señales fMRI y señales EEG de forma simultánea y se identificaron seis RSN robustas (Mantini et al., 2007). Tras una correlación entre la señal temporal asociada a cada RSN y las variaciones de potencia en los ritmos cerebrales δ , θ , α , β y γ en el EEG, se observó que cada red presentaba una huella electrofisiológica diferente, que involucraban una combinación única de ritmos cerebrales. Por ejemplo, los resultados de (Laufs et al., 2003) demostraron que la activación de la DMN se correlacionaba con la potencia en el rango beta de frecuencias del EEG (13-30 Hz).

El RS es de gran interés además por ser un régimen cerebral no estacionario, es decir, con una dinámica que activa diferentes estados que posteriormente se desactivan. La forma en la que se presentan este tipo de comportamientos se puede estudiar por modelos computacionales que simulan las interacciones y el comportamiento de las unidades dinámicas, que representan conjuntos neuronales (Cabral et al., 2014).

Una variante del RS es el denominado “*mind-wandering*” (MW) o divagación mental. La experiencia del MW se caracteriza por cambios en la atención que podrían estar asociados a una actividad cerebral diferente a un estado de concentración. Aunque es un fenómeno común, y a pesar de que su contribución para la investigación de la consciencia y el estudio de los procesos de atención es fundamental, la dinámica cerebral asociada a este estado no se ha estudiado directamente (Braboszcz & Delorme, 2011).

El MW se ha asociado a un nivel bajo de alerta y de vigilia (Oken et al., 2006). Un estado mental con un procesamiento de información externo y limitado, caracterizado por una desviación de la atención (Smallwood & Schooler, 2006). De hecho, estudios previos han sugerido una disminución de los recursos de atención dirigidos al procesamiento de estímulos (Smallwood et al., 2008).

De acuerdo con los resultados de otros estudios, el MW se puede caracterizar como un estado de reposo de baja alerta (Braboszcz & Delorme, 2011). Dado que la divagación mental ocupa una cantidad significativa del pensamiento despierto, ha habido un aumento del interés por comprender los procesos neurofisiológicos que subyacen a este estado (Cnudde et al., 2023). Normalmente, el MW se estudia en laboratorios mientras los individuos realizan tareas que requieren un nivel de atención sostenido (Dias Da Silva et al., 2022). La atención sostenida se refiere a la capacidad de un individuo para mantener el enfoque en estímulos relevantes que se presentan de manera repetida durante largos periodos de tiempo (Dias Da Silva et al., 2022).

2.6 Externally guided resting-state

Se ha debatido mucho acerca de si el estado de reposo se puede considerar como una tarea o una condición de “no tarea”, como han propuesto algunos investigadores. Estudios previos (Diaz et al., 2013) han sugerido que, durante el estado de reposo, las personas realizan multitud de tareas cognitivas. Por ello, se ha concluido que el MW, muy común ante la exposición de tareas simples, puede estar relacionado con un sistema funcional del cerebro que varía en su actividad de persona a persona.

Al igual que en el RS, también se ha investigado acerca de cómo la señal BOLD se relaciona con la sincronización neuronal en diferentes bandas de frecuencias durante la ejecución de una tarea cognitiva (Cabral et al., 2014; Scheeringa et al., 2011). Aunque la fMRI haya sido ampliamente utilizada en el estudio de la actividad durante el RS, es importante destacar que la señal BOLD no es una medida directa de la actividad neuronal (Cabral et al., 2014). Los resultados mostraron que las fluctuaciones de la señal BOLD se correlacionaban positivamente con las fluctuaciones en la banda gamma y negativamente con la potencia en las bandas alfa y beta del EEG (Scheeringa et al., 2011). El mapeo de dichas redes neuronales funcionales reveló sistemas corticales involucrados en procesos cognitivos activos, como la visión, el lenguaje, el movimiento o el procesamiento ejecutivo. A diferencia de la DMN, dichas redes muestran una conectividad más fuerte durante la ejecución de una tarea y se las conoce como *task-positive RSNs*. En la Figura 4 se muestran dichas redes.

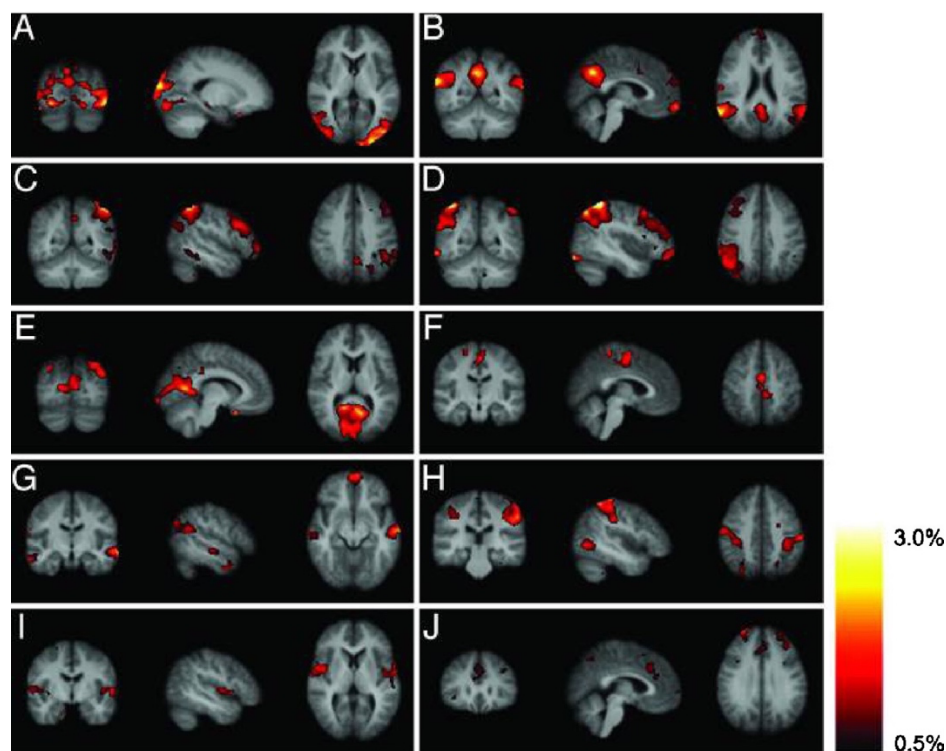


Figura 4. Redes de estado de reposo presentes en sujetos sanos detectadas con fMRI. Se detectaron 10 patrones diferentes con relevancia funcional mediante el *tensor probabilistic independent component analysis*, que consisten en regiones que se sabe que están involucradas en la función motora, el procesamiento visual, el funcionamiento ejecutivo, el procesamiento auditivo, la memoria y la red de modo predeterminado, cada uno con cambios en la señal BOLD de hasta un 3%. Imagen extraída directamente de (Cabral et al., 2014).

En el presente TFG se introduce una variante del estado de reposo denominada “*externally guided resting-state*”. Este enfoque consiste en introducir algún tipo de guía o estímulo externo durante la adquisición de los datos EEG. A diferencia del RS convencional, donde los sujetos permanecen en un estado de relajación sin estímulos específicos, en el RS guiado se proporciona algún tipo de instrucción para modular la actividad cerebral. Este enfoque puede utilizarse para investigar cómo diferentes estímulos o instrucciones externas afectan a la conectividad y los patrones de activación local evocados durante el estado de reposo. Asimismo, se puede estudiar la plasticidad y flexibilidad de la red cerebral en condiciones controladas a partir de la respuesta a los cambios en el entorno.

Capítulo 3. Materiales y métodos

3.1 Introducción

En el presente TFG se han utilizado diferentes herramientas de procesado de señal. Este capítulo comienza con una explicación detallada del diseño del experimento que se ha llevado a cabo para la obtención de los registros EEG. También se describe la base de datos diseñada y las variables sociodemográficas que se han tenido en cuenta. Además, también se describe el protocolo de adquisición de las señales, en donde se incluye una breve descripción del equipo utilizado.

Posteriormente, se detallarán las distintas fases en las que se ha compuesto el preprocesado de las señales para la eliminación de artefactos y componentes no relacionadas con la actividad cerebral. A continuación, se procederá a explicar los métodos de procesado aplicados a las señales EEG. Finalmente, este capítulo concluye con una breve explicación de la prueba estadística empleada para extraer las diferencias significativas. En la Figura 5 se presenta un esquema con la metodología llevada a cabo en el trabajo.

3.2 Diseño del experimento

Los registros fueron llevados a cabo en el laboratorio *Brain Computer Interface* (BCI) del edificio UVaInnova, en el Campus Miguel Delibes de la Universidad de Valladolid. La sala donde se llevó a cabo el estudio estaba parcialmente insonorizada. Se dibujó una cruz en la pared para que los sujetos pudieran fijar la mirada en un punto concreto durante las fases del experimento con los ojos abiertos.

Los registros se obtuvieron en base a un protocolo que los dividía en dos fases: MW y EGRS. En todos ellos se llevó a cabo esa estructura. No obstante, para que los resultados no se vieran influenciados por el orden de los experimentos, la mitad de los sujetos comenzaron con los ojos cerrados y la otra mitad con ellos abiertos. Además, se decidió aleatorizar el orden de las tareas del EGRS para que los pensamientos no se vieran condicionados entre ellos.

Antes de comenzar con los registros, se reprodujo un fragmento de ruido rosa con el objetivo de que los sujetos se concentraran y todos ellos partieran de una misma situación basal. Además, el ruido rosa puede reducir el impacto de los artefactos externos en la señal EEG y mejorar la calidad de los datos (Suzuki et al., 1991). Una vez colocados los electrodos correctamente, se solicitó a los individuos que se mantuvieran relajados y que no realizaran movimientos bruscos.

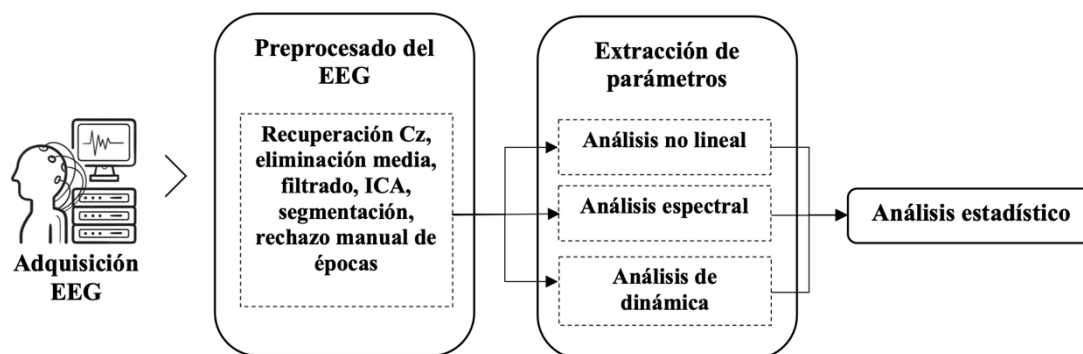


Figura 5. Diagrama de bloques de las etapas llevadas a cabo en el análisis de las señales EEG: adquisición de datos, preprocesado, extracción de características por análisis no lineal y espectral y análisis estadístico de los resultados.

Como ya se ha comentado, primero se llevó a cabo una etapa de registro en la que los pacientes se mantuvieran relajados y tratando de no pensar en nada (*mind-wandering*). Esta parte tuvo una duración de 6 minutos, de los cuales la mitad se llevó a cabo con los ojos cerrados, y la otra mitad con ellos abiertos. La segunda etapa del registro consistió en un estado de reposo con cierta estructura (*externally-guided resting-state*). Durante esta segunda fase, se proporcionaba a los sujetos una guía externa, indicándoles las tareas que debían realizar en cada momento, cada una de las cuales tuvo una duración de 1 minuto. Estas tareas incluían pensar en: (i) miembros de la familia o amigos, (ii) en animales, (iii) en un paisaje y finalmente, (iv) calcular mentalmente sumas de dos en dos, recalcando que tenía que ser de manera fluida y lenta, con el fin de que no supusiera una carga cognitiva importante. Al igual que con la etapa anterior, esta fase se ejecutó con los ojos cerrados y abiertos.

3.3 Características de la base de datos creada

En este estudio se ha analizado la actividad EEG espontánea de 30 sujetos cognitivamente sanos. El grupo de voluntarios está formado por 15 hombres y 15 mujeres con una edad de $21,3 \pm 0,7$ años (media \pm desviación estándar (S.D.); rango: de 20 a 23 años), todos ellos jóvenes estudiantes.

Padecer alguna enfermedad neuronal, cefaleas, trastornos como la migraña o el consumo de medicamentos neuropsiquiátricos que pudieran afectar la actividad EEG fueron motivo de exclusión para participar en el trabajo como voluntario. Los participantes fueron adecuadamente informados acerca del experimento y dieron su consentimiento para la utilización de sus datos en el presente TFG, el cual fue aprobado por el CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos).

Para llevar a cabo el experimento, se recogieron una serie de características sociodemográficas en todos los sujetos que pudieran ayudar a la interpretación de los resultados. Se tuvo en cuenta la edad, el sexo, consumo de medicamentos

neuropsiquiátricos, tabaquismo, lateralidad, calidad y horas de sueño en la última noche y, finalmente, la reserva cognitiva. La calidad del sueño se tuvo en cuenta debido a que los sujetos privados de sueño podrían pasar más tiempo divagando durante el día (Braboszcz & Delorme, 2011). Por otro lado, la reserva cognitiva se define como la capacidad del cerebro adulto para minimizar la manifestación clínica de un proceso neurodegenerativo (Rami et al., 2011). Este concepto ha sido estudiado en la enfermedad del Alzheimer a raíz de descubrir que existían personas cognitivamente sanas que presentaban lesiones cerebrales compatibles con la enfermedad en el estudio *post mortem* (Katzman et al., 1989; Rami et al., 2011). El Cuestionario de la Reserva Cognitiva (CRC) consiste en ocho ítems o secciones de preguntas relacionadas con variables que influyen en la reserva cognitiva, como las aficiones, años totales de escolaridad, experiencia laboral o actividad física frecuente (Rami et al., 2011). La media de la puntuación del CRC obtenida por el conjunto de sujetos fue de $(11,9 \pm 1,3)$.

3.4 Protocolo de adquisición del EEG

Las señales EEG fueron grabadas con un equipo actiCHAMP-PLUS[®], de la marca BrainProducts, de 32 canales (C3, C4, CP1, CP2, CP5, CP6, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, FT9, FT10, O1, O2, P3, P4, P7, P8, T7, T8, TP10, TP9, Fz, Cz, Oz y Pz). Todos los electrodos se colocaron en base a las especificaciones del sistema internacional 10-10. La adquisición de los registros EEG fue realizada empleando una frecuencia de muestreo de 500 Hz.

El equipo cuenta con electrodos activos, por lo que existe una etapa de preamplificación, que se produce de manera externa al amplificador. Esto reduce la impedancia entre la fuente y los electrodos, permitiendo obtener señales con menor número de artefactos.

La etapa de preprocesado de los registros EEG llevada a cabo en el presente trabajo se divide en las fases que se describen a continuación (Núñez et al., 2021):

- i. Recuperación del canal Cz. Dicho electrodo se emplea como referencia en el sistema de Brain Vision de 32 canales. Debido a ello, la diferencia de potencial en dicho electrodo no se registra. Para recuperar la actividad de ese canal, se le referencia con respecto al promedio de las diferencias de potencial del resto de electrodos del montaje.
- ii. Eliminación de la media de cada canal EEG. Esta etapa permite eliminar cualquier componente de corriente continua (*Direct Current*, DC) o desviación en el nivel de la señal, lo que puede ser causado por actividad muscular, ocular o por variación de la impedancia de los electrodos. Además, la eliminación de la media mejora la relación señal ruido (SNR) (Sanei & Chambers, 2007).

- iii. Filtrado de las señales. Primero se aplicó un filtrado paso banda entre 0,4 y 98 Hz mediante un filtro FIR (*Finite Impulse Response*) de orden 2000 con ventana de Hamming, para limitar el contenido espectral a la banda ancha de frecuencias de [0,4 98] Hz, suprimiendo la mayor parte de la potencia de ruido sin eliminar las zonas que poseen información importante. Posteriormente se eliminó el ruido a 50 Hz aplicando un filtro FIR elimina banda de ventana de Hamming y orden 2000 entre 49,8 y 50,2 Hz. Posterior a todo el preprocesado de las señales, se aplicó un filtro FIR paso banda de ventana de Hamming y de orden 2000, que realiza un filtrado paso banda de las señales entre 1-70 Hz con el fin de suprimir el ruido en frecuencias fuera de ese rango, como pueden ser movimientos oculares o musculares. Las respuestas al impulso de estos dos últimos filtros se muestran en la Figura 6.

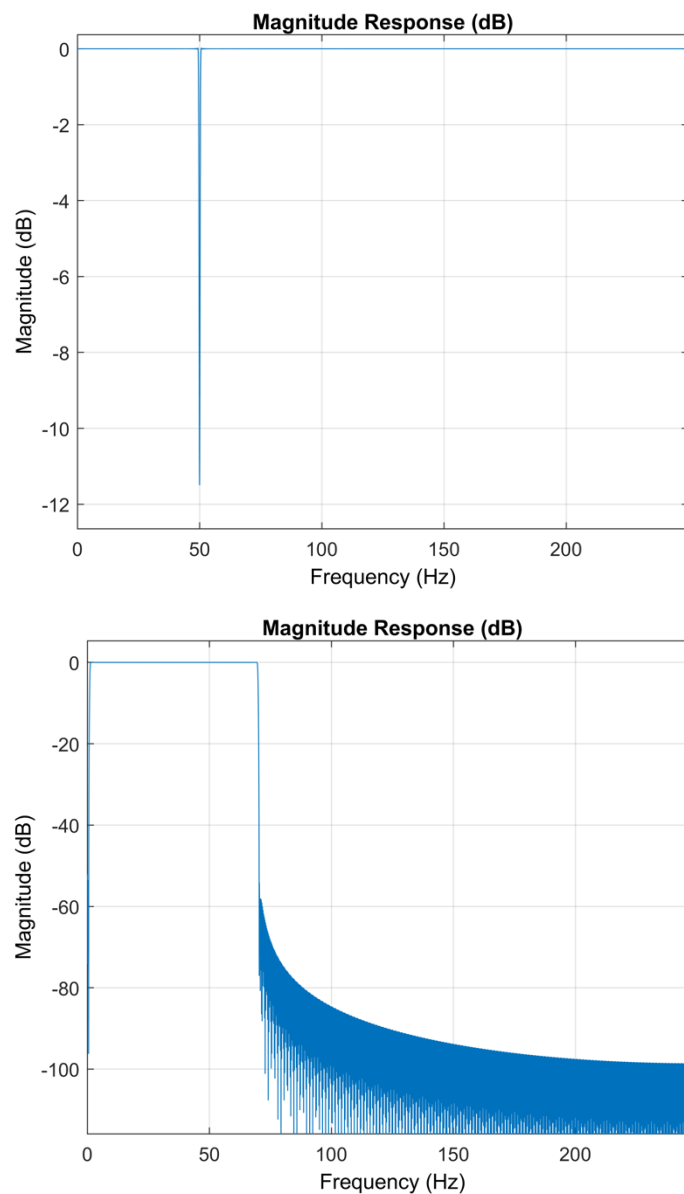


Figura 6. Respuesta al impulso del filtro FIR elimina banda comprendido entre 49,8 y 50,2 Hz en la imagen superior y paso banda comprendido entre 1 y 70 Hz en la imagen inferior.

- iv. Segmentación de las señales en cada una de las fases en las que se dividían los registros. Para ello se emplearon los marcadores de cada fase registrados a lo largo de la prueba.
- v. Análisis de Componentes Independientes (*Independent Component Analysis*, ICA). Esta metodología descompone los datos de series temporales del EEG en componentes independientes, lo que puede usarse para la eliminación de artefactos. Cada componente se define como una combinación lineal de los voltajes de los electrodos en el cuero cabelludo, y se identifica asumiendo que la señal presenta independencia estadística de las señales y no sigue ninguna distribución normal o gaussiana (Cohen, 2017). De esta manera, esta técnica permite separar las señales de actividad cerebral de otros tipos de actividad eléctrica no relacionada con el cerebro, como el ruido ambiental, la actividad muscular y la actividad cardiaca, que pueden interferir con la señal EEG y dificultar la interpretación de los datos. Para ello, los artefactos se identificaron de manera visual en cada componente individual y se eliminaron aquellas que presentaran componentes no relacionadas con la actividad eléctrica cerebral. Después, se reconstruían las señales EEG con dichas componentes suprimidas. En la Figura 7 se muestra una época de 5 segundos con artefactos, antes y después de aplicar ICA.

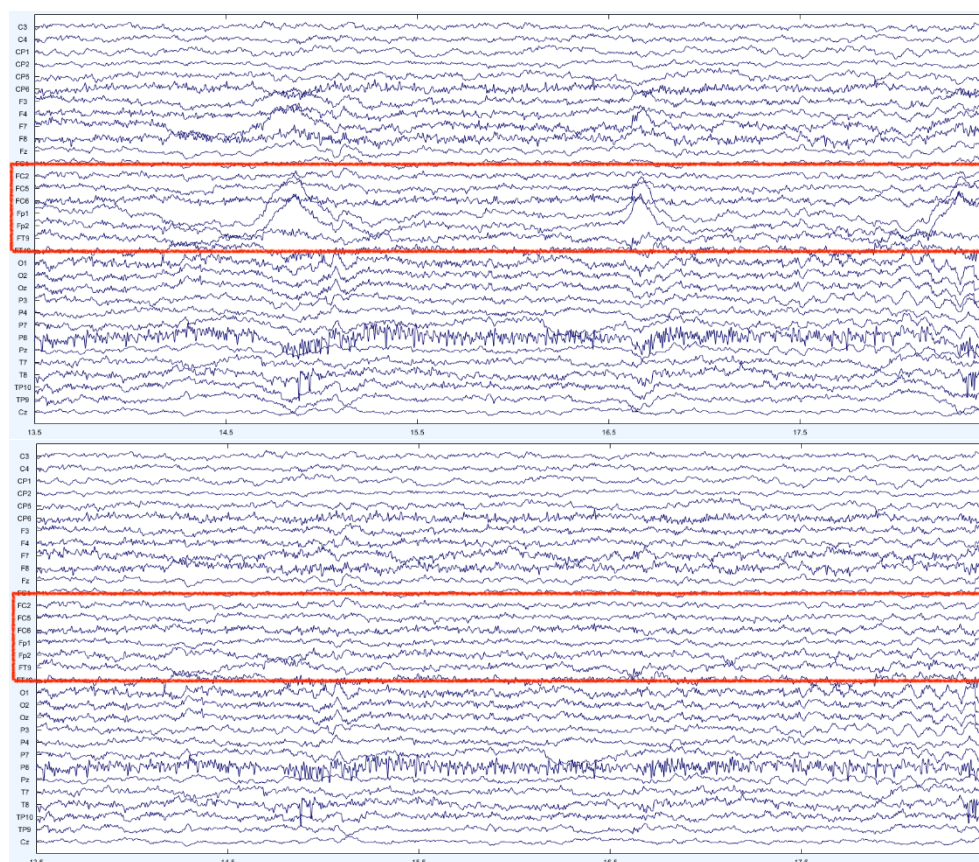


Figura 7. Época de 5 segundos, antes (arriba) y después (abajo) de aplicar ICA para la eliminación de artefactos oculares.

- vi. Eliminación visual de épocas de 5 segundos que contengan artefactos. Tras un análisis de las épocas de cada señal, se procede a eliminar aquellas que incluyan artefactos como movimientos o tensiones musculares. Para ello se empleó la herramienta software en Matlab diseñada por Isabel Cambronell Santos en 2013 (Cambronell Santos, 2013).

3.5 Método de localización de fuentes: sLORETA

Las señales de electroencefalografía, como ya se ha comentado, son el resultado de procesos postsinápticos de las neuronas corticales. Dichos procesos generan efectos de conducción de volumen y dispersión de la actividad cerebral, que pueden provocar distorsión en las señales registradas (Pascual-Marqui, 2002). Por ello, resulta de gran interés emplear métodos que permitan estimar con exactitud la ubicación espacial de las fuentes cerebrales a partir de las señales registradas. En el presente trabajo se ha empleado *Standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA)* como algoritmo de localización de fuentes, debido a su gran aceptación dentro de la comunidad científica, alta precisión y facilidad de implementación gracias al software *LORETA* (Cohen, 2014a). Dicho método se basa en la suposición de que las neuronas cercanas están sincronizadas y que, por tanto, la correlación entre fuentes vecinas es máxima (Rodríguez-González et al., 2020). Para ubicar las fuentes cerebrales se ha empleado la plantilla ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal, obtenida del promedio de 152 imágenes de MRI. Utilizando esa plantilla como base, se construye un modelo que mapea 15.000 fuentes en 68 regiones corticales empleando el atlas Desikan-Killiany. Finalmente, las señales captadas a nivel de los sensores se proyectan en 68 fuentes cerebrales, conocidas como regiones de interés (*Region of Interest, ROI*) (Desikan et al., 2006; Lai et al., 2018).

3.6 Métodos de procesado del EEG

3.6.1 Análisis espectral

Uno de los enfoques más utilizados en el estudio de las señales EEG es el análisis de su contenido espectral. Para ello, se han definido varias medidas basadas en la función de densidad espectral (*PSD, Power Spectral Density*) que permiten definir su contenido en el dominio de la frecuencia, definida como la transformada de Fourier (*Fast Fourier Transform, FFT*) de su función de autocorrelación, según el teorema de Wiener-Khinchin-Einstein (Poza et al., 2012). Los parámetros espectrales están calculados a partir de la densidad espectral de potencia normalizada (PSD_n). A continuación, se describen las medidas espectrales utilizadas en el presente TFG.

- i. Potencia relativa (*Relative Power, RP*): este parámetro indica la proporción de energía que se encuentra en un determinado rango de frecuencias en comparación con la energía total de la señal (Rodríguez-González et al., 2020).

La potencia relativa fue calculada a partir de las bandas de frecuencia específicas de la actividad cerebral: delta (δ , 1-4 Hz), theta (θ , 4-8 Hz), alfa (α , 8-13 Hz), beta1 (β_1 , 13-19 Hz), beta2 (β_2 , 19-30 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz) (Ruiz-Gómez et al., 2018):

$$RP(f_1, f_2) = \sum_{f_1}^{f_2} PSD_n(f) \quad (1)$$

donde f_1 y f_2 representan las frecuencias de corte mínima y máxima, respectivamente. El empleo de este parámetro presenta dos ventajas en comparación a la potencia absoluta: menor variabilidad entre sujetos y mayor capacidad para obtener umbrales independientes del equipo de medición (Poza et al., 2012).

- ii. Frecuencia mediana (*Median Frequency, MF*): resume en un valor la distribución del contenido espectral de la señal EEG. La frecuencia mediana se define como la frecuencia que contiene el 50% de la potencia de la PSD:

$$\sum_{Hz}^{MF} PSD_n(f) = 0,5 \sum_{1 Hz}^{70 Hz} PSD_n(f) \quad (2)$$

Se calcula como el centroide espectral y generalmente se utiliza para identificar disminuciones en el ritmo de las oscilaciones cerebrales. Presenta ventajas para caracterizar cambios espectrales en comparación con la frecuencia media (Poza et al., 2012; Rodríguez-González et al., 2020; Ruiz-Gómez et al., 2018).

- iii. Frecuencia alfa individual (*Individual Alpha Frequency, IAF*): muestra la frecuencia que contiene el pico máximo de la potencia alfa. Las oscilaciones alfa (α , 8-13 Hz) son dominantes en las señales EEG de adultos relajados con los ojos cerrados, por lo que la PSD presenta un pico alrededor de dicha banda de frecuencias. La estimación de la IAF en el presente trabajo se basa en el cálculo de la frecuencia mediana en la banda alfa extendida (4-15 Hz) (Poza et al., 2012):

$$\sum_{1Hz}^{IAF} PSD_n(f) = 0,5 \sum_{4Hz}^{15Hz} PSD_n(f) \quad (3)$$

Otro parámetro estrechamente relacionado con la IAF es la llamada frecuencia de transición (*Transition Frequency, TF*), definida como la frecuencia que marca el paso desde la sincronización de la banda zeta a la desincronización de la banda alfa (Poza, 2008). En este trabajo, se computa como la frecuencia

media desde 1 Hz a la IAF. De esta forma, obtenemos una estimación del mínimo en el rango delta y theta que no se ve afectado por mínimos locales y tiene en cuenta la contribución de la banda delta (Moretti et al., 2004; Poza, 2007):

$$0,5 \sum_{1\text{Hz}}^{IAF} PSD(f) = \sum_{1\text{Hz}}^{TF} PSD(f) \quad (4)$$

- iv. *95% Spectral Edge Frequency (SEF95)*: medida definida como la frecuencia que contiene el 95% de la potencia:

$$0,95 \sum_{1\text{Hz}}^{70\text{Hz}} PSD(f) = \sum_{1\text{Hz}}^{SEF95} PSD(f) \quad (5)$$

Aunque también es posible calcular la *SEF90 (90% Spectral Edge Frequency)*, algunos estudios han definido la primera como una medida más estable (Poza, 2007).

- v. *Momentos estadísticos*: la no gaussianidad de las señales EEG se puede verificar cuantificando o estimando algunos momentos de orden superior como la asimetría o la curtosis. Dichos momentos de orden superior son medidas estadísticas que cuantifican la complejidad de las señales EEG y miden la distribución individual de los elementos de la señal (Mudhiganti, 2012). En este trabajo se llevó a cabo el cálculo de los momentos espectrales de primer a cuarto orden, es decir, media, varianza, skewness y curtosis. La skewness es una medida de la asimetría en la distribución de la energía espectral a lo largo de diferentes frecuencias. Cuanto menor sea dicho valor, más simétrica es la distribución. Por otro lado, la curtosis espectral mide como de “picuda” es la distribución en torno a la frecuencia dominante. Así pues, una curtosis baja indica una distribución más dispersa de la energía espectral (Sanei and Chambers, 2007).
- vi. *Entropía espectral (Spectral Entropy, SE)*: es una función termodinámica que puede ser interpretada como un cuantificador del desorden en una señal EEG, basándose en su distribución a lo largo del espectro de frecuencia (Poza et al., 2012). De esta manera, un espectro uniforme de potencia con un amplio contenido espectral (e.g., ruido blanco) ofrece un valor de entropía elevado, mientras que una señal más predecible con pocos componentes espectrales (e.g., suma de sinusoides) muestra un valor de entropía bajo. Para su cálculo, se aplica la definición de la entropía de Shannon a la función normalizada de la PSD:

$$SE = - \sum_{1Hz}^{70Hz} PSD_n(f) \cdot \log[PSD_n(f)] \quad (6)$$

- vii.** Entropía de Tsallis (*Tsallis Entropy, TE*): medida que extiende la información de la entropía de Shannon, incorporando un parámetro adicional llamado índice entrópico (q), que indica el grado de no-extensividad. Valores bajos de dicho parámetro permiten analizar interacciones a gran escala, mientras que con valores elevado la *TE* se centra en los cambios abruptos (Tsallis, 1988).

$$H_\alpha^T(X) = \frac{1 - \sum_{x \in X} p(x)^\alpha}{\alpha - 1} \quad (7)$$

Donde el parámetro α es el índice entrópico. La *TE* deriva de la entropía de Shannon, calculada con logaritmos naturales, cuando $\alpha \rightarrow 1$ (Tsallis, 1988). También se llevará a cabo el cálculo de la entropía de Escort-Tsallis (*Escort-Tsallis Entropy, ETE*); es una extensión de la *TE*, modificada para que cumpla con la distribución de Escort.

- viii.** Entropía de Rényi (*Rényi Entropy, RE*): medida que, al igual que la *TE*, también extiende la definición de la *SE*. Se definió para describir la ganancia de información mediante variables aleatorias incompletas (Bachiller, 2012; Poza, 2008). Al igual que la *SE*, la *RE* es una medida extensiva basada en la transformación logarítmica de una distribución de probabilidad. Todas las entropías espectrales están controladas por un índice entrópico q . En el presente TFG se empleó un valor de q igual a 2, igual en todas ellas (Rényi, 1961).

$$H_q(P) = \frac{1}{1 - \alpha} \ln \sum_{i=1}^N p_i^q \quad (8)$$

3.6.2 Análisis no lineal

Los métodos de análisis no lineal permiten complementar la información proporcionada por el análisis espectral. Debido a la complejidad del cerebro como sistema, se pueden utilizar numerosos parámetros no lineales que muestran propiedades intrínsecas de las señales neuronales. Los parámetros no lineales utilizados en los registros EEG de este trabajo se definen a continuación.

- i.** Complejidad de Lempel-Ziv (*Lempel-Ziv Complexity, LZC*): calcula la complejidad de secuencias finitas de símbolos, de manera que valores elevados de *LZC* se asocian a series temporales complejas. Para su cálculo, las señales EEG se transforman previamente en una secuencia binaria

comparando cada elemento con un umbral T_d , el cual se calcula como la media de las amplitudes de las señales de cada canal, al ser esto más robusto a outliers (Ruiz-Gómez et al., 2018). La secuencia resultante es de la forma $P = s(1), s(2), \dots, s(N)$ con $s(i)$ definido como:

$$s(i) = \begin{cases} 0, & x(i) < T_d \\ 1, & x(i) \geq T_d \end{cases} \quad (9)$$

La cadena P se recorre de forma secuencial de izquierda a derecha, y se incrementa en uno un contador de complejidad $c(N)$ cada vez que se encuentra una subsecuencia de caracteres consecutivos nueva durante el proceso.

- ii. Auto-Información Mutua (*Auto-Mutual Information, AMI*): medida basada en la teoría de la información mutua, que es la cantidad de información compartida por dos variables. De esta manera, se pueden detectar dependencias estadísticas no lineales entre dos series temporales (Gómez et al., 2007). Esta medida se ha utilizado en la clasificación de EEGs en pacientes con enfermedad de Alzheimer y controles (Jeong et al., 2001).
- iii. Dimensión fractal de Higuchi (*Higuchi Fractal Dimension, HFD*): parámetro no lineal utilizado para estimar la complejidad o autosimilitud de una señal. La HFD presenta numerosas ventajas en la estimación de la FD en comparación con otros métodos, como no depender de una secuencia binaria y ser menos sensible al ruido. Además, la estimación que ofrece de la FD es más precisa que la dada por Maragos y Sun o Katz (Katz, 1988). Asimismo, su carga computacional es aceptable, permitiendo su cálculo en tiempo real (Monge Álvarez et al., 2014). El algoritmo de computación de la HFD se puede encontrar en (Higuchi, 1988). Para su cálculo, se emplea el argumento $k_{m\acute{a}x}$, definido como el máximo número de sub-series compuestas a partir de la serie original. Para la elección de dicho parámetro, se utilizó el criterio propuesto por Doyle *et al.* (Doyle et al., 2004; Monge Álvarez et al., 2014). Dicho criterio propone elegir el valor de $k_{m\acute{a}x}$ que consiga que la HFD permanezca estable para aumentos de este parámetro. En el presente TFG se empleó un valor de $k_{m\acute{a}x}$ igual a 120.
- iv. Dimensión fractal de Katz (*Katz Fractal Dimension, KFD*): en comparación con otros métodos, el cálculo de la KFD es más lento, pero deriva directamente de la forma de onda, lo que elimina el paso de generar una secuencia binaria. El cálculo de la FD compara el número real de unidad que componen una curva con el número mínimo de unidades requeridas para reproducir un patrón de la misma extensión espacial. Los FD calculados de esta forma dependen de las unidades de medida utilizadas. Si las unidades son diferentes, también lo

son las FD. El enfoque de Katz resuelve este problema al definir una unidad general: el paso promedio o la distancia promedio entre puntos sucesivos.

- v. Entropía aproximada (*Approximate Entropy, ApEn*): pertenece a una familia de estadísticos que cuantifican la regularidad de las señales. Se trata de una medida que calcula la probabilidad logarítmica de que las series de patrones que estén cerca (dentro de un radio r) para m observaciones contiguas, permanezcan cerca (dentro del mismo radio de tolerancia r) en comparaciones incrementales posteriores. Normalmente, valores elevados de este parámetro se corresponden a señales con alto grado de aleatoriedad o irregularidad, mientras que valores más bajos se asocian con patrones reconocibles en los datos (Gómez & Hornero, 2010).

- vi. Entropía muestral (*Sample Entropy, SampEn*): es una medida de irregularidad aplicable a series temporales cortas y ruidosas. SampEn fue propuesta por Richman y Moorman como una alternativa para cuantificar la irregularidad y reducir el sesgo introducido en el algoritmo de la ApEn (Poza et al., 2012). Se define por tanto como el algoritmo negativo de la probabilidad condicional de que dos secuencias similares para m puntos sigan siendo similares en el siguiente punto, con una tolerancia r , excluyendo auto coincidencias (Ruiz-Gómez et al., 2018). De esta forma, SampEn asigna un valor no negativo a una serie temporal, aumentando dichos valores con la irregularidad de la señal. Para una serie temporal de N puntos, $X(n) = \{x(1), x(2), \dots, x(N)\}$, de $k = 1, \dots, N - m + 1$ vectores de longitud m formados por $X_m(k) = \{x(k+i), i = 0, \dots, m-1\}$. La distancia entre vectores se calcula como la máxima distancia entre los correspondientes elementos escalares. B_i es el número de vectores que satisfacen la condición de que la distancia entre ellos es menor que la tolerancia r . El contador de vectores se calcula y normaliza de la siguiente forma (Ruiz-Gómez et al., 2018):

$$B^m = \frac{1}{N - m} \sum_{i=1}^{N-m} \frac{B_i}{N - m - 1} \quad (10)$$

El proceso se repite iterativamente para vectores de longitud $m + 1$, $B^{m+1}(r)$ se puede obtener y entonces la entropía muestral se definiría como:

$$SampEn(m, r) = -\ln \left[\frac{B^{m+1}(r)}{B^m(r)} \right] \quad (11)$$

Establecer los valores de r y m es crucial en el rendimiento de SampEn. Sin embargo, no existen pautas absolutas para optimizar estas variables (Escudero et al., 2006). Se ha demostrado que valores demasiado bajos de r pueden

ocasionar fallos en el cálculo, mientras que valores demasiado altos pueden introducir cierto sesgo (Escudero et al., 2006). Los valores de estos parámetros se extrajeron del estudio (Ruiz-Gómez et al., 2018). En dicho estudio, los parámetros m y r fueron obtenidos evaluando todas las combinaciones para $m = 1, 2$ y $r \in (0,1 \cdot SD, 0,25 \cdot SD)$ (step = 0,05), donde SD representa la desviación estándar de las series temporales. Por último, se decidió emplear la combinación $m = 1$ y $r = 0,1 \cdot SD$.

- vii.** Entropía difusa (*Fuzzy Entropy, FuzzyEn*): medida que se definió como mejora a las frecuentemente utilizadas ApEn y SampEn (Simons et al., 2018). Este parámetro ofrece información acerca de cómo la señal fluctúa con el tiempo a partir de la comparación de la serie temporal con una versión retrasada de la misma. Al igual que la SampEn, valores elevados se asocian con series temporales irregulares. Para el cálculo de la FuzzyEn se requieren tres parámetros: la longitud de los vectores que se van a comparar (m), el ancho (r) y el gradiente del límite de la función exponencial (n) (Ruiz-Gómez et al., 2018). Se emplearon valores de $m = 1$, $r = 0,1 \cdot SD$ y $n = 3$, extraídos del estudio (Ruiz-Gómez et al., 2018), en el cual valores de $n = 1, 2$ y 3 fueron también considerados para alcanzar el valor óptimo. Esas configuraciones son las que mostraron los p -valores más bajos (Kruskal-Wallis Test) en dicho estudio.
- viii.** Medida de la tendencia central (*Central Tendency Measure, CTM*): medida que cuantifica la variabilidad de series temporales. Para su cálculo, se utilizan diagramas de segundo orden y se calcula la proporción de puntos que están incluidos en el diagrama dentro de círculo de radio r . Para una serie temporal de longitud N , el diagrama de segundo orden, representando $x(n+2) - x(n+1)$ frente $x(n+1) - x(n)$, contine $N - 2$ puntos. De esta manera, la CTM de una serie temporal se puede definir como:

$$CTM = \frac{\sum_{i=1}^{N-2} \delta(d_i)}{N - 2} \quad (12)$$

donde:

$$\delta(d_i) = \begin{cases} 1, & \text{si } \left[(x(i+2) - x(i+1))^2 + (x(i+1) - x(i))^2 \right]^{\frac{1}{2}} < r \\ 0, & \text{en otros casos} \end{cases}$$

Así pues, la CTM estará incluida en el rango $[0, 1]$, asignando valores más elevados cuanto mayor sea la concentración de puntos en el centro del diagrama (Ruiz-Gómez et al., 2018). Establecer el valor de radio es crucial en el rendimiento de la CTM. El valor óptimo del radio r en la CTM se extrajo del estudio (Ruiz-Gómez et al., 2018), que fue obtenido evaluándolo para un conjunto de entrenamiento en el rango $\in [0,01, 0,5]$ (step = 0,005). No se

incluyeron valores menores a 0,001 puesto que daban valores de CTM cercanos a 0 en todos los sujetos. Asimismo, tampoco se tomaron valores mayores que 0,5 puesto que ofrecían valores muy cercanos a la unidad. Finalmente, se optó por emplear un valor de $r = 0,075$ para el cual el valor de la CTM tomaba los p -valores (test de Kruskal-Wallis) más bajos entre los grupos.

3.6.3 Análisis de la dinámica cerebral

La extracción de los parámetros de Hjorth es un buen método de caracterización de la señal EEG en aplicaciones en tiempo real. Es una de las formas de indicar la propiedad estadística de una señal en el dominio del tiempo. Existen tres tipos de parámetros de Hjorth: actividad, movilidad y complejidad (Oh et al., 2014). La actividad mide la varianza de la amplitud de la señal. En el dominio de la frecuencia, se relaciona con la superficie de su espectro de potencia y se relaciona con la frecuencia media.

$$\text{Actividad} = \text{var}(y(t)) \quad (13)$$

El parámetro de la movilidad se define como la raíz cuadrada de la relación entre la varianza de la primera derivada de la señal y la propia señal. Dicho parámetro tiene una proporción de desviación estándar del espectro de potencia (Oh et al., 2014).

$$\text{Movilidad} = \sqrt{\frac{\text{var}(y'(t))}{\text{var}(y(t))}} \quad (14)$$

Finalmente, la complejidad indica cuanto se parece la señal a una onda sinusoidal pura. Dicho valor converge a 1 cuanto más se parezca a dicha señal.

$$\text{Complejidad} = \frac{\text{mobility}(y'(t))}{\text{mobility}(y(t))} \quad (15)$$

Estos tres parámetros caracterizaran, de forma conjunta, los patrones EEG en términos de amplitud, dominio temporal y complejidad. Además, la robustez estadística de los parámetros les permite “sobrevivir” a una transformación de Fourier, lo que implica que también tienen un significado en la descripción del espectro de potencia relacionado con el dominio temporal (Hjorth, 1970).

Ya se ha comentado que la no estacionariedad de las señales puede ser cuantificada midiendo algunos momentos estadísticos de las señales. Aunque, generalmente, la distribución multicanal del EEG se considera como una distribución gaussiana multivariante, las propiedades de la media y covarianza suelen cambiar de segmento a segmento. Es por ello que los EEG se consideran no estacionarios solo en intervalos cortos de tiempo, es decir, cuasi estacionarios. Dicha no estacionariedad de las señales

puede ser medida en términos de momentos estadísticos de orden superior, como la skewness o kurtosis (Sanei and Chambers, 2007). La skewness es una medida de la asimetría de la distribución de la señal. Si dicha distribución se concentra en mayor parte a la derecha del punto medio, la skewness tomará un valor negativo, y viceversa (Sanei and Chambers, 2007). Por otro lado, la kurtosis cuantifica como de picuda o plana es una distribución de datos en comparación con una normal. De esta forma, los datos con alta kurtosis tienen un pico distinto cerca de la media, disminuyen con rapidez y tienen colas pesadas. Por el contrario, los conjuntos de datos con bajas kurtosis tienden a tener una parte superior plana cerca de la media (Sanei and Chambers, 2007). En el presente TFG se llevará a cabo el cálculo de los momentos mencionados, junto con su respectivo cálculo en la primera y segunda derivada.

3.7 Análisis estadístico

Tras obtener las métricas de las señales EEG para cada sujeto, se realizó el correspondiente análisis estadístico para evaluar si hay diferencias estadísticamente significativas entre el paradigma estructurado y el no estructurado. Previo al análisis estadístico, se emplearon *violin plots* para obtener una representación gráfica de la distribución de cada uno de los parámetros. El test estadístico empleado para analizar los datos fue el *Wilcoxon signed-rank test* o prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Este test es una prueba no paramétrica empleada para determinar si existen diferencias entre dos conjuntos de datos pareados o dependientes (McKnight & Najab, 2010). Si dos muestras proceden de la misma población, cabe esperar que las diferencias entre cada par de observaciones se distribuyan de forma simétrica en torno al cero. Su principal objetivo es, por tanto, comprobar si dos conjuntos se originan de la misma población (Mann & Whitney, 1947). La hipótesis nula establece que la diferencia de la mediana entre los valores absolutos de las diferencias pareadas positivas y negativas es nula (Harris & Hardin, 2013). Durante la prueba, se calculan las diferencias entre cada par de observaciones. Los tamaños de muestra de los grupos se combinan para calcular el estadístico de contraste, el cual permite calcular una probabilidad específica conocida como *p*-valor (Kumar Nayak & Gramza-Michałowska, 2022; McKnight & Najab, 2010). Los *p*-valores se emplean para llevar a cabo el contraste de hipótesis estadístico. Si dichas probabilidades toman un valor menor que un determinado umbral de significación (típicamente $p < 0,05$), entonces se rechaza la hipótesis nula, indicando que ambos conjuntos de datos presentan diferencias entre las muestras pareadas (Mann & Whitney, 1947).

En el presente TFG, la prueba del rango con signo de Wilcoxon se empleó para comprobar si se presentaban diferencias estadísticamente significativas entre el paradigma basado en RS guiado y el MW, empleando para ello los valores resultantes de aplicar los diferentes métodos de análisis espectral, no lineal y de dinámica aplicados a las señales EEG. Los resultados del test estadístico se corrigieron por medio de *false discovery rate* (FDR), cuyo objetivo es controlar la proporción de falsos positivos entre todas las pruebas significativas realizadas (Benjamini & Hochberg, 1995). Los resultados

fueron comparados habiendo establecido un umbral de significación previo (0,05). Si las probabilidades ofrecidas por el test eran inferiores a dicho umbral, se rechazaba la hipótesis nula. Los resultados de dicho análisis son extensamente estudiados y discutidos en las próximas secciones.

Capítulo 4. Resultados

4.1 Introducción

Una vez explicada la metodología que se han empleado en este TFG, a continuación, se presentan los resultados obtenidos. En primer lugar, se han extraído los parámetros espectrales, no lineales y de dinámica que permiten caracterizar las señales EEG. A partir de dichos resultados, se ha llevado a cabo un análisis de las diferencias estadísticamente significativas empleando las representaciones gráficas de las distribuciones de los datos. Además, se ha utilizado el test de los rangos con signo de Wilcoxon para comprobar las diferencias entre grupos.

4.2 Resultados

Los parámetros se calcularon computacionalmente como se ha descrito en el anterior capítulo. Se obtuvieron unas matrices de datos con las dimensiones correspondientes al número de sujetos y de fuentes para cada una de las métricas. Posteriormente se calculó el promedio de cada una de las métricas por sujeto, obteniendo 30 valores para cada uno de los parámetros extraídos, correspondientes a los sujetos participantes. En primer lugar, se emplearon *violin plots* para observar las distribuciones de los datos de cada una de las métricas extraídas de las señales de forma clara y detallada. Los datos correspondientes a cada una de las fases del registro fueron representados por un color diferente. Posteriormente, se realizó el test de los rangos con signo de Wilcoxon entre la diferencia de los grupos del EGRS con el MW. Los p -valores resultantes se corrigieron por medio de FDR y pueden consultarse en las diferentes tablas a lo largo de este capítulo. Dichas tablas presentan la misma información que las figuras, pero desde un punto de vista más analítico en vez de visual. Los p -valores son el resultado de comparar la diferencia de cada una de las fases del EGRS menos el MW con respecto al cero.

Las figuras 9 y 10 ilustran la distribución de los parámetros espectrales. A continuación, los resultados del análisis estadístico de dichos parámetros se recogen en las tablas 1 y 2, correspondientes a los estados de ojos abiertos y cerrados, respectivamente.

En la Tabla 1, se evidencian diferencias significativas en todos los parámetros espectrales al comparar el estado de reposo estructurado y el no estructurado. Inicialmente, se analizó el contenido espectral de la actividad EEG utilizando la RP en las bandas de frecuencias convencionales. Dichos parámetros presentan valores elevados en las bandas delta y alfa en ambos paradigmas, y una disminución general en las bandas de frecuencias más altas (beta1, beta2 y gamma). Además, en el caso de ojos cerrados, se presentan diferencias significativas en las bandas beta1 y beta2 entre ambos paradigmas,

con un ligero aumento de estas potencias en el EGRS. Del mismo modo, los valores de las frecuencias espectrales (MF, SEF95, IAF y TF) son mayores en el estado de reposo estructurado. Destaca especialmente la MF, que presenta un valor de $MF = 10,4580 \pm 0,7488$ Hz en el EGRS y de $MF = 9,2133 \pm 0,5356$ Hz en el MW. Los resultados también revelan diferencias significativas en la *SE*, parámetro espectral que cuantifica la irregularidad de las señales EEG. Los valores de *SE* en el EGRS son mayores que los observados en el caso del estado de MW. Finalmente, las entropías espectrales (entropía de Tsallis, de Escort-Tsallis y de Rényi), que representan la aleatoriedad y predictibilidad de las señales, presentan un incremento en los valores en el EGRS en comparación con el MW.

En el caso de los ojos cerrados, se evidencian *p*-valores por debajo del umbral de significación en MF, SEF95, IAF, RP beta1 y beta2 (ver Tabla 2). Estos parámetros, excepto la SEF95, presentan valores más altos en el caso del EGRS en comparación con el MW. En el caso de la MF, la diferencia no es tan pronunciado como en el estado de ojos abiertos. En cuanto a las diferencias observadas en la SEF95, indican cambios en el contenido espectral a altas frecuencias al comparar ambos paradigmas (Poza, 2007). Además, también se presentan diferencias notables en las RPs beta1 y beta2. En la Figura 8 los datos muestran una ligera elevación de las RP beta1 y beta2 en el EGRS en comparación con el MW, lo que puede estar relacionado con un aceleramiento de la actividad EEG espontánea a altas frecuencias (Poza et al., 2012). Por otro lado, en el caso de los ojos cerrados, el mayor *p*-valor lo alcanza la TF, seguida de la RP en alfa, lo que sugiere una menor diferencia en estos parámetros entre ambos paradigmas. En resumen, en relación con los parámetros espectrales extraídos de las señales, se observa una menor diferencia entre ambos protocolos (RS guiado y MW) cuando se analizan los datos con los ojos cerrados en comparación con los ojos abiertos.

En las tablas 4 y 5 se recogen los *p*-valores correspondientes a la comparación de los parámetros no lineales en ambos paradigmas. En el caso de los ojos abiertos, se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en la LZC, AMI, HFD, KFD y ApEn. En cuanto a la LZC, muestra valores ligeramente reducidos en el MW, lo que indica una complejidad ligeramente mayor en las series temporales de las señales este protocolo. Por otro lado, la ApEn muestra un valor mayor en el paradigma estructurado, lo que confirma una mayor aleatoriedad o irregularidad de las señales en este protocolo, en concordancia con los resultados extraídos de la AMI (Gómez & Hornero, 2010). En cuanto a la HFD y KFD, que estima la complejidad de una señal (Gómez et al., 2009; Monge Álvarez et al., 2014), nuestros resultados sugieren que el estado de reposo basado en MW provoca una ligera reducción de la complejidad de la dinámica cerebral de los sujetos. Finalmente, la FuzzyEn, al derivar de la ApEn y SampEn (Simons et al., 2018), también muestra valores ligeramente elevados en el EGRS en comparación con el MW. En el caso de los ojos cerrados, no se observan diferencias significativas en ninguno de los parámetros no lineales evaluados. De hecho, los *p*-valores son considerablemente altos. Esto indica, de acuerdo con los resultados obtenidos de los parámetros espectrales,

que no hay diferencias tan claras entre los dos protocolos en lo que respecta a los ojos cerrados.

En última instancia, tras analizar las señales EEG, se han obtenido una serie de parámetros que permiten caracterizar la dinámica cerebral de los sujetos en ambos protocolos. Los p -valores correspondientes a estos parámetros se presentan en las tablas 6 y 7. Se han encontrado diferencias significativas con los ojos abiertos en la movilidad y complejidad Hjorth, en la curtosis temporal y en la primera y segunda derivada de la varianza de la señal. Este resultado se respalda visualmente mediante las representaciones de las distribuciones de los datos en las figuras 14 y 15. Al analizar los protocolos con los ojos abiertos, se observó una movilidad ligeramente mayor en el EGRS en comparación con el RS sin guiar. Este parámetro específico cuantifica los cambios o fluctuaciones en la amplitud de las señales a lo largo del tiempo (Hjorth, 1970), lo que indica una mayor variabilidad en la amplitud de las señales correspondientes al RS guiado. Además, se encontró una complejidad ligeramente menor en el RS guiado en comparación con el MW, lo que concuerda con los resultados correspondientes a KFD. La curtosis temporal se muestra ligeramente mayor en el EGRS, lo que refleja una distribución de amplitudes de las señales cerebrales más concentrada, con mayor cantidad de valores cercanos a la media y menos valores extremos (Sanei and Chambers, 2007). En cuanto a la primera y segunda derivada de la varianza de las señales, también muestran valores ligeramente mayores en el EGRS.

Por otro lado, en el caso de ojos cerrados, no se encontraron diferencias entre ambos paradigmas en lo que respecta a estos últimos parámetros. Esto indica que no hay diferencias notables en la dinámica cerebral de los sujetos durante el RS guiado y el MW en este estado, de forma similar a los resultados obtenidos de los parámetros espectrales y no lineales evaluados.

En resumen, los resultados sugieren una mayor cantidad de diferencias significativas entre ambos paradigmas al evaluar el contenido espectral de las señales EEG. Por el contrario, el análisis no lineal y de dinámica no muestran diferencias tan abundantes.

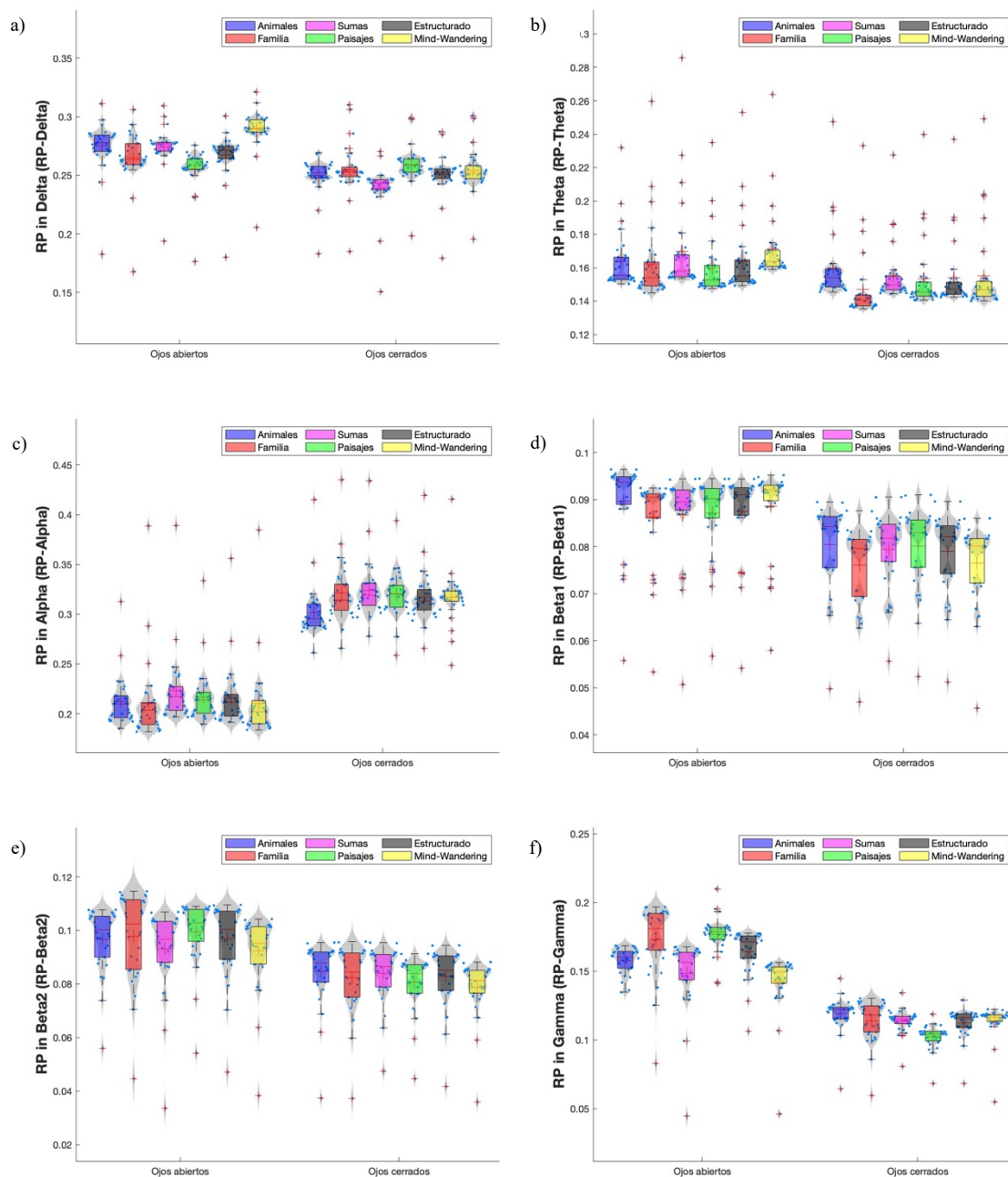


Figura 8. Representación de las métricas espectrales. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa la RP de cada banda de frecuencia. a) RP in Delta (RP-Delta). (b) RP in Theta (RP-Theta). (c) RP in Alpha (RP-Alpha). (d) RP in Beta1 (RP-Beta1). (e) RP in Beta2 (RP-Beta2). (f) RP in Gamma (RP-Gamma).

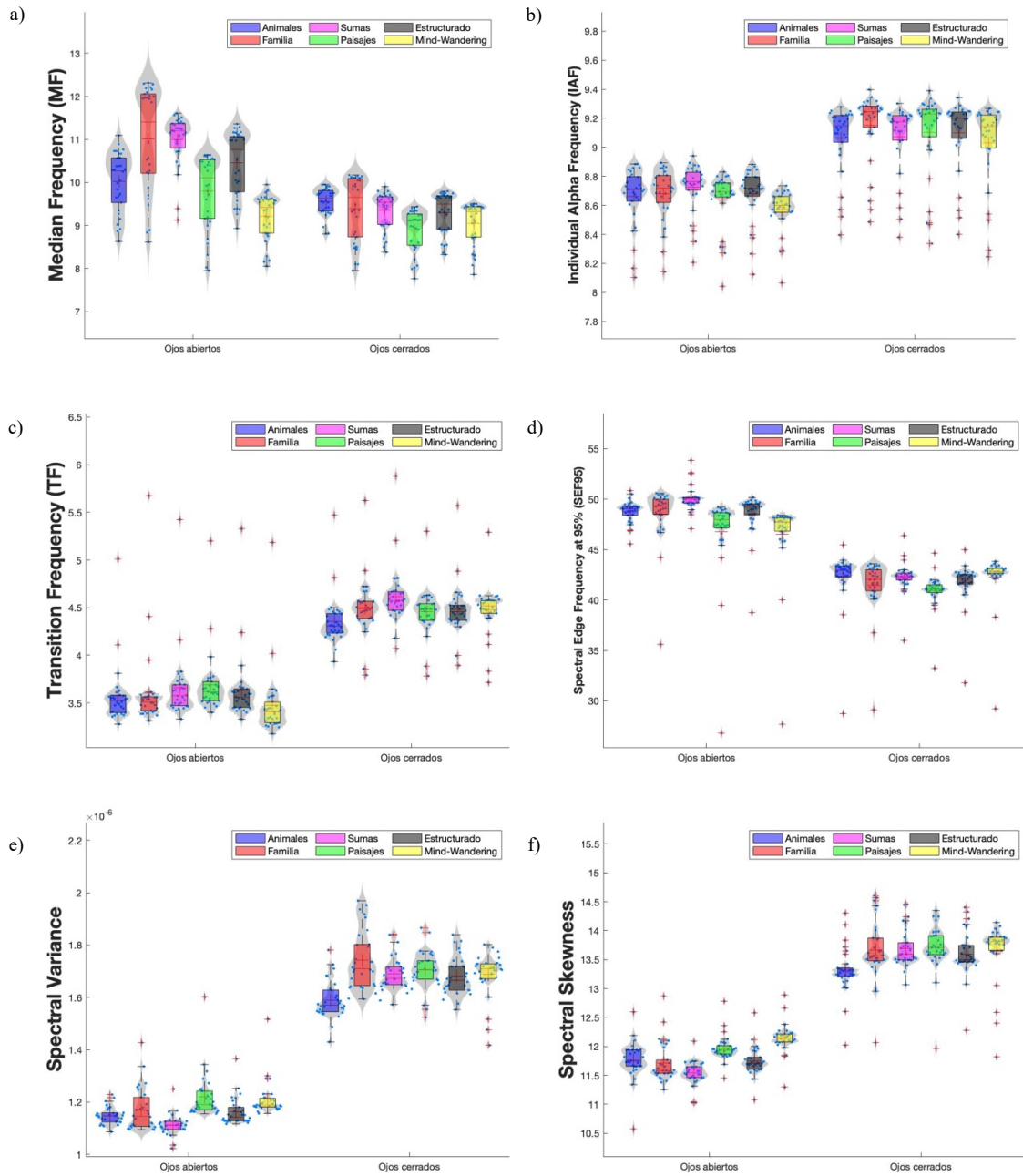


Figura 9. *Violin plots* que representan la distribución de valores para las métricas espectrales: (a) MF. (b) IAF. (c) TF. (d) SEF95. (e) Spectral Variance. (f) Spectral Skewness. Pueden observarse seis distribuciones para ojos abiertos y seis para ojos cerrados, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y Estructurado, que es el promedio de las cuatro tareas anteriores) y el *mind-wandering* (MW).

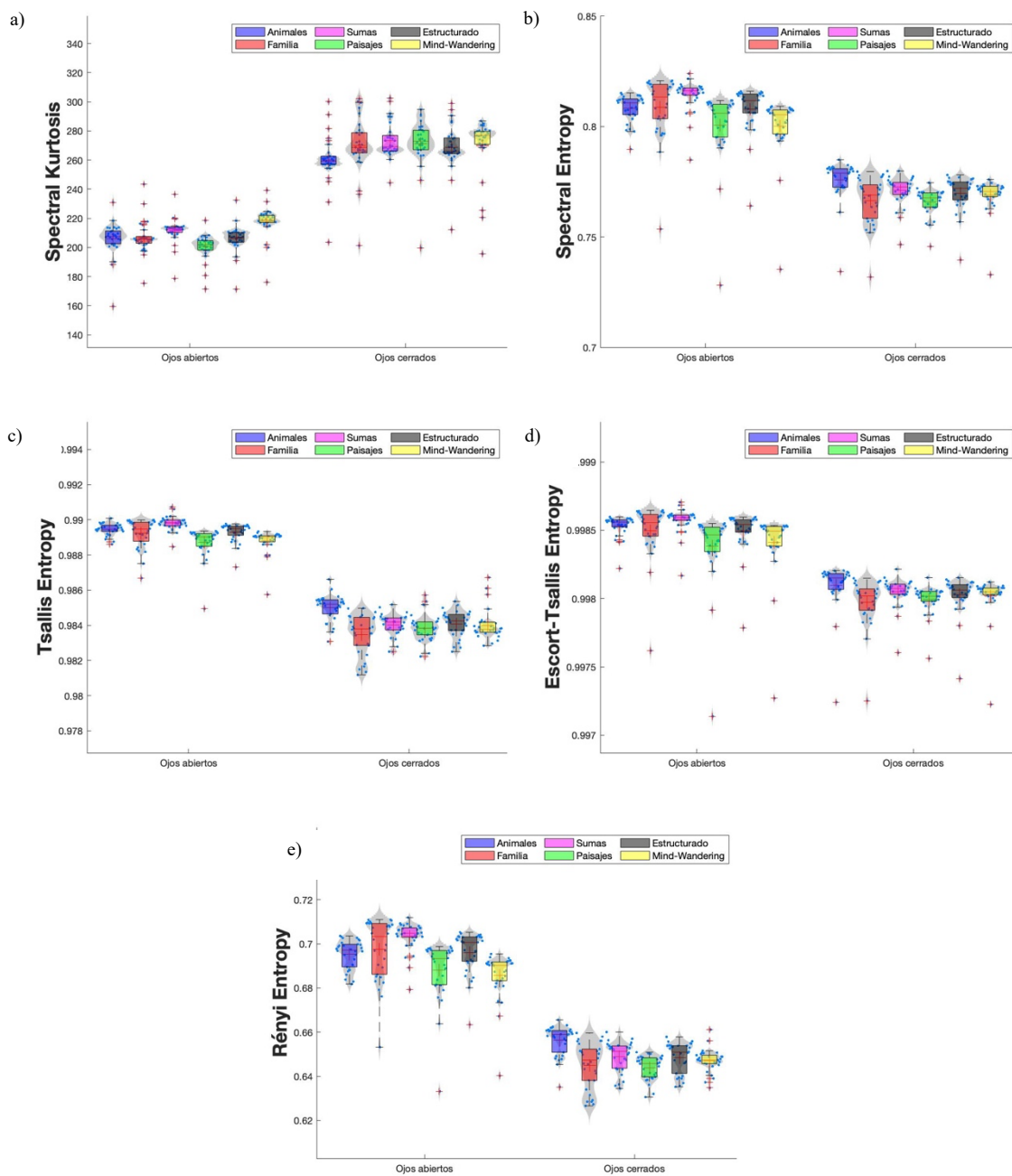


Figura 10. Representación de las métricas espectrales. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) Spectral Kurtosis. (b) SE. (c) TE. (d) ETE. (e) RE.

Parámetros	Animales	Familia	Sumas	Paisajes	Estructurado
<i>RP - Delta</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>RP - Theta</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,120	< 0,001
<i>RP - Alpha</i>	0,008	0,522	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>RP - Beta 1</i>	0,006	< 0,001	0,001	< 0,001	< 0,001
<i>RP - Beta 2</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,029	< 0,001
<i>RP - Gamma</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>MF</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IAF</i>	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>TF</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>SEF95</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,045	< 0,001
<i>SV</i>	< 0,001	0,001	< 0,001	0,128	< 0,001
<i>SS</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>SK</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>SE</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,325	< 0,001
<i>TE</i>	< 0,001	0,001	< 0,001	0,303	< 0,001
<i>ETE</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>RE</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	< 0,001

Tabla 1. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y *el mind-wandering* con ojos abiertos. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Relative Power (*RP*) para cada banda de frecuencias, Median Frequency (*MF*), Individual Alpha Frequency (*IAF*), Transition Frequency (*TF*), Spectral Edge Frequency at 95% (*SEF95*), Spectral Variance (*SV*), Spectral Skewness (*SS*), Spectral Kurtosis (*SK*), Spectral Entropy (*SE*), Tsallis Entropy (*TE*), Escort-Tsallis Entropy (*ETE*), Rényi Entropy (*RE*).

Parámetros	Animales	Familia	Sumas	Paisajes	Estructurado
<i>RP – Delta</i>	0,409	0,378	< 0,001	< 0,001	0,119
<i>RP – Theta</i>	0,013	< 0,001	0,271	0,182	0,623
<i>RP – Alpha</i>	0,001	0,182	0,123	0,084	0,909
<i>RP – Beta 1</i>	< 0,001	0,104	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>RP – Beta 2</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>RP – Gamma</i>	< 0,001	0,992	0,278	< 0,001	0,158
<i>MF</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>IAF</i>	0,007	< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001
<i>TF</i>	0,009	0,631	0,001	0,169	0,918
<i>SEF95</i>	0,903	< 0,001	0,145	< 0,001	0,005
<i>SV</i>	< 0,001	0,058	0,440	0,361	0,459
<i>SS</i>	< 0,001	0,814	0,641	0,887	0,378
<i>SK</i>	0,002	0,992	0,903	0,909	0,601
<i>SE</i>	< 0,001	0,081	0,008	< 0,001	0,251
<i>TE</i>	< 0,001	0,060	0,399	0,378	0,387
<i>ETE</i>	< 0,001	0,009	0,020	0,006	0,440
<i>RE</i>	< 0,001	0,278	0,030	0,001	0,188

Tabla 2. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos cerrados. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Relative Power (*RP*) para cada banda de frecuencias, Median Frequency (*MF*), Individual Alpha Frequency (*IAF*), Transition Frequency (*TF*), Spectral Edge Frequency at 95% (*SEF95*), Spectral Variance (*SV*), Spectral Skewness (*SS*), Spectral Kurtosis (*SK*), Spectral Entropy (*SE*), Tsallis Entropy (*TE*), Escort-Tsallis Entropy (*ETE*), Rényi Entropy (*RE*).

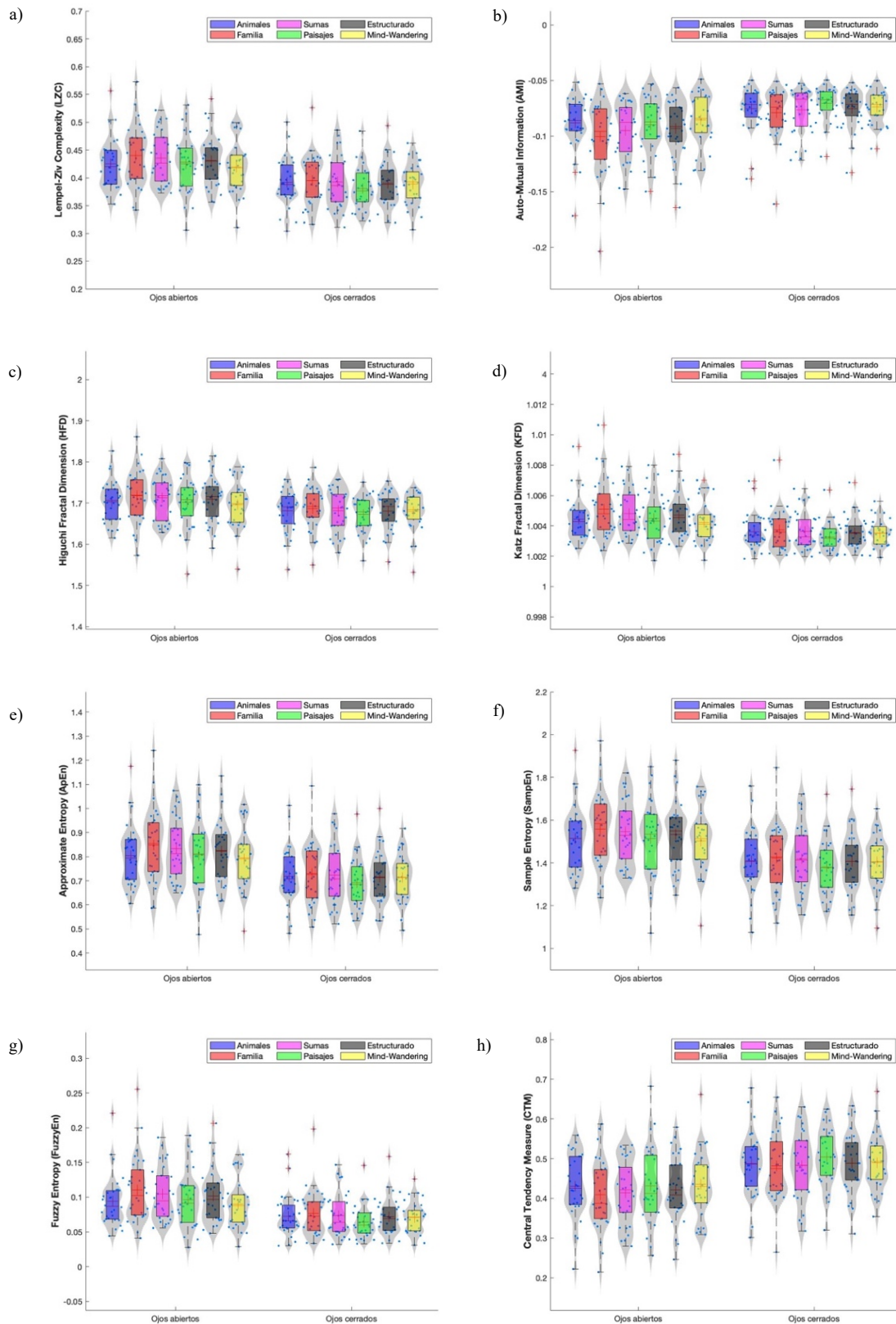


Figura 11. Representación de las métricas no lineales. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) LZC. (b) AMI. (c) HFD. (d) KFD. (e) ApEn. (f) SampEn. (g) Fuzzy Entropy (FuzzyEn). (h) Central Tendency Measure (CTM).

Parámetros	Animales	Familia	Sumas	Paisajes	Estructurado
<i>LZC</i>	0,410	0,002	0,015	0,542	0,032
<i>AMI</i>	0,668	< 0,001	0,008	0,230	0,008
<i>HFD</i>	0,332	0,005	0,019	0,372	0,041
<i>KFD</i>	0,542	0,001	0,005	0,363	0,009
<i>ApEn</i>	0,668	0,004	0,027	0,614	0,041
<i>SampEn</i>	0,724	0,020	0,056	0,848	0,100
<i>FuzzyEn</i>	0,581	0,001	0,006	0,286	0,020
<i>CTM</i>	0,816	0,035	0,081	0,947	0,132

Tabla 3. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos abiertos. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Lempel-Ziv Complexity (*LZC*), Auto-Mutual Information (*AMI*), Higuchi Fractal Dimension (*HFD*), Katz Fractal Dimension (*KFD*), Approximate Entropy (*ApEn*), Sample Entropy (*SampEn*), Fuzzy Entropy (*FuzzyEn*) y Central Tendency Measure (*CTM*).

Parámetros	Animales	Familia	Sumas	Paisajes	Estructurado
<i>LZC</i>	0,666	0,271	0,641	0,258	0,671
<i>AMI</i>	0,814	0,234	0,541	0,204	0,440
<i>HFD</i>	0,531	0,258	0,623	0,449	0,601
<i>KFD</i>	0,738	0,339	0,714	0,204	0,671
<i>ApEn</i>	0,704	0,371	0,684	0,242	0,714
<i>SampEn</i>	0,692	0,421	0,590	0,271	0,724
<i>FuzzyEn</i>	0,909	0,347	0,704	0,163	0,692
<i>CTM</i>	0,692	0,433	0,613	0,294	0,763

Tabla 4. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos cerrados. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Lempel-Ziv Complexity (*LZC*), Auto-Mutual Information (*AMI*), Higuchi Fractal Dimension (*HFD*), Katz Fractal Dimension (*KFD*), Approximate Entropy (*ApEn*), Sample Entropy (*SampEn*), Fuzzy Entropy (*FuzzyEn*) y Central Tendency Measure (*CTM*).

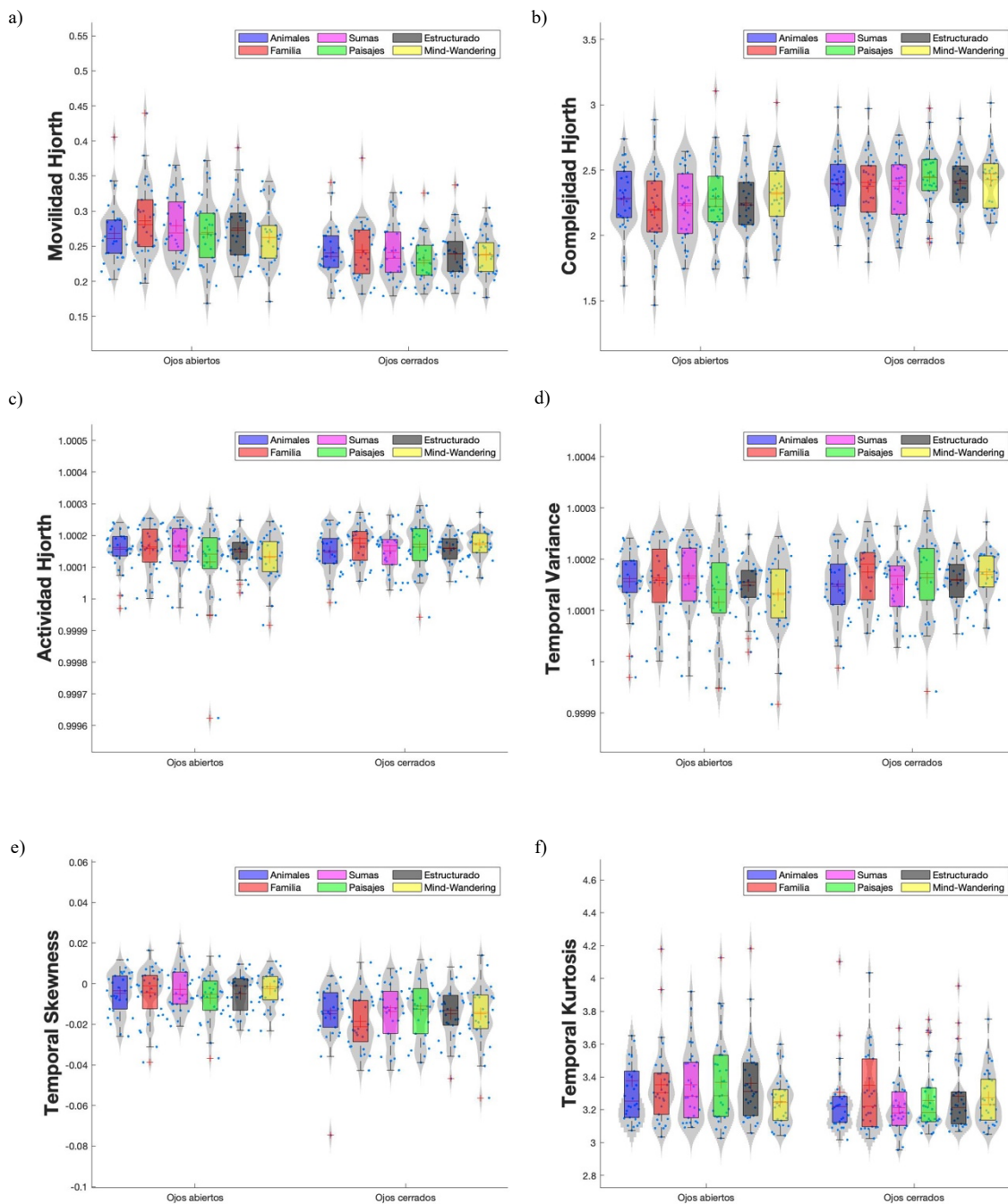


Figura 12. Representación de las métricas de dinámica. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada *violin plot* representa una característica diferente. (a) Movilidad Hjorth. (b) Complejidad Hjorth. (c) Actividad Hjorth. (d) Temporal Variance. (e) Temporal Skewness. (f) Temporal Kurtosis.

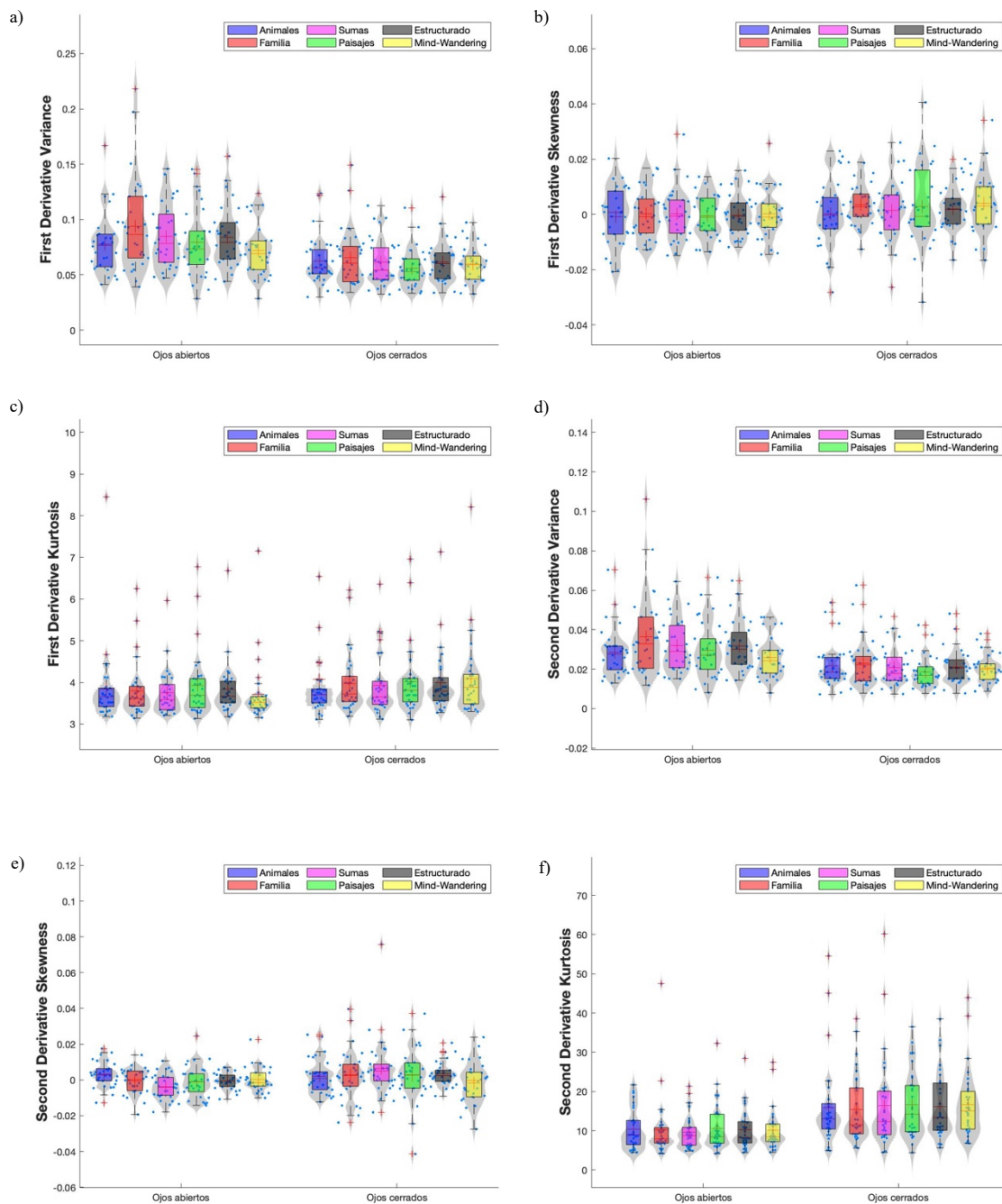


Figura 13. Representación de las métricas de dinámica. Para cada distribución, hay una separación entre ojos cerrados y ojos abiertos. De la misma forma, cada uno de estos grupos está dividido a su vez en cinco subgrupos, que representan cada una de las tareas que componen el *resting-state* (RS) guiado y el *mind-wandering* (MW). Cada violin plot representa una característica diferente. (a) First Derivative Variance. (b) First Derivative Skewness. (c) First derivative Kurtosis. (d) Second Derivative Variance. (e) Second Derivative Skewness. (f) Second Derivative Kurtosis.

Parámetros	Animales	Familia	Sumas	Paisajes	Estructurado
<i>M. Hjorth</i>	0,580	0,001	0,010	0,339	0,013
<i>C. Hjorth</i>	0,459	0,008	0,043	0,494	0,039
<i>A. Hjorth</i>	0,145	0,142	0,100	0,903	0,055
<i>TV</i>	0,145	0,142	0,100	0,903	0,055
<i>TS</i>	0,387	0,874	0,933	0,097	0,631
<i>TK</i>	0,131	0,123	0,022	0,127	0,020
<i>FDV</i>	0,440	< 0,001	0,002	0,199	0,002
<i>FDS</i>	0,623	0,874	0,975	0,724	0,775
<i>FDK</i>	0,194	0,361	0,590	0,035	0,188
<i>SDV</i>	0,554	< 0,001	0,002	0,182	0,009
<i>SDS</i>	0,097	0,975	0,060	0,684	0,330
<i>SDK</i>	0,671	0,887	0,641	0,303	0,468

Tabla 5. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos abiertos. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Movilidad, Complejidad y Actividad de Hjorth, Temporal Variance (*TV*), Temporal Skewness (*TS*), Temporal Kurtosis (*TK*), First Derivative Variance (*FDV*), First Derivative Skewness (*FDS*), First derivative Kurtosis (*FDK*), Second Derivative Variance (*SDV*), Second Derivative Skewness (*SDS*) y Second Derivative Kurtosis (*SDK*).

Parámetros	Animales	Familia	Sumas	Paisajes	Estructurado
<i>M. Hjorth</i>	0,692	0,356	0,671	0,199	0,468
<i>C. Hjorth</i>	0,194	0,204	0,361	0,590	0,163
<i>A. Hjorth</i>	0,145	0,787	0,266	0,983	0,347
<i>TV</i>	0,145	0,787	0,266	0,983	0,347
<i>TS</i>	0,909	0,234	0,714	0,449	0,901
<i>TK</i>	0,748	0,903	0,330	0,671	0,992
<i>FDV</i>	0,656	0,234	0,748	0,285	0,356
<i>FDS</i>	0,271	0,918	0,234	0,481	0,378
<i>FDK</i>	0,918	0,631	0,568	0,631	0,983
<i>SDV</i>	0,775	0,285	0,903	0,199	0,330
<i>SDS</i>	0,361	0,278	0,074	0,204	0,131
<i>SDK</i>	0,468	0,520	0,449	0,748	0,531

Tabla 6. *p*-valores correspondientes a la comparación entre cada una de las fases que componen *el externally guided resting-state* (Animales, Familia, Sumas, Paisajes y promedio de los anteriores) y el *mind-wandering* con ojos cerrados. Las diferencias significativas se marcan en negrita ($p < 0,05$, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección FDR). En las filas se presentan cada uno de los parámetros extraídos: Movilidad, Complejidad y Actividad de Hjorth, Temporal Variance (*TV*), Temporal Skewness (*TS*), Temporal Kurtosis (*TK*), First Derivative Variance (*FDV*), First Derivative Skewness (*FDS*), First derivative Kurtosis (*FDK*), Second Derivative Variance (*SDV*), Second Derivative Skewness (*SDS*) y Second Derivative Kurtosis (*SDK*).

Capítulo 5. Discusión y conclusiones

En este trabajo de investigación se han extraído diversos parámetros derivados del EEG registrado durante los protocolos de adquisición MW y EGRS. El propósito de analizar dichos parámetros es determinar si se presentan variaciones significativas en las medidas para los diferentes paradigmas llevados a cabo durante los registros. Este capítulo se centra en interpretar los resultados obtenidos, buscando una explicación detallada y fundamentada de los hallazgos, así como extraer las conclusiones más relevantes.

5.1 Discusión

A la hora de caracterizar la actividad cerebral en ambos paradigmas, se han evaluado las diferencias que surgen entre diferentes parámetros espectrales. Inicialmente, se analizó el contenido espectral de la actividad EEG calculando la RP en las bandas de frecuencias convencionales. En el caso de los ojos abiertos, destaca especialmente el aumento de la actividad en la banda de frecuencias delta en el MW en comparación con el EGRS, como muestra la Figura 8. Esto puede ser debido a que el MW es un estado de relajación en el que la atención está menos focalizada y más dispersa en comparación con un EGRS, donde la atención se encuentra más dirigida a un objetivo específico. De hecho, se ha comprobado en estudios previos un cambio en las fluctuaciones y ritmos de actividad eléctrica cortical durante tareas de atención (Deco et al., 2010). El aumento observado en la potencia delta podría indicar además una disminución del estado de alerta durante el MW, lo que puede estar relacionado con la somnolencia que algunos sujetos experimentaron durante el registro. De hecho, el aumento espontáneo de la potencia delta se ha asociado con una reducción del nivel de alerta (Braboszcz & Delorme, 2011) y una disminución de la atención sostenida relacionada con la tarea y diversas etapas de transición de la vigilia al sueño (Ray & Cole, 1985). Por otro lado, se obtuvo una mayor potencia en la banda alfa durante el EGRS. Este fenómeno podría estar relacionado con la focalización de la atención hacia una tarea que requiera un incremento en la actividad de la memoria de trabajo, lo cual se ha demostrado que se correlaciona con un aumento en la potencia de las ondas alfa (Jensen et al., 2002; Ray & Cole, 1985). Esto deja abierta la posibilidad de que la transición de un protocolo de EGRS a otro de MW pueda implicar cierta carga cognitiva que puede manifestarse a través de la presencia de ritmos alfa, al dirigir la atención y la actividad mental hacia un estado de relajación y enfoque tranquilo. De hecho, Angelakis et al., (2004) sugirieron que el aumento de la frecuencia alfa podría representar un estado de “preparación cognitiva”. No obstante, también ha habido estudios que han demostrado una disminución de la potencia alfa durante la divagación mental (Compton et al., 2019). Finalmente, se puede comprobar una actividad gamma ligeramente mayor en el RS guiado que en el MW. Aunque no está del todo claro si las oscilaciones gamma se ven potenciadas o suprimidas durante los estados de divagación mental, dicha banda de frecuencias está relacionada con una mayor atención y activación

neural (Dias Da Silva et al., 2022). Por lo tanto, resulta lógico esperar un incremento de estas ondas durante el EGRS.

Como se puede observar en la Tabla 1, en el estado de ojos abiertos todos los parámetros espectrales muestran diferencias significativas entre ambos protocolos. Probablemente estas diferencias deriven de los cambios en las RPs comentadas anteriormente. Las frecuencias espectrales (MF, SEF95, IAF y TF) toman valores superiores en el EGRS en comparación con el MW, lo que sugiere una aceleración de la actividad cerebral durante el RS guiado (Poza et al., 2007). Esto podría deberse a una mayor demanda cognitiva durante el EGRS y, en consecuencia, una mayor actividad neural y aumento de la potencia de las frecuencias espectrales. Por otra parte, la SE, parámetro espectral que cuantifica la irregularidad de las señales EEG, también muestra diferencias significativas entre ambos protocolos, lo que sugiere una variabilidad de los patrones EEG diferente entre ambos paradigmas. Esto podría deberse a que, durante el MW, la mente tiende a divagar y a tener una mayor cantidad de pensamientos no relacionados, mientras que en el RS guiado la atención se encuentra más focalizada (Cnudde et al., 2023). Esto puede ser interpretado en términos de planitud del espectro de frecuencias (Poza et al., 2007), es decir, en el caso del MW se presenta un contenido espectral menos uniforme que en el caso del RS guiado. El resto de las entropías espectrales (entropía de Tsallis, de Escort-Tsallis y de Rényi) son variaciones de la SE, por lo que muestran resultados alineados a dicho parámetro. Estas entropías representan la aleatoriedad y predictibilidad de las señales, y en ellas se observa un incremento de sus valores en el EGRS en comparación con el MW, como muestra la Figura 10. Además, estas entropías capturan información derivada del componente de amplitud del espectro de frecuencia (Gómez & Hornero, 2010), lo que sugiere una mayor incertidumbre y variabilidad de los datos en las señales correspondientes al RS guiado.

En el estado con los ojos cerrados se presentan menos diferencias significativas entre ambos protocolos en comparación con la condición de los ojos abiertos, según se evidencia en la Tabla 2. Este hallazgo podría deberse a la estimulación visual. Durante la condición de ojos abiertos, aunque la mirada se fije en un punto concreto, se reciben y procesan constantemente señales visuales del entorno que pueden afectar a la actividad cerebral y provocar cambios en los parámetros espectrales (Barry et al., 2007). Con los ojos cerrados, se muestran diferencias significativas en MF, IAF, y RP en beta1 y beta2. Estos parámetros presentan valores más altos en el caso del EGRS en comparación con el MW. Las diferencias en los valores de RP en las bandas beta1 y beta2 con los ojos cerrados puede deberse a que dichas bandas de frecuencias están asociadas con el pensamiento activo, la atención y el enfoque en el mundo exterior, además de ser más sensibles a las modificaciones en los estados cognitivos y los procesos mentales (Sanei and Chambers, 2007). Por lo tanto, las diferencias en las RPs de estas bandas pueden ser más pronunciadas y detectables en comparación con otras bandas de frecuencia, que están asociadas a otras funciones o procesos cognitivos. La actividad alfa es dominante durante un RS con ojos cerrados (Angelakis et al., 2004), por lo que su aumento general en ambos paradigmas probablemente sea debido a este hecho. Debido a que al reducirse la RP en delta y tener bastante peso por ser valores mayores que en otras bandas, la MF también

se verá reducida. La presencia de una IAF superior en el RS guiado puede estar relacionada con un mayor nivel de atención selectiva, concentración y procesamiento cognitivo. Esto sugiere que la banda de frecuencia alfa puede estar más fuertemente involucrada en la coordinación y regulación de las actividades cognitivas superiores durante el estado de reposo guiado (Poza et al., 2012), que en el experimento de este TFG correspondería a imaginar ciertas cosas de manera activa (paisajes, animales, familia y sumas). Estas observaciones han sido sugeridas por investigaciones previas sobre la enfermedad de Alzheimer, en las cuales se han encontrado valores más bajos de IAF en el grupo de enfermos (Poza et al., 2012; Rodríguez-González et al., 2020).

El análisis no lineal ofrece diferencias significativas en la LZC, AMI, HFD, KFD, ApEn y SampEn entre ambos protocolos con los ojos abiertos. La LZC se ve aumentada en el RS guiado, como se muestra en la Figura 11. Este parámetro asocia valores elevados a series temporales complejas (Ruiz-Gómez et al., 2018). Esto sugiere una mayor complejidad en el EGRS, lo que indica que este paradigma surge en presencia de un patrón heterogéneo de activación neural, lo que podría deberse a una disminución de la sincronía cortical general, en comparación con las señales generadas durante la divagación mental. De manera alineada con la LZC, la KFD puede ser interpretada también como un cuantificador de la complejidad de una secuencia (Poza et al., 2012). Su valor se ve reducido en el MW, lo que podría indicar mayor complejidad y auto semejanza en los patrones de actividad cerebral durante el EGRS, de acuerdo con los resultados obtenidos de la LZC. De hecho, un estudio encontró que la complejidad era incluso mayor durante los periodos de estado de reposo y fijación visual que en los estados de tarea (Szostakiwskyj et al., 2017), lo que se permitió sugerir que el cerebro estaba en un estado listo y capaz de explorar de mejor forma diferentes estados cerebrales u opciones de respuesta (Deco et al., 2010). Es posible relacionar los hallazgos de una mayor KFD durante el EGRS con estudios previos que han demostrado una reducción de la complejidad durante el MW. Durante este estado, se ha especulado acerca de que esto se deba a que una red específica del cerebro domine la señal EEG. Dada su asociación constante con el MW, un buen candidato sería la DMN (Lu & Rodríguez-Larios, 2022). De forma similar a los anteriores parámetros, la HFD y SampEn muestran una reducción en el MW, lo que coincide con los hallazgos encontrados en otros estudios (Lu & Rodríguez-Larios, 2022). En base a la literatura previa, se puede especular que la mayor previsibilidad de las señales EEG durante el MW podría deberse a un número menor de generadores corticales y/o una mayor inhibición cortical general (Lu & Rodríguez-Larios, 2022; Schaworonkow & Nikulin, 2022). En la condición de los ojos cerrados, no se evidencian diferencias significativas en ninguna de las características no lineales evaluadas, por lo que la actividad cerebral entre ambos paradigmas con los ojos cerrados no difiere significativamente en cuanto a patrones complejos o no lineales de las señales.

En última instancia, se han obtenido un conjunto de parámetros que permiten caracterizar la dinámica cerebral de los sujetos en ambos protocolos. Dichos parámetros representan la potencia de la señal, la frecuencia media y la desviación estándar del espectro de potencia (Sadat Safi et al., 2021). En el caso de los ojos cerrados, no se presentan diferencias significativas en ninguno de los parámetros evaluados, mientras que

con los ojos abiertos se presentan diferencias en la movilidad y complejidad de Hjorth, en la curtosis temporal y en la primera y segunda derivada de la varianza de la señal, como se muestra en la Tabla 5. Por una parte, la movilidad de Hjorth es mayor en el EGRS al comparar ambos paradigmas con los ojos abiertos, como indica la Figura 12. Esto indica una mayor variabilidad en la amplitud de las señales durante el RS guiado. Sin embargo, la complejidad disminuyó en el RS guiado, lo que se ha propuesto como reflejo de una mayor flexibilidad para cambiar entre diferentes estados cerebrales y configuraciones funcionales (Misic et al., 2010). Por otra parte, la curtosis aumentó en el EGRS en comparación con el MW. Esto puede deberse a que, con los ojos abiertos, la actividad visual y la entrada sensorial adicional puede producir más variabilidad y cambios en la amplitud de la señal (Barry et al., 2007). La ausencia de diferencias en estos parámetros con los ojos cerrados puede deberse al solapamiento en los patrones de actividad cerebral entre ambos paradigmas. De tal manera que, aunque haya diferencias entre ambos protocolos, estas no sean lo suficientemente pronunciadas como para reflejarse en los parámetros de Hjorth.

5.2 Limitaciones y líneas futuras

Los resultados obtenidos en este TFG y su posterior discusión están sujetos a ciertas limitaciones que deben ser consideradas y que se abordan a continuación.

Una limitación importante es el tamaño reducido de la población analizada. Al contar con solamente 30 sujetos, existe un riesgo de que los resultados no sean representativos de la población en general. Además, esto limita la potencia estadística de los resultados. Un tamaño reducido de muestras aumenta la beta (es decir, la probabilidad de generar un falso negativo o error de tipo II), mientras que al mismo tiempo la potencia de la prueba se ve reducida (es decir, $1 - \beta$). Dado que, en el presente trabajo, se fijó el umbral de significación en 0,05 (probabilidad de hacer un falso positivo o error de tipo I), la única forma de minimizar beta es aumentando el número de muestras (Poza et al., 2007). Por lo tanto, es necesario tener precaución a la hora de interpretar los resultados, y se recomienda emplear una base de datos más grande y representativa en futuras investigaciones para obtener conclusiones más sólidas y generalizables.

Por otra parte, en el presente trabajo se recogieron una serie de variables sociodemográficas que podrían afectar a los estados mentales y actividades cognitivas en los sujetos. No obstante, esto también se puede ver influenciado por otros factores que no se han tenido en cuenta, como la fatiga o los niveles de estrés de los sujetos. La falta de control sobre estos factores podría dificultar la atribución precisa de las diferencias observadas únicamente en los dos paradigmas bajo estudio. Es por ello por lo que resultaría interesante llevar a cabo este mismo estudio recogiendo más factores que pudieran afectar a los resultados.

Finalmente, los resultados ilustran cómo se ven afectados los parámetros de activación local solo en las señales en estado de reposo de pacientes cognitivamente sanos; no obstante, la misma metodología podría ofrecer resultados y conclusiones

diferentes en otros grupos de sujetos. Dado que las señales EEG se emplean con frecuencia en el diagnóstico de enfermedades neurológicas, resultaría sumamente interesante examinar cómo se ven afectados esos parámetros en los distintos grupos de pacientes con demencias o enfermedades neurodegenerativas en función del paradigma.

5.3 Cumplimiento de los objetivos del trabajo de fin de grado

Para la elaboración de este TFG, se ha diseñado una base de datos compuesta por señales EEG de individuos jóvenes cognitivamente sanos. Se ha empleado una metodología que ha permitido caracterizar diferentes propiedades de las señales y observar diferencias significativas entre un paradigma estructurado y el MW. En el Capítulo 1 se enumeraron una serie de objetivos a cumplir para llevar a cabo este trabajo. A continuación, se evalúa el cumplimiento de estos:

- i.** Se han leído diferentes artículos, libros y Tesis Doctorales para familiarizarse con la actividad cerebral en estado de reposo, la señal EEG y las diferentes técnicas de procesado que se han utilizado.
- ii.** Se ha diseñado un protocolo de adquisición de los registros EEG que tuviera una fase de reposo estructurado y no estructurado.
- iii.** Se ha registrado una base de datos propia de señales EEG, habiendo definido previamente los criterios de selección de los sujetos y obtenido el consentimiento informado.
- iv.** Se ha llevado a cabo un preprocesado de las señales EEG para la eliminación de artefactos o factores externos que se vieran reflejados en las señales y pudieran alterar la extracción de resultados fiables.
- v.** Se han empleado medidas basadas en análisis espectral, no lineal y de dinámica para evaluar diferentes propiedades y características de las señales que nos pudieran dar información acerca de la actividad neuronal en los diferentes estados que incluía el protocolo.
- vi.** Se ha realizado un análisis estadístico para evaluar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos paradigmas.
- vii.** Se han analizado y comparado los resultados del TFG con los resultados de artículos ya publicados, cuyo objetivo guarda relación con el presente TFG.
- viii.** Finalmente, a partir de, trabajo realizado, se han extraído una serie de conclusiones, limitaciones y se han planteado líneas futuras de investigación.

5.4 Conclusiones

Los resultados obtenidos permiten concluir que **los patrones de activación local evocados durante un paradigma EEG en estado de reposo con cierta estructura presentan diferencias significativas con uno sin estructura fundamentalmente en el contenido espectral, pero no cuando se analizan propiedades no lineales o de dinámica.**

Los resultados y discusión expuestos anteriormente permiten extraer una serie de conclusiones.

1. Durante la condición de los ojos cerrados se han observado menos diferencias significativas entre ambos protocolos, lo que puede deberse a la estimulación visual presente durante la condición de los ojos abiertos.
2. El EGRS está posiblemente relacionado con la focalización de la atención y el incremento de la actividad de la memoria de trabajo, reflejado en un incremento en la RP de la banda de frecuencias altas. Por otra parte, el aumento de la potencia delta durante el MW sugiere una disminución de la atención y el nivel de alerta en comparación con el RS guiado, en el que los pensamientos se encuentran más relacionados y dirigidos a un objetivo específico.
3. La transición del protocolo del MW al RS guiado puede requerir cierta carga cognitiva que puede manifestarse a través de la presencia de ritmos alfa.
4. Las observaciones de las RPs ponen de relieve la capacidad de los protocolos de RS guiado de mantener al sujeto en un nivel de atención mínimo.
5. Las frecuencias espectrales mostraron diferencias significativas, con valores más altos durante el RS guiado. Esto indica una mayor aceleración de la actividad neuronal en este estado en comparación con el MW.
6. Durante el RS guiado, se muestra una actividad neuronal caracterizada por una mayor incertidumbre y variabilidad de las señales.

Bibliografía

- Abad Martín, A. (2020). *Aplicación de técnicas de deep learning en la ayuda al diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer*. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/43256>
- Angelakis, E., Lubar, J. F., Stathopoulou, S., & Kounios, J. (2004). Peak alpha frequency: an electroencephalographic measure of cognitive preparedness. *Clinical Neurophysiology*, 115(4), 887–897. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.11.034>
- Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y Aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2), 36–50. https://neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia_Latinoamericana/article/view/103
- Bachiller, A. (2012). *Análisis de la señal de electroencefalograma mediante distancias espectrales para la ayuda en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Valladolid. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/2654>
- Barry, R. J., Clarke, A. R., Johnstone, S. J., Magee, C. A., & Rushby, J. A. (2007). EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting conditions. *Biological Psychology*, 129, 293–304. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.028>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300. <https://doi.org/10.1111/J.2517-6161.1995.TB02031.X>
- Braboszcz, C., & Delorme, A. (2011). *Lost in thoughts: Neural markers of low alertness during mind wandering*. 54(4), 3040–3047. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.008>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). *The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes*. 13(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Cabral, J., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2014). Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in Neurobiology*, 114, 102–131. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2013.12.005>
- Cambronell Santos, I. (2013). *Software tool development in Matlab ® to select biomedical signals*. Universidad de Valladolid.
- Cassani, R., Estarellas, M., San-Martin, R., Fraga, F. J., & Falk, T. H. (2018). Systematic Review on Resting-State EEG for Alzheimer's Disease Diagnosis and Progression Assessment. *Disease Markers*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5174815>

- Cnudde, K., Kim, G., Murch, W. S., Handy, T. C., Protzner, A. B., & Kam, J. W. Y. (2023). EEG complexity during mind wandering: A multiscale entropy investigation. *Neuropsychologia*, *180*, 108480. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2023.108480>
- Cohen, M. X. (2014). Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice. In *The MIT Press* (The MIT Press). The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/MITPRESS/9609.001.0001>
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*, *40*(4), 208–218. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2017.02.004>
- Compton, R. J., Gearing, D., & Wild, H. (2019). The wandering mind oscillates: EEG alpha power is enhanced during moments of mind-wandering. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *19*(5), 1184–1191. <https://doi.org/10.3758/S13415-019-00745-9/FIGURES/2>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., Beckmann, C. F., & Raichle, M. E. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848–13853. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0601417103
- Deco, G., Jirsa, V. K., & McIntosh, A. R. (2010). Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* *2011* *12*:1, *12*(1), 43–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2961>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *31*(3), 968–980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dias Da Silva, M. R., Gonçalves, Ó. F., Branco, D., & Postma, M. (2022). Revisiting consciousness: Distinguishing between states of conscious focused attention and mind wandering with EEG. *Consciousness and Cognition*, *101*, 103332. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2022.103332>
- Diaz, B. A., Van Der Sluis, S., Moens, S., Benjamins, J. S., Migliorati, F., Stoffers, D., Den Braber, A., Poil, S.-S., Hardstone, R., Van't Ent, D., Boomsma, D. I., De Geus, E., Mansvelder, H. D., Van Someren, E. J. W., Linkenkaer-Hansen, K., & Mooneyham, B. W. (2013). The Amsterdam Resting-State Questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00446>
- Doyle, T. L. A., Dugan, E. L., Humphries, B., & Newton, R. U. (2004). Discriminating between elderly and young using a fractal dimension analysis of centre of pressure Research paper. *International Journal of Medical Sciences*, *1*(1), 11–20. <https://doi.org/10.7150/ijms.1.11>

- Escudero, J., Abásolo, D., Hornero, R., Espino, P., & López, M. (2006). Analysis of electroencephalograms in Alzheimer's disease patients with multiscale entropy. *Physiological Measurement*, 27(11). <https://doi.org/10.1088/0967-3334/27/11/004>
- Gil-Nagel, A., Parra, J., Iriarte, J., & Kanner, A. M. (2001). *Manual de Electroencefalografía*. McGraw-Hill/Interamericana de Espana.
- Gómez, C., & Hornero, R. (2010). Entropy and Complexity Analyses in Alzheimer's Disease: An MEG Study. *The Open Biomedical Engineering Journal*, 4(1), 223–235. <https://doi.org/10.2174/1874120701004010223>
- Gómez, C., Hornero, R., Abásolo, D., Fernández, A., & Escudero, J. (2007). Analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer's disease patients with auto-mutual information. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 87(3), 239–247. <https://doi.org/10.1016/J.CMPB.2007.07.001>
- Gómez, C., Mediavilla, Á., Hornero, R., Abásolo, D., & Fernández, A. (2009). Use of the Higuchi's fractal dimension for the analysis of MEG recordings from Alzheimer's disease patients. *Medical Engineering & Physics*, 31, 306–313. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.06.010>
- Gutiérrez de Pablo, V. (2021). *Análisis multimodal para la caracterización exhaustiva de la huella fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer* [Universidad de Valladolid]. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/50051>
- Harris, T., & Hardin, J. W. (2013). Exact Wilcoxon signed-rank and Wilcoxon Mann-Whitney ranksum tests. *The Stata Journal*, 13(2), 337–343. <https://doi.org/10.1177/1536867X1301300208>
- Higuchi, T. (1988). Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 31(2), 277–283. [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(88\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0167-2789(88)90081-4)
- Hjorth, B. O. (1970). *Technical EEG Analysis Based Contributions on Time Domain Properties*. 29(3), 306–310. <https://doi.org/10.1177/15500594221089367>
- Jafari, Z., Kolb, B. E., & Mohajerani, M. H. (2020). Neural oscillations and brain stimulation in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology*, 194, 101878. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2020.101878>
- Jensen, O., Gelfand, J., Kounios, J., & Lisman, J. E. (2002). Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 12(8), 877–882. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/12.8.877>
- Jeong, J., Gore, J. C., & Peterson, B. S. (2001). Mutual information analysis of the EEG in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(5), 827–835. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00513-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00513-2)

- Katz, M. J. (1988). Fractals and the Analysis of Waveforms. *Comput. Bid. Med*, 18(3), 14–156. [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(88\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0010-4825(88)90041-8)
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., Gidez, L., Eder, H., & Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25(4), 317–324. <https://doi.org/10.1002/ANA.410250402>
- Khanna, A., Pascual-Leone, A., Michel, C. M., & Farzan, F. (2015). Microstates in resting-state EEG: Current status and future directions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 49, 105–113. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2014.12.010>
- Nayak, S. K., Jarzębski, M., Gramza-Michałowska, A., & Pal, K. (2022). Automated Detection of Cannabis-Induced Alteration in Cardiac Autonomic Regulation of the Indian Paddy-Field Workers Using Empirical Mode Decomposition, Discrete Wavelet Transform and Wavelet Packet Decomposition Techniques with HRV Signals. *Applied Sciences*, 12(20), 10371. <https://doi.org/10.3390/app122010371>
- Lai, M., Demuru, M., Hillebrand, A., & Fraschini, M. (2018). *A comparison between scalp- and source-reconstructed EEG networks*. 8(1), 12269–12269. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30869-w>
- Laufs, H., Krakow, K., Sterzer, P., Eger, E., Beyerle, A., Salek-Haddadi, A., & Kleinschmidt, A. (2003). *Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest*. 100(19), 11053–11058. www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1831638100
- Lew, B. J., Fitzgerald, E. E., Ott, L. R., Penhale, S. H., & Wilson, T. W. (2021). Three-year reliability of MEG resting-state oscillatory power. *NeuroImage*, 243. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118516>
- Lu, Y., & Rodriguez-Larios, J. (2022). Nonlinear EEG signatures of mind wandering during breath focus meditation. *Current Research in Neurobiology*, 3, 100056. <https://doi.org/10.1016/J.CRNEUR.2022.100056>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). *On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other*. 18(1), 50–60. <https://doi.org/10.1214/AOMS/1177730491>
- Mannan, M. M. N., Kamran, M. A., & Jeong, M. Y. (2018). Identification and removal of physiological artifacts from electroencephalogram signals: A review. *IEEE Access*, 6, 30630–30652. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2842082>
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(32), 13170–13175. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0700668104>
- McKnight, P. E., & Najab, J. (2010). Mann-Whitney U Test. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*, 1–1. <https://doi.org/10.1002/9780470479216.CORPSY0524>

- Mendoza-Ruiz, J., Alonso-Malaver, C. E., Valderrama, M., Rosso, O. A., & Martinez, J. H. (2020). Dynamics in cortical activity revealed by resting-state MEG rhythms. *Chaos*, *30*(12). <https://doi.org/10.1063/5.0025189>
- Michel, C. M., & Brunet, D. (2019). EEG source imaging: A practical review of the analysis steps. *Frontiers in Neurology*, *10*(325). <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2019.00325/FULL>
- Millett, D. (2001). *Hans Berger: From Psychic Energy to the EEG*. *44*(4), 522–542. <https://doi.org/10.1353/PBM.2001.0070>
- Misic, B., Mills, T., Taylor, M. J., & McIntosh, A. R. (2010). Brain noise is task dependent and region specific. *Journal of Neurophysiology*, *104*(5), 2667–2676. <https://doi.org/10.1152/JN.00648.2010>
- Monge, J., Gómez, C., Poza, J., Fernández, A., Quintero, J., Hornero, R. (2014). Análisis de registros MEG mediante la dimensión fractal de Higuchi para caracterización de la actividad cerebral en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, *XXXII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2014)*, ISBN: 978-84-617-2446-8, pp. 1-4.
- Moretti, D. V., Babiloni, C., Binetti, G., Cassetta, E., Dal Forno, G., Ferreric, F., Ferri, R., Lanuzza, B., Miniussi, C., Nobili, F., Rodriguez, G., Salinari, S., & Rossini, P. M. (2004). *Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease*. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00345-6](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00345-6)
- Mudhiganti, R. P. (2012). *A Comparative Analysis of Feature Extraction Techniques for EEG Signals from Alzheimer patients Recommended Citation Mudhiganti, Ramya Priya, "A Comparative Analysis of Feature Extraction Techniques for EEG Signals from Alzheimer patients."* *4*(30). <http://hdl.handle.net/10950/65>
- Müller-Putz, G. R. (2020). Electroencephalography. *Handbook of Clinical Neurology*, *168*, 249–262. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4>
- Núñez, P., Poza, J., Gómez, C., Rodríguez-González, V., Hillebrand, A., Tewarie, P., Tola-Arribas, M. Á., Cano, M., & Hornero, R. (2021). Abnormal meta-state activation of dynamic brain networks across the Alzheimer spectrum. *NeuroImage*, *232*. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.117898>
- Oh, S.-H., Lee, Y.-R., & Kim, H.-N. (2014). *A Novel EEG Feature Extraction Method using Hjorth Parameter*. *2*, 106–110.
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Invited review Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, *117*(9), 1885–1901. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.017>
- Papagiannopoulou, E. A., & Lagopoulos, J. (2016). Resting state EEG hemispheric power asymmetry in children with dyslexia. *Frontiers in Pediatrics*, *4*. <https://doi.org/10.3389/FPED.2016.00011/ABSTRACT>

- Pascual-Marqui, R. D. (2002). *Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details* Running title: sLORETA. <http://www.keyinst.unizh.ch/loreta.htm>
- Poza, J., Hornero, R., Abásolo, D., Fernández, A., & García, M. (2007). Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical engineering & physics*, 29(10), 1073-1083. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.11.006>
- Poza, J. (2008). *Tesis Doctoral: Análisis Tiempo-Frecuencia de la Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea en la Enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Valladolid.
- Poza, J., Gómez, C., Bachiller, A., & Hornero, R. (2012a). Spectral and Non-Linear Analyses of Spontaneous Magnetoencephalographic Activity in Alzheimer's Disease. *Journal of Healthcare Engineering*, 3, 299–322. <https://doi.org/10.1260/2040-2295.3.2.299>
- Poza, J., Gómez, C., Bachiller, A., & Hornero, R. (2012b). Spectral and non-linear analyses of spontaneous magnetoencephalographic activity in Alzheimer's disease. *Journal of Healthcare Engineering*, 3(2), 299–321. <https://doi.org/10.1260/2040-2295.3.2.299>
- Poza, J., Hornero, R., Abásolo, D., Fernández, A., & García, M. (2007). Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Medical Engineering and Physics*, 29(10), 1073–1083. <https://doi.org/10.1016/J.MEDENGPY.2006.11.006>
- Raichle, M. E. (2015). *The Brain's Default Mode Network*. 38, 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., & Gusnard, D. A. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(10), 685–694. <https://doi.org/10.1038/35094500>
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartrés-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellví, M., Olives, J., Bosch, B., & Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología*, 52(4), 195–201. <https://doi.org/10.33588/rn.5204.2010478>
- Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R. M., & Alonso, M. T. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas Basic techniques of electroencephalography: principles and clinical applications. *An. Sist. Sanit. Navar*, 32, 69–82.
- Ray, W. J., & Cole, H. W. (1985). EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science (New York, N.Y.)*, 228(4700), 750–752. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.3992243>
- A. Rényi, "On measures of entropy and information", *Proc. of the 4th Berkeley Symp. on Math. Statistics and Prob.*, vol. 1, pp. 547-561, 1961.

- Rodríguez González, V. (2018). *Trabajo Fin de Máster: Localización de fuentes cerebrales para la caracterización de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer*. Universidad de Valladolid.
- Rodríguez-González, V., Gómez, C., Shigihara, Y., Hoshi, H., Revilla-Vallejo, M., Hornero, R., & Poza, J. (2020). Consistency of local activation parameters at sensor-And source-level in neural signals. *Journal of Neural Engineering*, 17(5). <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ABB582>
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Gutiérrez-Tobal, G. C., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2018). *Automated Multiclass Classification of Spontaneous EEG Activity in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment*. 20(1). <https://doi.org/10.3390/e20010035>
- Ruiz-Gómez, S. J., Gómez, C., Poza, J., Martínez-Zarzuela, M., Tola-Arribas, M. A., Cano, M., & Hornero, R. (2018). Measuring alterations of spontaneous EEG neural coupling in alzheimer's disease and mild cognitive impairment by means of cross-entropy metrics. *Frontiers in Neuroinformatics*, 12. <https://doi.org/10.3389/FNINF.2018.00076/FULL>
- Sadat Safi, M., & Mohammad Mehdi Safi, S. (2021). Early detection of Alzheimer's disease from EEG signals using Hjorth parameters. *Biomedical Signal Processing and Control*, 65, 102338. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102338>
- Sanei, S., & Chambers, J. A. (2007). EEG Signal Processing. In *EEG Signal Processing* (Wiley-Blackwell). John Wiley and Sons. <https://doi.org/10.1002/9780470511923>
- Schaworonkow, N., & Nikulin, V. V. (2022). Is sensor space analysis good enough? Spatial patterns as a tool for assessing spatial mixing of EEG/MEG rhythms. *NeuroImage*, 253, 119093. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119093>
- Scheeringa, R., Fries, P., Petersson, K.-M., Oostenveld, R., Grothe, I., Norris, D. G., Hagoort, P., & Bastiaansen, M. C. M. (2011). Neuronal Dynamics Underlying High- and Low-Frequency EEG Oscillations Contribute Independently to the Human BOLD Signal. *Neuron*, 69(3), 572–583. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.044>
- Simons, S., Espino, P., & Abásolo, D. (2018). Fuzzy Entropy Analysis of the Electroencephalogram in Patients with Alzheimer's Disease: Is the Method Superior to Sample Entropy? *Entropy*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/e20010021>
- Smallwood, J., Beach, E., Schooler, J. W., & Handy, T. C. (2008). Going AWOL in the brain: mind wandering reduces cortical analysis of external events. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(3), 458–469. <https://doi.org/10.1162/JOCN.2008.20037>
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2006). The restless mind. *Psychological Bulletin*, 132(6), 946–958. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.132.6.946>

-
- Suzuki, S., Kawada, T., Ogawa, M., & Aoki, S. (1991). Sleep deepening effect of steady pink noise. *Journal of Sound and Vibration*, *151*(3), 407–413. [https://doi.org/10.1016/0022-460X\(91\)90537-T](https://doi.org/10.1016/0022-460X(91)90537-T)
- Szostakiwskyj, J. M. H., Willatt, S. E., Cortese, F., & Protzner, A. B. (2017). The modulation of EEG variability between internally- and externally-driven cognitive states varies with maturation and task performance. *PloS One*, *12*(7). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0181894>
- Tsallis, C. (1988). Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics. *Journal of Statistical Physics*, *52*(1–2), 479–487. <https://doi.org/10.1007/BF01016429>
- Uhlhaas, P. J., Haenschel, C., Nikolić, D., & Singer, W. (2008). The Role of Oscillations and Synchrony in Cortical Networks and Their Putative Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 927–943. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn062>
- Wiesman, A. I., da Silva Castanheira, J., & Baillet, S. (2022). Stability of spectral estimates in resting-state magnetoencephalography: Recommendations for minimal data duration with neuroanatomical specificity. *NeuroImage*, *247*, 118823. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118823>
- Yi Jin, C., Borst, J. P., & van Vugt, M. K. (2019). Predicting task-general mind-wandering with EEG. *19*(4), 1059–1073. <https://doi.org/10.3758/s13415-019-00707-1>

Glosario de siglas y acrónimos

SEF95	<i>95% Spectral Edge Frequency</i>
ApEn	<i>Approximate Entropy</i>
AMI	<i>Auto-Mutual Information</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
BCI	<i>Brain Computer Interface</i>
CTM	<i>Central Tendency Measure</i>
CEIm	<i>Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos</i>
Cross-ApEn	<i>Cross-Approximate Entropy</i>
CRC	<i>Cuestionario de la Reserva Cognitiva</i>
DMN	<i>Default Mode Network</i>
DT-MRI	<i>Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging</i>
ECG	<i>Electrocardiogram</i>
EEG	<i>Electroencephalography</i>
EMG	<i>Electromyography</i>
EOG	<i>Electrooculography</i>
EPSP	<i>Excitatory Postsynaptic Potential</i>
EGRS	<i>Externally guided resting-state</i>
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i>
FIR	<i>Finite Impulse Response</i>
FD	<i>Fractal Dimension</i>
fMRI	<i>Functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FuzzyEn	<i>Fuzzy entropy</i>
HFD	<i>Higuchi Fractal Dimension</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
IAF	<i>Individual Alpha Frequency</i>
IPSP	<i>Inhibitory Postsynaptic Potential</i>
KFD	<i>Katz Fractal Dimension</i>
LZC	<i>Lempel-Ziv Complexity</i>
LFPs	<i>Local Field Potentials</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MEG	<i>Magnetoencefalography</i>
MF	<i>Median Frequency</i>
MW	<i>Mind-wandering</i>
PET	<i>Positron-Emission Tomography</i>
PSD	<i>Power Spectral Density</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
RP	<i>Relative Power</i>
RS	<i>Resting-State</i>
RSN	<i>Resting-State Networks</i>

SampEn	<i>Sample Entropy</i>
SNR	<i>Signal-Noise Ratio</i>
SE	<i>Spectral Entropy</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
sLORETA	<i>Standardized Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography</i>