

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Trabajo Fin de Grado Grado en Ingeniería Biomédica

Evaluación de los patrones conectómicos y cronectómicos de la actividad neuronal en estado de reposo

Autor: **D. Jorge Gijón Ortego**

Tutores: Dr. D. Jesús Poza Crespo D. Víctor Gutiérrez de Pablo

Valladolid, septiembre de 2023

Τίτυιο:	Evaluación de los patrones conectómicos y cronectómicos de la actividad neuronal en estado de reposo
Autor:	D. Jorge Gijón Ortego
TUTOR/ES:	Dr. D. Jesús Poza Crespo
	D. Víctor Gutiérrez de Pablo
DEPARTAMENTO:	Teoría de la Señal y las Comunicaciones e
	Ingeniería Telemática

PRESIDENTE:	Dr. D. Roberto Hornero Sánchez
SECRETARIO:	Dr. D. Carlos Gómez Peña
VOCAL:	Dr. D. Jesús Poza Crespo
SUPLENTE 1:	Dra. D. María García Gadañón
SUPLENTE 2:	Dr. D. Daniel Álvarez González

Fecha:	Septiembre 2023
CALIFICACIÓN:	

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a Jesús Poza Crespo y Víctor Gutiérrez de Pablo, mis tutores en este trabajo, primero por darme la oportunidad de realizarlo y segundo por la gran ayuda que he recibido de ellos a lo largo de toda su realización.

También me gustaría agradecer al Grupo de Ingeniería Biomédica (GIB-UVa) y a todos sus integrantes por las facilidades y las comodidades que me han proporcionado a la hora de realizar el TFG, es especial, a Carlos Gómez Peña y a Aarón Maturana Candelas, ya que sin su ayuda tampoco hubiese sido posible realizar este trabajo. También agradecer a todos los voluntarios que han formado parte del experimento.

A familia, por su apoyo incondicional a lo largo de toda la carrera y durante la realización de mi TFG. A mis amigos de Soria, a mis amigos y amigas de la Residencia y a mis amigos de la Universidad, gracias a su apoyo y por haber sido una parte fundamental a lo largo de toda la carrera y de mi estancia en Valladolid, la cual todavía no termina.

Muchísimas gracias a todos.

Resumen

En la actualidad la señal de electroencefalografía (EEG) es una de las herramientas más utilizadas para el análisis de la actividad del cerebro, tanto en la investigación como en la clínica. Para registrarla se suele utilizar un protocolo de adquisición en estado de reposo relacionado con la divagación mental (*mind-wandering*). Sin embargo, existe debate sobre si este paradigma es capaz de proporcionar patrones cerebrales suficientemente consistentes. Para comprobarlo, en este Trabajo de Fin de Grado se ha diseñado y evaluado un nuevo paradigma de adquisición de la señal EEG en estado de reposo en el que se ha introducido una estructura guiada externamente y se ha comparado con la señal EEG adquirida mediante el protocolo convencional en estado de reposo basado en divagación mental.

Para ello, en primer lugar, se ha realizado el registro de la actividad EEG a 30 sujetos (15 hombres y 15 mujeres) que eran jóvenes estudiantes y cognitivamente sanos, mediante ambos protocolos de adquisición (*i.e.*, estado de reposo convencional y con guiado externo). Tras ello, se ha realizado un preprocesado de las señales EEG para reducir los artefactos presentes. A continuación, se han calculado los patrones de conectividad funcional estática (conectómica) y dinámica (cronectómica). En el caso de la conectividad estática se han estimado los acoplamientos en amplitud (mediante la medida *amplitude envelope correlation*) y fase (mediante la métrica *phase-lag index*); a partir de las matrices de conectividad se han extraído varios parámetros de red (*strength, path length, clustering coefficient, small world index, betweenness centrality, closeness centrality*, densidad global y *graph entropy*). En las métricas cronectómicas únicamente se han calculado los acoplamientos pará resumir las propiedades dinámicas de la red (*average dwell time, TAS complexity, mean of the ICS, SD of the ICS, antagonism factor, degree of antagonism,y leap size*)

Los resultados obtenidos indican que apenas existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros conectómicos y cronectómicos entre los dos protocolos de adquisición, excepto en la banda delta (1-4 Hz), en la que encontramos diferencias significativas en los parámetros conectómicos *graph entropy*, densidad global y *closeness centrality* para los acoplamientos en amplitud para ojos cerrados y en los acoplamientos en fase para ojos abiertos, así como en los parámetros cronectómicos *SD of the ICS* y *leap size* en ojos cerrados y abiertos, y *degree of antagonism* en ojos abiertos. Estos resultados concuerdan con investigaciones recientes en las que se sugiere que en estado de vigilia la banda delta refleja mecanismos de control inhibitorios. En conclusión, el paradigma de adquisición de la señal EEG en estado de reposo guiado externamente no genera diferencias notables en comparación con el paradigma convencional basado en la divagación mental, lo cual sugiere que este último da lugar a métricas conectómicas y cronectómicas consistentes.

Palabras Clave

Electroencefalografía, paradigmas, divagación mental, estado de reposo guiado externamente, conectividad funcional, conectómica, cronectómica.

Abstract

Currently, electroencephalography (EEG) is one of the most used tools for the analysis of brain activity in both research and clinical environments. In order to record EEG signals, a resting state acquisition protocol related to mind-wandering is usually addressed. However, there is still debate about whether this paradigm is capable of providing sufficiently consistent brain patterns. To verify this, in this Final Degree Project, a new paradigm for acquiring the EEG signal in a structured, externally-guided resting state has been designed, evaluated and compared with the conventional resting state protocol based on mind-wandering.

To that purpose, EEG activity was recorded on 30 subjects (15 men and 15 women, cognitive healthy students), using both acquisition protocols (*i.e.*, conventional resting state and with external guidance). Afterwards, the EEG signals have been preprocessed to reduce the artifacts. Next, static (connectomics) and dynamic (chronectomics) functional connectivity patterns have been calculated. Specifically, statics couplings have been estimated by means of amplitude using the amplitude envelope correlation measure and pase-based (using the phase-lag index) connectivity metrics; several network parameters have been extracted from the connectivity matrices (strength, path length, clustering coefficient, small world index, betweenness centrality, closeness centrality, global density, and graph entropy). In the case of chronnectomics, only amplitude-based couplings have been calculated using the instantaneous amplitude correlation measure; from them, several parameters have been extracted to summarize the dynamic properties of the network (average dwell time, TAS complexity, mean of the ICS, SD of the ICS, antagonism factor, degree of antagonism, and leap size).

The obtained results indicate that there are barely statistically significant differences in the connectomic and chronectomic parameters between the two acquisition protocols; except in the delta band (1-4 Hz), in which we found significant differences in both connectomic and chronectomics patterns. On the one hand, statistically significant differences in connectomic metrics were found for: graph entropy, global density and closeness centrality for amplitude couplings for closed eyes and in phase couplings for open eyes showed. On the other hand, chronectomic patterns show differences for: SD of the ICS and leap size in closed and open eyes, and for: degree of antagonism in open eyes. These results agree with recent research suggesting that the delta band reflects inhibitory control mechanisms in the awake state.

In conclusion, the externally guided resting-state EEG signal acquisition paradigm does not generate notable differences compared to the conventional mind-wanderingbased paradigm, suggesting that the latter gives rise to consistent connectomic and chronectomic metrics.

Keywords

Electroencephalography, paradigms, mind-wandering, externally-guided resting state, functional connectivity, connectomics, chronectomics.

Índice general

Ca	pítulo 1. Introducción	1
1.1	Introducción al procesado de señales biomédicas	2
1.2	Actividad cerebral: conectómica y cronectómica	2
1.3	Actividad cerebral en estado de reposo	3
1.4	Motivación	3
1.5	Hipótesis	4
1.6	Objetivos	4
1.7	Descripción del documento	5
Ca	pítulo 2. Electroencefalografía	7
2.1	Introducción a la electroencefalografía	8
2.2	Neurofisiología	8
2.3	Ritmos fisiológicos de la señal EEG	9
2.4	Registros EEG	11
2.5	Estado de reposo	12
2.6	Estado de reposo guiado externamente	14
Ca	nítulo 3 Materiales v métodos	17
3.1	Introducción	18
3.2	Diseño del experimento	18
3.3	Características de la base de datos creada	19
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 Conectómica	.22
	3.6.2 Cronectómica	.26
3.7	Análisis estadístico	30
Са	nítulo 4. Resultados	33
4.1	Introducción	34
4.2	Resultados de conectómica: patrones de red	34
4.3	Resultados de conectómica: parámetros de red	39
4.4	Resultados de cronectómica: meta-estados	60
4.5	Resultados de cronectómica: parámetros de dinámica	63
Ca	nítulo 5 — Discusión y limitaciones	74
5.1	Introducción	75
5.2	Conectividad funcional estática	75
5.3	Conectividad funcional dinámica	77
5.4	Limitaciones	78
C -		00
	Introducción	0U Q1
67	Cumplimiento de los objetivos del trabajo de fin de grado	01 Q1
63	Conclusiones	Q1
64	Líneas futuras	82
		02
Bil	bliografía	85

Índice de figuras

Figura 2. Sistema de localización de los electrodos en un registro en EEG. Los círculos negros representan el sistema internacional 10-20 y el conjunto de los círculos blancos y negro representa el sistema internacional 10-10 (Tatum, 2021)......12

Figura 3. Comparación entre las RSN obtenidas haciendo uso de Análisis de Componentes Independientes (ICA, *Independent Component Analysis*) con registros de fMRI y MEG. Las redes que se pueden observar son: (A) DMN; (B) Red frontoparietal izquierda; (C) Red frontoparietal derecha; (D) Red sensoriomotora; (E) Regiones parietales mediales; (F) Red visual; (G) Lóbulos frontales incluida la corteza cingulada anterior; (H) Cerebelo (Cabral *et al.*, 2014)......14

Figura 27. Meta-estados obtenidos para cada una de las tareas que componen el paradigma de RS estructurado y el paradigma de RS con MW en todas las bandas convencionales para ojos abiertos. Los meta-estados están ordenados según su topología. El porcentaje de aparición de cada meta-estado aparece debajo de cada representación..61

Figura 28. Meta-estados obtenidos para cada una de las tareas que componen el paradigma de RS estructurado y el paradigma de RS con MW en todas las bandas convencionales para ojos cerrados. Los meta-estados están ordenados según su topología. El porcentaje de aparición de cada meta-estado aparece debajo de cada representación..62

Figura 36. Distribuciones correspondientes a los valores diferencia entre el paradigma de RS con MW y el promedio de las fases del nuevo paradigma de RS estructurado para los parámetros cronectómicos (*TAS Complexity*, TAS_C; *Average Dwell Time*, DWT; *Mean of the ICS*, ICS_M; *SD of the ICS*, ICS_SD; *Degree of Antagonism*, DA; *Antagonism Factor*, AF; *Leap Size*, LS) y las dos condiciones consideradas (ojos abiertos y ojos cerrados). Se marca con una línea 0 la referencia; de manera que valores más cercanos a 0 indican menos dife-rencias entre los grupos. Cada figura representa una de las cinco bandas de frecuencia bajo estudio. Los asteriscos indican las comparaciones para las que se han obtenido diferencias estadísticamente significativas (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni)......71

Índice de tablas

Glosario de siglas y acrónimos

ADT	Average Dwell Time
AEC	Amplitude Envelope Correlation
AF	Antagonism Factor
ARSQ	Cuestionario de estado de reposo de Amsterdan, Amsterdam Resting-
_	State Questionary
BC	Betweeness Centrality
BCI	Brain-Computer Interface
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
С	Clustering Coefficient
CEIm	Cómite de Ética de la Investigación con Medicamentos
CRC	Cuestionario de Reserva Cognitiva
DA	Degree of Antagonism
dFC	Conectividad funcional dinámica, dynamic Functional Connectivity
DMN	Red de modo por defecto, Default Mode Network
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ECOG	Electrocorticografía
EEG	Electroencefalografía
EPSP	Potencial Postsináptico excitatorio, Excitatory PostSynaptic Potential
FC	Conectividad funcional, Functional Connectivity
FDR	False Discovery Rate
FIR	Finite Impulse Response
fMRI	Resonancia Magnética funcional, functional Magnetic Resonance
	Image
fNIRS	Espectroscopía funcional del infrarrojo cercano, functional Near-Infra-
	red Spectroscopy
GD	Densidad global, Global Density
GIB-UVa	Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid
H	Graph Entropy
IAC	Instantaneous Amplitude Correlation
ICA	Analisis de componentes independientes, <i>Independent Component</i>
ICS	Analysis Instantan course Competence Speed
ICS M	Magn of the ICS
ICS_MI	SD of the ICS
ICS_SD ICT	SD 0J the ICS
IC I IDSD	Instantaneous Corretation Tensor Detencial postsináptico inhibitorio Inhibitory PostSynaptical Potential
I	Path Longth
L-1	Closeness Centrality
	Lean Size
MEG	Magnetoencefalografía
MRI	Imagen por resonancia magnética Magnetic Resonance Imaging
MW	Mind-Wandering
PET	Tomografía por emisión de positrones. <i>Positron Emission Tomography</i>
PLI	Phase lag Index
PSD	Densidad espectral de potencia. <i>Power Spectral Density</i>
ReSO	Cuestionario de estado de reposo. <i>Resting-State Ouestionnarv</i>
RSN	Redes en estado de reposo, <i>Resting-State Networks</i>
	1 · · · ·

ROI	Region of Interest
RP	Recurrence Plots
RS	Estado de reposo, Resting-State
S	Strength
SW	Small-World Index
SD	Desviación estándar, Standard Deviation
sFC	Conectividad funcional estática, static Functional Connectivity
sLORETA	Standarized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography
SPECT	Tomografía computarizada de emisión de fotón único, Single-Photon
	Emission Computed Tomography
TAS	Temporal Activation Sequence
TAS_C	TAS Complexity
TFG	Trabajo de Fin de Grado

<u>Capítulo 1.</u> Introducción

1.1 Introducción al procesado de señales biomédicas	2
1.2 Actividad cerebral: conectómica y cronectómica	2
1.3 Actividad cerebral en estado de reposo	3
1.4 Motivación	3
1.5 Hipótesis	.4
1.6 Objetivos	4
1.7 Descripción del documento	5

1.1 Introducción al procesado de señales biomédicas

Una señal es un fenómeno que trasmite información (Onaral & Cohen, 2006). En el ámbito de la biomedicina se trabaja con las llamadas señales biomédicas (Onaral & Cohen, 2006). Estas nos permiten extraer información sobre el sistema biológico que estemos investigando (Onaral & Cohen, 2006). El proceso de extraer información puede variar entre ser muy simple a muy complejo. Sin embargo, en otros ámbitos además de en biomedicina el proceso de adquisición de la señal no es suficiente para su utilización y necesita de un procesado previo. Esto puede darse por dos motivos: el primero, que la señal contenga ruido y sea necesario "limpiarla"; y, el segundo, obtener información de la señal que no es visible, para ello necesitará de alguna transformación (Onaral & Cohen, 2006). Respecto a esto último, habitualmente los médicos analizaban las señales biomédicas de forma visual basándose en características anormales de su amplitud, forma, simetría, frecuencia, etc. las cuales eran muy subjetivas debido a la interpretación del especialista (Poza, 2008; Ramos-Argüelles et al., 2009). En los últimos años, se han generado algoritmos capaces de automatizar este análisis, cuantificándolo, y obteniendo información adicional, de forma que el uso de la señal biomédica se vuelva más objetivo (Poza, 2008).

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

En este Trabajo de Fin de Grado (TFG) trabajaremos con la señal eléctrica de origen cerebral conocida como electroencefalograma (EEG), aplicando un preprocesado que nos permitirá adecuar la señal para su utilización y un posterior procesado para extraer información relevante de esta.

1.2 Actividad cerebral: conectómica y cronectómica

La extracción de información interpretable de la actividad cerebral es fundamental para la detección de una gran cantidad de patologías (Sanei & Chambers, 2013). Más concretamente, la actividad eléctrica del cerebro nos proporciona una gran cantidad de información útil para este propósito. Esta actividad eléctrica es debida a un proceso conocido como sinapsis, que se da entre las células nerviosas (Sanei & Chambers, 2013). Una forma de medir esta actividad es mediante el EEG, el cual es una técnica no invasiva que mide el sumatorio de los potenciales postsinápticos de una gran cantidad de neuronas piramidales (Sanei & Chambers, 2013). Como toda técnica, aun con sus desventajas, el EEG nos proporciona una gran cantidad de información con la que estudiar cómo funciona el cerebro.

El cerebro puede verse como una red anatómica y funcional compleja, que se puede caracterizar por medio del EEG (Stam & van Straaten, 2012). Haciendo uso de técnicas conocidas como conectividad funcional podemos obtener redes a partir de esta actividad eléctrica y estas redes se pueden caracterizar mediante una serie de parámetros matemáticos englobados dentro de la teoría de redes complejas (Stam & van Straaten, 2012). Este análisis se puede realizar de dos formas. Por un lado, teniendo en cuenta la actividad cerebral como un sistema estacionario, entonces estaremos hablando de un análisis de conectividad funcional estática (sFC, *static Functional Connectivity*) o conectómica (Bassett & Sporns, 2017; Stam & van Straaten, 2012). Y, por otro lado, se puede analizar la actividad cerebral como un sistema dinámico que va fluctuando entre diferentes "estados" a lo largo del tiempo, entonces hablaremos de la conocida como conectividad funcional dinámica (dFC, *Dynamic Functional Connectivity*) o cronectómica (Núñez *et al.*, 2021; O'Neill *et al.*, 2018).

1.3 Actividad cerebral en estado de reposo

A la hora de adquirir la señal EEG es necesario emplear el paradigma que más convenga al objetivo del trabajo que queramos realizar. En este sentido, se puede diferenciar a grandes rasgos entre paradigmas en los que se adquiere la señal durante la realización de una tarea (*task-related*) o en los que la señal EEG se adquiere en estado de reposo (*resting-state*, RS). El presente TFG se centra en estos últimos en los que, desde el punto de vista cognitivo, son capaces de adquirir la actividad intrínseca cerebral (Alexander Diaz *et al.*, 2013). Los paradigmas de RS están muy relacionados con el concepto de mente errante o "*Mind Wandering*" (MW) (Smallwood & Schooler, 2015). Esta metodología nos ha permitido ampliar nuestro conocimiento sobre los procesos neuronales sub-yacentes, permitiendo identificar diversas redes en estado de reposo (RSN, *Resting-State Networks*) como la red de modo por defecto (DMN, *Default Mode Network*) (*Cabral et al.*, 2014; Greicius *et al.*, 2003).

Aun así, los paradigmas de RS tienen una serie de desventajas. En este sentido, se ha debatido sobre si la activación cerebral a la que dan lugar es suficientemente consistente para ser considerada una tarea bien definida o si sólo generan una situación de "no tarea" (Alexander Diaz *et al.*, 2013). El protocolo de adquisición se basa, además, artificial, ya que no se asemeja a una situación de la vida cotidiana (Koculak & Wierzchoń, 2022a). Asimismo, no se tiene en cuenta las condiciones internas de cada persona (Koculak & Wierzchoń, 2022a); se han llegado a caracterizar 7 fenotipos de pensamiento distintos en estado de reposo (Alexander Diaz *et al.*, 2013). Por tanto, es necesario complementar este paradigma clásico de RS. Una solución es la propuesta en este TFG, el paradigma de RS estructurado y guiado externamente (*i.e., Externally-Guided Resting-State*). Esta variante se basa en introducir una pequeña estructura durante la adquisición del registro EEG en estado de reposo, de manera que se guíe a la persona a través de varios estados mentales, pero sin introducir ningún estímulo y con una carga cognitiva similar a la del paradigma de RS convencional.

1.4 Motivación

La señal de EEG es una herramienta útil para ayudar en el diagnóstico de un gran número de enfermedades que afectan al cerebro y al sistema nervioso. Además, como ya se ha mencionado, uno de los paradigmas más utilizados por su facilidad y versatilidad para adquirir la señal EEG es el basado en el estado de reposo. Sin embargo, el paradigma de RS convencional tiene una serie de desventajas, como la ambigüedad en la definición de la "no tarea" y su naturaleza artificial, que pueden dar lugar a patrones cerebrales poco consistentes. Para evaluarlo en este TFG se ha realizado un estudio comparativo entre, el paradigma convencional de adquisición de la señal EEG en estado de reposo y un nuevo paradigma estructurado con un guiado externo en el que los patrones de actividad cerebral son más consistentes.

1.5 Hipótesis

El paradigma convencional de la adquisición de la señal EEG en estado de reposo es ampliamente empleado en el ámbito clínico y de investigación; sin embargo, no está claro si los patrones de activación cerebral a los que da lugar son suficientemente consistentes. En este TFG se plantea como hipótesis de trabajo que **las características globales de las** redes de conectividad funcional estática obtenidas a partir de registros de EEG en estado de reposo son consistentes, pero no su arquitectura dinámica; esto se podría observar al comparar los patrones conectómicos y cronectómicos de las señales EEG registradas mediante un paradigma de RS convencional y otro con una estructura guiada externamente.

1.6 Objetivos

El objetivo principal de este TFG es **comparar el paradigma convencional de adquisición de señales EEG en estado de reposo y un nuevo paradigma con una estructura guiada externamente para evaluar las posibles alteraciones en los patrones de conectividad funcional estática y dinámica.** Para conseguirlo se plantean los siguientes objetivos específicos:

- i. Revisión del estado del arte sobre los paradigmas de RS, y más concretamente sobre el paradigma divagación mental, así como una búsqueda bibliográfica sobre los métodos de procesado de conectómica y cronectómica que se van a utilizar posteriormente.
- **ii.** Diseñar un protocolo de adquisición que nos permita obtener medidas de EEG suficientes tanto de un paradigma en estado de reposo como de un paradigma estructurado con un guiado externo.
- Generar una base de datos de voluntarios de los cuales se obtenga un registro de EEG bajo los protocolos anteriormente mencionados, así como, diversas variables socio-demográficas que pudieran ser de interés para interpretar los resultados.
- **iv.** Preprocesar las señales EEG registradas para eliminar artefactos y adecuarlas para poder procesarlas posteriormente
- v. Implementar y aplicar técnicas de conectómica y cronectómica a los registros de EEG preprocesados.
- vi. Analizar los resultados obtenidos con los parámetros conectómicos y cronectómicos para discutir sobre la influencia de los paradigmas e RS en los patrones de conectividad funcional estática y dinámica.
- vii. Obtener conclusiones, a partir de los resultados obtenidos analizar sus limitaciones y plantear líneas futuras de investigación.

1.7 Descripción del documento

En este apartado se describe la estructura de este TFG el cual consta de 6 capítulos. Los capítulos (con una breve descripción de su contenido) son los siguientes:

- **Capítulo 1. Introducción.** En este capítulo se realiza una breve introducción tanto al tema principal del TFG como de las técnicas de procesado de señal que vamos a utilizar. También se incluye la motivación, la hipótesis y los objetivos de este trabajo.
- **Capítulo 2. Electroencefalografía.** En este apartado se realiza una introducción de la señal de EEG, de la neurofisiología y de los ritmos cerebrales. También se explica en mayor profundidad las características de diferencias de los paradigmas de RS, convencional y guiado externamente
- **Capítulo 3. Materiales y métodos.** En este capítulo se detalla tanto el diseño del experimento realizado como la base de datos obtenida. A continuación, se describe el protocolo de adquisición del EEG que se ha efectuado en el experimento y los métodos empleados (preprocesado de la señal, proyección a nivel fuente, y extracción de parámetros de conectómica y cronectómica). Por último, se describe el análisis estadístico que se ha realizado con los resultados obtenidos.
- Capítulo 4. Resultados. En este capítulo se presentan los resultados obtenidos tras analizar los patrones de conectividad estática y dinámica. Para ello se incluyen tablas donde se pueden ver los *p*-valores obtenidos y figuras que ilustran las distribuciones de los parámetros.
- **Capítulo 5. Discusión y limitaciones.** En el penúltimo capítulo se analizan los resultados obtenidos y se relacionan con diversos estudios publicados previamente. Asimismo, se analizan las limitaciones observadas en el TFG.
- **Capítulo 6. Conclusiones y líneas futuras.** En este capítulo se evalúan los objetivos planteados, se exponen las principales conclusiones obtenidas y se identifican las posibles líneas futuras de trabajo.

<u>Capítulo 2.</u> Electroencefalografía

2.1 Introducción a la electroencefalografía	8
2.2 Neurofisiología	8
2.3 Ritmos fisiológicos de la señal EEG	9
2.4 Registros EEG	.11
2.5 Estado de reposo	.12
2.6 Estado de reposo guiado externamente	14

2.1 Introducción a la electroencefalografía

La comprensión de la función neuronal y sus propiedades neurofisiológicas es de vital importancia para la detección, diagnóstico y el tratamiento de trastornos cerebrales y sus enfermedades relacionadas (Sanei & Chambers, 2013). Para ello, disponemos de una gran cantidad de técnicas de neuroimagen que estudian la actividad cerebral entre las que destacan la imagen por resonancia magnética (MRI), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG) o la electroencefalografía (Kulkarni & Bairagi, 2018).

Centrándonos en esta última, el EEG es una técnica no invasiva realizada por primera vez por Hans Berger en 1924 (Kulkarni & Bairagi, 2018; Müller-Putz, 2020). El EEG registra la actividad eléctrica generada en el cerebro; más concretamente los potenciales postsinápticos de una gran cantidad de neuronas piramidales (en torno a 10⁶ que se activan de forma simultánea) que se situan de forma perpendicular a la superficie cortical (Kulkarni & Bairagi, 2018; Sanei & Chambers, 2013). Por tanto, dichas neuronas actúan como micro-dipolos de los cuales se registra su actividad eléctrica (Kulkarni & Bairagi, 2018).

Las ventajas que presenta el EEG frente a las otras técnicas mencionadas son, entre otras: es una técnica no invasiva, no emite radiación al sujeto, tiene un bajo coste, mide directamente la actividad eléctrica del cerebro y tiene una alta resolución temporal (Kulkarni & Bairagi, 2018). Esto último permite poder observar cambios en la actividad eléctrica a lo largo del tiempo de forma muy precisa.

También encontramos ciertas desventajas entre las que destacan su baja resolución espacial (aproximadamente de varios centímetros) que no permite obtener de forma precisa la fuente de la señal eléctrica que estamos registrando (Cohen, 2017). Esto es debido al efecto de conducción de volumen y a la heterogeneidad en la dispersión eléctrica de los diferentes tejidos por los que cruza la señal EEG (Sanei & Chambers, 2013). Este problema se puede solucionar en parte, ya que la resolución espacial está directamente relacionada con el número de electrodos que utilizamos; por lo que a mayor número de electrodos mejor resolución espacial (Cohen, 2017).

En definitiva, el EEG es una señal que nos puede proporcionar mucha información sobre diferentes procesos cognitivos o diversas patologías que afectan al sistema nervioso central (Cohen, 2017); no solo mediante el análisis visual, el cual es complejo y subjetivo, si no con el uso de diferentes técnicas de procesado que estudien la señal de forma cuantitativa y objetiva (Ramos-Argüelles *et al.*, 2009).

2.2 Neurofisiología

El sistema nervioso se puede definir como el ensamblaje organizado de células nerviosas y células no nerviosas (Bronzino, 2006). Las células nerviosas o neuronas son la unidad funcional del sistema nervioso; están especializadas en la generación, integración y conducción de las señales que se obtienen del mundo exterior o de otras neuronas y, a su vez, producen una respuesta que se envía a otras células excitables o a efectores como las células musculares (Bronzino, 2006).

Las células nerviosas se conectan unas con otras mediante un proceso conocido como sinapsis. Se estima que cada célula nerviosa está conectada a su vez con otras 10000 neuronas (Sanei & Chambers, 2013). Estas neuronas se comunican unas con otras

mediante unos cambios en la polaridad de la membrana de las células nerviosas conocidos como potenciales de acción, que producen una despolarización de la célula que se va propagando a lo largo de dicha membrana (Sanei & Chambers, 2013). Si el potencial de acción que viaja produce una sinapsis excitatoria se produce un potencial postsináptico excitatorio (EPSP) en la siguiente neurona. Si viajan varios potenciales de acción por la neurona, se produciría un sumatorio de EPSP que, si superan un cierto umbral, produciría un nuevo potencial de acción en la neurona postsináptica (Sanei & Chambers, 2013). En caso de que se hubiera producido una sinapsis inhibitoria se observaría una hiperpolarización y un potencial postsináptico inhibitorio (IPSP) (Sanei & Chambers, 2013). Estos potenciales postsinápticos aparecen como resultado de la salida y entrada mediante bombeo de aniones (Cl⁻) y cationes (Ca²⁺, Na⁺ y K⁺) a través de la membrana celular. El sumatorio de los potenciales postsinápticos de una gran cantidad de neuronas que se activan de forma sincrónica es lo que medimos en los registros de EEG (Sanei & Chambers, 2013).

2.3 Ritmos fisiológicos de la señal EEG

El análisis de los diferentes ritmos cerebrales es muy importante, ya que diversas enfermedades se pueden diagnosticar mediante el análisis de dichos ritmos (Sanei & Chambers, 2013). Además, cambios en estos ritmos también se pueden encontrar en diferentes estados cognitivos no patológicos como pueden ser las diferentes fases del sueño (Sanei & Chambers, 2013). También hay que tener en cuenta que las características de estas señales van variando a lo largo del tiempo con la edad del sujeto, tenga alguna patología o no (Sanei & Chambers, 2013). De forma tradicional, los ritmos cerebrales se han dividido en cinco bandas de frecuencia (de menor a mayor frecuencia): delta (δ), zeta (θ), alfa (α) , beta (β) y gamma (γ) . Esta división se ha realizado con la unión del trabajo de varios investigadores. El primero en hablar de diferentes ondas en la señal de EEG fue Berger en 1929 cuando describió las ondas alfa y beta (Sanei & Chambers, 2013). Posteriormente, en 1936, Walter introdujo el concepto de ondas delta; en 1938 Jasper y Andrews el de ondas gamma y, finalmente, en 1944 Wolter y Dovey describieron las ondas zeta (Sanei & Chambers, 2013). Cada una de estas bandas de frecuencia tiene una serie de características que las diferencian unas de otras (puede observarse en la Figura 1) y suelen estar relacionadas con una serie de estas cognitivos:

- Ritmos delta (δ). Incluyen las ondas en rangos de frecuencia de 0.5-4 Hz. Pueden llegar a tener una amplitud de decimas de μ V. Se asocian principalmente con el sueño profundo, aunque pueden estar también presentes de forma no patológica en estado de vigilia (puede considerarse un hallazgo normal en jóvenes y ancianos). Además, se pueden relacionar con estados patológicos, como el coma o la pérdida de consciencia. En general, la actividad delta disminuye con la edad, lo que sugiere que estos ritmos están relacionados principalmente con mecanismos inhibitorios (Müller-Putz, 2020; Sanei & Chambers, 2013; Tatum, 2021).
- Ritmos zeta (θ). Se encuentran en el rango de 4-8 Hz. Tienen una amplitud de 8-10 µV. Aparecen cuando el estado de consciencia se desliza hacia la somnolencia y se han asociado con el acceso a material inconsciente, inspiración creativa, meditación profunda o la hiperventilación. Las ondas zeta suelen jugar un papel importante en la infancia y niñez. Mucha actividad zeta en adultos despiertos es anormal y puede ser causada por diversos problemas patológicos, si bien aproximadamente un tercio de los adultos jóvenes despiertos muestran ritmos zeta

intermitentes entre 6-7 Hz de forma normal (Müller-Putz, 2020; Sanei & Chambers, 2013; Tatum, 2021).

- Ritmos alfa (α). Se encuentran en el rango de 8-13 Hz. Tienen una amplitud de menos de 50 μV. Comúnmente se presentan como ondas sinusoidales o redondeadas; sin embargo, pueden manifestarse como ondas agudas, donde el componente negativo parece ser picudo y el componente positivo aparece redondeado. Son los ritmos más prominentes de la actividad cerebral. Se piensa que indican un estado relajado de conciencia, sin ninguna atención o concentración. Las ondas alfa aparecen principalmente con los ojos cerrados; por lo que se pueden relacionar con un patrón de espera de las regiones visuales, que se ve reducido o eliminado abriendo los ojos, al oír sonidos desconocidos, por ansiedad o por concentración o atención mental. Aun así, el origen y significado fisiológico de una onda alfa es aún desconocido (Sanei & Chambers, 2013).
- Ritmos beta (β). Incluyen ondas en el rango de 13-30 Hz. Suele tener una amplitud de en torno a 30 μ V. Son los ritmos cerebrales más usuales en una persona despierta. Están asociados con el pensamiento activo, la atención activa, resolución de problemas concretos o como marcador para la actividad sensoriomotora. La actividad beta constituye un mecanismo excitatorio fundamentalmente. En cuanto a estados patológicos, pueden aparecer ondas betas de alto nivel cuando un paciente está en estado de pánico y estas ondas también aumentan su amplitud debido a un defecto óseo y por la aparición de un tumor. Esta banda de frecuencia se puede dividir a su vez en beta-1 (β 1, 13-19 Hz) y beta-2 (β 2, 19-30 Hz) (Müller-Putz, 2020; Sanei & Chambers, 2013).
- Ritmos gamma (γ). Son todas las ondas con frecuencias superiores a 30 Hz, aunque la actividad superior a 100 Hz es difícilmente medible por el EEG. Su amplitud es muy pequeña, entre 1-2 μV. Estas oscilaciones se suelen asociar con la excitación y los mecanismos de unión perceptivos, es decir, la integración de varios aspectos de un estímulo en una percepción. Aun así, su aparición es rara y normalmente se utiliza para la confirmación de ciertas patologías (Müller-Putz, 2020; Sanei & Chambers, 2013).



Figura 1. Oscilaciones neuronales de un registro de una señal de electroencefalografía (EEG) de un sujeto sano con ojos cerrados. (A) Segmento de 5 s de la señal de EEG del canal Pz; (B) Densidad espectral de potencia (PSD, *Power spectral density*) de la señal EEG; (C) Descomposición del contenido espectral en 6 bandas de frecuencia: δ (1-4 Hz), θ (4 – 8 Hz), α (8-13 HZ), β 1 (13-19 Hz), β 2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz) (Ruiz Gómez, 2022).

2.4 Registros EEG

Al hablar de registro de la señal EEG debemos tener en cuenta varios factores que afectan a la adquisición de dicha señal.

En primer lugar, debemos considerar el número de electrodos o canales. Lo más común en el ámbito clínico es utilizar 19 o 32 canales (Song et al., 2015); sin embargo, también podemos tener montajes con un mayor número de canales, como, por ejemplo, 64, 128 o 256 canales. A mayor número de canales la resolución espacial del registro será mayor, pero por otro lado el coste computacional y económico también lo será (Cohen, 2017). En segundo lugar, hay que tener en cuenta la localización de estos electrodos; normalmente, está estandarizada mediante diversos montajes, como el sistema internacional 10-20 propuesto por Jasper en 1958, o, estándares posteriores que tienen en cuenta un mayor número de electrodos como son el sistema internacional 10-10 (ver Figura 2) o el sistema 10-5 (Müller-Putz, 2020). Esto permite asegurar que las distancias entre electrodos y su ubicación sea siempre la misma. En el sistema internacional 10-20 los electrodos se colocan en sitios al 10% y al 20% de distancia de cuatro puntos de referencia anatómicos: el nasión, el inion y los puntos preauriculares izquierdo y derecho (que son unas depresiones en la raíz del cigoma, justo por delante del trago) (Klem et al., 1999; Müller-Putz, 2020). Para la nomenclatura de los electrodos se utilizan las siguientes reglas:

- El primer carácter es una letra que indica el área cortical donde se encuentra el electrodo (Fp = área fronto-polar, F = área frontal, C = área central, P = área parietal, T = área temporal y O = área occipital). Si los electrodos están entre áreas se utilizan los dos caracteres de las áreas para nombrarlo (p.ej, FC = área fronto-central) (Klem *et al.*, 1999; Müller-Putz, 2020).
- El segundo carácter es un número. Los impares indican que el electrodo se encuentra en el hemisferio izquierdo y los pares indican que se encuentran en el hemisferio derecho. Los únicos que no tienen un número de segundo carácter son los electrodos ubicados en la línea media (línea virtual que conecta nasión e inion) que se nombran con una letra "z". Además, según nos vamos alejando de la línea media el número será cada vez mayor (Klem *et al.*, 1999; Müller-Putz, 2020).

En tercer lugar, tenemos que considerar la referencia. Podemos tener dos tipos de registro dependiendo de la referencia que utilicemos: registro monopolar y registro bipolar. Dentro de los registros monopolares tenemos diferentes montajes en función del tipo de referencia utilizado:

- Montaje referencial. Cada canal representa la diferencia de potencial entre un determinado electrodo y un electrodo de referencia designado. Las posiciones de la línea media se suelen utilizar mucho ya que así no se amplifica la señal de un hemisferio con respecto a otro. Aunque también se suelen utilizar electrodos colocados en los lóbulos de las orejas, por ejemplo (Siuly *et al.*, 2016).
- Montaje de referencia promedio. Cada canal representa la diferencia entre un electrodo y el promedio de las salidas de todos los amplificadores que se utiliza como referencia común (Siuly *et al.*, 2016).



Figura 2. Sistema de localización de los electrodos en un registro en EEG. Los círculos negros representan el sistema internacional 10-20 y el conjunto de los círculos blancos y negro representa el sistema internacional 10-10 (Tatum, 2021).

- Montaje laplaciano. Cada canal representa la diferencia entre un electrodo y un promedio ponderado de los electrodos circundantes (Siuly *et al.*, 2016).

También tenemos los registros bipolares, donde cada canal representa la diferencia entre dos electrodos (normalmente adyacentes). Por ejemplo, el canal "F7-C7" representará la diferencia de voltaje entre estos dos electrodos (Siuly *et al.*, 2016).

2.5 Estado de reposo

Al adquirir datos EEG podemos utilizar diferentes paradigmas, dependiendo del objetivo del registro; por ejemplo, registros EEG basados en tareas o estímulos, muy usados en los sistemas BCI (*Brain-Computer Interface*) (Abiri *et al.*, 2019), y registros EEG en estado de reposo o *resting-state*. En el caso de estos últimos, desde un punto de vista cognitivo, puede verse como un paradigma basado en estados en donde la atención se aleja de una tarea y se centra en pensamientos internos (Alexander Diaz *et al.*, 2013).

Este paradigma ha sido de gran utilidad en los estudios de neuroimagen, ya que ha permitido entender mejor los procesos neuronales subyacentes de una gran cantidad de funciones cerebrales, así como el comportamiento espacio-temporal de la actividad cerebral tanto para sujetos sanos como para pacientes con diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos (Cabral *et al.*, 2014).

Dentro del RS podemos encontrar diferentes variantes. La más empleada se basa en tratar de no pensar en nada y está muy relacionada con el concepto de mente errante o divagación mental (Smallwood & Schooler, 2015). Se describe como un estado donde la persona desvía su tren de pensamientos de, normalmente, una tarea externa al generado intrínsecamente por el individuo. Por tanto, se clasifica como un estado no relacionado con una tarea o independiente de un estímulo (Smallwood & Schooler, 2015).

Su uso no se limita exclusivamente al EEG, sino que también se ha utilizado con otras técnicas de neuroimagen como fMRI, MEG, PET (Cabral *et al.*, 2014; Lew *et al.*, 2021; Mendoza-Ruiz *et al.*, 2020). Algunas de las razones por las que este paradigma se emplea ampliamente, tanto en la clínica como en la investigación biomédica, se deben: (i) a su sencillez (Alexander Diaz *et al.*, 2013; Lew *et al.*, 2021; Wiesman *et al.*, 2022), (ii) a la posibilidad de poder realizar cálculos de la dinámica o de la conectividad cerebral subyacente a partir de sus resultados, (iii) a que no necesita de un tiempo de registro elevado (lo que es beneficioso para sujetos más vulnerables como pacientes con dolor crónico o pacientes pediátricos) (Wiesman *et al.*, 2022) y (iv) a que presenta una confiabilidad entre registros alta (se ha demostrado de hasta 3 años), lo que permite que de su uso se puedan extraer biomarcadores para diversas enfermedades (Lew *et al.*, 2021).

Haciendo uso del paradigma de RS se han caracterizado una serie de correlaciones de actividad (conectividad funcional) entre diferentes regiones corticales, las cuales están directamente relacionadas con áreas cerebrales específicas descritas para la realización de diferentes tareas (Cabral et al., 2014). Este conjunto de redes se les denomina redes en estado de reposo (RSN, Resting-State Networks) (Cabral et al., 2014). En los últimos años se han realizado diversos estudios para comprobar que estas redes no son un epifenómeno (Cabral et al., 2014). Por un lado, haciendo uso de la resonancia magnética de difusión (DTI, Diffusion Tensor Imaging) se han caracterizado diversas vías de materia blanca y se ha comprobado que existe una destacada relación entre estas redes neuroanatómicas y las RSN, por lo que las conexiones funcionales del cerebro pueden estar mediadas por las fibras de materia blanca (Cabral et al., 2014). Por otro, como la señal BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependent) es una señal derivada de la actividad cerebral y no recoge ésta directamente, es necesario también comprobar que dichas redes están relacionadas con la actividad eléctrica y magnética del cerebro; para ello se han realizado estudios con registros de EEG y MEG. En ellos se ha encontrado que las distribuciones de las RSN de la señal BOLD son espacialmente muy parecidas a las RSN obtenidas haciendo uso de la MEG (ver Figura 3) (Cabral et al., 2014) y que estas redes generan patrones específicos en las bandas de frecuencia, por lo que cada RSN tiene una huella de actividad cerebral única (Cabral et al., 2014). Además, se ha demostrado también que las RSN están relacionadas positivamente con fluctuaciones en la banda gamma y negativamente con las bandas alfa y beta (Cabral et al., 2014).

Dentro de las RSN podemos mencionar las denominadas RSN de tarea positiva y de tarea negativa. Las RSN de tarea positiva son redes relacionadas con procesos cognitivos activos como, por ejemplo, la visión, el lenguaje, el movimiento, el procesamiento ejecutivo o redes relacionadas con los ganglios basales (Cabral *et al.*, 2014). Por su parte, las RSN de tarea negativa incluyen la DMN (Cabral *et al.*, 2014). Esta red fue descrita en 2003 por Greicius *et al.* y se comprobó que está más conectada funcionalmente durante el estado reposo pasivo que durante la realización de una tarea, a diferencia de las RSN de tarea positiva (Cabral *et al.*, 2014; Greicius *et al.*, 2003). Esta red está descrita como un conjunto de áreas corticales como son las zonas prefrontal media, cingular posterior, parietales inferiores derecha e izquierda y temporal media; principalmente se correlaciona con el rango de frecuencias de banda beta (13-30 Hz) (Cabral *et al.*, 2014).

Es importante destacar que estas RSN presentan una actividad no estacionaria y este comportamiento dinámico permite que se puedan estudiar haciendo uso de modelos computacionales que simulen las interacciones y tengan como unidades dinámicas los diferentes grupos neuronales (Cabral *et al.*, 2014).



Figura 3. Comparación entre las RSN obtenidas haciendo uso de Análisis de Componentes Independientes (ICA, *Independent Component Analysis*) con registros de fMRI y MEG. Las redes que se pueden observar son: (A) DMN; (B) Red frontoparietal izquierda; (C) Red frontoparietal derecha; (D) Red sensoriomotora; (E) Regiones parietales mediales; (F) Red visual; (G) Lóbulos frontales incluida la corteza cingulada anterior; (H) Cerebelo (Cabral *et al.*, 2014).

2.6 Estado de reposo guiado externamente

El paradigma de RS, aunque muy extendido y ampliamente utilizado, ha generado cierta controversia entre la comunidad científica (Koculak & Wierzchoń, 2022b). En este sentido se ha debatido sobre si constituye una tarea bien definida o si es una condición de "no tarea" (Alexander Diaz et al., 2013). Algunas de las críticas que ha recibido son que al realizar un RS convencional y promediar los resultados de varias sesiones se desdibuja la información correlacionada con el contenido y se magnifica la no relacionada con las diferencias de conciencia entre los participantes (Koculak & Wierzchoń, 2022a). Asimismo, se ha criticado el propio enfoque clásico del paradigma de RS, ya que se supone que la señal adquirida representa una actividad espontanea típica; sin embargo, el experimento es artificial en comparación con la vida cotidiana, por el ambiente en el que se realiza y por la instrucción de "no pensar en nada concreto" (Koculak & Wierzchoń, 2022a). Finalmente, hay investigaciones que sugieren que el experimento no tiene en cuenta las condiciones internas de cada uno de los sujetos (Koculak & Wierzchoń, 2022a). Algunos investigadores como Diaz et al. (2013), haciendo uso de un cuestionario conocido como Cuestionario de estado de reposo de Ámsterdam (ARSQ), han descrito diversas tareas cognitivas en las personas que realizaban un paradigma de RS. Concretamente, encontraron siete fenotipos de pensamiento distintos (Alexander Diaz et al., 2013), los cuales podrían estar interfiriendo en las medidas *a posteriori* hechas con esos datos y, por lo tanto, en las conclusiones extraídas. Por ejemplo, pensamientos relacionados con una incomodidad personal a la hora de realizar el paradigma que producen que la continuidad del pensamiento se perciba como baja (Alexander Diaz et al., 2013).

Además, hay que tener en cuenta que una de las RSN más predominantes en el paradigma clásico de RS es la DMN; ésta es una RSN de tarea negativa, lo que quiere decir que en nuestra vida cotidiana en donde estamos recibiendo estímulos constantemente y en donde también constantemente realizamos tareas con carga cognitiva, esta red tendría una actividad residual (Cabral *et al.*, 2014). Por tanto, hay autores que indican que el paradigma convencional de RS podría no darnos una imagen fiable de la red cerebral subyacente presente en nuestras acciones diarias (Cabral *et al.*, 2014; Koculak & Wierzchoń, 2022a). Entre las posibles soluciones a estos problemas encontramos algún tipo de muestreo de la experiencia de los pacientes durante el estado de reposo mediante cuestionarios, como hicieron Diaz *et al.* (2013) con el ARSQ o Delamillieure *et al.* (2010) con el cuestionario de estado de reposo (ReSQ). También se ha argumentado que una posibilidad sería, en vez de reducir al máximo la estimulación externa, crear entornos que se asemejan al entorno humano cotidiano con el uso de material visual, tecnologías inmersivas como la realidad virtual o registros fuera del laboratorio (Koculak & Wierzchoń, 2022a). Asimismo, otra propuesta consistiría en la generación de una versión estructurada del paradigma de RS donde los procesos cognitivos se controlan desde el exterior (Hasson *et al.*, 2004; Koculak & Wierzchoń, 2022a).

En relación a esta última idea en este TFG se propone una variante estructurada del paradigma de RS guiado externamente. Esta variante del paradigma de RS convencional se basa en orientar externamente el tipo de vivencia o pensamiento experimentado durante el estado de reposo para cortar la evocación mental. De esta manera, se evita un estado de relajación sin ningún estímulo como ocurre en el RS convencional, en el que la mente divaga sin control. Este paradigma nos va a permitir observar cómo la actividad de red cerebral se comporta bajo unas condiciones controladas de baja carga cognitiva y cómo esto afecta a las redes cerebrales funcionales.
<u>Capítulo 3.</u> Materiales y métodos

3.1 Introducción	18
3.2 Diseño del experimento	18
3.3 Características de la base de datos creada	19
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 Conectómica	22
3.6.2 Cronectómica	26
3.7 Análisis estadístico	

3.1 Introducción

En este capítulo se va a mostrar de forma detallada tanto el experimento llevado a cabo como los métodos de procesado utilizados para la realización de este TFG. Primero se presentará el diseño del experimento desarrollado utilizado para adquirir los registros EEG mediante el paradigma de RS convencional y el nuevo paradigma de RS estructurado con guiado externo y las características de la base de datos generada tras su realización. A continuación, se describen las técnicas de preprocesado utilizadas para limpiar de artefactos las señales EEG obtenidas y, a partir de estas señales limpias, las técnicas de procesado de señal empeladas para extraer información. Por último, también se explica las técnicas estadísticas utilizadas para analizar si existen diferencias entre los dos paradigmas de RS.

3.2 Diseño del experimento

Los registros EEG realizados en este TFG se llevaron a cabo en el laboratorio del área BCI del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid (UVa), ubicado en el edificio UVaInnova en el Campus Miguel Delibes de la UVa. En este laboratorio los registros EEG se adquirieron en una sala diferenciada del resto del laboratorio, parcialmente insonorizada. En ella, se encontraba una silla en donde se sentaban cada uno de los voluntarios frente a una cruz negra con un punto blanco en el medio, utilizada para fijar la vista de los participantes durante los registros con ojos abiertos. Todos los registros EEG se tomaron entre las 9:00 y las 13:00, con luz de mañana para evitar así confusiones por los niveles de luminosidad en los registros EEG con ojos abiertos. También se les pidió a los voluntarios evitar tomar bebidas con cafeína el día del registro (Rack-Gomer & Liu, 2012).

El protocolo utilizado en estas sesiones fue el siguiente; En primer lugar, se sentó al voluntario en una silla y se le realizaron una serie de preguntas para recoger una batería de datos sociodemográficos. Posteriormente, se reprodujo un fragmento de ruido rosa con la finalidad de que todos los participantes iniciasen el experimento en la misma situación basal, evitando así que el estado de ánimo del individuo influyese en el inicio de la prueba; además, el ruido rosa ayuda a que la calidad de la señal registrada sea mayor (Suzuki *et al.*, 1991). Mientras escuchaban el ruido rosa los investigadores encargados del registro colocaron los electrodos de EEG para conseguir una impedancia inferior a 20 Ω .

Antes de iniciar la adquisición del EEG se les pidió a los voluntarios que trataran de minimizar sus movimientos y que se mantuvieran relajados. Asimismo, previo al inicio del experimento se les explicó los pasos a seguir en el registro, que eran los siguientes: el registro está dividido en dos partes, RS con MW y RS estructurado con un guiado externo, y a su vez cada una de las partes se repite tanto para ojos cerrados como para ojos abiertos. El RS estructurado estaba conformado por 4 tareas o guías externas distintas: (i) piensa/imagina un paisaje, (ii) piensa en miembros de tu familia o amigos, (iii) piensa/imagina animales y (iv) calcula mentalmente sumas de números de dos en dos, pero de forma lenta y fluida para minimizar la carga cognitiva asociada.

Los registros de RS bajo la condición de MW tenían una duración de 3 minutos tanto para ojos abiertos como para ojos cerrados. En el caso de los registros y de RS estructurado cada una de las tareas abracaba una duración de 1 minuto, tanto para ojos abiertos como para ojos cerrados. Para evitar que el orden de estas tareas pudiese generar algún sesgo, se aleatorizaron, de tal forma que cada sujeto tuvo un orden en el experimento distinto. De manera similar se aleatorizó el orden de las tareas en ojos abiertos y ojos cerrados, es decir, unos participantes empezaron realizando el experimento con los ojos cerrados y otros con los ojos abiertos. Lo único que se mantuvo siempre fijo fue el orden entre los registros de RS bajo la condición de MW y los de RS estructurado; concretamente primero se realizaron los registros de RS con MW para evitar que las tareas del RS estructurado influyesen en este, tanto para ojos abiertos como para ojos.

Tras finalizar el registro, a cada voluntario se le realizaron una serie de cuestiones sobre el nivel de atención o la capacidad de mantener el pensamiento indicado, para identificar situaciones en las que los sujetos hubiesen sido incapaces de realizar correctamente la tarea.

3.3 Características de la base de datos creada

La basa de datos obtenida para la realización de este TFG está conformada por los registros EEG de 30 sujetos bajo las especificaciones mencionadas en el anterior apartado. Estos 30 sujetos están pareados en sexo, teniendo registros de 15 hombres y 15 mujeres. Todos eran estudiantes universitarios de Grado con una edad de 21.3 ± 0.7 años (media \pm desviación estándar, S.D) con un rango de edad comprendido entre los 20 y los 23 años.

Entre los criterios de exclusión estaban que el sujeto sufriese algún trastorno neuropsiquiátrico, hubiese padecido en los últimos días anteriores al registro o padeciese cefaleas, o que el voluntario consumiese algún medicamento que afectase al sistema nervioso central. Antes de la realización del registro EEG, los voluntarios fueron informados adecuadamente del experimento y dieron su consentimiento para la utilización de sus datos en este trabajo que ha sido aprobado por el CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (informe PI-23-3254).

Además del registro EEG, se recogieron una serie de datos sociodemográficos: la edad, el sexo, tabaquismo (habitual, ocasional o nunca), lateralidad (diestro o zurdo), calidad y horas de sueño la última noche y el test de reserva cognitiva (CRC) (Rami *et al.*, 2011). Este último es un cuestionario que cuantifica la reserva cognitiva que es un parámetro que mide la capacidad del cerebro adulto de minimizar la manifestación clínica de un proceso neurodegenerativo (Rami *et al.*, 2011). Ésta se ha asociado a la realización de determinadas actividades intelectuales y cognitivas a lo largo de la vida de una persona (Rami *et al.*, 2011). Ha sido utilizado en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. El test está conformado por varios ítems que tienen diferentes puntaciones dependiendo de la respuesta del sujeto y el valor final es el sumatorio de los valores de cada ítem (Rami *et al.*, 2011). Estas preguntas pueden estar relacionadas con temas como el número de idiomas que habla el sujeto, estudios musicales, nivel de estudios académicos, entre otros (Rami *et al.*, 2011). El resultado medio del CRC entre nuestros voluntarios fue 11.9 \pm 1.3 (con un puntaje máximo de 16).

3.4 Protocolo de adquisición del EEG

Las señales de EEG fueron adquiridas con un equipo antiCHAMPS-PLUS[®] (Brain-Products) de 32 canales (Cz, C3, C4, CP1, CP2, CP5, CP6, Fz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5, FC6, Fp1, Fp2, FT9, FT10, Pz, P3, P4, P7, P8, Oz, O1, O2, T7, T8, TP9, TP10). Todos los electrodos se colocaron en base a las ubicaciones indicadas en el sistema internacional 10-10. La adquisición fue monopolar con referencia en el electrodo Cz y se empleó una frecuencia de muestreo de 500 Hz. Los electrodos utilizados en el equipo son electrodos activos húmedos por lo que ya incorporan un pre-amplificador que permite mejorar la impedancia de la señal registrada y así obtener una señal con menos artefactos.

Los pasos seguidos en el preprocesado de la señal EEG para la eliminación de artefactos y adecuación de la señal para su posterior procesado se detallan a continuación:

- i. Recuperación del canal Cz. Este canal ha sido utilizado como referencia en el registro, por lo que la diferencia de potencial de este electrodo no aparece en el registro final. Para volver a tener 32 canales recuperamos la información de este canal utilizando como referencia el promedio de los valores de potencial del resto de electrodos.
- **ii.** Eliminación de la media de cada canal de EEG. Por un lado, con este paso se elimina cualquier componente de corriente continua o alguna desviación de la línea base de la señal que se haya producido por algún artefacto, principalmente muscular. Por otro lado, se mejora la relación señal-ruido (SNR) del registro EEG (Sanei & Chambers, 2013).
- iii. Filtrado de la señal. A lo largo del pre-procesado se hace uso de varios filtros. Una vez se realizan las dos primeras etapas, a la señal se le aplican dos filtros. Primero un filtro FIR (Finite Impulse Response) de orden 2000 con ventana de Hamming paso banda de tal forma que la banda ancha del contenido espectral queda entre [0.4 98] Hz, eliminando zonas ruidosas y manteniendo sólo la banda de frecuencias que puede contener información relevante para el trabajo. En segundo lugar, se aplica otro filtro FIR de ventana Hamming y orden 2000 con una banda de rechazo entre [49.8 50.2] Hz para eliminar la componente que aparece en el contenido espectral de la señal a 50 Hz producida por la corriente eléctrica. Posteriormente al análisis ICA (que veremos en apartados posteriores) aplicamos otro filtro FIR de ventana Hamming y de orden 2000 que realiza un filtrado paso banda de [1 70] Hz para mejorar la calidad de la señal eliminando interferencias debido a artefactos oculares o musculares (para visualizar la respuesta en impulso del primer y el tercer filtro ver Figura 4).
- iv. Segmentación de las señales en las diferentes tareas haciendo uso de las marcas registradas a la vez que se realizaba el experimento mediante el software de la empresa BrainProducts[®].
- v. Análisis de componentes independientes (ICA) para eliminar artefactos. El concepto de ICA radica en el hecho de que las señales pueden descomponerse en sus componentes independientes constituyentes. En situaciones en donde las señales de fuente combinadas se pueden asumir estadísticamente independientes entre sí y en donde las fuentes se mezclan linealmente, este concepto juega un papel crucial en la separación y eliminación de ruido de las señales (Delorme & Makeig, 2004). Estos supuestos se cumplen en la señal EEG, ya que debido a los efectos de conducción de volumen el EEG capta varias fuentes cerebrales de forma conjunta (Delorme & Makeig, 2004). Matemáticamente, ICA se puede ver como una descomposición lineal que se basa en minimizar la información mutua entre las proyecciones de datos o maximizar su

entropía conjunta (Delorme & Makeig, 2004). Esto nos permite separar de la señal cerebral artefactos oculares, cardiográficos, de movimiento, de impedancia o miográficos y poder eliminarlos mediante una inspección visual de las componentes.



Figura 4. Magnitud de la respuesta al impulso de los filtros paso banda [0.4 98] Hz (imagen superior) y [1 70] Hz (imagen inferior) utilizados en el procesado de las señales de EEG obtenidas.

vi. Posteriormente a todos estos pasos obtenemos el minuto más limpio continuo de cada tarea. Esto es debido a que para el análisis de cronéctomica que se verá posteriormente es necesario que la señal EEG sea continua.

3.5 Método de localización de fuentes: sLORETA

Como se ha comentado anteriormente, la señal EEG se produce por el sumatorio de potenciales postsinápticos de una gran cantidad de neuronas piramidales (Sanei & Chambers, 2013). Sin embargo, este registro, queda distorsionado debido a la dispersión producida por el cambio de tejido que atraviesa la señal generada en las fuentes cerebrales y debido al efecto de conducción de volumen (Delorme & Makeig, 2004; Sanei & Chambers, 2013). Por tanto, necesitamos de métodos matemáticos que nos permitan ubicar espacialmente las fuentes neuronales que generan la señal EEG registrada en los electrodos. En este trabajo utilizaremos standardized Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (sLORETA), que es un método que proporciona una solución al problema inverso de localización de fuentes con cero errores de localización (Pascual-Marqui, 2002). Se basa en la estandarización de la estimación de la densidad de corriente presente (Pascual-Marqui, 2002). Para ubicar las fuentes hemos utilizado la plantilla ICBM152 del Instituto Neurológico de Montreal que ha sido obtenida del promedio de 152 imágenes de MRI (Douw et al., 2018; Mazziotta et al., 2001). Haciendo uso de esta plantilla se construye un modelo que mapea 15000 fuentes en 68 regiones corticales conocidas como regiones de interés (ROI, Region of Interest), las cuales están recogidas en el atlas de Desikan-Killiany (Desikan et al., 2006). Además, se utiliza la técnica de cambio de signo de las fuentes sobre una ROI, ya que una de las limitaciones de sLORETA es el hecho de que las orientaciones de las fuentes son arbitrarias y al promediar podríamos perder información y obtener una actividad de la ROI incorrecta (Vidaurre et al., 2016). Por tanto, es necesario cambiar el signo para evitar autocancelación de fuentes con misma orientación, pero polaridad opuesta (Vidaurre et al., 2016).

3.6 Métodos de procesado del EEG

En este apartado vamos a hablar sobre los diferentes métodos de conectividad funcional utilizados para estudiar la actividad estática (conectómica) y dinámica (cronectómica) de la señal EEG. Estos métodos nos permitirán estudiar posteriormente la existencia o no de diferencias entre un paradigma RS convencional y un paradigma RS estructurado con guiado externo.

3.6.1 Conectómica

En el ámbito de la neurociencia se trabaja con una gran cantidad de datos diversos, los cuales pueden analizarse como un sistema de redes complejas (Bassett & Sporns, 2017; Stam & van Straaten, 2012). Estos datos a menudo abarcan varios niveles de organización (neuronas, circuitos, sistemas, cerebro completo) o involucran diferentes dominios de la biología (conectividad anatómica y funcional, patrones genéticos y estados de una enfermedad, actividad en regiones cerebrales relacionadas con fenotipos conductuales, etc.) (Bassett & Sporns, 2017). Esto puede observarse en la Figura 5.

El cerebro puede considerarse como una red anatómica y funcional compleja, por lo que podemos verlo como un conjunto de entidades (ya sean neuronas o regiones

cerebrales) que se relacionan entre ellas (Stam & van Straaten, 2012). La forma más común de entender estas relaciones es mediante el concepto de sincronización o acoplamiento (Stam & van Straaten, 2012). Aun así, otras nociones de comunicación se han vuelto populares como es el caso de la conectividad funcional, que se refiere a la existencia de cualquier interdependencia estadística entre series temporales neurofisiológicas (Stam & van Straaten, 2012). En este trabajo nos centraremos en el estudio de ésta. Para analizarla se hace uso de la llamada teoría de redes complejas que nace de la mezcla de tres ramas de las matemáticas y la física: teoría de grafos, mecánica estadística de redes y teoría de sistemas dinámicos (Stam & van Straaten, 2012). Las herramientas desarrolladas en estos ámbitos han permitido obtener evidencias de que las redes cerebrales se caracterizan por un agrupamiento alto (fracción de vecinos de un nodo conectados entre sí) y longitudes de ruta promedio cortas (número mínimo de aristas que se deben recorrer para llegar de un nodo a otro); estas características hacen que las redes cerebrales se puedan clasificar como redes Small-World (Stam & van Straaten, 2012). Además, se ha podido observar que estas redes constan de varios módulos que a su vez están formados por otros submódulos, por lo que tienen una organización jerárquica que se asemeja a la que se considera óptima para un sistema complejo (Stam & van Straaten, 2012).

Para calcular la conectividad entre las diferentes áreas cerebrales a partir de los registros EEG, en este TFG se han utilizado dos métricas de conectividad funcional estática que permiten estimar las redes cerebrales considerando los acoplamientos en amplitud o en fase. Concretamente, las siguientes métricas se han estimado a partir de las señales EEG de las 68 ROI obtenidas s nivel de fuente. De esta manera, tras calcular el acoplamiento en amplitud o en fase entre las señales, obtenemos matrices de conectividad de tamaño: 68 ROI \times 68 ROI, que representan el acoplamiento entre cada par de fuentes neuronales:



Figura 5. Representación a escala espacial y temporal de los diferentes niveles de las redes utilizadas en la neurociencia actual para entender el sistema cerebral y su relación con su entorno. También se indica la resolución espacial y temporal de las diferentes herramientas de las que disponemos para poder medir la actividad del cerebro. Electroencefalografía (EEG); electrocorticografía (ECOG); resonancia magnética funcional (fMRI); espectroscopía funcional del infrarrojo cercano (fNIRS); magnetoencefalografía (MEG) (Bassett & Sporns, 2017).

- Amplitude envelope correlation (AEC). AEC mide la correlación basada en amplitudes de dos series temporales. Para calcularla necesitamos de 3 etapas (Ruiz-Gómez et al., 2021): (i) cada canal de la señal EEG se ortogonaliza para minimizar los efectos de conducción de volumen (Rubinov & Sporns, 2010); (ii) se calculan las envolventes de la señal usando la transformada de Hilbert (Ruiz-Gómez et al., 2021); y (iii) la AEC se calcula como la correlación de Pearson entre las transformaciones logarítmicas de las envolventes anteriormente calculadas (Rubinov & Sporns, 2010).
- ii. *Phase lag index* (PLI). PLI mide la asimetría de las de las distribuciones de diferencia de fase de dos series temporales que son insensibles a señales con retardo de fase cero (Rubinov & Sporns, 2010). Los valores de PLI oscilan entre el 0 y 1, donde 0 indica que no hay acoplamiento o que el acoplamiento está centrado en 0 o múltiplos de π , y 1 indica un acoplamiento perfecto con diferencias de fase distintas de 0 o múltiplos de π (Rubinov & Sporns, 2010). La ecuación matemática con la que calculamos PLI es la siguiente:

$$PLI_{X,Y} = \left| \left\langle sign \sin(\Delta \phi_{X,Y}) \right\rangle \right| \tag{1}$$

donde $\langle \cdot \rangle$ indica la esperanza matemática y $\Delta \phi_{X,Y}$ la diferencia de fase entre las señales *X* e *Y*.

Para analizar las redes obtenidas con AEC y PLI vamos a utilizar diferentes métricas basadas en la teoría de redes complejas que nos van a permitir medir diferentes propiedades de las matrices de conectividad estimadas previamente, como la fuerza de la conectividad, la integración de la red o la segregación:

i. *Betweenness centrality (BC)*. Esta métrica de centralidad mide la fracción de todas las rutas más cortas de la red que pasan por un nodo determinado (Barthélemy, 2004). Nodos con valores altos de *BC* participan en un gran número de caminos cortos. Matemáticamente se calcula como:

$$BC = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{h, j \in N, h \neq j, h \neq i, j \neq i} \frac{\rho_{hj}(i)}{\rho_{hj}}}{(N-1)(N-2)}$$
(2)

donde *N* es el número de nodos de la red, ρ_{hj} es el número de caminos cortos entre *h* y *j* y $\rho_{hj}(i)$ es el número de caminos cortos entre *h* y *j* que pasan por el nodo *i* (Barthélemy, 2004).

ii. *Closeness Centrality* (*L*⁻¹). Esta es otra medida de centralidad que se basa en la cercanía y mide el inverso del *Path Length* más corto de uno con respecto al resto de nodos de la red (Sabidussi, 1966). Se calcula como:

$$L^{-1} = \frac{1}{N} \sum_{i \in \mathbb{N}} \frac{N - 1}{\sum_{j \in \mathbb{N}, j \neq i} l_{ij}}$$
(3)

donde l_{ij} es el camino más corto entre los nodos i y j.

iii. Clustering Coefficient (C). El coeficiente de agrupamiento es una métrica de segregación de la red que se basa en el número de triángulos presentes en una red (Rubinov & Sporns, 2010). La segregación cuantifica la presencia de centros de procesamiento de información cerebral, los cuales son zonas densamente conectadas (Rubinov & Sporns, 2010). Matemáticamente se calcula como:

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{s_i(s_i - 1)}$$
(4)

donde t_i es la media geométrica de los triángulos alrededor del nodo i y s_i es el valor de strength en el nodo i.

iv. Densidad Global (*GD***).** Esta métrica se define como la ratio entre el número existente de conexiones y el máximo número posible de ellas (Revilla-Vallejo *et al.*, 2021). Matemáticamente se define como:

$$GD = \frac{\sum_{i \in N} k_i}{N(N-1)}$$
(5)

donde k_i es el número de conexiones con el nodo *i*.

v. *Graph Entropy (H)*. Este parámetro se basa en la fórmula de la Entropía de Shannon y nos sirve para cuantificar la información contenida en la estructura de la red. Concretamente, es una medida que estima cómo de irregular es la distribución de pesos de la red (Revilla-Vallejo *et al.*, 2021). Se calcula como:

$$H = \frac{-\sum_{i \in M} p(i) \cdot log(p(i))}{log(M)}$$
(6)

donde p(i) representa el histograma de los valores de las conexiones de los nodos de la red y M representa el número de elementos del histograma.

vi. Path Length (L). Esta métrica es una de las medidas más utilizadas para calcular la integración funcional de una red. Es la longitud de ruta más corta promedio entre los pares de nodos en la red (Rubinov & Sporns, 2010). Estas rutas se pueden ver como diferentes caminos de información entre las regiones cerebrales. Una red altamente integrada tendrá valores bajos de L y una red con dificultades de comunicación mostrará valores altos de L (Rubinov & Sporns, 2010). Se define de la siguiente forma:

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i \in \mathbb{N}} \frac{\sum_{j \in \mathbb{N}, j \neq i} l_{ij}}{N - 1}$$
(7)

donde l_{ij} es el camino más corto entre los nodos i y j.

vii. Strength (s). Es una de las medidas de densidad más utilizadas para caracterizar una red y representa el coste de unión total de la red (Rubinov & Sporns, 2010). Se calcula como la media de los valores de los pesos de la red:

$$s = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} s_i = \frac{1}{N} \sum_{i \in N} \sum_{j \in N} w_{ij}$$
(8)

donde w_{ij} es el peso de las conexiones de la red entre *i* y *j* estimado mediante AEC o PLI, y *N* es el número total de nodos que, en este caso, se corresponden con 68 ROI del atlas de Desikan-Killiany (Rubinov & Sporns, 2010).

viii. Small-World Index (SW). Esta métrica nos permite cuantificar si la red se ajusta a una configuración small-world (i.e., red que tiene grupos de nodos estrechamente conectados y una longitud de ruta media corta) (Douw et al., 2011). Se calcula como:

$$SW = \frac{C/C_{surr}}{L/L_{surr}} \tag{9}$$

donde *C* y *L* son el *Clustering Coefficcient* y el *Path Length* de las redes analizadas, respectivamente, y C_{surr} y L_{surr} son el *Clustering Coefficient* y el *Path Length* de las redes subrogadas generadas para normalizar la métrica, basadas en la realización de un barajeo en las conexiones del grafo, pero sin asegurar la preservación de la distribución del grado de nodo.

Estos parámetros se calcularán para los dos tipos de redes obtenidas (AEC y PLI) y para cada una de las bandas de frecuencia tradicionales en las que se divide la información obtenida del EEG: delta (δ , 1-4 Hz), zeta (θ , 4-8 Hz), alfa (α , 8-13 Hz), beta-1 (β 1, 13-19 Hz), beta-2 (β 2, 19-30 Hz) y gamma (γ , 30-70 Hz).

3.6.2 Cronectómica

Los métodos descritos en el anterior apartado se encuadran en el ámbito de la sFC, que asume, que la actividad cerebral entre diferentes regiones es estacionaria durante el estado de reposo (Hutchison et al., 2013; O'Neill et al., 2018). Si bien los métodos de sFC han permitido obtener información importante sobre la actividad neuronal en los últimos años se ha demostrado que la actividad cerebral no tiene un equilibrio estático (O'Neill et al., 2018). En este sentido las redes cerebrales funcionales muestran comportamientos propios de los sistemas dinámicos, con fluctuaciones temporales que modifican su estructura incluso en periodos muy cortos (Es et al., 2023). Esto ha dado lugar a la aparición de un nuevo campo de estudio centrado en la conectividad funcional dinámica (Hutchison et al., 2013). En los estudios de dFC se ha observado que es mucho más probable que la actividad del cerebro se asemeje a uno serie de "estados" que se repiten a lo largo del tiempo que a un cambio continuo en su actividad (Es et al., 2023; O'Neill et al., 2018). Aun así, este análisis dinámico tiene diversos problemas a resolver como por ejemplo que las fluctuaciones de la actividad neuronal derivados del ruido alteren las métricas obtenidas (O'Neill et al., 2018). Asimismo, la mayoría de estudios de dFC utilizan métodos basados en ventanas deslizantes para estimar los acoplamientos dinámicos, siendo uno de sus problemas fundamentales la elección de la longitud óptima de la ventana (Hutchison et al., 2013). También cabe destacar, la necesidad de que muchos métodos de búsqueda de diferentes "estados" cerebrales deben fijar con anterioridad el número de estados presentes en la actividad con la que se trabaja, lo cual limita su flexibilidad (O'Neill *et al.*, 2018).

En este TFG utilizaremos el método de dFC propuesto por Nuñez *et al.* (2021), que mitiga los problemas anteriormente descritos y cuya utilidad ya ha sido probada con éxito para caracterizar las alteraciones de los patrones de fluctuación de las redes cerebrales en patologías como la enfermedad del Alzheimer o la esquizofrenia tanto en paradigmas de RS convencional (Núñez *et al.*, 2021) como en paradigmas *odd-ball* (Núñez *et al.*, 2022). Concretamente, este método se compone de 4 pasos:

i. Estimación de la *Instantaneous amplitude correlation* (IAC). La IAC permite estimar la conectividad funcional a una elevada resolución temporal, considerando que si dos regiones muestran altas amplitudes al mismo tiempo entonces su correlación aumentará (Tewarie *et al.*, 2019). Matemáticamente se calcula como el producto de Hadamard entre las envolventes de amplitud de dos ROI:

$$IAC_{ii}(t) = E_i(t) \circ E_i(t) \tag{10}$$

donde $E_i(t)$ representa la envolvente de amplitud de la serie temporal normalizada correspondiente a la ROI i y \circ es el producto de Hadamard (Tewarie *et al.*, 2019). Debido a su naturaleza, la IAC no es sensible a las interacciones debido a correlaciones negativas y, para minimizar las correlaciones debidas a efectos de fuga, las señales se ortogonalizan por pares (Núñez *et al.*, 2021). Por tanto, obtenemos un vector instantáneo de conectividad funcional para cada sujeto que presenta un registro de 60 segundos de EEG (68 ROI × 68 ROI × 30000 muestras) en las cinco bandas de frecuencia convencionales: delta, zeta, alfa, beta-1 y beta-2. Gamma no se ha calculado en este TFG debido al elevado coste computacional asociado.

ii. *Recurrence Plots* (**RPs**) y ventanas basadas en datos. Los RPs se basan en la propiedad de que muchos sistemas dinámicos tienden a volver a estados previos (Núñez *et al.*, 2021). Son gráficos bidimensionales que pueden caracterizar la aparición y disolución de estados en estos sistemas dinámicos y permiten visualizar patrones de periodicidad (Núñez *et al.*, 2021). En este caso los RPs basados en IAC se calculan con la correlación de Spearman:

$$R_{n,m} = corr[IAC(n), IAC(m)]$$
⁽¹¹⁾

siendo $corr(\cdot)$ la correlación de Spearman e IAC(n) el valor de la conectividad funcional calculada mediante IAC en el tiempo n. Con estos RPs podemos obtener los puntos en el tiempo donde el sistema pasa a otros estados calculando los gradientes a lo largo de la diagonal y estableciendo los máximos locales de la matriz (Núñez *et al.*, 2021). Todo esto permite revelar transiciones entre estados y marcar los puntos fronterizos para ventanas basadas en datos. La única restricción consiste en que la distancia mínima entre máximos locales tiene que ser de una oscilación de la frecuencia de la banda de interés. Esto nos permite mitigar las estimaciones ruidosas de la conectividad instantánea y conseguir que el resto de pasos sean factibles computacionalmente (Núñez *et al.*, 2021).

- iii. Extracción de meta-estados mediante detección de comunidades. Este paso tiene como finalidad identificar meta-estados (*i.e.*, topologías de red) que se repiten a lo largo del tiempo, sin supervisión, eliminando una de las desventajas de este tipo de métodos que consiste en especificar de antemano el número de "estados" a extraer (Núñez *et al.*, 2021). Para ello, se hace uso del algoritmo de Louvain GJA, un método jerárquico que se basa realizar agrupamientos de comunidades en las que se maximice el valor de modularidad (cuantifica la fuerza de los enlaces dentro de una comunidad en comparación con los enlaces fuera de dicha comunidad) (Núñez *et al.*, 2021; Rubinov & Sporns, 2011). Concatenando las matrices de IAC de cada grupo de sujetos y aplicando el algoritmo anterior, obtenemos una serie de meta-estados por cada grupo.
- iv. Extracción de dos representaciones temporales a nivel de sujeto basadas en los meta-estados. En este paso, se calculan dos series temporales que resumen como se produce la activación dinámica de los meta-estados detectados a lo largo de los 60 s de registro EEG de cada sujeto. Para ello se calcula la correlación de Spearman entre la matriz de conectividad instantánea de cada sujeto en los 60 s de registro con los meta-estados obtenidos anteriormente Una vez realizado este paso, es posible extraer las siguientes series temporales (ver Figura 6):
 - *Temporal Activation Sequence (TAS)*. El TAS corresponde a una representación discreta del meta-estado que mayor valor de correlación presenta en cada instante de tiempo. Por tanto, el TAS tiene una dimensión de 1 × 30000 que es el número de muestras que obtenemos de los 60s de registro EEG (Núñez *et al.*, 2021).
 - Instantaneous Correlation Tensor (ICT). El ICT representa la correlación de Spearman de todos los meta-estados con respecto a la IAC instantánea. Tiene unas dimensiones de $K \times 30000$, donde K es el número de meta-estados obtenidos, (Núñez *et al.*, 2021). En este TFG el valor de K es igual a 3.

Además, se realizó un proceso de normalización de los datos con dos objetivos. En primer lugar, para comparar de manera justa los grupos (en este caso situaciones del experimento). En segundo lugar, para comprobar que los resultados obtenidos son propios de la actividad dinámica del cerebro y no de ruido que puede interferir los resultados. La normalización se calculó considerando un total de 50 subrogaciones para cada sujeto y para cada banda; concretamente se hizo uso de la transformada de Fourier ajustada en amplitud (AAFT). Con ella generamos versiones sustitutas de cada registro EEG, usando la misma secuencia de números aleatorios para cada ROI, es decir, se realiza una aleatorización de fase uniforme para asegurar que las correlaciones lineales se mantuvieran intactas (Núñez *et al.*, 2021).



Figura 6. Representación una señal *Temporal Activation Sequence* (TAS) (imagen superior) y una señal *Instantaneous Correlation Tensor* (ICT) en un paciente con enfermedad de Alzheimer. A la izquierda vemos los meta-estados obtenidos. En este caso son 4 (en este TFG, 3). Se puede ver que más de un meta-estado está correlacionado con la conectividad instantánea a la vez apareciendo uno predominante que es el que se representa de forma discreta en la señal TAS (Núñez *et al.*, 2021).

Para caracterizar las propiedades dinámicas de las series temporales TAS e ICT se ha hecho uso de varias métricas que se detallan a continuación.

- i. *TAS Complexity* (*TAS_C*). Mide la riqueza estructural subyacente de la secuencia temporal de meta-estados contenida en el TAS. Se basa en la complejidad Lempel-Ziv (LZC). La LZC es una medida no paramétrica de complejidad que relacionada la cantidad de subcadenas y su tasa de aparición. Valores de LZC altos se asocian a sistemas complejos. La única diferencia de la LZC con la *TAS_C* es que esta última parte del TAS que ya es una secuencia de símbolos, por lo no tanto no necesita conversión (Núñez *et al.*, 2021).
- **ii.** *Average Dwell Time (DWT)*. Mide el tiempo que el cerebro pasa en el mismo meta-estado dominante en promedio con el resto. Es un parámetro ampliamente utilizado en estudios de la actividad dinámica del cerebro (Núñez *et al.*, 2021).
- iii. Velocidad de correlación instantánea (ICS, Instantaneous Correlation Speed,). El ICT puede verse como un vector de posición que cambia temporalmente y donde cada coordenada espacial corresponde con un meta-estado. Es decir, ICT puede verse como una representación de cómo los meta-estados atraen dinámicamente al cerebro en reposo (Núñez et al., 2021). Si consideremos la diferencia de posición de la correlación de un meta-estado entre puntos de tiempo consecutivos como un vector de desplazamiento, el ICS se puede calcular fácilmente como su derivada (Núñez et al., 2021). A partir de ésta se obtienen su valor medio y su desviación estándar, que cuantifican la velocidad de variación media (ICS_M) y la aceleración (ICS_SD).
- iv. Degree of Antagonism (DA). Esta métrica mide la diferencia de fuerza de atracción ejercida entre la correlación positiva de mayor valor del ICT (*i.e.*, la que más atrae) y la correlación negativa de mayor valor absoluto (*i.e.*, la más repulsiva) (Bautista-Salinero et al., 2021). Si no existen correlaciones negativas se establece un valor de 0. Matemáticamente se calcula como:

$$DA = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} |CA(i) - CR(i)|$$
(12)

donde CA es la correlación más atractiva y CR es la más repulsiva.

v. *Antagonism Factor (AF)*. Este parámetro se basa en calcular la cantidad de correlaciones negativas frente al total de las correlaciones por sujeto (Bautista-Salinero *et al.*, 2021). Matemáticamente se define como:

$$AF = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} \frac{|\sum CN^{ICT}(i)|}{\sum |CT^{ICT}(i)|}$$
(13)

donde $CN^{ICT}(i)$ representa las correlaciones negativas del ICT en la muestra temporal *i*, $CT^{ICT}(i)$ representa todas las correlaciones del ICT y N es el número de muestras (Bautista-Salinero *et al.*, 2021).

vi. Leap Size (LS). Este parámetro mide el coste metabólico asociado a la transición de un meta-estado a otro. Se calcula como la distancia entre un meta-estado y el siguiente. Lo calculamos como 1 – coeficiente de correlación de Spearman de la IAC consecutiva cuando ocurre un cambio de meta-estado. (Núñez et al., 2021).

Todos los parámetros anteriores fueron normalizados dividiendo por el valor promedio obtenido para los mismos en las 50 señales subrogadas. Por lo tanto, valores de los parámetros que se desvíen del valor unidad indican que la variación en la propiedad que reflejan es de origen neuronal.

3.7 Análisis estadístico

Una vez obtenidas todas las métricas anteriormente descritas tanto de conectómica como de cronectómica se realizó el análisis estadístico correspondiente para evaluar si: (i) hay diferencias entre el paradigma de RS convencional y las diferentes partes del nuevo paradigma de RS estructurado con guiado externo; y (ii) si de forma global, hay diferencias entre el paradigma de RS convencional y el conjunto de las partes del nuevo paradigma de RS estructurado. Para todo ello, el test estadístico utilizado en este TFG ha sido el Wilcoxon signed-rank test o prueba de los rangos con signos de Wilcoxon (Harris & Hardin, 2013). Este test es una prueba no paramétrica (es decir, no realizamos suposiciones sobre la distribución de los datos) entre dos grupos pareados, que permite evaluar si existen diferencias entre ellos o no. Al provenir los datos de la misma población, se espera que las diferencias entre estos dos grupos se distribuyan de forma simétrica en torno a cero (Harris & Hardin, 2013; Mann & Whitney, 1947). Por tanto, la hipótesis nula establece que la diferencia de la mediana entre los valores absolutos de la diferencia pareadas es nula (Mann & Whitney, 1947). Para llevar a cabo este análisis estadístico, se combinan los tamaños de las dos muestras pareadas para calcular la probabilidad conocida como pvalor que nos servirán para llevar a cabo el contraste de hipótesis.

Para evitar los posibles falsos positivos debidos a las múltiples comparaciones a realizar, se utilizaron diferentes correcciones. Para el análisis de las métricas de conectómica y cronéctómica se utilizó la corrección de Bonferroni, con un nivel de significación de 0.01. En el caso del análisis global de las conexiones para las matrices de AEC y PLI obtenidas, se utilizó la corrección *False Discovery Rate* (FDR), que tiene como finalidad controlar la proporción de falsos positivos (Benjamini & Hochberg, 1995).

Capítulo 4. Resultados

4.1 Introducción	34
4.2 Resultados de conectómica: patrones de red	.34
4.3 Resultados de conectómica: parámetros de red	.39
4.4 Resultados de cronectómica: meta-estados	.60
4.5 Resultados de cronectómica: parámetros de dinámica	63

4.1 Introducción

Una vez explicada la metodología que se ha empleado en este TFG, se van a presentar los resultados obtenidos. Este apartado se divide en dos grandes bloques: resultados obtenidos mediante métricas de conectómica y mediante métricas de cronectómica. Además, en cada uno se presentan dos tipos de análisis: en el primero un análisis de las métricas de conectómica y un análisis global de las redes observando diferencias nodo por nodo; y en el segundo un análisis de los meta-estados obtenidos y un análisis de las métricas de cronectómica.

4.2 Resultados de conectómica: patrones de red

Como ya hemos mencionado anteriormente este apartado se divide en los resultados obtenidos utilizando técnicas conectómica y cronectómica. Lo primero que se visualiza son los análisis de diferencias que hemos realizado ROI a ROI para evaluar si existen diferencias globales en las conexiones de conectividad estática.

Las Figuras 7 y 8 muestran los análisis de las redes de AEC; en ellas se aprecian una serie de nodos para los cuales encontramos diferencias en casi todas sus conexiones, tanto para ojos abiertos como para ojos cerrados.

Por otro lado, las Figuras 9 y10 muestran las diferencias obtenidas en la configuración global de las redes obtenidas para PLI; en ellas apenas se aprecian diferencias entre los patrones de red globales entre el paradigma de RS con MW y el nuevo paradigma de RS estructurado.



Figura 7. Representación de las conexiones que muestran diferencias significativas de la actividad en las redes de conectividad funcional con AEC cuando los sujetos tenían los ojos abiertos. Se ha realizado un análisis estadístico de *Wilcoxon signed-rank* con corrección de FDR (*p*-valor < 0.05). Se incluyen 5 comparaciones: a) RS con MW frente a RS con Animales (MW *vs.* A); b) RS con MW frente a RS con Familia (MW *vs.* F); c) RS con MW frente a RS con Sumas (MW *vs.* S); d) RS con MW frente RS con Paisajes (MW *vs.* P); e) RS con MW frente a RS estructurado de forma global (MW *vs.* E). Se representan los resultados en las bandas δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β 1 (13-19 Hz), β 2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz).



Figura 8. Representación de las conexiones que muestran diferencias significativas de la actividad en las redes de conectividad funcional con AEC cuando los sujetos tenían los ojos cerrados. Se ha realizado un análisis estadístico de *Wilcoxon signed-rank* con corrección de FDR (*p*-valor < 0.05). Se incluyen 5 comparaciones: a) RS con MW frente a RS con Animales (MW *vs.* A); b) RS con MW frente a RS con Familia (MW *vs.* F); c) RS con MW frente a RS con Sumas (MW *vs.* S); d) RS con MW frente RS con Paisajes (MW *vs.* P); e) RS con MW frente a RS estructurado de forma global (MW *vs.* E). Se representan los resultados en las bandas δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β 1 (13-19 Hz), β 2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz).



Figura 9. Representación de las conexiones que muestran diferencias significativas de la actividad en las redes de conectividad funcional con PLI cuando los sujetos tenían los ojos abiertos. Se ha realizado un análisis estadístico de *Wilcoxon signed-rank* con corrección de FDR (*p*-valor < 0.05). Se incluyen 5 comparaciones: a) RS con MW frente a RS con Animales (MW *vs.* A); b) RS con MW frente a RS con Familia (MW *vs.* F); c) RS con MW frente a RS con Sumas (MW *vs.* S); d) RS con MW frente RS con Paisajes (MW *vs.* P); e) RS con MW frente a RS estructurado de forma global (MW *vs.* E). Se representan los resultados en las bandas δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β 1 (13-19 Hz), β 2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz).



Figura 10. Representación de las conexiones que muestran diferencias significativas de la actividad en las redes de conectividad funcional con PLI cuando los sujetos tenían los ojos cerrados. Se ha realizado un análisis estadístico de *Wilcoxon signed*-rank con corrección de FDR (*p*-valor < 0.05). Se incluyen 5 comparaciones: a) RS con MW frente a RS con Animales (MW *vs.* A); b) RS con MW frente a RS con Familia (MW *vs.* F); c) RS con MW frente a RS con Sumas (MW *vs.* S); d) RS con MW frente RS con Paisajes (MW *vs.* P); e) RS con MW frente a RS estructurado de forma global (MW *vs.* E). Se representan los resultados en las bandas δ (1-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-13 Hz), β 1 (13-19 Hz), β 2 (19-30 Hz) y γ (30-70 Hz).

4.3 Resultados de conectómica: parámetros de red

Las Figuras 11 - 18 muestran las distribuciones de las métricas obtenidas para las redes construidas con AEC, mientras que las Figuras 19 - 26 recopilan los resultados de los parámetros para las redes generadas con PLI. En estas figuras, las diferencias estadísticamente significativas entre grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni) se marcan con un corchete horizontal. Los *p*-valores correspondientes a las diferencias significativas se incluyen en las Tablas 1 y 2 para la AEC y en Tablas 3 y 4 para el PLI.

En general no existen un gran número de diferencias significativas entre los valores del RS con MW y del RS estructurado con guiado externo. Concretamente, no existen ni para la AEC ni para el PLI ningún parámetro que obtenga diferencias significativas entre el paradigma de RS con MW y el nuevo paradigma de RS estructurado promediado para todas las fases. Sin embargo, de notar que en algunas fases del RS estructurado sí que han presentado diferencias en algunos parámetros para la AEC con los ojos cerrados:

- i. L^{-1} - δ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- ii. $GD-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- iii. $H-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- iv. $s-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.

De manera similar, se han obtenido diferencias significativas para el PLI con los ojos cerrados:

- i. $BC-\gamma$ entre RS con MW y RS estructurado con Familia.
- **ii.** *L*- β 1entre RS con MW y RS estructurado con Sumas.
- iii. $S-\beta 1$ entre RS con MW y RS estructurado con Sumas.

Y con los ojos abiertos para:

- i. L^{-1} - δ entre RS con MW con RS estructurado con Paisajes.
- ii. $GD-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- iii. $H-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- iv. $s-\delta$ entre RS con MW con RS estructurado con Paisajes.



Figura 11. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Betweennees Centrality* (BC) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Closeness Centrality

Figura 12. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Closeness Centrality* (L ⁻¹) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 13. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Clustering Coeffcient* (C) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Densidad Global

Figura 14. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica Densidad Global (GD) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 15. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Graph Entropy* (H) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 16. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Path Length* (L) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias esta-dísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

45



Figura 17. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Strength* (s) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Small World Index

Figura 18. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Small World Index* (SW) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la AEC. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 19. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Betweenness Centrality* (BC) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 20. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Closeness Centrality* (L⁻¹) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Clustering Coefficient

Figura 21. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Clustering Coefficient* (C) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Densidad Global

Figura 22. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica Densidad Global (DG) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 23. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Graph Entropy* (H) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).


Figura 24. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Path Length* (L) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones de la parte metrica de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 25. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Strength* (s) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias esta-dísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Small World Index

Figura 26. Distribuciones correspondientes a la métrica de conectómica *Small World Index* (SW) para las redes de conectividad funcional construidas a partir de la PLI. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con su promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Paramétros	Animales	Familia	Paisajes	Sumas	Estructurado
BC - δ	0.6143	0.2802	0.8290	0.9426	0.1359
BC - θ	0.6265	0.1470	0.6807	0.2288	0.4779
$BC - \alpha$	0.5170	0.9589	0.5716	0.4779	0.3600
$BC - \beta I$	0.2989	0.5304	0.1109	0.7112	0.1470
$BC - \beta 2$	0.8882	0.8936	0.3086	0.2941	0.5716
$BC - \gamma$	0.6732	0.8450	0.1745	0.8372	0.4652
$L^{-1} - \delta$	0.0316	0.6288	0.0544	0.7812	0.0977
L^{-1} - $ heta$	0.1915	0.4907	0.7188	0.3388	0.8450
L^{-1} - α	0.6435	0.1020	0.8612	0.5999	0.7035
$L^{-1} - \beta I$	0.7812	0.0471	0.3388	0.0165	0.0897
$L^{-1} - \beta 2$	0.9262	0.5038	0.9099	0.1528	0.5038
$L^{-1} - \gamma$	0.6732	0.4048	0.5577	0.9917	0.7655
$C - \delta$	0.0752	0.7655	0.1156	0.9589	0.1413
С- Ө	0.1779	0.8936	0.5577	0.4048	0.5716
$C - \alpha$	0.5440	0.1156	0.3388	0.4652	0.4165
$C - \beta I$	0.5857	0 1204	0 2451	0.028	0.1156
$C - \beta 2$	0.6883	0.7188	0.5577	0.2802	0.9426
$C - \gamma$	0.4652	0.5440	0.1441	0.7970	0.9426
$\frac{c}{GD} - \delta$	0.0368	0.6583	0.0656	0.8774	0.1204
GD - A	0.1650	0.5170	0.7188	0 3493	0.8290
GD - a	0.7188	0.0977	0.6583	0.5038	0.6435
$GD - \beta I$	0.8450	0.0570	0.2802	0.0175	0.0977
$GD - \beta^2$	0.8612	0.6435	0.9262	0.2210	0.6143
$GD - \gamma$	0.6883	0.3388	0.5577	0.9917	0.7188
$\frac{\partial L}{H - \delta}$	0.0195	0.6883	0.0822	0.8450	0.1204
Η - θ	0.1779	0.5170	0.6143	0.4165	0.9426
$H - \alpha$	0.5716	0.1109	0.9753	0.5440	0.7498
$H - \beta I$	0.9917	0.0687	0.3600	0.0230	0.1254
$H - \beta 2$	0.6143	0.5577	0.7970	0.2989	0.7188
$H - \gamma$	0.6583	0.2288	0.8290	0.9099	0.8450
$L - \delta$	0.0218	0.7498	0.2622	0.6807	0.1359
$L - \theta$	0.1386	0.2451	0.4907	0.4590	0.1713
$L - \alpha$	0.0936	0.7035	0.3600	0.2622	0.1020
$L - \beta l$	0.9917	0.1305	0.6435	0.1359	0.3285
$\frac{1}{L} - \beta 2$	0.2410	0.7703	0.6583	0.5038	0.6575
$L - \gamma$	0.3600	0.7188	0.4652	0.6143	0.6583
<u>s - δ</u>	0.0368	0.6583	0.0656	0.8774	0.1204
$s - \theta$	0.1650	0.5170	0.7188	0.3493	0.8290
$s - \alpha$	0.7188	0.0977	0.6583	0.5038	0.6435
$s - \beta I$	0.8450	0.0570	0.2802	0.0175	0.0977
$s - \beta 2$	0.8612	0.6435	0.9262	0.2210	0.6143
$s - \gamma$	0.6883	0.3388	0.5577	0.9917	0.7188
SW - δ	0.0656	0.7498	0.0858	0.8936	0.1413
SW - θ	0.1470	0.9099	0.5577	0.4652	0.5038
SW - α	0.5857	0.1109	0.4405	0.5038	0.5440
$SW - \beta I$	0.5716	0.1179	0.2622	0.0270	0.1254
$SW - \beta 2$	0.6959	0.7343	0.5999	0.3043	0.9426
SW - v	0.4779	0.5038	0.1499	0.8130	0.9753

Tabla 1. Resultados del análisis estadístico (p-valores) correspondientes a la comparación de varios parámetros de red en las bandas de frecuencia convencionales (*Betweeness Centrality, BC; Closeness Centrality, L⁻¹; Clustering Coefficient, C*; Densidad Global, *GD*; *Graph Entropy, H; Path Length, L; Strength, s; Small World Index, SW*) entre el RS con MW frente a las fases del RS estructurado (Animales, Familia, Paisajes y Sumas) y su promedio (Estructurado) para las redes funcionales calculadas con la AEC para la condición de ojos abiertos. Las diferencias significativas están marcadas en negrita (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Paramétros	Animales	Familia	Paisajes	Sumas	Estructurado
BC - δ	0.5448	0.9741	0.2802	0.8774	0.4048
BC - θ	0.5440	1	0.0858	0.8370	0.1846
$BC - \alpha$	0.1086	0.6435	0.5170	0.1041	0.1020
$BC - \beta I$	0.3709	0.6435	0.9053	0.7343	0.4907
$BC - \beta 2$	0.4779	0.1985	0.1730	0.0644	0.0185
$BC - \gamma$	0.8130	0.2451	0.7293	0.5508	0.8936
$L^{-1} - \delta$	0.0350	0.0822	0.0038	0.3184	0.0270
$L^{\text{-}l}$ - $ heta$	0.2058	0.4528	0.2210	0.6435	0.5038
L^{-1} - α	0.0752	0.3933	0.5038	0.0858	0.1413
$L^{-1} - \beta I$	0.7970	0.2536	0.0977	0.0570	0.7970
$L^{-1} - \beta 2$	0.2288	0.7035	0.1063	0.7035	0.2536
$L^{-1} - \gamma$	0.3184	0.7812	0.8612	0.8612	0.6143
C - δ	0.3820	0.2451	0.0368	0.7970	0.2451
$C - \theta$	0.0626	0.1528	0.0139	0.7971	0.0449
C - α	0.0752	0.4405	0.4779	0.1109	0.2133
$C - \beta I$	0.2894	0.8450	0.0300	0.3043	0.5999
$C - \beta 2$	0.1254	0.0598	0.0407	0.2989	0.0449
$C - \gamma$	0.0897	0.2058	0.6143	0.3876	0.1650
GD - δ	0.0570	0.1305	0.0033	0.5857	0.0471
GD - $ heta$	0.1528	0.7188	0.1470	0.6583	0.4284
<i>GD</i> - α	0.0687	0.3820	0.3709	0.0786	0.1413
$GD - \beta l$	0.7498	0.2536	0.1156	0.0786	0.9426
$GD - \beta 2$	0.1915	0.5999	0.0786	0.6888	0.1846
$GD - \gamma$	0.2451	0.6732	0.8130	0.9917	0.5577
$H - \delta$	0.0449	0.0786	0.0021	0.3086	0.0270
H - θ	0.2058	0.4165	0.2210	0.6288	0.5304
Η - α	0.0897	0.3493	0.5440	0.0936	0.1470
$H - \beta I$	0.6883	0.3086	0.0858	0.0687	0.8450
$H - \beta 2$	0.3086	0.7343	0.0936	0.5577	0.2369
$H - \gamma$	0.3600	0.9589	0.5577	0.8130	0.8130
L - δ	0.3184	0.6883	0.1413	0.6435	0.4652
L - θ	0.0368	0.2536	0.6732	0.4907	0.8209
L - α	0.0519	0.4652	0.3933	0.1528	0.3388
$L - \beta I$	0.8612	0.9753	0.8130	0.6435	0.8612
$L - \beta 2$	0.5237	0.7498	0.4048	0.4907	0.7188
$L - \gamma$	0.5999	0.3600	0.6143	0.0300	0.4106
s - δ	0.0570	0.1305	0.0033	0.5857	0.0471
s - θ	0.1528	0.7188	0.1470	0.6583	0.4284
$s - \alpha$	0.0687	0.3820	0.3709	0.0786	0.1413
$s - \beta l$	0.7498	0.2536	0.1156	0.0786	0.9426
$s-\beta 2$	0.1915	0.5999	0.0786	0.6883	0.1846
s - γ	0.2451	0.6732	0.8130	0.9917	0.5577
SW - δ	0.4048	0.2802	0.0350	0.7343	0.3086
SW - θ	0.0598	0.2133	0.0206	0.7970	0.0407
SW - α	0.0752	0.4528	0.4652	0.0936	0.2133
$SW - \beta I$	0.2536	0.8773	0.0316	0.3493	0.5716
$SW - \beta 2$	0.1156	0.0719	0.0449	0.3285	0.0519
SW - v	0.0897	0.2369	0.6732	0 4405	0 1846

Tabla 2. Resultados del análisis estadístico (p-valores) correspondientes a la comparación de varios parámetros de red en las bandas de frecuencia convencionales (*Betweeness Centrality, BC; Closeness Centrality, L⁻¹; Clustering Coefficient, C*; Densidad Global, *GD*; *Graph Entropy, H; Path Length, L; Strength, s; Small World Index, SW*) entre el RS con MW frente a las fases del RS estructurado (Animales, Familia, Paisajes y Sumas) y su promedio (Estructurado) para las redes funcionales calculadas con la AEC para la condición de ojos cerrados. Las diferencias significativas están marcadas en negrita (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Paramétros	Animales	Familia	Paisajes	Sumas	Estructurado
BC - δ	0.1359	0.0897	0.4528	0.6883	0.9917
BC - θ	0.3493	0.0544	0.3600	0.6435	0.1588
$BC - \alpha$	0.0156	0.5170	0.7970	0.0977	0.1713
$BC - \beta I$	0.1713	0.7343	0.8936	0.6435	0.9589
$BC - \beta 2$	0.3293	0.2536	0.0687	0.4528	0.1588
$BC - \gamma$	0.4405	0.1713	0.9753	0.2802	0.2989
$L^{-1} - \delta$	0.0822	0.2711	0.0056	0.0544	0.0104
L^{-1} - θ	0.9753	0.9753	0.4907	0.8936	0.7498
$\overline{L^{-1}}$ - α	0.0175	0.0284	0.0626	0.0218	0.0139
$L^{-1} - \beta l$	0.8612	0.5170	0.8450	0.8450	0.7812
$\frac{1}{L^{-1}} - \beta^2$	0.2894	0.7035	0.6883	0.6435	0.7812
$\frac{-}{L^{-1}}$ - v	0.3933	0.0570	0.3086	0.1588	0.0936
$\frac{-1}{C-\delta}$	0.3820	0.8290	0.1254	0 4048	0 5170
C - θ	0.4284	0.1020	0.3933	0.9917	0.8130
$C - \alpha$	0.2133	0.7812	0 3709	0.8612	0 5304
$C - \beta I$	0.6288	0.5170	0.1713	0.2288	0 5440
$C = \beta 2$	0.5857	0.7812	0.4405	0.8405	0.7498
$C = \gamma^2$	0.8290	0.1650	0.5577	0.4907	0.1915
$\frac{C}{GD} = \delta$	0.0200	0.1030	0.0082	0.0185	0.1713
GD - A	0.8774	0.6732	0.4405	0.0105	0.5304
GD = 0	0.0110	0.0598	0.0858	0.4040	0.0105
$GD = \beta I$	0.8130	0.7812	0.8290	0.0500	0.8774
$GD = \beta I$ $GD = \beta 2$	0.8150	0.9589	0.8230	0.7655	0.7812
$GD = p_2$ $GD = \gamma$	0.3000	0.0656	0.3285	0.1588	0.7812
$\frac{OD - \gamma}{H - \delta}$	0.4032	0.2369	0.5285	0.0316	0.0077
H A	0.0780	0.2309	0.3709	0.0310	0.0110
H q	0.3999	0.0752	0.0807	0.0316	0.4907
	0.0105	0.6583	0.0097	0.0310	0.0150
$H R^2$	0.9589	0.8450	0.9917	0.3930	0.8012
$H = p_2$	0.3080	0.1100	0.8950	0.7545	0.0130
$\frac{II - \gamma}{I - \delta}$	0.4403	0.0580	0.2094	0.1586	0.0930
L-0 I A	0.9099	0.9389	0.3038	0.2550	0.3317
L-0 L a	0.1913	0.0230	0.1640	0.2058	0.1713
$L - \alpha$ $L - \beta I$	0.0344	0.3038	0.2022	0.2451	0.1713
$L - \rho I$	0.1713	0.7343	0.1366	0.7033	0.7033
$L - p_2$	0.2330	0.8130	0.2802	0.6012	0.8150
<u>L-y</u>	0.3710	0.4779	0.4403	0.0288	0.2451
s - 0	0.1713	0.2022	0.0002	0.0185	0.0147
s - 0	0.8774	0.0752	0.4403	0.4048	0.3304
$S - \alpha$	0.0110	0.0598	0.0858	0.0580	0.0195
$s - \rho I$	0.8150	0.7812	0.8290	0.9389	0.8774
s - p z	0.5000	0.9389	0.0130	0.7000	0.7812
$\frac{s - \gamma}{curs}$	0.4052	0.0000	0.3283	0.1588	0.0897
SW = 0	0.3493	0.5440	0.7655	0.3600	0.0143
SW - U	0.0687	0.0519	0.1020	0.1650	0.0/86
$SW - \alpha$	0.0449	0.4652	0.2536	0.2210	0.1413
$SW - \beta I$	0.2058	0.6732	0.1846	0.6883	0.7812
$SW - \beta 2$	0.1986	0.7498	0.2369	0.7655	0.8450
SW - v	0.6288	0.5857	0.4284	0.6143	0.2989

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico (p-valores) correspondientes a la comparación de varios parámetros de red en las bandas de frecuencia convencionales (*Betweeness Centrality, BC; Closeness Centrality, L⁻¹; Clustering Coefficient, C*; Densidad Global, *GD*; *Graph Entropy, H; Path Length, L; Strength, s; Small World Index, SW*) entre el RS con MW frente a las fases del RS estructurado (Animales, Familia, Paisajes y Sumas) y su promedio (Estructurado) para las redes funcionales calculadas con la PLI para la condición de ojos cerrados. Las diferencias significativas están marcadas en negrita (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Paramétros	Animales	Familia	Paisajes	Sumas	Estructurado
BC - δ	0.9589	0.2989	0.4779	0.8290	0.3285
BC - θ	0.2133	0.6435	0.3184	0.6732	0.2802
$BC - \alpha$	0.7343	0.9099	0.8130	0.0284	0.5304
$BC - \beta I$	0.0598	0.1254	0.8936	0.3600	0.1109
$BC - \beta 2$	0.7188	0.9917	0.3933	0.6883	0.9753
$BC - \gamma$	0.0822	0.0009	0.0822	0.5170	0.0165
$L^{-1} - \delta$	0.1109	0.2288	0.2894	0.0471	0.0471
$L^{\text{-}1}$ - $ heta$	0.2711	0.1779	0.7188	0.4405	0.5577
L^{-1} - α	0.0544	0.5716	0.1020	0.2989	0.1305
$L^{-1} - \beta I$	0.9099	0.7343	0.4528	0.5857	0.9426
$L^{-1} - \beta 2$	0.3184	0.6883	0.4165	0.9426	0.5170
$L^{-1} - \gamma$	0.4652	0.5716	0.2288	0.7035	0.7812
C - δ	0.2288	0.9753	0.0719	0.6883	0.3285
С - Ө	0.5038	0.4779	0.7035	0.7035	0.7498
C - α	0.0230	0.0752	0.2802	0.0387	0.0243
$C - \beta I$	0.7498	0.2989	0.9589	0.0494	0.5577
$C - \beta 2$	0.0687	0.9180	0.3820	0.9917	0.7498
$C - \gamma$	0.5304	0.5857	0.3184	0.6732	0.5304
GD - δ	0.1305	0.2369	0.5577	0.0387	0.0897
GD - $ heta$	0.4652	0.3933	0.8130	0.4652	0.6583
<i>GD</i> - α	0.0519	0.5170	0.0786	0.2711	0.1204
$GD - \beta l$	0.7035	0.7188	0.6583	0.3600	0.8450
$GD - \beta 2$	0.2369	0.7343	0.2989	0.7812	0.4165
$GD - \gamma$	0.5716	0.4652	0.2894	0.8450	0.9099
$H - \delta$	0.0897	0.2058	0.3388	0.0350	0.0519
H - θ	0.3709	0.3184	0.6435	0.5304	0.5716
Η - α	0.0350	0.4048	0.0719	0.2711	0.1063
$H - \beta I$	0.9426	0.8936	0.7035	0.3933	0.7970
$H - \beta 2$	0.2288	0.6732	0.4048	0.8290	0.4779
$H - \gamma$	0.5440	0.5577	0.2536	0.7498	0.6732
L - δ	0.6732	0.0936	0.1779	0.2989	0.6583
L - θ	0.6435	0.3086	0.9753	0.8290	0.7970
L - α	0.0936	0.1986	0.1779	0.1413	0.1204
$L - \beta I$	0.3820	0.5170	0.1528	0.0060	0.0270
$L - \beta 2$	0.0427	0.6883	0.9426	0.0977	0.2711
L - γ	0.5170	0.2711	0.5170	0.8774	0.2133
s - δ	0.1305	0.2369	0.5577	0.0387	0.0897
s - θ	0.4652	0.3933	0.8130	0.4652	0.6583
$s - \alpha$	0.0519	0.5170	0.0786	0.2711	0.1204
$s - \beta l$	0.7035	0.7188	0.6583	0.3600	0.8450
$s-\beta 2$	0.2369	0.7343	0.2989	0.7812	0.4165
s - γ	0.5716	0.4652	0.2894	0.8450	0.9099
SW - δ	0.3600	0.0494	0.3285	0.1588	0.3600
SW - θ	0.5999	0.3820	0.9589	0.9426	0.7498
SW - α	0.1470	0.1779	0.2058	0.1846	0.1864
$SW - \beta I$	0.2369	0.6732	0.0332	0.0068	0.0139
$SW - \beta 2$	0.0407	0.6883	0.7035	0.0719	0.1915
SW - v	0.5577	0.2451	0.6732	0.7035	0.1846

Tabla 4. Resultados del análisis estadístico (p-valores) correspondientes a la comparación de varios parámetros de red en las bandas de frecuencia convencionales (*Betweeness Centrality, BC; Closeness Centrality, L⁻¹; Clustering Coefficient, C*; Densidad Global, *GD*; *Graph Entropy, H; Path Length, L; Strength, s; Small World Index, SW*) entre el RS con MW frente a las fases del RS estructurado (Animales, Familia, Paisajes y Sumas) y su promedio (Estructurado) para las redes funcionales calculadas con la PLI para la condición de ojos abiertos. Las diferencias significativas están marcadas en negrita (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

4.4 Resultados de cronectómica: meta-estados

Tras el análisis conectómico, se presentan los resultados del análisis cronectómico. En primer lugar, se presentan los meta-estados obtenidos para cada grupo y para cada banda, tanto para ojos abiertos (Figura 27) como para ojos cerrados (Figura 28) para la IAC.

No se aprecian diferencias muy reseñables entre las topologías de red a nivel grupal, lo cual es algo también esperado. El número de meta-estados obtenidos para todas las condiciones y en todas las bandas es de tres.

Además, aunque la ocurrencia pueda ser distinta entre unos grupos y otros siempre encontramos el mismo conjunto de tres estados con las siguientes características:

- i. Un meta-estado con conexiones parietales.
- ii. un meta-estado con conexiones más frontales.
- iii. un meta-estado con conexiones mediales y parietales en el lado contrario al que se ha obtenido anteriormente.



Figura 27. Meta-estados obtenidos para cada una de las tareas que componen el paradigma de RS estructurado y el paradigma de RS con MW en todas las bandas convencionales para ojos abiertos. Los meta-estados están ordenados según su topología. El porcentaje de aparición de cada meta-estado aparece debajo de cada representación.



Figura 28. Meta-estados obtenidos para cada una de las tareas que componen el paradigma de RS estructurado y el paradigma de RS con MW en todas las bandas convencionales para ojos cerrados. Los meta-estados están ordenados según su topología. El porcentaje de aparición de cada meta-estado aparece debajo de cada representación.

4.5 Resultados de cronectómica: parámetros de dinámica

Tras obtener los meta-estados grupales, las Figuras 29 - 35 muestran la distribución de las métricas de cronectómica. En ellas se marcan las diferencias significativas entre grupos haciendo uso de unos corchetes horizontales (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni). Asimismo, la Figura 36 muestra las distribuciones de las diferencias de las métricas cronectómicas en todas las bandas de frecuencia entre el grupo promedio de todas las fases para el paradigma de RS estructurado y el paradigma de RS con MW, tanto para ojos abiertos como para ojos cerrados. En esta figura si la distribución de un parámetro dado no se solapa con la línea del 0, habría diferencias estadísticamente significativas (enmarcadas con un asterisco rojo en la parte superior de la gráfica). Las Tablas 5 - 6 recopilan los resultados del análisis estadístico para todos los parámetros cronectómicos.

A diferencia de lo planteado en la hipótesis de partida las diferencias entre el comportamiento dinámico de las redes generadas a partir del paradigma de RS estructurado y del paradigma de RS con MW no son muy evidentes.

Aun así, existen diferencias entre el grupo promedio del paradigma de RS estructurado y del paradigma de RS con MW, con ojos abiertos ($DA-\delta$, $ICS_SD-\delta$ y $LS-\delta$) y con ojos cerrados ($ICS_SD-\delta$ y $LS-\delta$).

Además, también se observaron diferencias significativas entre las diferentes fases del paradigma de RS estructurado y el paradigma de RS con MW, en ojos abiertos:

- i. $DA-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Familia, y entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- ii. $ICS_M-\beta 2$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- iii. $ICS_SD-\delta$ entre RS con MW y RS estructurado con Animales, Familia y Sumas.
- iv. LS- δ entre RS con MW y todas las fases del RS estructurado.

Y en ojos cerrados:

- i. $ICS_SD-\delta$ entre RS con MW y todas las fases del RS estructurado.
- ii. $ICS_SD-\beta1$ entre RS con MW y RS estructurado con Paisajes.
- iii. $LS-\delta$ entre RS con MW y todas las fases del RS estructurado.



Figura 29. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *TAS Complexity* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

1.8 1.6 Ś 1.4 1.2 Ojos abiertos Ojos cerrados 1.3 1. Ð 0.9 Ojos abiertos Ojos cerrados 1.4 ප ^{1.2} Ojos abiertos Ojos cerrados 1.2 1. 31 4 0.9 Ojos abiertos Ojos cerrados 1.2 1.1 30 0.9 Ojos abiertos Ojos cerrados Animales Familia Sumas Paisajes Estructurado Mind-Wandering

Average Dwell Time

Figura 30. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *Average Dwell Time* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 31. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *Mean of the ICS* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Mean of the ICS



Figura 32. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *SD of the ICS* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 33. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *Degree of Antagonism* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 34. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *Antagonism Factor* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

69



Figura 35. Distribuciones correspondientes a la métrica de cronéctomica *Leap Size* para las 5 bandas de frecuencia calculadas. Hay una separación entre los resultados para ojos abiertos (distribuciones de la parte izquierda) y ojos cerrados (distribuciones de la parte derecha). Para cada condición, las cuatro primeras distribuciones del parámetro de red representan cada una de las fases del paradigma de RS estructurado, la quinta se corresponde con el promedio y la sexta con el paradigma de RS con MW. La línea roja en el valor uno se muestra como referencia, ya que el parámetro está normalizado. Los corchetes horizontales indican las diferencias estadísticamente significativas entre pares de grupos (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).



Figura 36. Distribuciones correspondientes a los valores diferencia entre el paradigma de RS con MW y el promedio de las fases del nuevo paradigma de RS estructurado para los parámetros cronectómicos (*TAS Complexity*, TAS_C; *Average Dwell Time*, DWT; *Mean of the ICS*, ICS_M; *SD of the ICS*, ICS_SD; *Degree of Antagonism*, DA; *Antagonism Factor*, AF; *Leap Size*, LS) y las dos condiciones consideradas (ojos abiertos y ojos cerrados). Se marca con una línea 0 la referencia; de manera que valores más cercanos a 0 indican menos diferencias entre los grupos. Cada figura representa una de las cinco bandas de frecuencia bajo estudio. Los asteriscos indican las comparaciones para las que se han obtenido diferencias estadísticamente significativas (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Paramétros	Animales	Familia	Paisajes	Sumas	Estructurado
TAS_C - δ	0.7188	0.9753	0.0471	0.4528	0.3388
TAS_C - θ	0.4528	0.3184	0.5577	0.5440	0.3285
TAS_C - α	0.6883	0.7970	0.2989	0.2451	0.6732
$TAS_C - \beta l$	0.5577	0.0786	0.5170	0.2210	0.3493
$TAS_C - \beta 2$	0.9099	0.1254	0.8936	0.6583	0.3388
DWT - S	0.8290	0.5170	0.1204	0.8936	0.4652
DWT - θ	0.3184	0.1359	0.5716	0.7970	0.1650
DWT - α	0.9099	0.7035	0.0786	0.5857	0.7343
$DWT - \beta l$	0.5716	0.1254	0.5170	0.8290	0.5038
$DWT - \beta 2$	0.8936	0.0858	0.8774	0.4652	0.2989
$ICS_M - \delta$	0.4405	0.4048	0.1713	0.9262	0.5440
$ICS_M - \theta$	0.2894	0.6435	0.1650	0.5038	0.2894
$ICS_M - \alpha$	0.6583	0.5170	0.2210	0.2536	0.2210
$ICS_M - \beta I$	0.4528	0.3933	0.0519	0.5440	0.2133
$ICS_M - \beta 2$	0.7970	0.3600	0.0021	0.0427	0.0387
$ICS_SD - \delta$	0.0002	0.0001	0.0230	0.0001	< 0.0001
ICS_SD - θ	0.8612	0.4652	0.8612	0.5857	0.6583
$ICS_SD - \alpha$	0.5857	0.6732	0.5304	0.6883	0.9099
$ICS_SD - \beta 1$	0.7343	0.1779	0.2989	0.4652	0.4907
$ICS_SD - \beta 2$	0.4528	0.0570	0.1713	0.1986	0.0471
DA - δ	0.0156	0.0098	0.0056	0.0117	0.0019
DA - θ	0.8612	0.2802	0.5999	0.4284	0.4652
DA - α	0.2894	0.4907	0.4652	0.3820	0.1986
$DA - \beta l$	0.4907	0.5577	0.8290	0.9753	0.9589
$DA - \beta 2$	0.7188	0.8612	0.0822	0.9917	0.3600
AF - δ	0.0656	0.0407	0.1063	0.2802	0.0332
AF - $ heta$	0.2989	0.0977	0.2451	0.1413	0.0858
AF - α	0.3388	0.1020	0.0822	0.6732	0.0752
$AF - \beta l$	0.2711	0.1109	0.1156	0.3600	0.1359
$AF - \beta 2$	0.2711	0.1413	0.4284	0.0124	0.1109
LS - δ	0.0001	0.0006	0.0018	0.0021	< 0.0001
LS - θ	0.3933	0.3493	0.0471	0.4528	0.6883
LS - α	0.8290	0.2894	0.2210	0.9753	0.1156
$LS - \beta l$	0.8290	0.4652	0.7655	0.7188	0.5304
$LS - \beta 2$	0.1713	0.7655	0.2536	0.3493	0.0977

Tabla 5. Resultados del análisis estadístico (p-valores) correspondientes a la comparación de varios parámetros de red en las bandas de frecuencia bajo estudio (*TAS Complexity*, TAS_C; *Average Dwell Time*, DWT; *Mean of the ICS*, ICS_M; *SD of the ICS*, ICS_SD; *Degree of Antagonism*, DA; *Antagonism Factor*, AF; *Leap Size*, LS) entre el RS con MW frente a las fases del RS estructurado (Animales, Familia, Paisajes y Sumas) y su promedio (Estructurado) para las series temporales obtenidas a partir de IAC y de los meta-estados obtenidos para la condición de ojos abiertos. Las diferencias significativas están marcadas en negrita (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

Paramétros	Animales	Familia	Paisajes	Sumas	Estructurado
TAS_C - δ	0.1413	0.6143	0.0316	0.0936	0.1156
TAS_C - θ	0.1204	0.6288	0.3086	0.0598	0.2451
TAS_C - α	0.2133	0.7970	0.8612	0.1846	0.4165
$TAS_C - \beta I$	0.1528	0.8290	0.4779	0.3184	0.2536
$TAS_C - \beta 2$	0.1470	0.1254	0.0387	0.0687	0.0185
DWT - δ	0.2133	0.6583	0.1020	0.0449	0.1109
DWT - θ	0.3600	0.6288	0.6435	0.1779	0.5304
DWT - α	0.6288	0.7035	0.8450	0.3600	0.8290
$DWT - \beta l$	0.2451	0.6435	0.3285	0.2894	0.2622
$DWT - \beta 2$	0.1020	0.1156	0.0195	0.0368	0.0185
$ICS_M - \delta$	0.4284	0.1020	0.0471	0.2451	0.1204
$ICS_M - \theta$	0.1588	0.7343	0.1109	0.8130	0.3086
$ICS_M - \alpha$	0.5440	0.2894	0.7812	0.2711	0.8774
$ICS_M - \beta I$	0.7188	0.4405	0.0407	0.7970	0.2711
$ICS_M - \beta 2$	0.1915	0.7970	0.5999	0.6288	0.5440
ICS_SD - δ	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0005	< 0.0001
$ICS_SD - \theta$	0.1204	0.0822	0.0387	0.8936	0.1254
$ICS_SD - \alpha$	0.5999	0.3933	0.4907	0.2536	0.4528
$ICS_SD - \beta I$	0.2133	0.1359	0.0007	0.3285	0.0407
$ICS_SD - \beta 2$	0.7035	0.6583	0.1650	0.2622	0.5857
DA - δ	0.3388	0.4165	0.7188	0.4405	0.9753
DA - $ heta$	0.7035	0.6583	0.1650	0.2622	0.5857
DA - α	0.9589	0.2288	0.8936	0.3820	0.9436
$DA - \beta I$	0.4528	0.9589	0.7655	0.3493	0.5857
$DA - \beta 2$	0.6583	0.6888	0.2058	0.5857	0.4779
AF - δ	0.4779	0.9753	0.7812	0.3709	0.6143
AF - $ heta$	0.0368	0.2210	0.5038	0.1204	0.0626
AF - α	0.8450	0.7035	0.4779	0.7188	0.9262
$AF - \beta l$	0.2058	0.9917	0.2711	0.0752	0.2711
$AF - \beta 2$	0.1254	0.3285	0.6883	0.0300	0.1109
LS - δ	< 0.0001	< 0.0001	0.0001	0.0002	< 0.0001
LS - θ	0.3933	0.1986	0.0598	0.6583	0.5304
LS - α	0.5304	0.5857	0.9426	0.3600	0.6288
$LS - \beta l$	0.8936	0.7498	0.7188	0.3086	0.1020
$LS - \beta 2$	0.5170	0.3709	0.1156	0.3184	0.9589

Tabla 6. Resultados del análisis estadístico (p-valores) correspondientes a la comparación de varios parámetros de red en las bandas de frecuencia bajo estudio (*TAS Complexity*, TAS_C; *Average Dwell Time*, DWT; *Mean of the ICS*, ICS_M; *SD of the ICS*, ICS_SD; *Degree of Antagonism*, DA; *Antagonism Factor*, AF; *Leap Size*, LS) entre el RS con MW frente a las fases del RS estructurado (Animales, Familia, Paisajes y Sumas) y su promedio (Estructurado) para las series temporales obtenidas a partir de IAC y de los meta-estados obtenidos para la condición de ojos cerrados. Las diferencias significativas están marcadas en negrita (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni).

<u>Capítulo 5.</u> Discusión y limitaciones

5.1 Introducción	75
5.2 Conectividad funcional estática	75
5.3 Conectividad funcional dinámica	77
5.4 Limitaciones	78

5.1 Introducción

Una vez presentados de forma gráfica y resumidos en tablas los resultados obtenidos tras aplicar el análisis estadístico a las medidas conectómicas y cronectómicas calculadas, se va a realizar un análisis de estos, ya que el objetivo principal de este trabajo es comprobar si existen diferencias en los valores obtenidos de métricas derivadas de la señal a EEG dependiendo del paradigma de adquisición utilizado. Por tanto, en este capítulo se lleva a cabo una discusión de los resultados y se busca una explicación a los mismos que permita sacar conclusiones sólidas. Como en el capítulo anterior, el análisis de los resultados se dividirá considerando los análisis de conectividad funcional estática y los resultados de conectividad funcional dinámica.

5.2 Conectividad funcional estática

Las Figuras 7 y 8 muestran diferencias estadísticamente significativas en las redes de conectividad funcional generadas con la AEC; no así en las redes generadas con el PLI (Figuras 9 y 10), donde las diferencias son casi inexistentes. Asimismo, los patrones de diferencias de red para el PLI no muestran clústeres de ROI que sirvan como conectores de las conexiones significativas, como sí ocurre en las redes generadas con AEC; de hecho en éstas casi todas las conexiones significativas tienen en común un número de ROI que oscila entre 3 y 5. Se puede observar de manera global que, tanto en ojos cerrados como en ojos abiertos, las diferencias que se encuentran en las bandas de frecuencia más bajas (δ , θ e incluso α) y se localizan espacialmente en zonas cercanas a la región frontal del cerebro; a medida que aumenta la frecuencia de estas conexiones significativas, estas se trasladan a regiones más mediales y posteriores.

Al realizar un análisis más exhaustivo sobre cuáles son esas regiones que actúan como núcleos de las diferencias significativas en las conexiones, se puede ver que en promedio (i.e., viendo cuáles son las zonas con mayores diferencias en el promedio de los valores de las fases del paradigma de RS estructurado) la mayoría de estas regiones cerebrales suelen tener importancia en acciones relacionadas con la cognición, la memoria, el control de las emociones la toma de decisiones y el reconocimiento de objetos o escenas; concretamente, algunas regiones a destacar son: la corteza prefrontal izquierda, que muestra diferencias en las bandas $\delta y \theta$ en ojos abiertos, que tiene mucha importancia en procesos relacionados con la cognición, la memoria de trabajo o la selección de acciones (Bludau *et al.*, 2014); la corteza cingulada anterior rostral (diferencias en δ y γ en ojos abiertos) y caudal (diferencias en α en ojos abiertos y cerrados y γ en ojos abiertos) encargadas del control de las emociones, relacionadas con la memoria y muy relacionadas también con la depresión (Etkin et al., 2006; Weible, 2013); la corteza frontal media rostral, que presenta diferencias en δ y γ en ojos abiertos, también relacionada con la memoria de trabajo y el control de las emociones (importante en situaciones de estrés) (Michalski, 2016); la corteza postcentral, que presenta diferencia en θ en ojos abiertos, que tiene un papel importante en la propiocepción (DiGuiseppi & Tadi, 2023); la corteza fusiforme, que presenta diferencias α , $\beta 1$ y γ en ojos abiertos, que trabaja en el reconocimiento de objetos y escenas (Weiner & Zilles, 2016); la corteza parahipocampal, con diferencias en α con ojos abiertos, que participa también en la memoria y asociaciones contextuales con la corteza fusiforme (Aminoff et al., 2013); el surco temporal superior, que presenta diferencias en α en ojos cerrados, que está muy relacionada con la llamada teoría de la mente y la simulación de procesos mentales (Beauchamp, 2015); la corteza latero-occipital, con diferencias en α con ojos cerrados, presente en procesos de representación y percepción de objetos (Grill-Spector et al., 2001); y la corteza entorrinal, que presenta diferencias en

 β 2 con ojos cerrados, que es una zona altamente conectada con el hipocampo, por lo que tiene una gran importancia en la memoria (Canto *et al.*, 2008). Las zonas mencionadas tienen sentido que tengan una actividad diferente entre los paradigmas de RS. Primero, porque muchas están relacionadas con la toma de decisiones a la hora de realizar una acción, con la representación de objetos, con la cognición, con la memoria, etc. que son elementos que se presuponen se utilizan en las diferentes tareas del paradigma de RS estructurado; esto no ocurre en situaciones de estados de reposo o divagación mental. Y segundo, porque también están involucradas zonas relacionadas con la propiocepción, la teoría de la mente o las emociones (principalmente negativas), las cuales pertenecen a los pensamientos descritos dentro de los 7 fenotipos de que se encontraron en situaciones de estado de reposo (Alexander Diaz *et al.*, 2013); por tanto al haber diferencias en estas zonas se presupone que será debido a una disminución de su actividad en el paradigma de RS estructurado con respecto al paradigma de RS con MW.

Sin embargo, los cambios de patrones de conectividad en estas zonas del cerebro en general no generan diferencias estadísticamente significativas en las características de la red que miden las métricas de conectividad funcional estática (Tablas 1-4). Estos resultados están en concordancia con lo planteado en la hipótesis inicial en la que se planteó que las características globales de la red funcional estática deberían ser similares entre ambos paradigmas. Esto es debido a que al promediar los valores a lo largo de todo el registro en estudios de RS convencional basado en MW se habían encontrado RSN muy similares a las redes encargadas de regular o de realizar acciones cognitivamente activas, como son las redes visuales, redes encargadas del lenguaje, redes encargadas de acciones ejecutivas, entre otras. (Cabral et al., 2014). Por tanto, las tareas de evocación propuestas en el paradigma de RS estructurado para los análisis de conectómica de las redes no deberían diferir mucho respecto al paradigma RS con MW; esto se puede observar en el hecho de que, en ninguna métrica, en ninguna banda, tanto para AEC como para PLI, en ojos abiertos o cerrados, el promedio del RS estructurado presenta diferencias significativas con respecto al RS con MW. No obstante, como se mencionó en el capítulo de resultados, existen algunas diferencias estadísticamente significativas en los parámetros conectómicos. Entre el RS estructurado basado en Paisajes y el RS con MW, considerando PLI con ojos abiertos y AEC con ojos cerrados, encontramos que existen diferencias en GD, H, L^{-1} y s en la banda δ . En ambos casos se han observado valores más bajos para las métricas de la condición de RS basada en Paisajes con respecto a los obtenidos en el RS con MW; por tanto, en los dos casos nos encontramos que para el RS estructurado la red funcional en δ es más ordenada, las conexiones son menos cercanas, existen menos nodos conectados y el valor promedio de sus conexiones es menor. También encontramos diferencias entre la condición de RS estructurado basada en Sumas y el RS con MW en el PLI con ojos cerrados para la banda β 1 en L, con valores más bajos en la condición del RS estructurado basado en Sumas que en el RS con MW, y en SW, presentando valores más altos en la tarea del RS estructurado que en el RS con MW. Por tanto, en este caso nos encontraríamos en la condición de RS estructurado basada en Sumas con una red más integrada, es decir, menos desconectada con respecto a la del RS con MW debido al valor bajo de L (Ruiz-Gómez et al., 2021) y también con una red con características de red small-world algo previsible en parte ya que los valores de L han disminuido (Douw et al., 2011). Esto sugiere una mayor carga cognitiva en el RS estructurado que en el RS con MW, ya que la red obtenida en la banda β 1 (*i.e.*, la banda encargada del pensamiento activo en un sujeto despierto) está mucho más conectada (Ruiz-Gómez et al., 2021) y, además, las redes cerebrales encargadas de procesos cognitivos han sido descritas como redes con características de redes *small-world* más evidentes (Douw *et al.*, 2011). Por último, es de notar que también existen diferencias en BC (con valores más altos) en PLI con ojos

cerrados entre la condición de RS estructurado basada en Familia y el RS con MW para la banda γ , lo cual, observando el contenido de la tarea, puede estar relacionado con algunos artículos que apuntan que la actividad γ participa en la memoria a largo plazo (Jensen *et al.*, 2007).

5.3 Conectividad funcional dinámica

Tras el análisis de los resultados de conectómica se pasa a discutir los resultados obtenidos mediante herramientas cronectómicas. En relación a los meta-estados obtenidos, se observa que tienen una topología muy parecida en las diferentes condiciones del RS estructurado y, el RS con MW. Todas las fases del experimento presentan meta-estados con topologías muy similares, con porcentajes de ocurrencia también semejantes, algo que concuerda con los resultados obtenidos anteriormente por Nuñez et al. (2021,2022), que observaron configuraciones de red muy similares entre grupos de controles y enfermos de Alzheimer o esquizofrenia. Por otro lado, en este trabajo se han obtenido tres meta-estados grupales. De nuevo, esto concuerda con los resultados obtenidos Nuñez et al. (2021,2022) y con otros estudios de cronectómica basados en fMRI (Schumacher et al., 2019; Zhou et al., 2019). Por último, las tres configuraciones de red observadas se repiten en todas las bandas tanto con ojos cerrados como con ojos abiertos: un metaestado con conexiones parietales, otro meta-estado con conexiones más frontales y un tercero con conexiones mediales y parietales en el lado contrario al que se ha obtenido anteriormente. De nuevo, esta observación está alineada con las configuraciones de red observadas en estudios de EEG previos que empleaban el paradigma de RS con MW (Núñez et al., 2021).

Al analizar las métricas calculadas a partir de las secuencias temporales TAS e ICT, a diferencia de lo planteado en la hipótesis inicial, la mayoría de los resultados obtenidos del análisis dinámico de las redes nos indican que no hay diferencias entre el paradigma de RS estructurado y el de RS con MW. Este resultado indica que las redes no sólo son similares, como apuntaban los resultados obtenidos en conectómica, sino que también su comportamiento dinámico a lo largo del tiempo es parecido. Esto apunta a que, es posible que las RSN se activen de forma similar a como se comportan en la vida diaria de los sujetos cuando se encuentran bajo una carga cognitiva mayor. No obstante, como en el caso de los resultados conectómicas existen algunos parámetros en ciertas bandas que sí han mostrado diferencias entre los dos paradigmas de RS. En este sentido, conviene destacar las diferencias obtenidas en la banda δ , tanto para ojos abiertos como para ojos cerrados. Esta banda es la única banda de las cinco estudiadas que presenta diferencias de forma consistente en el promedio de las diferentes condiciones del RS estructurado y que presenta un comportamiento distinto entre los dos paradigmas de RS. En el caso de ojos abiertos, se han observado diferencias con DA (en las condiciones de Sumas y Paisajes), con ICS_SD (en las condiciones de Animales, Familia y Sumas) y con LS (en todas las condiciones que conforman el paradigma de RS estructurado). En el caso de ojos cerrados, se han observado diferencias con ICS_SD y LS, en todas las condiciones del paradigma de RS estructurado. Por tanto, nos encontramos en el caso de ojos abiertos con una red cerebral con una configuración definida bajo una tarea (aunque sea con carga cognitiva baja), es decir, un meta-estado más dominante frente al resto de meta-estados, donde el coste metabólico es mayor y se producen cambios bruscos entre meta-estados que tendrán como finalidad mantener una organización de red concreta (Núñez et al., 2021); y, en el caso de los ojos cerrados, con estas dos últimas características. Esto concordaría con los últimos análisis sobre la finalidad de los ritmos δ en situaciones de vigilia y baja carga cognitiva. Anteriormente se pensaba que la actividad δ se producía casi exclusivamente

en estados del sueño y que su manifestación evidente en situaciones de vigilia podía suponer algún indicio de patología neurológica (Müller-Putz, 2020; Sanei & Chambers, 2013); sin embargo, investigaciones más recientes apuntan a que podría estar implicada en mecanismos inhibitorios, más concretamente en la inhibición de la actividad de la DMN en situaciones en las que se existe una carga cognitiva, como un cálculo matemático (Dimitriadis et al., 2010). Esta actividad delta se ve modificada en función del nivel de dificultad de la tarea (complejidad), disminuyendo en tareas donde el procesamiento cognitivo requiere de la atención del entorno externo y aumentando cuando se requiere de un procesamiento interno (Dimitriadis et al., 2010). Esto sería el caso de las tareas que conforman el nuevo paradigma de RS estructurado con guiado externo y concuerda con los resultados obtenidos. Esto estaría en contradicción con los resultados obtenidos en los análisis de conectómica, ya que los cambios en la banda δ apuntan a que la red neuronal funcional asociada al paradigma de RS estructurado se desconectase. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los análisis conectómicos pueden asimilarse a un "gran promedio" de los resultados de cronectómica; por tanto, las características conectómicas de la red funcional podrían estar condicionadas en gran medida por las características del metaestado dominante. Por tanto, podría darse la situación de que el meta-estado tuviera valores bajos de GD y s debido a que la configuración no fuera muy densa y, por tanto, su conectividad global no sería muy alta. Además, esto también explicaría el bajo valor de Closeness Centrality, ya que esta configuración del meta-estado dominante implicaría que algunos nodos tuvieran valores altos si bien la mayoría exhibirían valores bajos y, en promedio, su valor disminuye en comparación con el paradigma de RS con MW. Asimismo, los valores de Graph Entropy podrían ser debidos a que los valores de las conexiones "activas" serán muy parecidos al igual que en las conexiones "no activas"; por tanto, la variabilidad en las conexiones sería pequeña, lo cual explicaría la disminución en los valores de entropía. Por último, se han observado una serie de diferencias entre la condición del paradigma de RS basado en Paisajes y el de RS con MW, en los parámetros *ICS_SD* en β 1 en ojos cerrados e *ICS_M* en β 2 con ojos abiertos. El primero, como ya hemos mencionado anteriormente, puede ser debido a cambios bruscos en los meta-estados para intentar mantener una organización de red que realice una tarea, siendo este el único indicio de que, en esta banda, encargada de la toma de decisiones en personas despiertas (Núñez et al., 2021), se puede estar realizando una tarea en el RS estructurado. El segundo es posible que también ocurra por algo similar a lo anterior, ya que la velocidad de cambio es significativamente mayor; sin embargo, Nuñez et al. (2021) apuntan que es probable que ICS_M sea una medida que nos da más información sobre el carácter estático de la red que sobre el carácter dinámico de ésta

5.4 Limitaciones

En este capítulo se discutirán las limitaciones de los resultados obtenidos, las cuales tienen que tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados obtenidos y que acabamos de exponer.

Una de las limitaciones más importantes, como ocurre en una gran cantidad de estudios relacionados con la Ingeniería Biomédica, es el tamaño de la población de estudio. Sólo se cuenta con un total de 30 sujetos (15 hombres y 15 mujeres), por lo que es posible que los resultados obtenidos con este tamaño muestral tengan cierto sesgo y no sean completamente representativos de la población en general. En este sentido, conviene mencionar que bastantes parámetros han obtenidos *p*-valores cercanos al nivel de significación (p < 0.01, prueba del rango con signo de Wilcoxon, corrección de Bonferroni), lo cual indica ciertas tendencias que podrían ser significativas con un mayor número de sujetos de estudio. Esto es debido a que un tamaño reducido de muestras aumenta la β (probabilidad de generar un falso negativo o error de tipo II); si no queremos reducir nuestro umbral de significación (el cual es la probabilidad de generar un falso positivo o error de tipo I), la única forma de reducir β es aumentando el tamaño de nuestra población de estudio.

Para las redes de conectividad funcional hemos utilizados una técnica de localización de fuentes basada en un atlas de 68 ROI. Aunque esto nos permite obtener una resolución espacial mejor que a nivel de electrodo su resolución espacial es baja en comparación con el volumen cerebral completo, por tanto, esto hay que tenerlo en cuenta a la hora de analizar los resultados de los patrones de conectividad globales y la topología de los metaestados.

A la hora de realizar ICA es posible que debido a la subjetividad por parte del investigador a la hora de eliminar ciertas componentes con artefactos se haya introducido un pequeño sesgo en los resultados obtenidos finalmente.

Otra limitación que se encuentra en este TFG es que las redes cerebrales obtenidas dividen la actividad en diferentes ritmos sin tener en cuenta las interacciones entre las diferentes bandas. Por tanto, no se tiene en cuenta el trabajo conjunto de todas ellas que es como se produce el desempeño real del cerebro.

<u>Capítulo 6.</u> Conclusiones y líneas futuras

6.1 Introducción	81
6.2 Cumplimiento de los objetivos del trabajo de fin de grado	81
6.3 Conclusiones	81
6.4 Líneas futuras	82

6.1 Introducción

Por último, en este capítulo se expondrán las conclusiones extraídas a partir de la interpretación de los resultados que se han presentado en el anterior capítulo y también un análisis de las posibles líneas futuras de investigación que nos permitan seguir avanzando en el estudio del tema tratado en este TFG.

6.2 Cumplimiento de los objetivos del trabajo de fin de grado

En el Capítulo 1 de este TFG se presentaron una serie de objetivos específicos que se querían cumplir tras la realización de este trabajo. En este apartado se evalúa el grado de cumplimiento de estos objetivos:

- i. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica y se han leído, libros y Tesis Doctorales para familiarizarse con las características de la señal EEG, con el paradigma en estado de reposo y con los métodos de conectividad funcional estática (conectómica) y dinámica (cronectómica).
- **ii.** Se ha diseñado un experimento con un protocolo de adquisición de EEG conformado por dos partes: uno de fase de RS estructurado con un guiado externo y otra fase de RS con MW.
- **iii.** Se ha creado una base de datos propia que incluye señales EEG, datos sociodemográficos y test cognitivos, basada en el protocolo experimental diseñado.
- iv. Se ha llevado a cabo un preprocesado de las señales EEG registradas para minimizar la presencia de interferencias o artefactos que afectasen al cálculo de las métricas conectómicas y cronectómicas utilizadas en este trabajo y, por lo tanto, que interfirieran en la posible interpretación de los resultados
- v. Se han calculado métricas de conectómica y cronectómica que nos han permitido comparar de manera exhaustiva los dos paradigmas de RS: el basado en MW y el estructurado con guiado externo.
- vi. Se ha realizado un análisis estadístico para evaluar si existían las diferencias estadísticamente significativas entre los dos paradigmas comparados.
- vii. Por último, los resultados obtenidos se han discutido, apoyándose en trabajos previos relacionados con el tema abordado; además, se han identificado las potenciales limitaciones del trabajo y se han planteado posibles líneas futuras de investigación.

6.3 Conclusiones

Los resultados obtenidos en el presente TFG nos permiten concluir que **los patrones** de conectividad estática (conectómica) y dinámica (cronectómica) extraídos de la señal EEG no difieren significativamente entre los paradigmas de estado de reposo, basado en divagación mental o con una estructura guiada externamente.

Los resultados también nos permiten obtener otra serie de conclusiones como son:

- i. La banda δ es la única que presenta patrones de conectividad diferentes de manera consistente entre el paradigma de RS con el MW y el nuevo paradigma RS estructurado con un guiado externo, tanto en el análisis de conectómica como en el de cronectómica. Esto nos permite concluir que la actividad en la banda δ no sólo es exclusiva del sueño, sino que en estado de vigilia tiene cierta importancia en tareas con una carga cognitiva reducida, mediando probablemente en la aparición de mecanismo de inhibición neuronal.
- **ii.** En el resto de bandas, se observan patrones de diferencias aislados entre los dos paradigmas que no son lo suficientemente congruentes para apoyar el hecho de que el paradigma de RS con MW no es consistente.
- iii. De entre todas las tareas que componen el paradigma de RS estructurado con guiado externo, la tarea Paisajes es la única que parece mostrar diferencias en comportamiento en varias bandas frente al paradigma de RS con MW.
- **iv.** Los meta-estados obtenidos en los análisis cronectómicos no muestran diferencias evidentes en las configuraciones de red entre los dos paradigmas, ni entre las condiciones de ojos abiertos y ojos cerrados.
- v. Los cambios que introduce el paradigma de RS estructurado con guiado externo deberían dar lugar a diferencias en el comportamiento de ciertas regiones cerebrales encargadas de la memoria, la toma de decisiones, o el control de las emociones, entre otras; sin embargo, estos cambios no se ven reflejados en las métricas que cuantifican globalmente las redes cerebrales funcionales, tanto de forma estática como dinámica.

6.4 Líneas futuras

En relación a la limitación relacionada con el tamaño muestral limitado de nuestra población de estudio, sería interesante desarrollar futuras investigaciones con un número mayor de sujetos que dotaran a los resultados obtenidos de mayor capacidad de generalización

Aunque se han recogido una serie de variables sociodemográficas, no se han incluido en los modelos estadísticos. Sería interesante confirmar si existe alguna relación entre estas variables y los resultados obtenidos; es decir, p.ej., que el tabaquismo afectase a los resultados de alguna métrica calculada. Además, sería interesante para futuras investigaciones introducir nuevas variables como la fatiga del sujeto, el grado de somnolencia o el estrés a la prueba del sujeto, que son características que es posible que actúen como factores de confusión en los resultados finales.

Con respecto a la conectómica, en próximas investigaciones sería interesante no solo analizar que nodos tienen un mayor número de conexiones significativamente distintas sino cómo y cuáles son esas conexiones, qué función tienen y si estas pertenecen a redes ya descritas con anterioridad, lo que nos daría una nueva visión sobre el funcionamiento de los paradigmas dentro de la estructura cerebral.

Con respecto a los análisis cronectómicos, para futuros estudios sería interesante analizar también otra serie de métricas de cronectómica que han sido propuestas y utilizadas ya con anterioridad y que nos proporcionarían una visión más completa del comportamiento dinámico de las redes cerebrales en los diferentes paradigmas, como son: la modularidad (Núñez *et al.*, 2021), el *Antagonism Ratio* (AR) (Núñez *et al.*, 2022), la Entropía de Transición (Carretero-Calvo *et al.*, 2022), la Singularidad del Meta-estado Dominante (Carretero-Calvo *et al.*, 2022), y métricas basadas en patrones simbólicos (Bautista-Salinero *et al.*, 2021), entre otras.

En cuanto a las fases del experimento, una de las que más diferencias significativas ha conseguido tanto en el análisis de conectómica como de cronectómica es la tarea Paisajes. Aunque la mayoría de estas diferencias se han producido en la banda δ , también se han encontrado algunas diferencias en las bandas $\beta 1$ y $\beta 2$, que están más relacionadas con la toma de decisiones en personas despiertas. Por tanto, sería interesante comprobar que no existiesen diferencias entre las distintas fases del paradigma de RS estructurado (para comprobar que ninguna tarea genera una activación cerebral muy distinta al resto de tareas) y, si las hubiese, poder formular nuevas tareas y comprobar cuáles se asemejan más a las que producen más diferencias con el paradigma de RS con MW, de forma que se pueda construir un paradigma que complemente en mayor medida al de RS con MW.

Como ya mencionamos en las limitaciones al no tener en cuenta la interacción entre bandas de frecuencia no hemos podido trabajar con una representación integrada del desempeño de la función cerebral. Una forma de intentar abordar este aspecto en próximas investigaciones consistiría en realizar un análisis haciendo uso de redes múltiplex que nos permitan observar y cuantificar estas relaciones entre oscilaciones neuronales a diferentes frecuencias.

Por último, se pretende que este nuevo paradigma pueda ser utilizado tanto en investigación como en entornos clínicos, para el diagnóstico o seguimiento de enfermedades que afecten al sistema nervioso central. Por tanto, en próximas investigaciones otro avance a realizar consistiría en comprobar que el nuevo paradigma de RS estructurado nos permite poder diferenciar entre sujetos sanos y enfermos e incluso si nos da información diferente de la enfermedad con respecto a al paradigma de RS convencional.

Bibliografía

- Abiri, R., Borhani, S., Sellers, E. W., Jiang, Y., & Zhao, X. (2019). A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms. *Journal of Neural Engineering*, 16(1). <u>https://doi.org/10.1088/1741-2552/AAF12E</u>
- Alexander Diaz, B., 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. V., Boomsma, D. I., de Geus, E., Mansvelder, H. D., Van Someren, E. J. W., & Linkenkaer-Hansen, K. (2013). The Amsterdam Resting-State Questionnaire reveals multiple phenotypes of resting-state cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(8), 1-15. https://doi.org/10.3389/FNHUM.2013.00446
- Aminoff, E. M., Kveraga, K., & Bar, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(8), 379. <u>https://doi.org/10.1016/J.TICS.2013.06.009</u>
- Barthélemy, M. (2004). Betweenness centrality in large complex networks. *The European Physical Journal B*, *38*(2), 163–168. <u>https://doi.org/10.1140/EPJB/E2004-00111-4</u>
- Bassett, D. S., & Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature Neuroscience*, 20(3), 353–364. <u>https://doi.org/10.1038/NN.4502</u>
- Bautista-Salinero, M., Núñez, P., Goya Esteban, R., Tola-Arribas, M. A., Cano del Pozo, M., & Poza, J. (2021). Estudio de la arquitectura temporal de la actividad neuronal en la demencia por enfermedad de Alzheimer mediante técnicas de conectividad funcional dinámica. XXXIX Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB 2021) 22-25.
- Beauchamp, M. S. (2015). The social mysteries of the superior temporal sulcus. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(9), 489–490. <u>https://doi.org/10.1016/J.TICS.2015.07.002</u>
- 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. <u>https://doi.org/10.1111/J.2517-6161.1995.TB02031.X</u>
- Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*, 93, 260–275. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.05.052</u>
- Bronzino, J. D. (2006). The Biomedical Engineering Handbook, Third Edition 3 Volume Set (Electrical Engineering Handbook).

- Cabral, J., Kringelbach, M. L., & Deco, G. (2014). Exploring the network dynamics underlying brain activity during rest. *Progress in Neurobiology*, *114*, 102–131. <u>https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2013.12.005</u>
- Canto, C. B., Wouterlood, F. G., & Witter, M. P. (2008). What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plasticity*, 2008(special issue), 1-18. <u>https://doi.org/10.1155/2008/381243</u>
- Carretero-Calvo, P., Núñez, P., Rodríguez-González, V., Tola-Arribas, M. A., Cano Del Pozo, M., Gómez, C., & Poza, J. (2022). Estudio de las alteraciones en la arquitectura temporal de la actividad neuronal provocadas por la enfermedad de Alzheimer. *XL Congreso Anual de La Sociedad Española de Ingeniería Biomédica (CASEIB* 2022) 109-112.
- Cohen, M. X. (2017). Where does EEG come from and what does it mean? *Trends in Neurosciences*, 40(4), 208–218. <u>https://doi.org/10.1016/J.TINS.2017.02.004</u>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21. <u>https://doi.org/10.1016/j.jneu-</u> meth.2003.10.009
- 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. *NeuroImage*, 31(3), 968–980. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021</u>

- DiGuiseppi, J., & Tadi, P. (2023). Neuroanatomy, Postcentral Gyrus. *StatPearls Publishing*. <u>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549825/</u>
- Dimitriadis, S. I., Laskaris, N. A., Tsirka, V., Vourkas, M., & Micheloyannis, S. (2010). What does delta band tell us about cognitive processes: a mental calculation study. *Neuroscience Letters*, 483(1), 11–15. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEU-LET.2010.07.034</u>
- Douw, L., Nieboer, D., Stam, C. J., Tewarie, P., & Hillebrand, A. (2018). Consistency of magnetoencephalographic functional connectivity and network reconstruction using a template versus native MRI for co-registration. *Human Brain Mapping*, 39(1), 104–119. <u>https://doi.org/10.1002/HBM.23827</u>
- Douw, L., Schoonheim, M. M., Landi, D., van der Meer, M. L., Geurts, J. J. G., Reijneveld, J. C., Klein, M., & Stam, C. J. (2011). Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study. *Neuroscience*, 175, 169–177. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2010.11.039</u>
- Es, M. W. J. van, Higgins, C., Gohil, C., Quinn, A. J., Vidaurre, D., & Woolrich, M. W. (2023). Large-scale cortical networks are organized in structured cycles. *BioRxiv*, 2023.07.25.550338. <u>https://doi.org/10.1101/2023.07.25.550338</u>

ç

- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D. M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: A role for the rostral anterior cingulate cortex in modulating activity in the amygdala. *Neuron*, 51(6), 871–882. <u>https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.07.029</u>
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1), 253–258. <u>https://doi.org/10.1073/PNAS.0135058100</u>
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Research*, *41*(10–11), 1409–1422. <u>https://doi.org/10.1016/S0042-6989(01)00073-6</u>
- Harris, T., & Hardin, J. W. (2013). Exact Wilcoxon signed-rank and Wilcoxon Mann-Whitney ranksum tests. *The Stata Journal*, *13*(2), 337–343.
- Hasson, U., Nir, Y., Levy, I., Fuhrmann, G., & Malach, R. (2004). Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5664), 1634–1640. <u>https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1089506</u>
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J. H., Glover, G. H., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D. A., Keilholz, S., Kiviniemi, V., Leopold, D. A., de Pasquale, F., Sporns, O., Walter, M., & Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360–378. https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.05.079
- Jensen, O., Kaiser, J., & Lachaux, J. P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends in Neurosciences*, *30*(7), 317–324. https://doi.org/10.1016/J.TINS.2007.05.001
- Klem, G., Lüders, H., Jasper, H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement.* 52, 3-6.
- Koculak, M., & Wierzchoń, M. (2022a). Consciousness science needs some rest: How to use resting-state paradigm to improve theories and measures of consciousness. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 836758. <u>https://doi.org/10.3389/FNINS.2022.836758/BIBTEX</u>
- Koculak, M., & Wierzchoń, M. (2022b). How much consciousness is there in complexity? *Frontiers in Psychology*, 13, 983315. <u>https://doi.org/10.3389/FPSYG.2022.983315/BIBTEX</u>
- Kulkarni, N., & Bairagi, V. (2018). Electroencephalogram and its use in clinical neuroscience. EEG-Based Diagnosis of Alzheimer Disease, Chapter 2, 25–35. <u>https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815392-5.00002-2</u>

- Lew, B. J., Fitzgerald, E. E., Ott, L. R., Penhale, S. H., & Wilson, T. W. (2021). Threeyear reliability of MEG resting-state oscillatory power. *NeuroImage*, 243, 118516. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118516</u>
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The Annalas of Mathematical Stastistics*, 18(1), 50–60. <u>https://doi.org/10.1214/AOMS/1177730491</u>
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., ... Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*, *356*(1412), 1293. https://doi.org/10.1098/RSTB.2001.0915
- 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 (Woodbury, N.Y.)*, 30(12). 1-13. <u>https://doi.org/10.1063/5.0025189</u>
- Michalski, L. J. (2016). Rostral middle frontal gyrus thickness is associated with perceived stress and depressive symptomatology. Arts & Sciences Electronic Theses and Dissertations. Tesis Doctoral. Universidad de Washintong https://doi.org/https://doi.org/10.7936/K7BR8QGX
- Müller-Putz, G. R. (2020). Electroencephalography. *Handbook of Clinical Neurology*, 168, 249–262. <u>https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4</u>
- Núñez, P., Gómez, C., Rodríguez-González, V., Hillebrand, A., Tewarie, P., Gomez-Pilar, J., Molina, V., Hornero, R., & Poza, J. (2022). Schizophrenia induces abnormal frequency-dependent patterns of dynamic brain network reconfiguration during an auditory oddball task. *Journal of Neural Engineering*, 19(1). 1-21. <u>https://doi.org/10.1088/1741-2552/AC514E</u>
- 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. 1-13. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.117898</u>
- Onaral, B., & Cohen, A. (2006). *Medical Devices and Systems. Biomedical Signals:* Origin and Dynamic characteristics; frecuency-Domain Analysis 1-22. <u>https://doi.org/10.1201/9781420003864.sec1</u>
- O'Neill, G. C., Tewarie, P., Vidaurre, D., Liuzzi, L., Woolrich, M. W., & Brookes, M. J. (2018). Dynamics of large-scale electrophysiological networks: A technical review. *NeuroImage*, *180*(Pt B), 559–576. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEURO-IMAGE.2017.10.003</u>
- Pascual-Marqui, R. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. 24 suppl D.* 5-12
- Poza, J. (2008). Análisis Tiempo-Frecuencia de la Actividad Magnetoencefalográfica Espontánea en la Enfermedad de Alzheimer. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid
- Rack-Gomer, A. L., & Liu, T. T. (2012). Caffeine Increases the Temporal Variability of Resting-State BOLD Connectivity in the Motor Cortex. *Neuroimage*, 59(3), 2994. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.10.001</u>
- Rami, L., Valls-Pedret, C., Bartrés-Faz, D., Caprile, C., Solé-Padullés, C., Castellví, M., Olives, J., Bosch, B., & Molinuevo, J. L. (2011). Cognitive reserve questionnaire. Scores obtained in a healthy elderly population and in one with Alzheimer's disease. *Revista de Neurologia*, 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. *Anurio. Sistsema. Sanitario. Navarra*, 32, 69–82.
- Revilla-Vallejo, M., Poza, J., Gomez-Pilar, J., Hornero, R., Tola-Arribas, M. Á., Cano, M., & Gómez, C. (2021). Exploring the alterations in the distribution of neural network weights in dementia due to Alzheimer's Disease. *Entropy (Basel, Switzerland)*, 23(5). 1-16. <u>https://doi.org/10.3390/E23050500</u>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.10.003</u>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2011). Weight-conserving characterization of complex functional brain networks. *NeuroImage*, *56*(4), 2068–2079. <u>https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.069</u>
- Ruiz Gómez, S. J. (2022). Characterization of the spontaneous EEG activity in the Alzheimer's disease continuum: from local activation to network organization. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid
- Ruiz-Gómez, S. J., Hornero, R., Poza, J., Santamaría-Vázquez, E., Rodríguez-González, V., Maturana-Candelas, A., & Gómez, C. (2021). A new method to build multiplex networks using canonical correlation analysis for the characterization of the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Neural Engineering*, 18(2). 1-11. <u>https://doi.org/10.1088/1741-2552/ABD82C</u>
- Sabidussi, G. (1966). The centrality index of a graph. *Psychometrika*, *31*(4), 581–603. https://doi.org/10.1007/BF02289527/METRICS
- Sanei, S., & Chambers, J. A. (2013). EEG Signal Processing. *EEG Signal Processing*. https://doi.org/10.1002/9780470511923

- Schumacher, J., Peraza, L. R., Firbank, M., Thomas, A. J., Kaiser, M., Gallagher, P., O'Brien, J. T., Blamire, A. M., & Taylor, J.-P. (2019). Dynamic functional connectivity changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neuro-Image: Clinical*, 22, 101812. <u>https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101812</u>
- Siuly, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2016). EEG Signal Analysis and Classification. Springer https://doi.org/10.1007/978-3-319-47653-7
- Smallwood, J., & Schooler, J. W. (2015). The science of mind wandering: Empirically navigating the stream of consciousness. *Annual Review of Psychology*, 66, 487– 518. <u>https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PSYCH-010814-015331</u>
- Song, J., Davey, C., Poulsen, C., Luu, P., Turovets, S., Anderson, E., Li, K., & Tucker, D. (2015). EEG source localization: Sensor density and head surface coverage. *Journal of Neuroscience Methods*, 256, 9–21. https://doi.org/10.1016/J.JNEU-METH.2015.08.015
- Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical neurophysiology : official journal of the international federation* of clinical neurophysiology, 123(6), 1067–1087. https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2012.01.011
- Suzuki, S., Kawada, T., Ogawa, M., & Aoki, S. (1991). Sleep deepening effect of steady pink noise. *Journal of Sound and Vibration*, *151*(3), 407–414. https://doi.org/10.1016/0022-460X(91)90537-T
- Tatum, W. O. (2021). Handbook of EEG interpretation, third edition. *Handbook of EEG Interpretation, Third Edition.*
- Tewarie, P., Liuzzi, L., O'Neill, G. C., Quinn, A. J., Griffa, A., Woolrich, M. W., Stam, C. J., Hillebrand, A., & Brookes, M. J. (2019). Tracking dynamic brain networks using high temporal resolution MEG measures of functional connectivity. *Neuro-Image*, 200, 38–50. <u>https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.006</u>
- Vidaurre, D., Quinn, A. J., Baker, A. P., Dupret, D., Tejero-Cantero, A., & Woolrich, M. W. (2016). Spectrally resolved fast transient brain states in electrophysiological data. *NeuroImage*, *126*, 81–95. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEURO-IMAGE.2015.11.047</u>
- Weible, A. P. (2013). Remembering to attend: The anterior cingulate cortex and remote memory. *Behavioural Brain Research*, 245, 63–75. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.02.010
- Weiner, K. S., & Zilles, K. (2016). The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, 83, 48–62. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEURO-PSYCHOLOGIA.2015.06.033</u>
- 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. <u>https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118823</u>

Zhou, Q., Zhang, L., Feng, J., & Lo, C.-Y. Z. (2019). Tracking the main states of dynamic functional connectivity in resting state. *Frontiers in Neuroscience*, *13*. 1-12 <u>https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00685</u>